



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL CONSUMO DE ALCOHOL”

Tesina que presenta:

LIZBETH GUADALUPE VILLALON MAGALLAN

Para obtener el grado de:

QUÍMICA FARMACOBIOLOGÍA

Directores de la tesina:

D.C. Daniel Godínez Hernández

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas

D.C. Marcia Yvette Gauthereau Torres

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”

Morelia, Mich.

Mayo 2021

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la serie de hechos que inevitablemente me condujeron a esta posición, no lo hubiera imaginado. Mis padres, Fidel y María me enseñaron la bondad de la tierra labrada, quienes cuando no tenían nada me lo dieron todo, pero, sobre todas las cosas, han sido un ejemplo a seguir para todos los que han tenido la fortuna de conocerles; por su amor, mi eterna gratitud.

A mis asesores, Dr. Daniel y Dr. Marcia, a quienes admiro y aprecio, su dedicación e interés genuino en los que hemos llegado a tocar sus puertas son loables, ustedes de la mano de la literatura han sido mi guía, sin su apoyo este trabajo no habría sido posible. Apremiar la virtud de las aportaciones en la ciencia desde la creatividad de su escritura y sofisticado discurso ha sido un honor.

Me conmueve saber de personas que se han mantenido confiados y orgullosos para conmigo, y que en las distintas etapas de mi vida he llegado a amar, han sido la luz de sutil abrazo, en especial el hombre que ha llenado de poemas mi vida.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE GENERAL	iii
ÍNDICE DE FIGURAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. MARCO TEÓRICO	6
1. LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR	6
2. FARMACOCINÉTICA DEL ALCOHOL	7
3. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL CONSUMO DE ALCOHOL	8
3.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	8
3.2 ATROSCLOSIS	9
3.2.1 ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA	11
3.2.1.1 EFECTOS AGUDOS DEL ALCOHOL EN EL MIOCARDIO	12
3.2.2 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	13
3.2.3 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	14
3.3 CARDIOMIOPATÍAS	16
3.3.1 CARDIOMIOPATÍA DILATADA	17
3.3.2 CARDIOMIOPATÍA ALCOHÓLICA	18
3.4 FALLA CARDÍACA	19
3.5 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	22
4. MECANISMOS DE LA FUNCIÓN VASCULAR AFECTADOS POR EL CONSUMO DE ETANOL	23
4.1 LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD	23
4.2 LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD	24
4.3 PLAQUETAS	25
4.4 ADINOPECTINA	26
4.5 PAPEL DEL ENDOTELIO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	27
4.5.1 EFECTOS DEL ETANOL EN LA PRESIÓN SANGUÍNEA MODULADOS POR EL ENDOTELIO	33
4.6 ESTRÉS OXIDATIVO	34

4.6.1 ESTRÉS OXIDATIVO EN EL MIOCARDIO _____	35
4.7 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA HIPERTENSIÓN _____	37
4.7.1 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA CARDIOMIOPATÍA ALCOHÓLICA ____	39
4.7.2 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ____	40
4.8 CANALES DE CALCIO _____	42
4.9 CANALES DE SODIO _____	45
4.10 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL _____	47
4.11 SISTEMA ADRENÉRGICO _____	48
III. JUSTIFICACIÓN _____	53
IV. OBJETIVOS _____	54
V. RESULTADOS _____	55
VI. DISCUSIÓN _____	67
VII. CONCLUSIÓN _____	72
VIII. REFERENCIAS _____	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Las isoformas de la sintasa de óxido nítrico (NOS) _____	28
Figura 2. El endotelio vascular y la síntesis de óxido nítrico (NO) _____	29
Figura 3. Vasodilatación del músculo liso inducida por el NO a través del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) _____	30
Figura 4. Sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) _____	37
Figura 5. Funciones de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L (LTCC) de las isoformas Cav1.2 y Cav1.3 expresadas en el sistema cardiovascular _____	44
Figura 6. Incidencia de hipertensión en hombres y mujeres _____	55
Figura 7. Efectos del consumo crónico de etanol en la presión arterial sistólica, administracion de apocinina _____	58
Figura 8. Efectos del etanol en la hipertensión e incremento en la reactividad de los anillos de aorta a fenilefrina, administración de nebivolol _____	59
Figura 9. Efectos del nebivolol en los niveles inducidos por alcohol en catecolaminas circulantes _____	60
Figura 10. Efectos del nebivolol y etanol en los niveles de NO _____	60
Figura 11. Efecto del consumo de alcohol en la presión arterial sistólica, administracion de losartán _____	61
Figura 12. Efectos del consumo crónico de etanol en los componentes del RAAS _____	61

Figura 13. Tasas de incidencia de enfermedad arterial coronaria _____	63
Figura 14. Riesgo relativo para enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular _____	64
Figura 15. Esquema fisiopatológico en el desarrollo de cardiomiopatía alcohólica _____	65
Figura 16. Efectos protectores y perjudiciales en la función vascular inducidos por el consumo de dosis bajas y altas de alcohol _____	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ACH	Acetilcolina
ADH	Alcohol deshidrogenasa
AGT	Angiotensinógeno
ALDH	Aldehído deshidrogenasa
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
ATC	Ciclo del ácido tricarboxílico
ATP	Adenosín trifosfato
Ca ²⁺	Ion calcio
DAMP	Patrones moleculares asociados al daño
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
EDH	Hiperpolarización derivada del endotelio
EETs	Ácidos epoxieicosatrienoicos
eNOS	Sintasa de óxido nítrico endotelial
FAD	Flavín adenina dinucleótido
FAEEs	Ácidos grasos etil ésteres
FMN	Flavín mononucleótido
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GGT	Gama glutamil transferasa
GTP	Guanosín trifosfato
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
H4B	Tetrahidrobiopterina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
iEDHF	Factor hiperpolarizante dependiente del endotelio inducible
iNOS	Sintasa de óxido nítrico inducible
IP3	Inositol trisfosfato
K ⁺	Ion potasio
LDL	Lipoproteínas de baja densidad

LTCC	Canales de calcio dependientes de voltaje tipo L
MAPK	Proteínas cinasas activadoras de mitógenos
MEOS	Sistema oxidante microsomal de etanol
Mg ²⁺	Ion magnesio
Na ⁺	Ion sodio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-κB	Factor de transcripción nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
nNOS	Sintasa de óxido nítrico neuronal
O ₂ ⁻	Anión superóxido
PAR	Actividad plasmática de renina
RNA _m	Ácido ribonucleico mensajero
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RAAS	Sistema renina angiotensina aldosterona
SERCA	Retículo endoplásmico sarcoplásmico
TCFA	Fibroateroma de capa fina
TNF-α	Factor de necrosis tumoral

RESUMEN

El consumo de alcohol es asociado con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y un condicionante en su instauración y progresión a formas más graves de la enfermedad. La hipertensión arterial en su génesis multifactorial es en sí misma un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cuya incidencia es un fenómeno en crecimiento. La relación entre el consumo de alcohol (etanol) y el desarrollo de hipertensión arterial permanece como definida, sin ser completamente entendida. El alcohol posee múltiples blancos farmacológicos y sus efectos duales son en sí mismos complejos. Los patrones de consumo son heterogéneos entre cada individuo, mostrándose una única similitud, la tendencia al aumento, posicionándose el alcohol como la droga de abuso legal más consumida en el mundo. El presente trabajo analizó los efectos inducidos por el alcohol, un depresor del sistema nervioso central, sobre la función vascular, proponiéndose un papel modulador central del endotelio para el mantenimiento de la presión sanguínea. Los efectos mostrados *in vivo* en la vasculatura de ratas por el consumo de alcohol son dependientes de la dosis, la exposición aguda directa de la vasculatura a etanol provoca vasoconstricción y un aumento momentáneo en la presión sanguínea, mientras que una exposición crónica baja a moderada de etanol se asocia a un aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), un aumento de adinopectina y un fenómeno llamado isquemia preconditionante, éste provee un efecto protector en futuros eventos de isquemia. Sin embargo, el consumo prolongado de alcohol en altas dosis altera la función de contracción-relajación en los cardiomiocitos, describiéndose como efectos previos (o como consecuencia de) la disfunción del endotelio, disfunción mitocondrial, sobreactivación del sistema renina-angiotensina (RAAS, por sus siglas en inglés) y la estimulación del sistema nervioso simpático. El alcohol tiene como efecto último un aumento en el gasto cardíaco, cambios estructurales y funcionales que en el organismo causan desarrollo de hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad renal crónica.

Palabras clave: alcohol, endotelio, presión sanguínea, función vascular, lipoproteínas.

ABSTRACT

Alcohol consumption is associated with a high risk of developing cardiovascular diseases conditioning the instauration and progression of more severe forms of the disease. High blood pressure has a multifactorial genesis and it is a risk factor in the development of cardiovascular diseases, which incidence is a growing phenomenon. The relationship between alcohol (ethanol) consumption and high blood pressure development remains without being fully understood. Alcohol has multiple pharmacological targets, and its dual effects are complex. Alcohol consumption patterns are heterogeneous among each individual, showing only one similarity, the increasing trend, being alcohol the most commonly abused legal drug in the world. The present work analyzed the effects induced by alcohol, a central nervous system depressant, on vascular function, proposing a central modulator role of the endothelium in the maintenance of blood pressure. The effects shown in vivo in the vasculature by alcohol consumption are dose-dependent, the direct acute exposition to ethanol cause vasoconstriction and a transient increase in blood pressure, while low to moderate consumption is associated with an increase in high-density lipoprotein levels (HDL), an increase in adiponectin, and a phenomenon related to preconditioning ischemia that provides a protector effect in future ischemic events. However, prolonged high-dose consumption alters contraction-relaxation function in cardiomyocytes, being described previous effects like endothelium and mitochondrial dysfunction, over-activated renin-angiotensin system (RAAS), and sympathetic nervous system stimulation. In addition, alcohol increases cardiac output, and produces structural and functional changes in the organism that cause the development of high blood pressure, atherosclerosis, cardiomyopathy, heart failure, arrhythmias, and chronic kidney disease.

I. INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular es el sistema de órganos que transporta sangre a través de los vasos hacia y desde todas las partes del cuerpo, transportando nutrientes y oxígeno a los tejidos y eliminando dióxido de carbono y otros desechos. Está formado por dos circuitos: el pulmonar y el sistémico, y es un sistema tubular cerrado en el que la sangre es propulsada por el músculo cardíaco. El sistema cardiovascular está formado por el corazón, las arterias, las arteriolas, los capilares y las vénulas. Al conjunto de trastornos que afectan estos componentes se le conoce como enfermedades cardiovasculares^{1,2}.

La composición y función de los vasos sanguíneos se diversifica en el cuerpo, manteniendo una dependencia crítica con la función cardíaca. De manera general, la pared arterial consta de tres capas: la capa interna llamada íntima, la capa intermedia llamada media y la capa externa conocida como adventicia. La íntima es una capa de células endoteliales y de tejido conectivo que cubre la superficie luminal de las arterias. La media consiste de tejido conectivo (compuesto de colágeno, elastina y otras fibras elásticas) y células de músculo liso. La adventicia está formada por tejido fibroso, que es principalmente elastina, fibras de colágeno y fibroblastos³.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el American College of Cardiology (ACC) y la European Society of Cardiology (ESC), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunciones en todo el mundo; aunado a ello, los países con ingresos bajos a moderados son especialmente afectados⁴. Las enfermedades cardiovasculares representan un problema de salud pública a pesar de que la mayoría de los factores de riesgo para padecerlas son considerados modificables, pero el posicionamiento de un estilo de vida sedentario, una mala nutrición causada por una dieta alta en contenido calórico y el abuso de múltiples drogas colocan a las enfermedades cardiovasculares como un problema de salud creciente.

El alcohol es la droga de abuso legal más consumida en el mundo y el abuso de esta droga, en una relación dosis dependiente, es considerado un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁵⁻⁷. En México, la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT, 2017) reportó un alto consumo de alcohol, con un patrón particular de consumo excesivo, tanto en la población mayor de edad, como en

adolescentes, especialmente en mujeres, donde se han llegado a presentar prevalencias de consumo equiparables a las de los hombres.

Los patrones de consumo de alcohol muestran diferencias entre cada individuo, pero en todos los casos la tendencia de consumo de esta droga va en aumento. No obstante, es interesante hacer una revisión acerca de cuál es el efecto del consumo agudo y crónico de etanol en la función cardiovascular y cómo en periodos relativamente cortos el consumo de altas dosis de alcohol propicia eventos de infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca y la muerte⁸.

En los artículos de investigación, la relación entre el consumo de etanol y el desarrollo de hipertensión arterial es más clara en cuanto a la incidencia de hipertensión en individuos con patrones de consumo de altas dosis alcohol que desarrollan el padecimiento, que en lo que concierne a los mecanismos afectados en el mantenimiento de la función cardiovascular como consecuencia del consumo de alcohol. En modelos animales, usualmente ratas, los gramos de etanol administrados son controlados entre cada exposición, mientras que en humanos los tragos son referidos como gramos (en una bebida alcohólica) consumidos de etanol por unidad por día; el trago estándar está constituido por 12-15 g de etanol, y la medición del consumo de alcohol se hace a través de un reporte voluntario.

El presente trabajo es una revisión sistemática a la luz de la literatura de los efectos causados por el alcohol sobre la función vascular, haciendo especial énfasis en la modulación del endotelio en el mantenimiento y perturbación de la función vascular. El alcohol actúa sobre múltiples blancos farmacológicos, por lo que el estudio de sus efectos requiere delimitar la respuesta de interés^{9,10}. El alcohol actúa como un antagonista de los receptores a N-metil-D aspartato (NMDA), potencia receptores a ácido γ -aminobutírico (GABA_A), a glicina y a serotonina (5-HT₃) e inhibe reversiblemente la activación de los canales de sodio (Na⁺) y calcio (Ca²⁺) dependientes de voltaje¹¹.

Existen investigaciones controversiales sobre los efectos del alcohol como un factor cardioprotector y un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los autores sugieren que el consumo moderado de alcohol previene la aterosclerosis y disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y fenómenos de

trombosis^{12,13}. Los efectos benéficos cardiovasculares de dosis moderadas de alcohol parecen estar dados por la proporción de lipoproteínas, una modificación de los factores hemostáticos, un aumento en el flujo sanguíneo y la sensibilidad a la insulina, la liberación de factores vasculares, endoteliales y la reducción en la presión sanguínea¹⁴. En este sentido, Liu Weimin *et al.* (2011) demostraron que la exposición aguda a dosis bajas de etanol en ratas induce una reducción de la placa aterosclerótica, mientras que la exposición crónica a etanol mostró un incremento en el volumen de la placa aterosclerótica, destacando la importancia de la dosis y los patrones de consumo¹⁵. Por otro lado, los resultados de investigaciones donde se miden los niveles de gamma-glutamyl transferasa (GGT), un indicador del consumo de alcohol en estudios experimentales y estudios de placas ateroscleróticas humanas, han revelado la presencia de GGT catalíticamente activa en las placas ateroscleróticas, revelándose además una relación entre los niveles de GGT y la inestabilidad de la placa aterosclerótica, considerándose los niveles elevados de GGT un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁶. Los hallazgos anteriores sugieren que el consumo de etanol a dosis bajas induce una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca e infarto al miocardio. Sin embargo, el consumo de altas dosis de alcohol, especialmente en periodos prolongados, induce un desequilibrio de los efectos que se traducen en disfunciones de los mecanismos de mantenimiento de la función vascular, lo que tiene como resultado final el desarrollo de arritmias, hipertensión, cardiomiopatía, accidentes cerebrovasculares y la muerte.

II. MARCO TEÓRICO

1. LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

El corazón es el órgano responsable de la irrigación sanguínea, su principal función es bombear la sangre a todo el cuerpo durante todo el ciclo de vida del organismo, aunque el corazón requiere de la cooperación coordinada de sofisticados mecanismos de mantenimiento para poder cumplir con sus funciones en el tejido cardíaco, no es la sangre dentro de las cámaras del corazón la que contribuye significativamente a la viabilidad, mantenimiento y/o función del tejido cardíaco¹⁷. Por el contrario, para asegurar el funcionamiento normal y la viabilidad del corazón, es la circulación separada y especializada, la circulación coronaria¹⁸, la que proporciona al miocardio oxígeno y sustratos, permitiendo la irrigación continua de cada célula. La resistencia vascular coronaria se regula continuamente para suministrar cantidades suficientes de oxígeno para satisfacer cualquier cambio en la demanda del tejido miocárdico circundante¹⁹. Las características específicas de esta combinación de metabolismo-perfusión son únicas en la circulación coronaria debido al bombeo continuo y la alta carga de trabajo del corazón.

La contracción del corazón se inicia por el potencial de acción que se propaga desde las células del nódulo sinoauricular. La despolarización de la membrana abre los LTCC en la membrana citoplásmica. La entrada inicial de Ca^{2+} estimula aún más la salida de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico a través de los canales del receptor de rianodina tipo 2. El Ca^{2+} se une a la troponina C del complejo de troponina, compuesto de tres subunidades: troponina C, I y T. La troponina se une a la tropomiosina, que se encuentra a lo largo del filamento de actina, y regula su posición en función de la concentración de Ca^{2+} . La tropomiosina bloquea los sitios de unión de la miosina en la actina a una concentración baja de Ca^{2+} . Cuando aumenta el Ca^{2+} , la tropomiosina libera los sitios y promueve la interacción de la miosina con la actina. La captación de Ca^{2+} del citoplasma por el retículo sarcoplásmico / endoplásmico por la Ca^{2+} -ATPasa y el adecuado funcionamiento del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ estimulan la relajación^{20,21}. Se ha documentado ampliamente que la sensibilidad del miofilamento a Ca^{2+} se regula mediante la fosforilación de la troponina I en los residuos de Ser 23 y 24. La fosforilación de otras proteínas, como la proteína de unión a miosina C y

la cadena ligera reguladora de miosina, también pueden modular la sensibilidad al Ca^{2+} , pero en menor grado²².

2. FARMACOCINÉTICA DEL ALCOHOL

El alcohol ingerido oralmente es absorbido por el tracto gastrointestinal completo, desde la cavidad oral hasta el recto, un 20% es absorbido por el estómago y hasta un 80% por el intestino delgado²³. El alcohol absorbido por el cuerpo se difunde sistémicamente, y de éste, un 90 % es metabolizado por el hígado, el resto es excretado fuera del cuerpo a través de la expiración, orina y sudor²⁴. El metabolismo del alcohol tiene lugar en tres etapas: (1) Biotransformación del alcohol (etanol) en acetaldehído mediante la alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema oxidante microsomal de etanol (MEOS) mediado por el citocromo P4502E1 y el sistema catalasa. (2) Biotransformación del acetaldehído en ácido acético por la aldehído deshidrogenasa (ALDH). (3) Biotransformación del ácido acético en agua y dióxido de carbono por la vía del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC)²⁵.

El etanol absorbido es metabolizado inmediatamente, y si la cantidad ingerida excede la capacidad de metabolismo, la concentración de alcohol en la circulación sanguínea se incrementa, llevando al individuo al estado de embriaguez²⁶. Una ingesta elevada puede desencadenar una intoxicación aguda, llevando a una depresión de los sistemas respiratorio y circulatorio. A este respecto, una intoxicación ligera refiere a una concentración de alcohol en la circulación sanguínea de 0.05-0.1 %, mientras que una dosis fatal se establece en más de 0.4 %²⁷. Aunque el proverbio declare “*el alcohol es la mejor medicina*”, las investigaciones en la literatura difieren, proponiendo un patrón en forma de J, ejemplificando la disminución del riesgo para unos pocos bebedores sobre los no bebedores^{28,29}, y en efecto, el riesgo se incrementa claramente para la mayoría de los bebedores de alcohol al exceder la ingesta de los volúmenes de etanol metabolizables por el cuerpo en un periodo corto de tiempo, por lo que el abuso de la ingesta de alcohol es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad arterial coronaria³⁰.

3. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL CONSUMO DE ALCOHOL

3.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión es una condición crónica que contribuye al desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares: aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y deterioro de la función renal^{31,32}. De acuerdo con la OMS, los niveles elevados en la presión sanguínea causan 7.6 millones de muertes prematuras cada año (13.5% del total global) y contribuyen a la morbilidad y mortalidad más que cualquier otro factor de riesgo³³. El entendimiento de la fisiopatología de la hipertensión es complejo, el reconocimiento de una presión sanguínea elevada como un factor de riesgo cardiovascular, las contribuciones del sistema nervioso simpático, el RAAS y el sistema inmunológico precisan de investigaciones que den luz a su entendimiento^{34,35}.

Se considera hipertensión cuando la presión arterial diastólica es superior a 90 mmHg y la sistólica mayor a 140 mmHg. La hipertensión arterial presenta una etiología multifactorial, la asociación entre el consumo de alcohol y la hipertensión arterial fue referida por Klatsky desde 1970³⁶. Mundialmente ha sido aceptado que un consumo menor a 10 g/día de etanol incide en una reducción temporal de la presión sanguínea y produce una acción vasodilatadora por la presencia de acetaldehído horas posteriores al consumo de alcohol³⁷. Sin embargo, cuando se supera este volumen de ingesta de etanol, se incrementa la presión sanguínea y, por lo tanto, el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, es decir, la ingesta de etanol superior a los volúmenes tolerables para cada organismo, causa una elevación crónica de la presión sanguínea y sus efectos resultan en hipertensión arterial^{38,39}. Estudios epidemiológicos, preclínicos y clínicos han evidenciado la relación entre altos niveles de consumo de alcohol y la progresión de hipertensión. Sin embargo, el mecanismo a través del cual el alcohol incrementa la presión sanguínea continúa describiéndose como “conocido”, sin ser completamente entendido^{40,41}.

La hipertensión arterial en una fase inicial aumenta el gasto cardíaco, lo que a su vez induce cambios funcionales y estructurales en las arterias de resistencia responsables del

establecimiento del proceso hipertensivo, estos cambios condicionan a la hipertensión como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En pacientes con hipertensión, la hiperactividad del sistema nervioso autónomo puede contribuir al desarrollo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, aumentar el riesgo de enfermedad arterial coronaria⁴².

En adultos saludables que consumen cantidades de etanol bajas a moderadas todos los días, no se aprecia un impacto sustancial en la hemodinámica de la presión arterial. Sin embargo, repetidas investigaciones muestran que más de 5 tragos estándar en un mismo evento se asocian con el incremento transitorio en la presión sanguínea en un rango de 4 a 7 mmHg en la presión sanguínea sistólica y de 4 a 6 mmHg en la presión sanguínea diastólica^{43,44}.

Otro de los efectos cardiovasculares asociados a la ingesta de etanol es el efecto vasoconstrictor, el cual se ha atribuido a diferentes factores, por ejemplo: una liberación incrementada de epinefrina atribuida a la actividad del sistema nervioso simpático, una elevada concentración de cortisol y catecolaminas con efectos en el sistema endócrino, activación del RAAS, pérdida de electrolitos, como el Ca^{2+} o magnesio (Mg^{2+}) en el riñón, reactividad vascular incrementada causada por un incremento en los niveles de Ca^{2+} intracelular, estimulación del endotelio para la liberación de sustancias vasoconstrictoras y pérdida de relajación debida a la inflamación y lesión oxidativa del endotelio por angiotensina II (ANG II), llevando a la inhibición de la producción de NO dependiente del endotelio^{45,46}.

3.2 ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un término genérico que se refiere al engrosamiento y el endurecimiento de las arterias, que afecta a arterias de mediano y gran calibre. La hipertensión es uno de los factores asociados al desarrollo de la aterosclerosis⁴⁷. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares, caracterizada por el engrosamiento de la capa íntima y media del cardiomiocito con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma, compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias⁴⁸. La

aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis⁴⁹. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a las arterias de diferentes localizaciones simultáneamente, pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias coronarias, el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales)⁵⁰. Por lo tanto, la presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otros lechos vasculares⁵¹.

La aterosclerosis es un proceso dinámico fuertemente asociado con la inflamación, involucra disfunción endotelial, proliferación y apoptosis de macrófagos y células del músculo liso vascular, calcificación de la íntima y osteogénesis relacionada a la retención y deposición de lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁵². En la patogenia de la aterosclerosis, los aumentos de LDL plasmática conducen a un aumento proporcional en la entrada de partículas LDL cargadas de colesterol en la pared arterial a través de una monocapa endotelial "comprometida / disfuncional", donde la LDL se acumula. Una vez allí, la LDL puede oxidarse mediante la producción de radicales libres del endotelio adyacente, las células del músculo liso o los macrófagos aislados⁵³. Han sido documentadas mediante imagenología e histología *post mortem* las características típicas de las placas coronarias que pueden progresar a la rotura. Estas características incluyen: (1) gran infiltración de macrófagos y, en menor medida, de linfocitos T, un fibroateroma de capa fina (TCFA), (2) microcalcificaciones, remodelación compensadora o externa de la arteria coronaria y (3) remodelación negativa (acortamiento arterial) que se asocia con un mayor grado de estenosis coronaria, angiogénesis de placa y hemorragia intraplaca^{54,55}.

La inflamación tiene un papel central en la aterogénesis, desde la formación de la placa de ateroma hasta la rotura. La lesión más temprana es el aumento de la permeabilidad endotelial a las partículas de colesterol LDL, que se produce en condiciones de inflamación. Las lipoproteínas retenidas por el endotelio promueven la inflamación local, esta ejerce varios efectos patológicos: promueve la migración de macrófagos que catabolizan la lipoproteína (células espumosas), que finalmente experimentan apoptosis, forman el núcleo necrótico rico en lípidos y estimulan la proliferación y migración de células vasculares lisas hacia la íntima, lo que conduce a la formación de fibroateroma^{56,57}.

El fibroateroma es una placa estable que consta de un núcleo necrótico cubierto por una capa fibrosa gruesa, desarrollada en respuesta al daño endotelial. Si la inflamación persiste, el efecto catabólico de los macrófagos, a través de la liberación de metaloproteinasas que degradan la matriz, da como resultado la disolución del colágeno y el adelgazamiento de la capa fibrosa, produciendo un TCFA provisto de un gran núcleo necrótico rico en lípidos (> 40 % del volumen de placa), separado de la luz coronaria por una fina capa fibrosa de al menos 65 micrones de espesor. Estos cambios patológicos hacen que la placa sea inestable⁵⁸.

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis dependen del lecho vascular afectado. Clínicamente se manifiesta como enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica.

Efectos cardioprotectores en la incidencia de aterosclerosis, infarto al miocardio y enfermedad coronaria del corazón han sido atribuidos al consumo de 5-30 g/día de etanol. En la enfermedad arterial coronaria, el consumo de alcohol puede modular los mecanismos de isquemia-reperusión en la manera en que el flujo sanguíneo es restablecido a los tejidos posterior a una privación de oxígeno. Los mecanismos involucrados son la vasorrelajación por el incremento en la concentración de sustancias vasorrelajantes, como NO, aumento de adinopectina, apolipoproteína A, inhibición de la gluconeogénesis y alteraciones favorables por el sistema inflamatorio y el sistema de coagulación/fibrinólisis; y reducción de la concentración de fibrinógeno, impactando en una disminución de la agregación plaquetaria. Sin embargo, largos periodos de consumo especialmente en cantidades elevadas, provocan un efecto perjudicial, evidenciado por un incremento en la presión sanguínea y formación de trombos como consecuencia de una acentuada agregación plaquetaria⁵⁹.

3.2.1 ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La aterosclerosis es la causa principal de la enfermedad arterial coronaria. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes se desarrollan y progresan durante décadas antes de que la enfermedad se vuelva clínicamente evidente; la mayoría de los eventos coronarios agudos ocurren por la rotura o erosión de la placa aterosclerótica, que causa trombosis arterial⁶⁰.

La enfermedad arterial coronaria es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad cardiovascular en el mundo, causante de más de 7 millones de muertes anuales⁶¹. La enfermedad arterial coronaria estable se caracteriza por episodios de dolor torácico central transitorio (angina de pecho), a menudo desencadenado por el ejercicio y emociones causadas por estrés, como consecuencia de un desajuste reversible entre la demanda y el suministro de oxígeno del miocardio, que da como resultado isquemia miocárdica o hipoxia^{62,63}.

Los mecanismos subyacentes a la enfermedad arterial coronaria pueden incluir aterogénesis y formación de placa en las arterias epicárdicas, espasmos arteriales y disfunción microvascular o ventricular izquierda debido a necrosis miocárdica aguda previa. No presenta erosión ni rotura del revestimiento endotelial. El vasoespismo se debe principalmente a diversos estímulos vasoconstrictores que actúan sobre las células del músculo liso vascular hiperreactivo, anomalías en los canales de potasio (K^+) sensibles al trifosfato de adenosina (ATP) y/o en el transporte en contracorriente de Na^+ y H^+ en la membrana⁶⁴.

La presencia incrementada de Ca^{2+} en las arterias coronarias es característico de la aterosclerosis y juega un papel importante en la progresión, estabilización y desestabilización de las placas coronarias. Los niveles elevados de Ca^{2+} también son un fuerte indicativo de otras alteraciones cardiovasculares. La cantidad de Ca^{2+} de la arteria coronaria se asocia con la carga general de aterosclerosis coronaria, como la placa calcificada y la no calcificada⁶⁵.

3.2.1.1 EFECTOS AGUDOS DEL ALCOHOL EN EL MIOCARDIO.

Los efectos agudos del alcohol en el miocardio incluyen un debilitamiento en la capacidad del corazón para contraerse, descrito como un efecto inotrópico negativo. Este efecto puede causar arritmias, es decir, un ritmo cardíaco irregular, usualmente acelerado, causado por una contracción caótica del corazón en el que las cámaras superiores atriales impiden la correcta coordinación con los ventrículos. A este cuadro clínico también se le conoce como fibrilación auricular, que es una de las arritmias principales fuertemente asociada con eventos cardiovasculares futuros⁶⁶. Los niveles de alcohol elevados en un

periodo agudo deprimen la función miocárdica sistólica en humanos y se ha propuesto que disminuyen la fracción de eyección en un 4%, lo que implica una disminución en la presión máxima inducida por el ventrículo. El decremento en la contractilidad es compensada por el correspondiente decremento en la poscarga, donde la resistencia del sistema vascular y la presión máxima aórtica mantienen el rendimiento cardiaco⁶⁷.

3.2.2 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

De acuerdo con la OMS, la enfermedad arterial periférica es una enfermedad cardiovascular aterosclerótica que afecta a una amplio porcentaje de la población mundial, mostrando una estrecha relación con comorbilidades como la diabetes tipo II⁶⁸. La enfermedad arterial periférica es la afectación oclusiva de las arterias de las extremidades inferiores principalmente, aunque otros lechos vasculares como las arterias carótidas, vertebrales, mesentéricas o renales también son consideradas en la enfermedad arterial periférica. En el 90 % de los casos, la enfermedad arterial periférica es secundaria a la aterosclerosis, pero puede ser producida por otros procesos que provoquen estenosis arterial (inflamatorios, autoinmunes, aneurismas, etc.). La afectación aterosclerótica es multifocal, por lo que los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan un riesgo cardiovascular tan elevado como aquellos que han presentado un evento cardiovascular previo⁶⁹.

La estenosis arterial causada por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias periféricas es crucial para determinar la alteración hemodinámica del flujo arterial en la circulación periférica. La alteración hemodinámica es fundamental para provocar un daño severo del músculo esquelético en pacientes que padecen enfermedad arterial periférica⁷⁰. Algunos pacientes muestran grados bajos o altos de inflamación y estrés oxidativo, dos de los mecanismos fisiopatológicos más importantes en la enfermedad arterial periférica. La alteración hemodinámica de la circulación periférica es característica en la isquemia crónica, que a su vez daña las miofibrillas del músculo esquelético de las extremidades inferiores⁷¹.

Las diferencias en la cantidad de sangre varían con la necesidad del tejido muscular cuando continuamente el aporte de oxígeno y nutrientes se ven comprometidos (isquemia),

en las arterias ilíacas y femorales se reconoce la llamada claudicación intermitente (dolor al caminar), el cual es el síntoma clínico principal en los pacientes con enfermedad arterial periférica. Los episodios repetidos de isquemia provocan un daño progresivo y grave de la musculatura esquelética y la disfunción de las mitocondrias de las células del músculo esquelético⁷². Los resultados de las biopsias musculares de pacientes con enfermedad arterial periférica mostraron apoptosis acentuada de las células musculares y una reducción de la miofibrilla tipo I, que pueden interferir con el rendimiento muscular. La disfunción mitocondrial de las células del músculo esquelético afecta el metabolismo muscular; los altos niveles circulantes y musculares de los intermediarios de la fosforilación oxidativa, incluidas las acil carnitinas, sugieren un metabolismo mitocondrial reducido⁷³. La masa mitocondrial del músculo esquelético es mayor y, por el contrario, hay una menor actividad de los complejos mitocondriales que impiden la generación de ATP en las extremidades inferiores, privilegiando la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)⁷⁴. La función mitocondrial alterada restringe la utilización de oxígeno y puede provocar disfunción endotelial, ya que los oxidantes derivados de las mitocondrias reducen la bioactividad del NO⁷⁵. El consumo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial periférica, especialmente en aquellos que alcanzan un estado de embriaguez-intoxicación, en los que niveles elevados de LDL y el establecimiento de la inflamación perivascular comprometen la circulación sanguínea en las arterias ilíacas y femorales, consecuencia del consumo repetido de altas dosis de alcohol^{76,77}.

3.2.3 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El accidente cerebrovascular es un importante factor de riesgo de incapacidad a largo plazo en todo el mundo, es una lesión cerebral que de manera potencial puede afectar gravemente al cuerpo. Las células nerviosas del cerebro precisan un suministro constante de oxígeno y glucosa, los cuales son transportados por la sangre. Cuando la sangre no puede llegar a ciertas regiones del cerebro se interrumpe el suministro de oxígeno a esas regiones, causando desde lesiones leves reversibles hasta la muerte. El accidente cerebrovascular se produce cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una región del cerebro o cuando se produce un derrame de sangre en el cerebro o alrededor de él⁷⁸. Existen

dos causas principales de accidente cerebrovascular: una arteria bloqueada (accidente cerebrovascular isquémico) o filtración o ruptura de un vaso sanguíneo (accidente cerebrovascular hemorrágico). Algunas personas pueden tener sólo una interrupción temporal del flujo sanguíneo al cerebro, conocida como un ataque isquémico transitorio, que no causa síntomas duraderos. El accidente cerebrovascular isquémico ocurre cuando los vasos sanguíneos del cerebro se estrechan o se bloquean y causan una importante reducción del flujo sanguíneo (isquemia)⁷⁹. Los vasos sanguíneos se bloquean o se estrechan debido a la acumulación de depósitos de grasa, coágulos sanguíneos u otros desechos que viajan a través de la sangre y se alojan en los vasos sanguíneos del cerebro. El accidente cerebrovascular hemorrágico es el más frecuente y se encuentra íntimamente relacionado a la hipertensión arterial, y ocurre cuando un vaso sanguíneo en el cerebro permite la salida del flujo sanguíneo. Los efectos de un accidente cerebrovascular pueden ser leves o graves, transitorios o permanentes⁸⁰.

Los estudios epidemiológicos muestran una asociación entre el alcoholismo y la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico. En un estudio de la placa esclerótica en humanos se mostró infiltración de células inmunes y la deposición de colesterol en el sitio de la lesión de la arteria/capilar del cerebro, proponiéndose como responsables de inducir aterosclerosis relacionada al consumo crónico de alcohol en presencia o ausencia de una dieta alta en grasas⁸¹. La conversión de colesterol en cristales de afilados bordes de colesterol en la ingesta de alcohol es clave para la activación del inflamasoma NLRP3, la inducción de aterosclerosis cerebral y el desarrollo de neuropatía alrededor de las lesiones ateroscleróticas, determinando la presencia de alcohol como fundamental para la formación de cristales de colesterol y el desarrollo de la neuropatología⁸². El consumo de alcohol eleva el nivel de colesterol plasmático, produce depósito y cristalización del colesterol, así como activación del inflamasoma NLRP3, provocando el engrosamiento de las arteriolas o las paredes capilares y un aumento de la presión arterial intracraneal. También se han detectado cristales de colesterol en muestras de sangre de consumidores de alcohol, lo que valida la importancia clínica de los hallazgos⁸³.

3.3 CARDIOMIOPATÍAS

Los antecedentes en el reconocimiento de las cardiomiopatías y el consumo de etanol se sitúan en la segunda mitad del siglo XIX, con expresiones como "Munich beer heart", propuesta por Bollinger, patólogo de la época, que postuló la relación entre el consumo excesivo de alcohol y la muerte precipitada de individuos relativamente jóvenes, encontrando persistentemente dilatación ventricular izquierda e hipertrofia en la ejecución de autopsias, estableciéndose una relación entre el consumo de alcohol y las anormalidades estructurales del corazón⁸⁴. Estas aportaciones fueron reiteradas por William Mackenzie en su tratado "The Study of the Pulse, Arterial, Venous and Hepatic and of the Movements of the Heart", describiendo la existencia de individuos quienes en asociación con el consumo de alcohol desarrollaban pulso acelerado del corazón o hinchazón, aumento del calibre venoso y, de acuerdo con su experiencia, un pronóstico reservado en la progresión hacia falla cardíaca. Mackenzie reportó hallazgos en las autopsias, tales como cavidades del corazón dilatadas y degeneración de la grasa en las paredes ventriculares⁸⁵.

Las cardiomiopatías son un importante y complejo grupo de enfermedades que afectan al músculo cardíaco con múltiples etiologías, con una expresión fenotípica muy variada, siendo algunas de sensibilidad genética. Los síntomas asociados a la enfermedad se asocian a sus afecciones (enfermedades caracterizadas por la afectación directa del músculo cardíaco de causa desconocida)⁸⁶. Actualmente, la American Heart Association (AHA) definió a las cardiomiopatías como un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas a disfunción mecánica y/o eléctrica que generalmente (pero no de forma invariable) presentan hipertrofia ventricular o dilatación. Las cardiomiopatías pueden estar confinadas al corazón o ser parte de un desorden sistémico generalizado, conduciendo a menudo a la muerte cardiovascular o a la insuficiencia cardíaca progresiva. Para los propósitos de esta investigación nos limitaremos a proporcionar la evidencia que permita estimar la relación entre el consumo de alcohol, la cardiomiopatía dilatada y la cardiomiopatía alcohólica^{87,88}.

3.3.1 CARDIOMIOPATÍA DILATADA

La cardiomiopatía dilatada se define como una dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda, que puede estar o no asociada con una disfunción similar ventricular derecha. La cardiomiopatía dilatada es la forma más común de cardiomiopatía, esta puede ser idiopática, el producto de mutaciones genéticas familiares o el resultado de una agresión al miocardio causada por varios factores, que incluyen alteraciones metabólicas o endócrinas, desequilibrio electrolítico, inflamación, infección, deterioro del sistema inmunológico y toxinas. Entre sus múltiples etiologías, el consumo excesivo de alcohol ha sido considerado la mayor causa de cardiomiopatías dilatadas no isquémicas⁸⁹.

El ventrículo izquierdo de un corazón con cardiomiopatía dilatada, se dilata y las paredes se vuelven más delgadas. El corazón no puede contraerse adecuadamente y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se reduce en un 45%, originando una disfunción sistólica²². La fibrosis es una consecuencia de la inflamación en el sitio del daño tisular y también es un rasgo patológico característico de la cardiomiopatía dilatada además de la dilatación. La disfunción regional y/o la sobrecarga de volumen sanguíneo provocan un aumento de la carga de trabajo cardíaco y el estrés de la pared ventricular, la activación de los genes fetales y la reversión de los cardiomiocitos a la programación fetal y los miofibroblastos; estos mecanismos son tanto una consecuencia como una causa de la fibrosis⁹⁰. Con el tiempo, el tejido cicatricial fibrótico eventualmente reemplaza al tejido dañado, endureciendo así el corazón y amplificando aún más la progresión hacia la dilatación y la insuficiencia cardíaca⁹¹.

El Ca^{2+} juega un papel esencial en la regulación de la función contráctil del miocardio y el papel nocivo de la hipocalcemia como factor coadyuvante o incluso precipitante del empeoramiento a la insuficiencia cardíaca. Con el consumo crónico de alcohol la liberación y flujo de Ca^{2+} se ve comprometida y la exposición a altos niveles de alcohol en periodos prolongados puede llevar a una disfunción progresiva cardíaca. La cardiomiopatía dilatada representa la principal causa de falla cardíaca y trasplantes de corazón en el mundo. La disfunción cardíaca asociada al consumo crónico y excesivo de alcohol es una enfermedad cardíaca específica conocida como cardiomiopatía alcohólica⁹².

3.3.2 CARDIOMIOPATÍA ALCOHÓLICA

La cardiomiopatía alcohólica representa un 50 % de las cardiomiopatías no isquémicas asociadas con el abuso del consumo de etanol, causa cuadros clínicos de hipertrofia cardíaca, fibrosis intersticial, dilatación ventricular izquierda y la capacidad contráctil miocárdica comprometida, lo que usualmente culmina en una falla cardíaca⁹³.

La cardiomiopatía alcohólica es una enfermedad del músculo del corazón encontrada en individuos con un historial de periodos largos de consumo de dosis altas de etanol. Está caracterizada por dilatación del ventrículo izquierdo con un espesor de la pared normal o reducido, una masa incrementada y una fracción de eyección < 40 %. Los pacientes con cardiomiopatía alcohólica pueden presentar disfunción sistólica o diastólica y pueden o no presentar síntomas de falla cardíaca⁹⁴. El consumo excesivo de alcohol se ha asociado con la pérdida de cardiomiocitos del ventrículo izquierdo en algunos modelos animales. Beber en exceso puede causar disfunción de los cardiomiocitos, debido a anomalías en la homeostasis del Ca^{2+} e inducir niveles elevados de norepinefrina. La exposición a dosis de etanol crecientes se ha asociado con un efecto inotrópico negativo sobre los cardiomiocitos en experimentos con ratas⁹⁵. Los efectos inducidos por el etanol en la función vascular inherentes a otras enfermedades cardiovasculares también contribuyen al desarrollo de la cardiomiopatía alcohólica.

La función cardíaca depende en gran medida del metabolismo oxidativo del músculo cardíaco. Dado el alto contenido mitocondrial de este tejido, el músculo cardíaco genera ATP casi exclusivamente (~90 %) a través de la fosforilación oxidativa. De hecho, el músculo cardíaco posee una flexibilidad o plasticidad metabólica, lo que le permite mantener su función durante condiciones estresantes⁹⁶. En el corazón adulto, la contribución relativa de glucosa aumenta durante las condiciones de estrés o las lesiones, como el ejercicio o la isquemia; el desequilibrio en equivalentes reductores como NAD y NADH son de gran implicación en el estrés oxidativo mitocondrial con efecto en un decremento de la respiración celular y una menor actividad del citocromo oxidasa, apreciándose niveles de ATP disminuidos en el miocardio y cambios en el potencial de membrana mitocondrial, estas alteraciones tienen como efecto una contractilidad del miocardio disminuida. Una mitocondria disfuncional es menos eficiente y puede

convertirse en una fuente de ROS, siendo más propensa a iniciar el proceso de apoptosis. Por lo tanto, no es sorprendente que un deterioro del metabolismo energético del músculo cardíaco represente un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardíacas⁹⁷.

El desbalance en el transporte y metabolismo de ácidos grasos y la degradación acelerada de proteínas son mecanismos que contribuyen a cambios en los cardiomiocitos que conducen a la disfunción intrínseca de la célula por disfunción del retículo sarcoplásmico, cambios en el flujo de Ca^{2+} y pérdida de este en el cardiomiocito⁹⁸.

El efecto cardiodepresor del etanol resulta de una exposición crónica o excesiva superior a los 40 g de ingesta diaria, lo que en el organismo resulta en alteraciones de la arquitectura miofibrilar, disfunción mitocondrial cardíaca, lesiones por estrés oxidativo, apoptosis de cardiomiocitos, alteraciones en la liberación de Ca^{2+} , pérdida de proteínas contráctiles, deposiciones de colágeno exacerbadas, apareciendo cardiomegalia, una mayor incidencia en fallas cardíacas e hipertensión⁹⁹. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la cardiomiopatía alcohólica son poco conocidos. A través de la activación de programas de supervivencia celular, el alcohol incrementa la tolerancia del miocardio a las lesiones por isquemia-reperfusión en un proceso conocido como isquemia preconditionante¹⁰⁰.

La cardiomiopatía alcohólica es la afección cardíaca más íntimamente asociada con el consumo crónico de etanol, de acuerdo con la literatura, esta afección es inducida por el consumo de más de 90 g por día de alcohol en un periodo de 5 años¹⁰¹.

3.4 FALLA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca, es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental, se produce en respuesta a una lesión o agresión cardíaca y representa la incapacidad del corazón para bombear sangre de manera adecuada, mantener la función contráctil y la perfusión tisular. Se caracteriza por una interacción perpetua entre la disfunción miocárdica subyacente y los mecanismos neurohumorales compensatorios que se activan en un esfuerzo por mantener el gasto cardíaco ante el deterioro de la función cardíaca. Entre los mecanismos neurohormonales, las actividades elevadas del sistema

nervioso simpático, RAAS y de varias citocinas, desempeñan funciones centrales. Estos sistemas se activan en un esfuerzo por compensar la función miocárdica deprimida y preservar la homeostasis cardiovascular. Sin embargo, ante la persistencia a largo plazo del daño inicial en el músculo cardíaco, la función cardíaca finalmente sucumbe a sus efectos deletéreos sobre la estructura y el rendimiento cardíaco, lo que lleva a una descompensación cardíaca, y esto inequívocamente impide que el corazón realice su función normal¹⁰².

El sistema adrenérgico es uno de los mecanismos neurohormonales más importantes, cuya actividad y flujo de salida están elevados en la insuficiencia cardíaca¹⁰³. De forma aguda, siempre que el corazón siga funcionando correctamente, esta activación del sistema simpático restaurará rápidamente la función cardíaca. Sin embargo, si la agresión cardíaca persiste con el tiempo el sistema simpático no podrá mantener la función cardíaca. A esto se le llama insuficiencia cardíaca descompensada, y el sistema simpático hiperactivo continuará “empujando” al corazón para que funcione a un nivel mucho más alto que el que puede soportar el músculo cardíaco. A partir de ese momento, la hiperactividad del sistema simpático se convierte en un problema importante en la insuficiencia cardíaca lo que confiere una “carga nula” significativa al corazón defectuoso y aumenta notablemente su morbilidad y mortalidad¹⁰⁴.

El abuso crónico de etanol puede reducir la contractilidad por la deficiencia en el acoplamiento de excitación-contracción en los cardiomiocitos. La contracción de cardiomiocitos requiere un incremento transitorio en la concentración citosólica de Ca^{2+} , lo que permite el entrelazamiento entre los puentes de actina y miosina, resultando en un acortamiento del cardiomiocito y el posterior desarrollo de presión dentro del ventrículo y la expulsión del volumen sistólico. El flujo de calcio del volumen extracelular a través de LTCC está acoplado a la excitación o despolarización de la membrana plasmática. La relajación está regulada por el retículo sarcoplásmico, donde la mayoría del Ca^{2+} usado en la contracción es retornado al retículo sarcoplásmico vía ATPasa de Ca^{2+} del retículo endoplásmico sarcoplásmico (SERCA). En los eventos de falla cardíaca, los cardiomiocitos exhiben una disminución transitoria de Ca^{2+} y en el retículo sarcoplásmico el Ca^{2+} se pierde, llevando a un proceso de relajación-contracción deteriorado.

La insuficiencia cardíaca usualmente se presenta con hipertensión arterial y periodos transitivos de isquemia. La hipertensión estimula la hipertrofia ventricular acompañada de fibrosis, y la disfunción sistólica y diastólica es reconocida como una de las principales causas de falla cardíaca. La hipertensión aumenta la poscarga en el corazón, por lo tanto aumenta la carga de trabajo y el estrés de la pared ventricular, durante la compensación esta tensión de la pared se normaliza por la hipertrofia en cardiomiocitos y remodelación de la matriz extracelular, y la función cardíaca es restaurada. Sin embargo, esta reserva compensatoria es eventualmente vencida llevando a fallas cardíacas¹⁰⁵.

La isquemia preconditionante en el miocardio es otro de los mecanismos modificados por el abuso de etanol, particularmente en la enfermedad arterial coronaria el fenómeno es considerado como isquemia preconditionante, una resistencia a la pérdida del suministro de sangre y oxígeno a los órganos y tejidos. Si el suministro de sangre es alterado brevemente < 5 minutos, y luego es restablecido, entonces el flujo sanguíneo se reanuda, y si el proceso es repetido dos o más ocasiones, las células del tejido u órgano son protegidas del daño isquémico final. En el corazón, este efecto protege el músculo cardíaco, el miocardio, de subsecuentes o periodos más prolongados de restricción del flujo sanguíneo (isquemia) seguida de la lesión que implica la restauración del flujo sanguíneo al corazón, llamada lesión por isquemia reperusión¹⁰⁶.

La isquemia preconditionante resulta en infartos más pequeños, pocos y menos arritmias severas y la prevención de disfunción endotelial. Durante la fase isquémica, el flujo de oxígeno y nutrientes a los tejidos es reducido, especialmente en el corazón, cerebro, y riñones¹⁰⁷. En contraste, durante la fase de reperusión a pesar de la restauración del flujo sanguíneo, una serie de cambios disfuncionales bioquímicos y metabólicos inician la acumulación extensiva de ROS, que por sí mismos son capaces de inducir múltiples cambios. Uno de ellos es la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, el cual es formado durante el incidente isquémico, contribuyendo a la lesión por reperusión y la muerte celular. También tiene lugar el reclutamiento de neutrófilos, células que por excelencia responden a los estímulos de inflamación, y la disfunción del retículo sarcoplásmico, el cual puede afectar el almacenamiento y liberación de Ca^{2+} dentro de las fibras musculares.

La activación de la cascada de señalización de proteína cinasas activadoras de mitógenos (MAPK) sucede en respuesta a estímulos de estrés, y ayudan a regular la apoptosis de cardiomiocitos. Puede ocurrir una desensibilización del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, lo que puede mitigar la lesión por isquemia reperfusión¹⁰⁸. En adición, el etanol puede tener un efecto atenuante en las lesiones por isquemia reperfusión del miocardio por la activación de la proteína cinasa C épsilon (PKCε) estimulando la apertura de los canales mitocondriales de ATP sensibles a potasio, lo que a su vez previene la apertura del poro de transición de permeabilidad vascular¹⁰⁹.

3.5 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La disfunción del corazón y el consumo excesivo de etanol tienen un impacto en el organismo entero llevando a la disfunción de múltiples órganos. La evidencia epidemiológica sugiere una relación evidente entre el consumo de alcohol y la enfermedad renal crónica, sin embargo se desconocen los mecanismos involucrados que causan los efectos profundos del etanol en el riñón desencadenando una lesión renal.

La enfermedad renal crónica es la presencia de daño irreversible en el riñón o de la tasa de filtración glomerular (GFR) < 60 ml/min por 1.73 m² por al menos 3 meses que puede progresar a insuficiencia renal terminal¹¹⁰.

La disfunción renal asociada al alcoholismo es asociada a una interacción compleja donde el etanol induce estrés oxidativo mediante producción de ROS, alteraciones de la actividad de la NADPH oxidasa, aunado a alteraciones proinflamatorias como la sobreactivación de neutrófilos que agravan el estrés oxidativo, y la estimulación del RAAS. Otro de los mecanismos inherentes al daño renal inducido por el consumo de etanol es la acetilación de proteínas mitocondriales y la disminución en los niveles de cisteína, y glutatión renal como elementos atenuadores del estrés oxidativo sugiriendo que este incremento en la acetilación de proteínas suprime el efecto antioxidante de la cisteína y del glutatión renal¹¹¹. Las enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, enfermedad coronaria del corazón y complicaciones microvasculares por diabetes son los mayores factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad renal crónica, enfermedades críticamente asociadas al consumo de altas dosis de etanol. La estimulación excesiva de la NOS provoca

una síntesis excesiva de NO, este reacciona con otras moléculas creando más radicales libres desencadenando daño en el tejido renal¹¹².

En una investigación en ratas Sprague-Dawley la isquemia-reperfusión renal provocó un aumento en la formación de peroxinitrito y peroxidación de lípidos. El nivel de NO y ARNm de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) estaban elevados en los riñones con isquemia-reperfusión. La administración de tirosol (100 mg /kg de peso corporal), un compuesto antioxidante fenólico natural a ratas antes de la inducción de isquemia redujo significativamente la formación de peroxinitrito, la peroxidación de lípidos y el nivel de NO. La administración de tirosol también atenuó la activación de NF-κB inducida por isquemia-reperfusión y la expresión de iNOS. Tal tratamiento mejoró la función renal. Estos resultados sugieren que la inhibición del estrés oxidativo inducido asociado a la expresión y producción de NO por la iNOS mejora la función renal impidiendo la progresión de la lesión renal aguda a enfermedad renal crónica¹¹³.

4. MECANISMOS DE LA FUNCIÓN VASCULAR AFECTADOS POR EL CONSUMO DE ETANOL

4.1 LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD

Es conocido que el consumo moderado de etanol de 15-20 g/día reduce el riesgo de desarrollar aterosclerosis, infarto al miocardio, enfermedad de las arterias coronarias de modo independiente de la edad. El efecto cardioprotectivo está dado por un incremento en HDL y un decremento de LDL del colesterol. El alcohol incrementa los niveles de HDL en una relación lineal dosis-respuesta estimulando la expresión de apolipoproteínas 1 y 2. Las lipoproteínas son complejos pseudomicelares, cuasi esféricos y plurimoleculares, la apolipoproteína 1 es la principal proteína HDL estructural y funcional que representa aproximadamente el 70 % de la proteína HDL total. Las funciones principales de la apolipoproteína 1 implican la interacción con los receptores celulares, la activación de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) y la dotación de HDL de múltiples actividades antiaterogénicas. Aceptándose que una ingesta moderada de etanol es beneficioso para el sistema cardiovascular¹¹⁴.

Las HDL son un mediador clave en el transporte del colesterol, reciclando el colesterol excedente presente en los tejidos dirigiéndolo al hígado para su metabolismo y eventual excreción intestinal por los ácidos biliares. Las HDL también puede remover el colesterol de macrófagos previniendo su conversión a células espumosas, proceso reconocido como el evento central en la formación de placas ateroscleróticas¹¹⁵. De acuerdo con lo documentado por Vasdev *et al.* (2006)¹¹⁶ el etanol en bajas dosis puede actuar como un antioxidante y molécula antiinflamatoria, capaz de secuestrar lípidos en estado oxidado en los vasos sanguíneos previniendo la atracción de células inmunes y los consecuentes eventos inflamatorios. De hecho, los niveles de HDL son consistentemente elevados en bebedores recurrentes, sin embargo, el consumo crónico de alcohol en altas dosis, es en sí mismo, un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cradiovasculares¹¹⁷.

El etanol ha sido reconocido como un inmunopresor. Los efectos del alcohol en la inflamación son múltiples. Bajas dosis son asociadas con una reducción de la inflamación. En contraste, altas dosis inducen estrés oxidativo en la vasculatura y el aumento en los marcadores de la inflamación¹¹⁸.

4.2 LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

En las LDL el lipidoma representa aproximadamente el 80 % en peso e involucra más de 300 especies moleculares distintas de lípidos, mientras que el proteoma está dominado por apoB100 (una molécula por partícula de LDL), ésta mantiene la integridad estructural de las partículas en el espectro de VLDL-LDL y, a diferencia de las apolipoproteínas más pequeñas, permanece con la partícula de lipoproteína durante todo su ciclo de vida. A concentraciones de partículas circulantes de ~ 1 mmol /L, el LDL es el principal portador de colesterol (2000 a 2700 moléculas por partícula, de las cuales ~ 1700 están en forma esterificada) en el plasma humano¹¹⁹.

Las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B de hasta 70 nm de diámetro, es decir, restos de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y restos de lipoproteínas de menor densidad pueden atravesar el endotelio. La LDL es reconocida

como la lipoproteína aterogénica más abundante en el plasma, es el liberador clave de colesterol a la pared arterial¹²⁰.

Todas las partículas de LDL ejercen aterogenicidad en grados variables, esta es influida por el proteoma, el lipidoma, la unión del proteoglicano, la capacidad de agregación y la susceptibilidad oxidativa. Las acciones aterogénicas de las LDL en el tejido arterial tienen múltiples orígenes:

1. Formación de células espumosas derivadas de macrófagos tras la captación fagocítica de partículas de LDL agregadas. La agregación puede ocurrir por mecanismos no enzimáticos o inducidos enzimáticamente. La oxidación de lípidos (fosfolípidos, ésteres de colesterilo y colesterol) o apoB100 puede ocurrir enzimáticamente (p. Ej. por mieloperoxidasa) o no enzimáticamente (p. Ej. por ROS liberadas por células endoteliales o macrófagos activados).

2. Liberación de lípidos proinflamatorios bioactivos (p. Ej., fosfolípidos oxidados) o sus fragmentos (p. Ej. aldehídos de cadena corta) posterior a la oxidación, que pueden ejercer acciones tanto locales como sistémicas.

3. Formación de depósitos de lípidos extracelulares, especialmente cristales de colesterol, tras la desnaturalización de las partículas.

4. Inducción de una respuesta inmune innata, que implica patrones moleculares asociados al daño (DAMP, en particular epítomos específicos de oxidación y cristales de colesterol). Los DAMP promueven el reclutamiento de células inflamatorias (monocitos-macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas) que conducen a una inflamación local y potencialmente crónica que puede inducir la muerte celular por apoptosis o necrosis, contribuyendo así a la formación del núcleo necrótico¹²¹.

4.3 PLAQUETAS

Las plaquetas desempeñan una importante función en la prevención de sangrados excesivos ayudando a la formación de coágulos sanguíneos que forman un tampón de fibrina en el endotelio dañado en un proceso llamado hemostasia. Aunque los coágulos sanguíneos resultan imprescindibles en la reparación del endotelio dañado, coágulos

anómalos son capaces por sí mismos de obstruir la circulación en los vasos sanguíneos lo que puede llevar a un estado de isquemia o de infarto al miocardio¹²².

El efecto antitrombótico de las HDL asociado al consumo bajo a moderado de etanol es dado por la inhibición de tromboxano A₂, potente activador de la agregación plaquetaria, disminución en los niveles de fibrinógeno, factor VII, factor Von Willebrand y una viscosidad disminuida en el plasma sanguíneo al incrementar la biodisponibilidad de NO y la producción de prostaciclina. La disminución de la activación endotelial se produce para prevenir la apoptosis de las células endoteliales y la formación de micropartículas de adhesión. El antagonismo de las HDL, en la activación plaquetaria, se produce por regulación negativa de la liberación del factor activador de las plaquetas y la síntesis de tromboxano A₂, y por aumento de la síntesis de NO y prostaciclina¹²³.

4.4 ADINOPECTINA

Los niveles disminuidos en las concentraciones de glucosa e insulina circulantes en el plasma por el consumo moderado de alcohol han sido asociadas al incremento de adinopectina, el efecto mostrado es una mayor sensibilidad a la insulina por las células musculares mediada por una disminución de la fosforilación basal de receptores de tirosina a insulina, este efecto previene un estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia en el organismo. Bajos niveles de adinopectina se asocian a múltiples desórdenes cardiovasculares que muestran una correlación uniforme con el estado de hipoadinopectinemia¹²⁴.

En modelos animales, la adinopectina ha mostrado proveer protección ante lesiones por isquemia-reperfusión y cardiomiopatía. La cardioprotección puede ser conferida a través de múltiples mecanismos, especialmente en el endotelio, donde la adinopectina favorece la formación de NO ejerciendo un efecto vasodilatador. Niveles elevados de glucosa e insulina perjudican al endotelio llevando a su disfunción y contribuyen a la progresión de la aterosclerosis. La insulino resistencia por el endotelio puede llevar a una regulación baja de la señalización de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), impactando en una disminución de los niveles de NO¹²⁵.

El etanol puede ejercer efectos protectores o perjudiciales en el sistema cardiovascular modificando mecanismos que pueden causar diversos factores de riesgo; perfil de lípidos, prueba de espesor de la íntima-media carotídea (CMIT), sensibilidad a la insulina y metabolismo de glucosa, estos últimos son de gran importancia, ya que son clave en el desarrollo de la diabetes tipo II donde una sensibilidad incrementada a la insulina permite niveles más bajos durante periodos de inanición y posteriores a la ingesta de alimentos, este efecto es el opuesto a la insulino resistencia factor de riesgo central en el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedad coronaria del corazón¹²⁶.

4.5 PAPEL DEL ENDOTELIO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El endotelio vascular recubre todo el sistema circulatorio. En las arterias coronarias, esta capa única, junto con la matriz extracelular, comprende la túnica íntima. El endotelio vascular actúa como una barrera selectivamente permeable entre los compartimentos extravascular e intravascular; es funcionalmente complejo regulando procesos tan diversos como la hemostasis, la fibrinólisis, la inflamación, la presión arterial, el metabolismo de las lipoproteínas y la angiogénesis, y de esta forma juega un papel esencial en el mantenimiento de la función vascular. Las alteraciones que se presentan en uno o más de estos fenómenos fisiológicos es lo que se conoce como disfunción endotelial¹²⁷.

Se han identificado tres isoformas de NOS: dos constitutivas eNOS y la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS) y una inducible iNOS. Los genes que codifican para las enzimas NOS se encuentran en los cromosomas 7, 12 y 17, respectivamente¹²⁸. La figura 1 muestra las isoformas de NOS responsables de la producción de NO en el sistema cardiovascular, imagen adecuada de Korhonen *et al.* (2005).

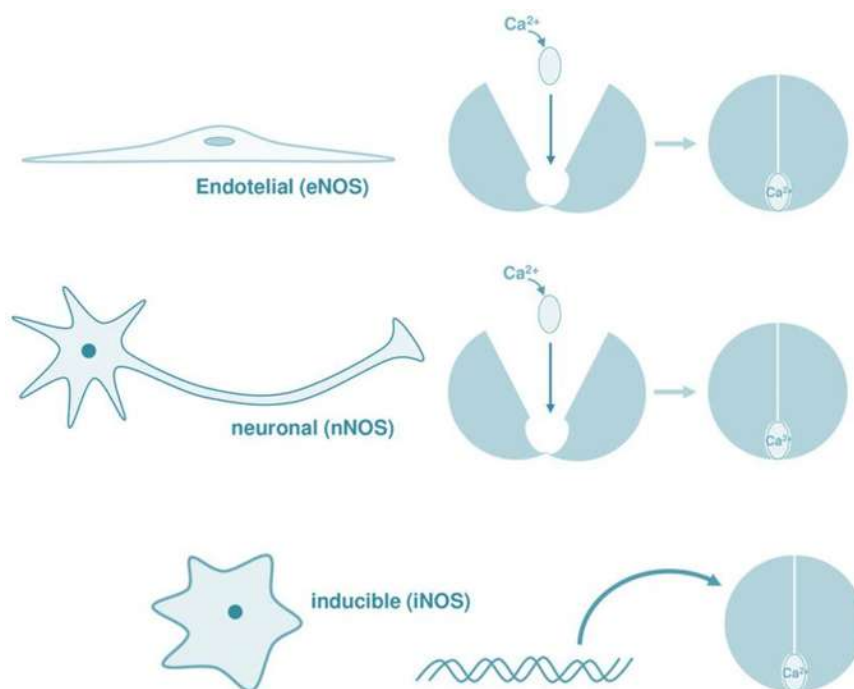


Figura 1. Las isoformas de la sintasa de óxido nítrico (NOS). Nótese que la síntesis de óxido nítrico en las isoformas constitutivas eNOS, nNOS son dependientes del ion calcio, mientras la isoforma iNOS se asocia a un fenómeno de lesión vascular.

El músculo esquelético posee nNOS y eNOS, formas constitutivas de NOS dependientes de Ca^{2+} la primera localizada en el citosol de las células en la región subsarcolémica y en la unión neuromuscular; y la segunda distribuida en la membrana celular de las fibras musculares y la pared de los vasos, mientras la iNOS es citosólica y se expresa principalmente en macrófagos y células endoteliales en condiciones de inflamación o infección y es independiente de Ca^{2+} ; en el ejercicio de manera fisiológica se estimula la producción de NO por una vía independiente al consumo de glucógeno¹²⁹.

La principal molécula bioactiva en el endotelio el NO es lipofílica, se forma a partir del grupo guanidino del aminoácido semi esencial L-arginina en su conversión a L-citrulina por acción de la enzima NOS; para su síntesis se requiere la presencia de cofactores, como flavin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (H4B) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)¹³⁰. La figura 2 muestra una representación de los elementos acoplados a eNOS en la producción de NO, imagen adaptada Stuehr *et al.* (2004).

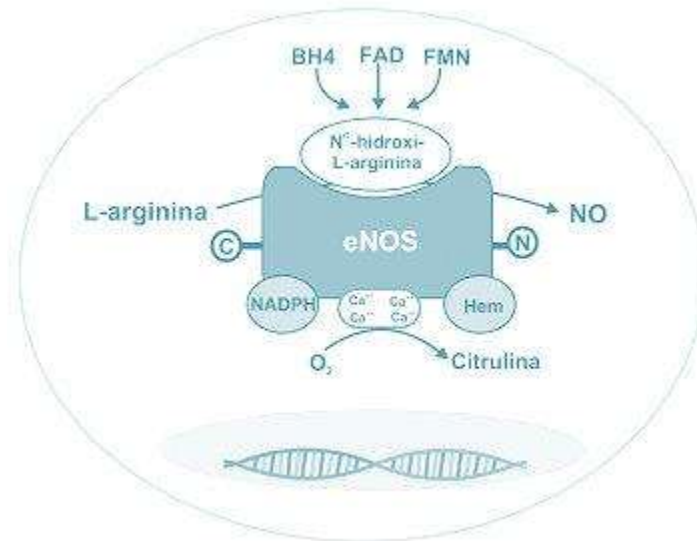


Figura 2. El endotelio vascular y la síntesis del óxido nítrico (NO) endotelial a partir de L-arginina catalizada por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

En la pared vascular el endotelio induce la relajación muscular a través de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACH) por acción del NO, éste es liberado de manera pulsátil, es muy lábil, posee un electrón no apareado y tiene una vida media muy corta (~ 6 s). Por ser un radical libre, es una molécula inestable que logra estabilizarse al unirse a otras especies reactivas como el oxígeno formando nitritos (NO_2) y nitratos (NO_3)¹³¹.

A nivel intracelular, el NO activa la guanil ciclasa soluble, produce un cambio conformacional en el sitio catalítico y permite la conversión de guanosina 5 trifosfato a guanosina 3,5 monofosfato cíclica (GMPc), esta acción incrementa la concentración de GMPc celular hasta en 100 veces y reduce la cantidad de Ca^{2+} intracelular permitiendo la relajación muscular mediada por la proteína cinasa dependiente de GMPc¹³². La figura 3 es una representación de la vasodilatación inducida por NO, imagen adaptada de Luminita *et al.* (2002).

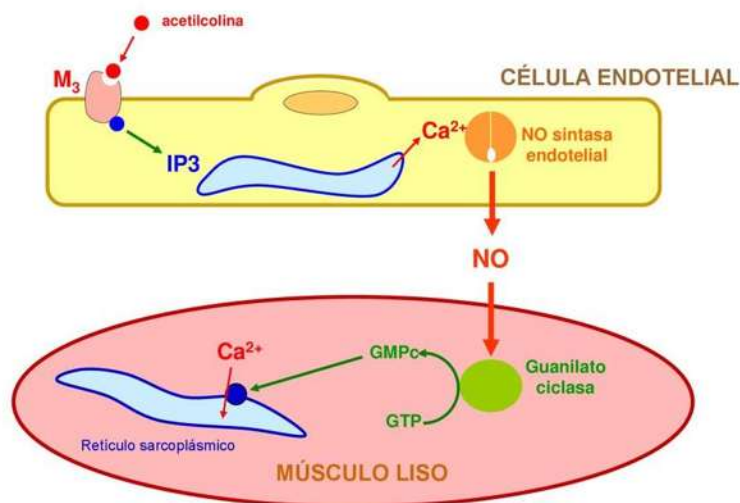


Figura 3. Vasodilatación del músculo liso inducida por el óxido nítrico a través del GMP cíclico.

La capacidad del NO de unirse a la hemoglobina, hace que actúe como un vasodilatador periférico, modificando el tono vascular en un sitio distante al de su producción. El NO reacciona con el grupo hemo, formando NO_3^- o nitrosil hierro, estos S-nitrosotioles son derivados estables del NO con la función de mantenimiento de sus propiedades vasodilatadoras en el organismo. La liberación de S-nitrosotioles desde las células sanguíneas a tejidos con concentraciones bajas de oxígeno, induce vasodilatación en el lecho vascular sistémico hipóxico aumentando el flujo sanguíneo en la microvasculatura y el aporte de oxígeno en los tejidos.

El endotelio desempeña un papel integral en el mantenimiento del tono vascular, incluso ha sido planteado como un restrictor de la emergencia de enfermedades cardiovasculares, al producir moléculas antioxidantes. Un funcionamiento errático del endotelio es conocido como disfunción endotelial.

El endotelio posee un rol modulador en los fenómenos alterados de vasoconstricción / vasodilatación como efectos inducidos por el etanol en la vasculatura especialmente en la liberación del vasodilatador NO vs. la sensibilidad a vasoconstrictores como endotelina 1 y ANG II; sugiriéndose que el alcohol provoca una disfunción endotelial de modo directo consecuencia del ambiente de estrés oxidativo e inflamación, actuando como un predisponente en el desarrollo de hipertensión y enfermedad aterosclerótica vascular^{133,134}.

La sensibilidad vascular a la adrenalina es mayor en ratas espontáneamente hipertensas al compararse con ratas normotensas. La actividad basal endotelial dependiente de Ca^{2+} limita la contracción vascular, pero en la hipertensión este mecanismo está dañado. Aunque la liberación de factores vasodilatadores del endotelio es dependiente de Ca^{2+} es poco entendido su implicación en la hipertensión, en especial en las proyecciones mioendoteliales que conectan las células del endotelio con las células del músculo liso¹³⁵.

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular, hipercolesterolemia, hipertensión, fumar, diabetes, obesidad y un estilo de vida sedentario muestran una implicación inherente a la disfunción endotelial, esto se ha asociado la generación de estrés oxidativo, que estimula la producción del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) e induce la liberación de citocinas proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucinas IL-1 y IL-6. La exposición prolongada de los vasos sanguíneos a estos factores disminuye el tono vascular y provoca vasodilatación sistémica. La adhesión de moléculas y quimiocinas que restringen la producción de NO, favorecen la síntesis y acción de ANG II. Otra de las atribuciones a la progresión de disfunción endotelial es la remoción insuficiente de colesterol, peroxidación y oxidación de LDL, condicionando al endotelio a una respuesta antioxidante reducida¹³⁶.

La perfusión miocárdica y la resistencia vascular coronaria están reguladas por los metabolitos de señalización liberados del miocardio local que actúan directamente sobre las células del músculo liso vascular o indirectamente mediante la estimulación del endotelio¹³⁷. Un mecanismo prominente de vasodilatación es la hiperpolarización derivada del endotelio (EDH) del músculo liso arteriolar, con los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que desempeñan funciones importantes en la EDH en la microcirculación coronaria. En algunos casos, los EETs y el H_2O_2 se liberan como factores hiperpolarizantes transferibles que actúan directamente sobre las células del músculo liso vascular, también pueden promover el aumento de Ca^{2+} endotelial activado por la actividad del canal secundario de K^+ en la amplificación de afluencia extracelular de Ca^{2+} y movilización de Ca^{2+} de los almacenes intracelulares respectivamente^{138,139}.

La vía del factor hiperpolarizante dependiente de endotelio inducible (iEDHF) es activada como una respuesta compensatoria a cambios adversos en el organismo, causando un efecto de vasorrelajación y manteniendo una homeostasis circulatoria en los órganos,

Cantidades pequeñas a moderadas de etanol desencadenan relajación vascular dependiente del endotelio, mediada por iEDHF, mecanismo que compensa el incremento en la presión sanguínea inducida por el consumo crónico de alcohol¹⁴⁰. La persistencia de estos factores puede inducir una lesión al endotelio y ante esta el endotelio responde de modo indeseable modificando el equilibrio entre los fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación¹⁴¹. Adicionalmente, previos estudios han documentado que la administración aguda de etanol en anillos de aorta de rata bajo condiciones *in vitro* inhibe la expresión de genes de iNOS atenuando la respuesta de vasorrelajación¹⁴².

La disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares está caracterizada por un desbalance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, una elevación de ROS, factores proinflamatorios y deficiencia en la biodisponibilidad de NO y prostaciclina.¹⁴³ El etanol promueve la proliferación de las células del músculo liso vascular a través del incremento de la oxidación de LDL, la cual induce estrés oxidativo desencadenando cambios proaterogénicos en la pared vascular y mostrando una lesión y desorganización del endotelio vascular¹⁴⁴.

En la enfermedad arterial coronaria el endotelio en su interacción con LDL remanentes permite la expresión del factor tisular en células endoteliales. La exposición del dominio extracelular del factor tisular al flujo de sangre inicia la cascada de coagulación, y conduce a la formación de trombina; la trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina, a través de la formación de una monocapa de fibrina que cubre la superficie de la placa dañada expuesta. La trombosis evoluciona con predominio de plaquetas que se activan rápidamente y se reclutan de la sangre al trombo en crecimiento¹⁴⁵.

El endotelio sano típicamente exhibe fuertes propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y fibrinolíticas que contrarrestan los factores protrombóticos. Tras la fisura de la placa (o erosión de la placa), se pierden las acciones antitrombóticas locales del endotelio normal, ya que el endotelio está ausente de la superficie fisurada o erosionada¹⁴⁶.

La retención y posterior acumulación de LDL en la pared de la arteria desencadena una serie de eventos que inician y propagan el desarrollo de la lesión. Debido al microambiente local de la matriz subendotelial, el LDL oxidado, a su vez, inicia una respuesta inflamatoria activando las células endoteliales adyacentes para regular a la alza

las moléculas de adhesión y las quimiocinas que desencadenan el reclutamiento de monocitos, células inflamatorias, en la pared arterial^{147,148}.

4.5.1 EFECTOS DEL ETANOL EN LA PRESIÓN SANGUÍNEA MODULADOS POR EL ENDOTELIO

Los reportes indican un primer efecto positivo, y un segundo efecto negativo del alcohol en la presión sanguínea, descrito en conjunto como un efecto bifásico en el sistema endotelial de generación de NO. El endotelio es un modulador clave de la función vascular. La disfunción endotelial es un indicador temprano de la lesión en vasos sanguíneos y aterosclerosis, además de un fuerte factor pronóstico de futuros eventos cardiovasculares¹⁴⁹. En apego a los efectos dependientes de la dosis de etanol, un consumo bajo a moderado mejora la función endotelial, mientras dosis altas ingeridas recurrentemente inducen una degeneración del endotelio¹⁵⁰. En este mismo sentido, dosis altas de consumo de etanol (> 29 mM por 6 semanas en ratas) disminuyen la expresión de la eNOS e incrementan la liberación de prostanoïdes vasoconstrictores endoteliales además de comprometerse la reactividad vascular, lo que se traduce en un incremento en el riesgo de hipertensión¹⁵¹.

En los humanos, la función endotelial es estimada por la dilatación de la arteria braquial, existen estudios que muestran el deterioro en la vasodilatación endotelio dependiente e independiente en la arteria braquial como efecto de un único trago. Mostrándose homogeneidad entre los estudios experimentales en animales y los efectos inducidos por el consumo de alcohol en humanos en un efecto dependiente de la dosis y duración de la exposición¹⁵².

Las enfermedades renales se han asociado con estrés oxidativo y disminución en los niveles de NO. El riñón es un órgano que requiere altas concentraciones de oxígeno para el mantenimiento de un gradiente de la presión parcial de oxígeno (PO₂) desde la corteza a la médula de 50 a 10 mmHg. La generación de ROS y NO requieren oxígeno. Normalmente el riñón genera ROS, que son eficazmente eliminadas por sistemas enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasas y glutatión peroxidasa; y por sistemas no enzimáticos como glutatión, vitamina C y vitamina E¹⁵³. Sin embargo, en condiciones patológicas, cuando se sobrepasa la capacidad metabólica del sistema antioxidante, ocurre estrés

oxidativo que produce daño tisular. La disminución en la biodisponibilidad de NO por la alta producción de ROS interfiere con el uso normal de oxígeno en el riñón. En situaciones de hipoxia la generación de superóxido se reduce por disminución de la NADPH oxidasa a nivel medular, lo que evita el estrés oxidativo extremo¹⁵⁴. El NO compensa la vasoconstricción renal por estimulación nerviosa. La nNOS se activa por incremento del flujo sanguíneo y por cambios del pH produciendo NO que mantiene la tasa de filtración glomerular¹⁵⁵.

4.6 ESTRÉS OXIDATIVO

Un papel esencial en la disfunción vascular y lesión cardiovascular inducidas por etanol es el incremento en la generación de ROS y radicales libres. En la vasculatura, la generación O_2^- y H_2O_2 inducidos por etanol son asociados a la disfunción endotelial, vasoconstricción e hipertensión, el estrés oxidativo provoca no solo daño oxidativo directo a las macromoléculas, sino que afecta las vías de señalización redox dependientes en la vasculatura¹⁵⁶.

El consumo de etanol incrementa la generación de O_2^- y peroxidación lipídica en la membrana celular. La expresión de NOX1 una de las isoformas de la enzima NADPH oxidasa presente en la vasculatura responsable de la transferencia catalítica de un electrón de oxígeno para generar O_2^- o peróxido de hidrógeno está implicada en la generación de estrés oxidativo por etanol¹⁵⁷. Las ROS son producidas por todos los tipos de células vasculares, incluidas células de la adventicia, células endoteliales, y células del músculo liso. Las ROS activan MAPK y metaloproteinasas implicadas en la remodelación vascular, fenómeno consecuencia del daño inducido en la vasculatura por el etanol¹⁵⁶.

La principal fuente de ROS por estas células es la enzima NADPH oxidasa que cataliza la producción de O_2^- por oxígeno (O_2) usando NADPH o NADH como donadores de electrones. El consumo crónico de etanol incrementa la actividad de la NADPH oxidasa en la aorta y arteria mesentérica de ratas Wistar, incrementándose por consecuencia la generación de ROS que dañan tanto las células del músculo liso como a las del endotelio e irrumpen el equilibrio de oxidación / reducción de implicación en las vías de señalización redox dependientes¹⁵⁷.

El estrés oxidativo en la pared vascular es otro de los mecanismos implicados en la hipertensión inducida por etanol. El estrés oxidativo es un desbalance entre la producción de radicales libres y la habilidad del cuerpo para detoxificar los efectos perjudiciales a través de la neutralización por antioxidantes, disminución los niveles de NADPH reducido, lo que incrementa la formación de ROS y disminuye la actividad de eNOS^{158,159}.

Los riñones y vasculatura son fuentes privilegiadas de ROS derivadas de NADPH oxidasa jugando un rol esencial en la disfunción renal y daño vascular. La producción O_2^- y H_2O_2 , síntesis reducida de NO y su degradación aumentada por su interacción con O_2^- para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), y disminución en la biodisponibilidad de antioxidantes son efectos descritos en la hipertensión¹⁶⁰.

4.6.1 ESTRÉS OXIDATIVO EN EL MIOCARDIO

El consumo de etanol conduce a la generación estrés oxidativo en el miocardio con efectos intracelulares asociados al desarreglo y pérdida de cardiomiocitos, disfunción del retículo sarcoplásmico que puede conducir a una disfunción sistólica y diastólica, espesamiento del músculo del corazón haciendo los ventrículos más largos o hipertrofia cardíaca, cambios en el flujo de Ca^{2+} , un decremento en la actividad de la ATPasa miofibrilar con efecto en la contracción muscular, acumulación de ácidos grasos dentro de orgánulos que puede conducir a un almacenamiento atípico de la grasa en el corazón llevándolo a la disfunción¹⁶¹. Por otro lado, el etanol induce la formación de cicatrices de colágeno- fibrotecnina, apoptosis estimada por los niveles de la proteína BAX promotora de apoptosis y BCL-2 inhibidora de la misma. Presentándose cambios en el tamaño y forma del corazón después de una lesión en el músculo del corazón, fenómeno referido como remodelación ventricular¹⁶².

El consumo prolongado de etanol también puede disminuir la expresión de ciertas proteínas mitocondriales como NADH deshidrogenasa, deshidrogenasa de Acetil-CoA de cadena larga, deshidrogenasa isocitrato proteína encontradas en el ciclo del ácido cítrico además de glucógeno fosforilasa y alfa enolasa de la glucólisis. Este tipo de disfunción mitocondrial se asocia a la lesión cardíaca por isquemia reperfusión que usualmente ocurre en incidentes de infarto al miocardio¹⁶³.

Uno de los mecanismos implicados en la cardiomiopatía alcohólica, es el desbalance en el metabolismo y transporte de ácidos grasos, el incremento en la formación de ácidos grasos etil ésteres (FAEEs) y su papel citotóxico induciendo apoptosis. Los períodos prolongados de exposición a etanol disminuyen la expresión y síntesis de proteínas y aceleran la degradación de proteínas en el miocardio. Su efecto es una alteración en la función del miocardio de contracción y relajación de las paredes cardiacas, y una habilidad debilitada para bombear la sangre. Este decremento en las proteínas del andamiaje celular en un 30 a 54 % incluye α -miosina y actina miofibrilar¹⁶⁴. Otras proteínas disminuidas son peroxidoxorina 5, proteína antioxidante, glutathione transferasa, una importante enzima antioxidante de la que se han sugerido funciones cardiovasculares protectoras¹⁶⁵. En eventos de infarto al miocardio los niveles de peroxidoxorina 5 tienen un papel inverso a la severidad del infarto, durante este la peroxidoxorina 5 se consume y su producción es alterada.

La síntesis disminuida de proteínas en el miocardio se ha relacionado con una actividad disminuida de la proteína diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), una proteína sensor del estrés celular que actúa como regulador del crecimiento, proliferación, motilidad, supervivencia, transcripción y síntesis de proteínas. La actividad disminuida de mTOR tiene efecto en el adelgazamiento de la pared ventricular y su dilatación. Las perturbaciones en la destrucción normal de moléculas y orgánulos celulares, autofagia por lisosomas de proteínas dañadas, puede ser especialmente importante en el desencadenamiento de cardiomiopatía alcohólica. Este mecanismo juega un papel esencial en la supervivencia de cardiomiocitos y el organismo ante estímulos de estrés, disfunción mitocondrial, de privación de nutrientes y ATP¹⁶⁶.

En la cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía hipertrófica y falla cardíaca se han reportado autofagia incrementada causada por el consumo crónico de alcohol. La activación de mTOR lleva a la inhibición de la autofagia, un decremento en la actividad de esta proteína inducido por el consumo crónico de alcohol tiene como efecto un aumento en la autofagia¹⁶⁷.

4.7 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA HIPERTENSIÓN

El RAAS en mamíferos es un sistema clave en el control del sistema cardiovascular y el equilibrio hidroelectrolítico, con influencia en los órganos y funciones de todo el cuerpo. Típicamente, el RAAS consiste en una cascada enzimática que comienza con la producción de angiotensinógeno (AGT) mediada por el hígado, el precursor de los péptidos de angiotensina¹⁶⁸. En la figura 4 se muestra un esquema de los elementos clásicos del RAAS en el mantenimiento de la presión sanguínea, imagen adaptada de Bakris *et al.* (2019)¹⁶⁹.

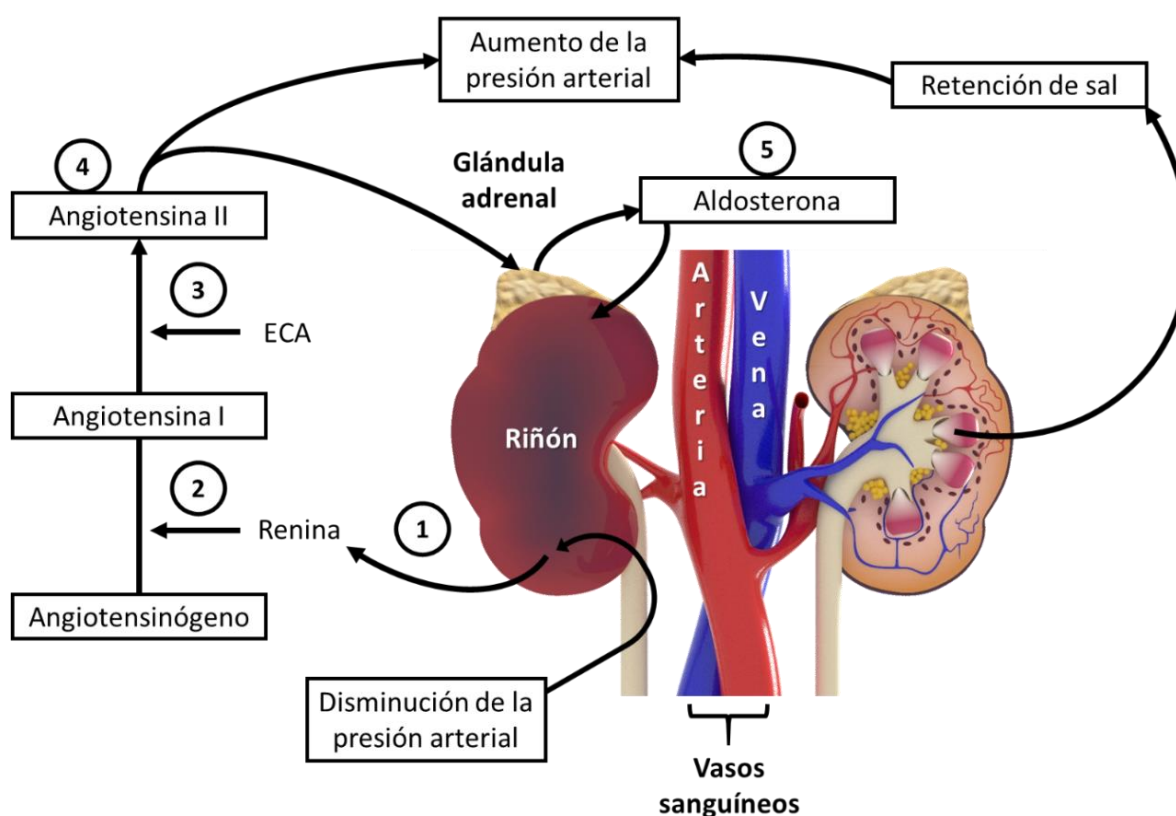


Figura 4. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). (1-2) Al disminuir la presión arterial, a nivel renal se produce renina, que divide en dos al angiotensinógeno que circula por el torrente sanguíneo. Al primero de estos fragmentos se le conoce como angiotensina I; (3) La angiotensina I es convertida en angiotensina II (ANG II) por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). (4) La ANG II provoca una reducción en la apertura de los vasos sanguíneos (vasoconstricción), aumentando la presión arterial. (5) La ANG II también desencadena la liberación de la hormona aldosterona por parte de las glándulas adrenales. La aldosterona a su vez, provoca la retención de sodio por parte de los riñones, reteniendo agua y aumentando así el volumen de sangre y la presión arterial.

Fisiológicamente, la activación del receptor acoplado a proteínas G AT_1 por ANG II provoca vasoconstricción, retención de agua y Na^+ . Estos efectos se coordinan a través de

acciones integradas en el riñón, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Fisiopatológicamente, la activación de la señalización ECA/ANG II/AT₁R se asocia con estrés oxidativo, hipertrofia, fibrosis e inflamación. La visión clásica del RAAS se transformó cuando se descubrió la formación de angiotensina 1-7 a partir de ANG I por una vía independiente de ECA, y se demostró la actividad liberadora de vasopresina de este heptapéptido en explantes de tejido neural. La angiotensina 1-7 a través de su receptor MAS contrarresta los efectos del RAAS: vasodilatación, actividad antiinflamatoria, antifibrótica y antiapoptótica, lo que confiere efectos benéficos en el contexto de enfermedades cardiovasculares¹⁷⁰. Estos receptores se expresan en múltiples tejidos incluyendo el corazón, corteza adrenal, médula suprarrenal, riñón, cerebro, vasculatura, músculo liso, y las fibras musculares esqueléticas^{171,172}.

Las hormonas peptídicas producidas por RAAS desempeñan un papel crucial en el control de la presión arterial y en la regulación de la homeostasis de electrolitos y fluidos corporales. Aunque originalmente se describió como un potente vasoconstrictor, la evidencia acumulada hasta ahora indica que tanto la ANG II como el RAAS son impulsores clave de múltiples alteraciones fisiológicas y diversas patologías¹⁷³. De las acciones de amplio alcance del RAAS, se ha demostrado su papel en el desarrollo de la hipertensión con implicación del sistema inmunológico¹⁷⁴. La ANG II induce la diferenciación de las células inmunitarias y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ), lo que contribuye a inducir un incremento progresivo en la presión arterial y a las condiciones hipertensivas sostenidas. Además, existe una evidencia creciente de que los factores proinflamatorios mejoran la expresión de los componentes de RAAS. Estos hallazgos sugieren que el sistema inmunológico es un estimulante de la activación RAAS, amplificando así la generación de ANG II sistémica y local¹⁷⁵.

La ANG II se une a receptores específicos, desencadenando una amplia gama de acciones biológicas que impactan prácticamente en todos los órganos del cuerpo, incluidos el cerebro, el corazón, los riñones, la vasculatura y el sistema inmunológico. El desbalance en las funciones de RAAS inducidas por el consumo crónico de etanol en la homeostasis circulatoria, regulación de los volúmenes de fluidos corporales y activación anormal del RAAS puede contribuir al desarrollo de hipertensión, hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca¹⁷⁶.

El sistema RAAS vascular puede actuar independientemente del RAAS sistémico para generar ANG II, su generación puede activarse en supresión del RAAS sistémico y en condiciones inalteradas¹⁷⁷. La ANG II induce vasoconstricción por el incremento en la producción del O_2^- a través de la activación de la enzima NADPH oxidasa, en la pared vascular estos fenómenos tienen como efecto la lesión del endotelio¹⁷⁸. La activación de receptores AT_1 lleva a la generación de O_2^- , lesión endotelial y la reducción en la señalización de los sitios de unión de ANG II incluyendo las MAPK implicadas en la patogénesis de disfunciones cardiovasculares especialmente fibrosis e hipertensión¹⁷⁶.

El desbalance de vasoconstrictores endógenos tales como ANG II, endotelina 1, noradrenalina y el vasodilatador NO, juegan un papel importante en la hipertensión causada por etanol. Este alcohol estimula la liberación de endotelina 1 y 2 del endotelio vascular en una relación dependiente de la dosis. La elevación de la presión sanguínea inducida por el alcohol se asocia a la disminución de factores vasodilatadores, como el NO en el endotelio vascular a través la inhibición de eNOS, inducida por radicales libres o lesión inflamatoria / oxidativa en el endotelio. El alcohol inhibe la enzima convertidora de angiotensina, la expresión de eNOS y producción de NO¹⁷⁹.

4.7.1 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA CARDIOMIOPATÍA ALCOHÓLICA

La ANG II es un potente excitatorio del sistema nervioso simpático, además, estos componentes muestran una retroalimentación positiva. El principal rol del sistema nervioso simpático es modular la función cardíaca en respuesta a las demandas metabólicas del cuerpo, usualmente por el incremento en el ritmo cardíaco y contractilidad¹⁸⁰. La hiperactividad del sistema nervioso simpático y del RAAS está involucrada en el desarrollo de hipertensión, que aumenta la carga de trabajo cardíaco e induce efectos perjudiciales en la remodelación ventricular. Entonces, un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático mostrada en el abuso de alcohol puede exacerbar la disfunción cardíaca por los efectos directos en la modulación del RAAS y en la presión sanguínea¹⁸¹.

El abuso crónico de etanol afecta al corazón a través de la activación del RAAS, siendo la ANG II la principal responsable de los efectos cardiovasculares a través del

receptor AT₁ regulando procesos inmediatos, tempranos y tardíos. La ANG II es un agente vasoconstrictor potente en células del músculo liso vascular, estimula las células de la zona glomerulosa de la corteza adrenal promoviendo la síntesis y secreción de aldosterona que a su vez aumenta la retención de Na⁺ y agua en el riñón, incrementando así la presión intravascular y precarga cardíaca. La ANG II induce efectos directos en la hipertrofia y remodelación cardíaca. El receptor AT₁ se encuentra ampliamente distribuido a lo largo del sistema cardiovascular, y parece ser un mediador clave en el desarrollo de hipertensión, hipertrofia, apoptosis, y fibrosis en la cardiomiopatía alcohólica¹⁸².

La ANG II produce polidipsia e incrementa la secreción de hormona antidiurética aumentando por ambos mecanismos los fluidos corporales, y de modo indirecto incrementa la frecuencia cardíaca y contractilidad del corazón a través del aumento en la estimulación del sistema nervioso simpático, es decir presinápticamente facilita la liberación de noradrenalina^{183,184}.

4.7.2 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La activación crónica del nervio renal también estimula la renina junto con sus efectos para modular el flujo sanguíneo renal y la función tubular. En experimentos que controlan estos factores, se mantiene una relación clara entre el aumento de la actividad del nervio simpático renal y la secreción de renina¹⁸⁵.

La síntesis de AGT en el túbulo proximal del riñón puede aumentarse con la administración crónica de ANG II, mientras que los niveles altos de ANG II inhiben el RAAS circulante al suprimir la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular. Esto se ha tomado como evidencia de un RAAS intrarrenal que se regula independientemente del RAAS sistémico con un efecto de "retroalimentación" que afecta la función de las células epiteliales a lo largo de la nefrona para mejorar la reabsorción de sodio y la compensación de la presión sanguínea en la hipertensión. Además, se ha sugerido que el AGT en la orina refleja principalmente la actividad de la proteína renina sintetizada por el epitelio del túbulo proximal y, por tanto, el AGT urinario podría ser un biomarcador útil para monitorizar la activación del RAAS intrarrenal. En este sentido, varios estudios han correlacionado los

aumentos en la excreción urinaria de AGT con la hipertensión y algunas formas de enfermedad renal crónica¹⁸⁶.

En el riñón adulto, los estímulos ambientales, como la isquemia crónica, la activación adrenérgica prolongada y la depleción de sodio, producen un aumento del número de células que expresan renina a lo largo de la arteriola aferente en el intersticio y dentro del glomérulo, en un patrón que imita parcialmente la distribución de la expresión de renina en el embrión.

La liberación de renina también depende del estado de polarización del potencial de membrana de la célula yuxtaglomerular. La despolarización da como resultado la supresión de la liberación de renina, mientras que la hiperpolarización aumenta los niveles de exocitosis de renina. En este contexto, la inhibición de la liberación de renina por ANG II o la liberación de renina estimulada por AMPc depende de cambios en el potencial de membrana mediado por canales de K^+ expresados en células yuxtaglomerulares. Las membranas de las células yuxtaglomerulares también contienen cotransportadores $Na^+-K^+-2Cl^-$ en la isoforma NKCC1 y canales de Cl^- activados por Ca^{2+} , que pueden mediar en la inhibición de liberación de renina por ANG II y otros vasoconstrictores. El aumento del Ca^{2+} intracelular, que normalmente desencadena la secreción de renina en otras células secretoras, inhibe la secreción de renina. Esta característica única de la secreción de renina se conoce comúnmente como la "paradoja del calcio"¹⁸⁷.

La activación del eje de RAAS promueve la producción de oxidantes, al menos en parte, porque la señalización de AT1R activa la isoforma predominante de NADPH oxidasa en el músculo esquelético (NOX2) dando como resultado la producción de radicales O_2^- . Además, existe una intercomunicación entre NOX2 y las mitocondrias por lo que la activación de NOX2 da como resultado un aumento de la producción de ROS en las mitocondrias¹⁸⁸.

Al menos cuatro mecanismos pueden explicar por qué la activación de NOX2 da como resultado un aumento de la producción mitocondrial de ROS. En primer lugar, la generación de radicales superóxido O_2^- de NOX2 y la posterior producción de H_2O_2 pueden oxidar proteínas en los complejos de la cadena de transporte de electrones, lo que provoca el desacoplamiento de la respiración en las mitocondrias y una mayor producción de radicales superóxido O_2^- . En segundo lugar, el aumento de la producción de ROS de NOX2

da como resultado la oxidación del glutatión mitocondrial que disminuye la capacidad de la glutatión peroxidasa para eliminar el H_2O_2 . En tercer lugar, el agotamiento del glutatión mitocondrial también puede aumentar la producción de H_2O_2 a través del complejo piruvato deshidrogenasa. Finalmente, la producción de ROS derivados de NOX2 puede promover la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, lo que resulta en un aumento de los niveles citosólicos de Ca^{2+} libre; esto conduce a una sobrecarga de calcio y una mayor producción de ROS en la mitocondria¹⁸⁹.

4.8 CANALES DE CALCIO

Una de las vías clave para la entrada de iones de calcio desde el espacio extracelular hacia el interior del citoplasma son los LTCC. Estas proteínas de membrana se abren en respuesta a despolarizaciones de la membrana, y permiten la afluencia de Ca^{2+} a lo largo de su gradiente electroquímico¹⁹⁰.

Los canales de Ca^{2+} y Na^+ dependientes de voltaje en la membrana celular son considerados elementos fundamentales en el proceso contráctil del músculo cardíaco.

El potencial de acción cardíaca es generado por el flujo de iones a través de membranas celulares de cardiomiocitos en una forma coordinada que en última instancia resulta en la despolarización de cardiomiocito y posterior repolarización, este fenómeno relatado al tejido miocárdico coordina la contracción en el miocardio y el ritmo cardíaco. La modulación del flujo de $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+/\text{K}^+$ en respuesta a estímulos, origina cambios en el potencial de acción. Aunque el Na^+ intracelular y el Ca^{2+} son esenciales en la despolarización y la fase meseta del potencial de acción cardíaca, el K^+ contribuye también a la fase meseta, pero es primordialmente responsable de la fase de repolarización del potencial acción cardíaca¹⁹¹.

El tono vascular de las arterias y arteriolas de resistencia determinan la resistencia vascular periférica, lo que contribuye a la regulación de la presión arterial y el flujo sanguíneo hacia y dentro de los tejidos y órganos del cuerpo. Los canales de Ca^{2+} , Na^+ y K^+ en la membrana plasmática y el retículo endoplásmico de las células del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos contribuyen de manera importante a la regulación de la

concentración de Ca^{2+} intracelular, el principal determinante de la actividad contráctil de las células del músculo liso vascular y el tono vascular.

Los canales de Ca^{2+} de tipo L $\text{Ca}_v1.2$ y $\text{Ca}_v1.3$ se expresan en el corazón, y su sensibilidad al voltaje varía en los diferentes sitios de su expresión. Los LTCC son un complejo conformado por una subunidad $\alpha1$ formadora del poro y las subunidades auxiliares $\alpha2\delta$, β y γ . Los cambios de conformación inducidos por el potencial de acción del LTCC activan el receptor de ryanodina tipo 1 (RyR1), que libera Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático y posteriormente desencadena la contracción muscular¹⁹².

En cardiomiocitos predomina el $\text{Ca}_v1.2$ y desencadena la contracción. Por el contrario, en el nodo sinusal y nodo auriculoventricular $\text{Ca}_v1.3$ es la isoforma LTCC implicada en el mantenimiento de la frecuencia cardíaca. Funcionan en una compleja red de marcapasos de moléculas electrogénicas sarcolémicas, que incluyen $\text{Ca}_v1.3$, los canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN) HCN-4 y HCN-2, los canales rectificadores retardados de K^+ y el intercambiador de Na/Ca^{2+} , y junto con oscilaciones intracelulares rítmicas sarcoplásmicas de Ca^{2+} (respaldadas por la liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico a través del receptor ryanodina RyR y la captación de SR Ca^{2+} a través del transporte de calcio del retículo sarcoplásmico/endoplásmico-ATPasa)¹⁹³. Por lo tanto, la desactivación o inhibición farmacológica de $\text{Ca}_v1.3$ solo reduce la frecuencia cardíaca e induce una acción en el nodo sinusal irregular, pero no inhibe por completo la función marcapasos. La figura 5 muestra un esquema de la disposición de la expresión de los canales de Ca^{2+} cardíacos, imagen adaptada de Zamponi *et al.* (2015)¹⁹⁴.

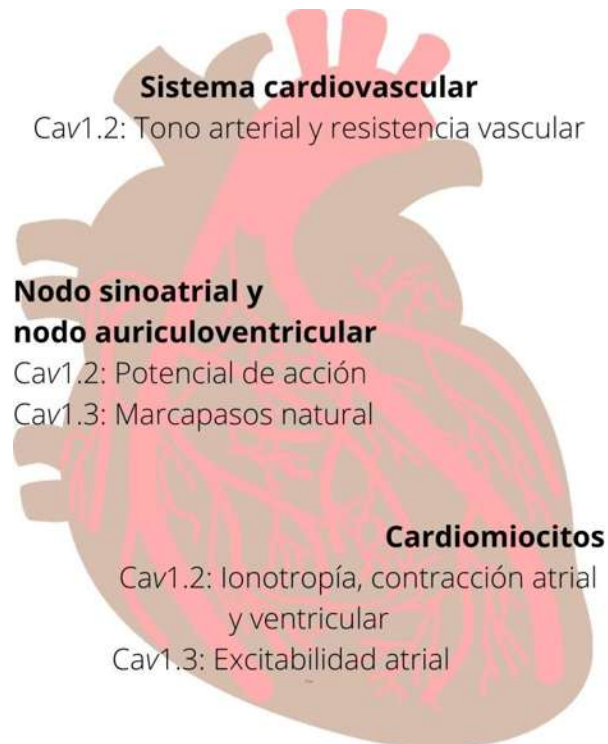


Figura 5. Funciones fisiológicas de los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje de las isoformas Cav1.2 y Cav1.3 expresadas en el sistema cardiovascular.

Los efectos adversos de la hipertensión son mediados por los cambios en la estructura y función de la pared arterial. Los cambios funcionales, como la reactividad vascular alterada ocurren en etapas tempranas de la hipertensión y contribuyen al desarrollo y reforzamiento de la condición. En los vasos sanguíneos normales el endotelio modula la reactividad vascular, y por lo tanto la presión sanguínea por la liberación de moléculas de señalización paracrina como NO y prostaciclina¹⁹⁵. La activación de los canales de K^+ endoteliales puede conducir a la hiperpolarización de la membrana plasmática que se extiende a las células del músculo liso circundantes. Esta vía de señalización endotelial actúa normalmente atenuando la contracción vascular, promoviendo la vasodilatación o ambas, este efecto se ve disminuido en fisiopatologías cardiovasculares. La reducida influencia moduladora del endotelio, disfunción endotelial es, al menos en parte, responsable de las respuestas vasculares disfuncionales: respuestas de contracción incrementada o dilatación disminuida que son acompañadas y agravadas por un incremento crónico en la elevación de la presión sanguínea¹⁹⁶.

La producción de factores vasoactivos derivados del endotelio y activación de los canales K^+ requieren de la elevación intracelular de los niveles de Ca^{2+} . La disrupción de la señalización de Ca^{2+} endotelial puede inducir la disfunción de las respuestas vasculares. Los receptores endoteliales de IP3 juegan un rol esencial en la regulación de la presión sanguínea al unirse al IP3 producido por las células endoteliales induce la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares.

De particular atención en la modulación del endotelio en el tono vascular es la lámina elástica interna y la superficie de contacto con las células del músculo liso las proyecciones mioendoteliales MEPs con contenido de Ca^{2+} proteínas efectoras activadoras de eNOS y canales de K^+ sensibles a Ca^{2+} creando microdominios críticos en la regulación de la función vascular¹⁹⁷.

El efecto del alcohol en la función vascular es la vasoconstricción de los vasos sanguíneos, y la pérdida de vasodilatación dependiente de endotelio, fenómeno asociado al cambio en los niveles de unión del ion Ca^{2+} en las células del músculo liso arterial y arteriolar provocando un incremento en la sensibilidad a vasoconstrictores endógenos. Se ha propuesto que el etanol incrementa el calcio intracelular por una regulación a la alza directa en los LTCC, inhibición de la calcio-adenosina trifosfatasa o calcio ATPasa que bombea calcio desde las células y la depleción de Mg^{2+} que inhibe la bomba Na^+/K^+ ATPasa provocando una acumulación de Na^+ . Esta reacción inhibe el intercambio de Na^+ - Ca^{2+} , incrementando por consiguiente los niveles intracelulares de Ca^{2+} . El consumo crónico de alcohol induce la deficiencia sanguínea e intracelular de Mg^{2+} , un modulador de la homeostasis del calcio a través de la atenuación de la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa. El incremento en el calcio citosólico libre y la importación de calcio son reconocidos como un mecanismo de hipertensión relatada al consumo de alcohol¹⁹⁸.

4.9 CANALES DE SODIO

Los canales de sodio cardíacos dependientes de voltaje son proteínas transmembrana ubicadas en la membrana celular de los cardiomiocitos. El influjo Na^+ a través de estos canales iónicos es responsable del rápido aumento inicial del potencial de acción cardíaco. Esta corriente de sodio hacia el interior desencadena así el inicio y la

propagación de los potenciales de acción por todo el miocardio y, en consecuencia, juega un papel central en la excitabilidad de las células del miocardio y la conducción adecuada del impulso eléctrico dentro del corazón. El canal de Na^+ cardíaco voltaje dependiente consiste en un poro transmembranal constituido por una subunidad α asociada a una subunidad moduladora β .

En la activación del canal inicia el flujo de Na^+ , se despolariza la membrana celular durante la elevación del potencial de acción, como efecto último se permite la activación de LTCC, el flujo de Ca^{2+} y la contracción del miocardio. La despolarización prolongada de la membrana suscita un proceso de más rápida activación y lenta inactivación de los canales de Na^+ llevando últimamente al cierre de los canales de Ca^{2+} . En condiciones fisiológicas las propiedades de activación y desactivación de los LTCC son minuciosamente reguladas manteniendo la excitabilidad cardíaca. Sin embargo, en el marco de la disfunción de los canales de sodio Na^+ estas propiedades y su cinética pueden ser alteradas¹⁹⁹.

Durante condiciones patológicas comunes como la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca, la función alterada de los canales de Na^+ provoca alteraciones de la conducción de este ion y arritmias ventriculares. Durante la isquemia, los cambios locales metabólicos en el miocardio conducen a la inactivación de la corriente de Na^+ y la consecuente represión de la excitabilidad cardíaca, y lenta conducción. Los efectos conjuntos de la disfunción de los canales de Na^+ y periodos de isquemia conducen al desarrollo de arritmias y el deterioro progresivo de la función ventricular. En la falla cardíaca la reducción en la conducción externa de los canales de K^+ y la prolongación del potencial de acción es un mecanismo predisponente documentado de arritmias fatales en la falla cardíaca. Aunado a ello, anormalidades en la conducción de Ca^{2+} intracelular subyace a despolarizaciones retrasadas desencadenando arritmias en el fallo del miocardio²⁰⁰.

En la disfunción de los LTCC asociada a la elevación del Ca^{2+} intracelular en cardiomiocitos afectados se reduce la corriente de Na^+ a través de la interacción directa con los canales de Ca^{2+} , la corriente retrasada de Na^+ consecuencia de la pérdida de función de los canales de sodio Na^+ impactando en la biodisponibilidad del mismo en el miocardio conduciendo a fallas cardíacas^{201,202}. La función de los canales de sodio cardíacos en células renales embrionarias humanas (HEK-293) en exposiciones agudas a etanol han mostrado dos fenómenos dependientes de la dosis (1) la disminución en el flujo de corriente

y (2) la disminución en la disponibilidad de canales de Na^+ dependientes de voltaje, estas perturbaciones en la función del canal de sodio pueden explicar al menos en parte la asociación entre la exposición aguda a alcohol y el desarrollo de arritmias cardíacas²⁰³.

4.10 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La frecuencia cardíaca y la electrofisiología cardíaca de los mamíferos están profundamente influenciadas por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. La frecuencia cardíaca se ralentiza por la actividad del sistema nervioso parasimpático a través del receptor muscarínico M2 y se eleva por la actividad del sistema nervioso simpático a través del receptor β 1-adrenérgico. Además, las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo alteran la frecuencia cardíaca y la electrofisiología cardíaca a través de mecanismos complejos e interactivos²⁰⁴.

La estimulación simpática tiene efectos similares en la electrofisiología auricular y ventricular y es proarrítmica para ambas cámaras. En particular, la estimulación del receptor β -adrenérgico, al aumentar los niveles de AMPc intracelular, aumenta la frecuencia cardíaca, la conducción del nódulo auricular y nódulo ventricular y la fuerza contráctil, al tiempo que acorta la refractariedad auricular y ventricular²⁰⁵.

Se han documentado los efectos del alcohol sobre el sistema nervioso central en organismos hipertensos. El sistema nervioso simpático es un regulador momentáneo y sostenido de la presión sanguínea. Los efectos del alcohol en la presión sanguínea sistólica comparados con la presión sanguínea diastólica pueden indicar un desbalance entre los factores del sistema nervioso central que influyen la salida cardíaca y los efectos del alcohol en la periferia vascular, induciendo efectos sinérgicos en el corazón y la periferia vascular, además, el alcohol induce un incremento en el flujo de salida del sistema simpático ligado a la secreción y liberación de la hormona de corticotropina²⁰⁶. La influencia del sistema nervioso central en el tono vascular inalterado y perturbado es evidenciada por las respuestas de los receptores α adrenérgicos implicados en el mantenimiento de la presión arterial o la simpatotectomía en humanos y animales.

4.11 SISTEMA ADRENÉRGICO

El sistema adrenérgico ejerce una amplia variedad de efectos cardiovasculares, que incluyen la aceleración de la frecuencia cardíaca (cronotropía positiva), aumento de la contractilidad cardíaca (inotropía positiva), relajación cardíaca acelerada (lusitropía positiva), conducción auriculoventricular acelerada (dromotropía positiva), disminución de la capacitancia venosa y constricción de arterias y vasos cutáneos. Todos estos efectos forman parte del sistema nervioso simpático tienen como objetivo aumentar el rendimiento cardíaco para preparar y habilitar al cuerpo para la llamada "respuesta de huida". Por el contrario, la rama espejo del sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático (colinérgico), ralentiza la frecuencia cardíaca (bradicardia) a través de impulsos del nervio vago, con un efecto mínimo o nulo sobre la contractilidad cardíaca. Esto se debe a que los ventrículos cardíacos, responsables de la contracción, reciben casi exclusivamente inervaciones de fibras adrenérgicas, mientras que las fibras del sistema colinérgico corren con el nervio vago subendocárdicamente²⁰⁷. Por lo tanto, mientras que la frecuencia cardíaca puede ser controlada (de manera opuesta) por ambas ramas autónomas, la contracción / relajación cardíaca está controlada por el sistema nervioso autónomo. La hiperactividad del sistema nervioso central es una característica destacada de la insuficiencia cardíaca crónica y causa una sobreestimulación cardíaca del receptor cinasa 2 acoplado a proteína G (GRK2), que a su vez induce la desregulación del receptor β -adrenérgico en el corazón¹⁰⁴.

La noradrenalina, un importante neurotransmisor del sistema nervioso simpático, actúa en el corazón a través de la señalización de las vías adrenérgicas. La activación crónica del sistema nervioso simpático lleva a una sobreestimulación de estas vías con efectos perjudiciales al corazón principalmente por la disfunción excitación-contracción y la activación de vías apoptóticas en cardiomiocitos. Además, la noradrenalina excedente actúa como una molécula cardiotóxica de modo independiente a la unión a los receptores adrenérgicos²⁰⁸.

La activación del sistema nervioso autónomo en el sistema cardiovascular se traduce en la liberación de las dos catecolaminas que median sus efectos, es decir, noradrenalina y adrenalina, y esto puede ocurrir a través de los siguientes mecanismos: (a) noradrenalina

liberada por las terminales nerviosas simpáticas cardíacas, lo que resulta en un aumento de la frecuencia cardíaca y acortamiento de la conducción auriculoventricular, y en un aumento de la fuerza contráctil, (b) adrenalina (y en menor grado noradrenalina) liberada en la circulación por la médula suprarrenal, afectando tanto al miocardio como a los vasos periféricos, y, finalmente, (c) liberación local de noradrenalina y adrenalina por el sistema nervioso adrenérgico periférico que puede sintetizar y liberar estas catecolaminas de manera autocrina y paracrina en vasos sanguíneos y en los propios cardiomiocitos tras la estimulación con acetilcolina de los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) presentes en sus membranas celulares ²⁰⁹.

Los neurotransmisores del sistema nervioso central noradrenalina y adrenalina median sus efectos en células y tejidos uniéndose a receptores específicos de la superficie celular. Los receptores para ambas catecolaminas en el sistema nervioso autónomo se dividen en tres tipos y 9 subtipos diferentes: tres de receptores adrenérgicos α 1 (α 1A, α 1B, α 1D), tres de receptores adrenérgicos α 2 (α 2A, α 2B, α 2C) y tres de receptores adrenérgicos β (β 1, β 2, β 3). Todos los receptores adrenérgicos emiten señales principalmente a través de proteínas G heterotriméricas. El corazón humano contiene los tres subtipos de receptores β adrenérgicos. El receptor adrenérgico β 1 es el subtipo predominante en el miocardio sano y representa del 75 al 80 % de la densidad total ²¹⁰.

La activación de receptores β adrenérgicos inducida por agonistas cataliza el intercambio de guanosina trifosfato (GTP) por guanosina difosfato (GDP) en la subunidad α de las proteínas G heterotriméricas, lo que da como resultado la disociación del heterotrímero en las subunidades α G activa y $\beta\gamma$ G libre (siempre asociadas juntas, es decir, un heterodímero que funciona como un monómero) que pueden transducir señales intracelulares independientemente entre sí ²¹¹. El mecanismo fisiológico de gran alcance para aumentar el rendimiento cardíaco es la activación de receptores adrenérgicos β 1 y β 2 de los cardiomiocitos, que, a su vez, activa las proteínas Gs (proteínas G estimulantes). La señalización de proteínas Gs estimula el efector adenilato ciclasa (AC), que convierte el ATP en el segundo mensajero adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPc), que a su vez se une y activa la proteína cinasa dependiente de AMPc, la proteína quinasa A (PKA). PKA es el principal efector de AMPc y, al fosforilar una variedad de sustratos incluidos los LTCC

en la membrana plasmática y el regulador de la ATPasa de calcio Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico, el fosfolambán, induce un aumento significativo de la concentración de Ca^{2+} intracelular libre, que es el regulador por excelencia de la contracción del músculo cardíaco²¹².

La sensibilización a la adrenalina y elevada circulación de catecolaminas que actúan como vasoconstrictores en la vasculatura coronaria conducen a eventos de isquemia y daño al miocardio provocando la muerte por arritmias cardíacas.

La hiperactividad del sistema nervioso autónomo se evidencia por un aumento de los niveles plasmáticos de noradrenalina y adrenalina, un flujo de salida simpático elevado (central) y un mayor derrame de noradrenalina desde las terminales nerviosas simpáticas cardíacas activadas hacia la circulación. El derrame de noradrenalina cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca no tratados puede alcanzar niveles hasta 50 veces más altos que los de individuos sanos en condiciones de ejercicio máximo²¹³.

La vasoconstricción adrenérgica es un equilibrio entre un efecto vasoconstrictivo directo sobre el músculo liso y una acción vasorrelajante indirecta causada por los receptores α y β adrenérgicos que desencadenan la liberación de NO activada por el receptor endotelial adrenérgico. Un aumento del estrés oxidativo y una reducción de la biodisponibilidad NO modifica este equilibrio causando una mayor respuesta vascular adrenérgica observada en la hipertensión. La actividad de la NOS contribuye a la modulación de la vía adrenérgica, apoyando así la idea de que el endotelio podría controlar o facilitar los efectos β -adrenérgicos en la vasculatura. Esto parece depender de las diferencias en el control del tono vascular que ejerce el NO dada su implicación en el proceso de envejecimiento vascular. Por tanto, es fundamental identificar la implicación del NO en la regulación del tono vascular para el manejo clínico / terapéutico eficaz de las enfermedades cardiovasculares²¹⁴.

El abuso crónico de etanol (30 g por día), se asocia fuertemente a la incidencia de hipertensión, afectándose la presión sistólica en mayor grado que la presión diastólica, incrementa la actividad adrenal-pituitaria-hipotálamo, resultando en un incremento de los niveles de cortisol. Sin embargo, el modo en que el cortisol afecta la presión sanguínea continua en la esgrima de los ensayos científicos, una propuesta es su actividad como mineralocorticoide y un notable incremento en la sensibilidad a catecolaminas. De hecho,

en estudios con ratas a las que se ha administrado alcohol crónicamente muestran una reactividad vascular arterial incrementada a los agonistas α adrenérgicos¹⁹⁸. El alcohol ha demostrado tener un efecto vasoconstrictor incrementando las concentraciones de Ca^{2+} en las células vasculares del músculo liso, resultando en una contractilidad, reactividad y vasoconstricción vascular incrementada. El mecanismo propuesto es el efecto directo del etanol en la permeabilidad de la membrana plasmática y el efecto indirecto del agotamiento del Mg^{2+} ²¹⁵.

El sistema adrenérgico juega un papel central en el desarrollo de estrés oxidativo y la producción de ROS en respuesta a varios factores. La señalización β -adrenérgica está notablemente atenuada en afecciones como la insuficiencia cardíaca, con regulación negativa y desensibilización de los receptores adrenérgicos y su desacoplamiento de la adenilato ciclasa. La activación crónica de los receptores adrenérgicos β_2 se asocia con una mayor dilatación y disfunción cardíaca, aumento de la señalización proinflamatoria y profibrótica, mientras que el tratamiento con antioxidantes muestra un efecto protector a los corazones contra estas anomalías, lo que indica que la producción de ROS es fundamental para la señalización perjudicial de los receptores adrenérgicos β_2 ²¹⁶.

El envejecimiento es un proceso multifacético caracterizado por una disminución gradual de las funciones en los órganos. El envejecimiento se asocia a cambios evidentes en el sistema cardiovascular que reflejan alteraciones adaptativas de los mecanismos bioquímicos, en su estado natural, incluso en ausencia de comorbilidades produciendo rigidez cardiovascular.

La incidencia de hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular aumenta drásticamente con la edad. El envejecimiento fisiológico y la enfermedad arterial coronaria se caracterizan por hiperactividad del sistema nervioso central y disfunción de la señalización del receptor β -adrenérgico cardíaco, y esto puede ayudar a explicar por qué la insuficiencia cardíaca es más frecuente y su manifestación más severa en los pacientes de edad avanzada²¹⁷. En particular, la prevalencia de hipertrofia ventricular también aumenta con el aumento de la presión arterial y el índice de masa corporal. Los estudios transversales de sujetos sin hipertensión indican que el grosor de la pared del ventrículo izquierdo aumenta progresivamente con la edad. Además, en pacientes mayores hospitalizados sin enfermedad cardiovascular clínicamente aparente, en quienes la masa

cardíaca general no se incrementó, se observó agrandamiento de cardiomiocitos en la autopsia. La actividad física regular de por vida preserva la distensibilidad cardíaca (en ausencia de condiciones comórbidas) y, por lo tanto, disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo²¹⁸.

La disminución en la capacidad de respuesta adrenérgica relacionada con la edad, altera también la vasodilatación, aumentando así las resistencias periféricas totales. De hecho, se ha demostrado un deterioro generalizado de la vasorrelajación mediada por receptores β adrenérgicos tanto en pacientes humanos hipertensos como en modelos animales de hipertensión. Se ha propuesto que la disminución asociada con la edad en la vasodilatación mediada por receptores β adrenérgicos se debe a una disminución de la densidad del receptor, un acoplamiento menos eficiente a la adenilato ciclasa, una generación alterada de AMPc o una activación atenuada de los componentes posteriores²¹⁹.

La activación del sistema adrenérgico tiene efectos profundos sobre el metabolismo. El aumento de las catecolaminas circulantes y la activación de los diferentes receptores adrenérgicos desplegados en los diversos órganos producen importantes respuestas metabólicas que incluyen: (1) aumento de la lipólisis y niveles elevados de ácidos grasos en el plasma, (2) aumento de la gluconeogénesis por el hígado para proporcionar sustrato para el cerebro, e (3) inhibición moderada de la liberación de insulina por el páncreas para conservar la glucosa y cambiar el suministro del metabolismo energético del músculo en la dirección de la oxidación de los ácidos grasos. Estas respuestas fisiológicas, propias de las condiciones de estrés, son perjudiciales para el funcionamiento de diferentes órganos como el músculo cardíaco cuando se vuelven crónicos. En este sentido, una característica común de muchas condiciones patológicas que implican una sobreactivación del sistema adrenérgico es el desarrollo de alteraciones metabólicas que pueden incluir resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa y lípidos y disfunción mitocondrial²²⁰.

III. JUSTIFICACIÓN

El consumo de alcohol en una relación dependiente de la dosis es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión. El complejo efecto del alcohol en una serie de exposiciones particulares para cada individuo, el aporte continuo de nuevos mecanismos de la función vascular afectados por el consumo de etanol y la implicación de estos en lesiones cardiovasculares particulares continúa en la esgrima de las investigaciones. La caracterización de una patología como “hipertensión inducida por etanol” decae ante la delicada regulación del sistema nervioso central, la retroalimentación del sistema adrenérgico y RAAS, y la marcada dependencia del endotelio como modulador de los efectos del alcohol en la presión sanguínea en una lesión que coadyuvada por factores del entorno culminará en el desarrollo de hipertensión.

Los mecanismos de la función vascular mantienen el ritmo cardíaco y aporte sanguíneo a todos los órganos por un tiempo sin evidenciar sintomatología clínica aparente ante la exposición a etanol, pero eventos repetidos de consumo de altas dosis comprometen su capacidad funcional, y efectos deletéreos aparecen. El desbalance de estos mecanismos se evidencia por la aparición de estrés oxidativo, disfunción endotelial y mitocondrial, alteración en el flujo de calcio y niveles de lipoproteínas, aun en este punto los efectos del alcohol en la función cardiovascular parecen dependientes de la dosis y de la frecuencia de exposición.

La función del sistema cardiovascular es susceptible de daño por los efectos citados, y el desarrollo de hipertensión no representa la culminación de las lesiones inducidas por el consumo de alcohol. En este sentido, la hipertensión asociada al consumo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, cardiomiopatías y enfermedad renal crónica, patologías que muestran una dependencia del consumo de etanol en su progresión clínica. Por lo anterior el presente trabajo pretende, a la luz de la literatura, identificar los mecanismos alterados en la función cardiovascular consecuencia del consumo de alcohol, su interacción en la respuesta compensatoria para el mantenimiento de la presión sanguínea, y su implicación en el desarrollo de lesiones presentadas en las enfermedades cardiovasculares asociadas al consumo de etanol.

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

A partir de una revisión del estado del arte identificar los mecanismos alterados en la función cardiovascular inducidos por el consumo agudo y crónico de etanol.

2. OBJETIVOS PARTICULARES

Dentro de la literatura disponible caracterizar:

- I. La influencia del endotelio como modulador del tono vascular, así como las consecuencias de la disfunción endotelial.
- II. Los efectos inducidos por la exposición al alcohol sobre la función vascular.
- III. Los efectos de la estimulación del sistema adrenérgico y RAAS inducidos por etanol.

V. RESULTADOS

El riesgo de desarrollar hipertensión en su génesis multifactorial muestra una relación dependiente de la dosis con el consumo de etanol, englobando efectos en el sistema nervioso central, el sistema renina angiotensina; un flujo aumentado del ion calcio dentro de las células del músculo vascular liso y una sensibilización a catecolaminas que causa un incremento en la reactividad vascular. En una revisión sistemática y meta análisis por Briasoulis *et al.* (2012) que incluyó 16 estudios prospectivos de los efectos del consumo de etanol en el riesgo de desarrollar hipertensión, se reportó una relación dosis dependiente (figura 6).

Los resultados muestran efectos distintos entre hombres y mujeres en una relación dosis dependiente de los gramos de alcohol ingerido. En ambos géneros, dosis bajas de alcohol (< 10 g/día) muestran un efecto protector en el riesgo de desarrollar hipertensión, sin embargo, altas dosis de alcohol en periodos continuos de consumo (20 g/día) en mujeres y de (30-40g/día) en hombres causan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión. Nótese que el incremento más abrupto en el riesgo de desarrollar hipertensión por el consumo de alcohol se sitúa en el intervalo de consumo de 30-40g/día.

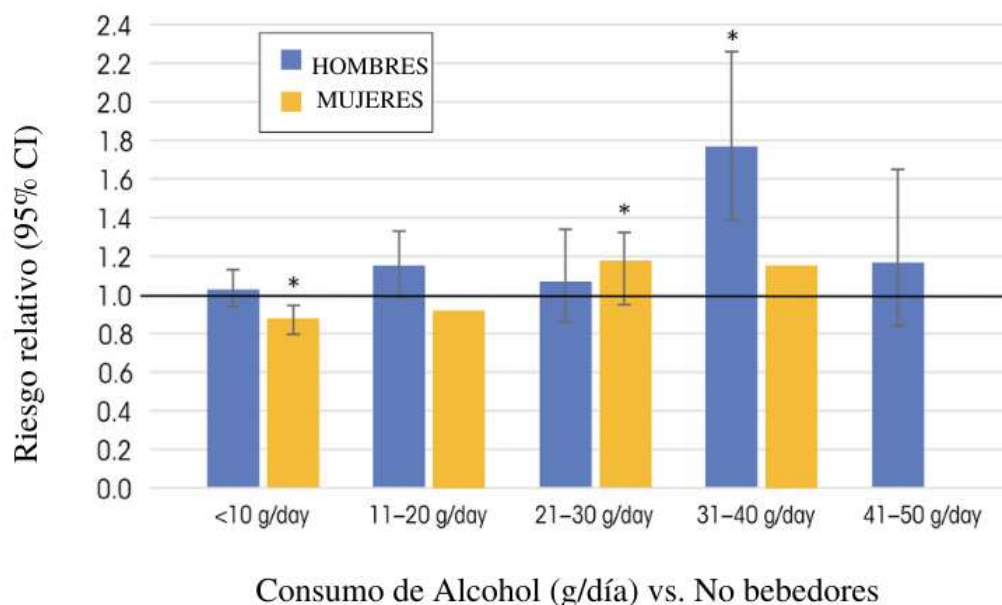


Figura 6. Incidencia de hipertensión en hombres y mujeres^{31,221}.

La generación de estrés oxidativo en el corazón, vasculatura y riñón consecuencia del consumo de alcohol es uno de los mecanismos más complejos por la implicación de la disfunción del endotelio, la estimulación del sistema renina angiotensina para la producción de ANG II y oxidación de LDL. En una investigación del rol de la NADPH oxidasa en el mecanismo por el cual el alcohol induce hipertensión y estrés oxidativo vascular, se demostró que el estrés oxidativo generado por la producción del ion superóxido propicia el desarrollo de hipertensión y como este proceso implica la función moduladora del endotelio en la respuesta vascular.

Marchi *et al.* (2016) llevaron a cabo un protocolo experimental de ratas Wistar hembra que recibieron un tratamiento crónico de etanol vía oral 20% (v/v) de etanol en agua y apocinina en una dosis de 10 mg/kg/día diluida al 0.9 % en solución salina vía intraperitoneal. La apocinina es un inhibidor de la enzima NADPH oxidasa definida como una de las fuentes privilegiadas en la vasculatura del ion superóxido¹⁵⁷. Los resultados de este estudio (figura 7) muestran (1) un aumento progresivo en la presión arterial sistólica, (2) una reactividad incrementada en los anillos de aorta de rata a la fenilefrina y (3) la función moduladora del endotelio en la respuesta vascular consecuencia de la exposición crónica a etanol y su asociación la producción del anión superóxido. La contracción de los anillos de aorta en respuesta a la fenilefrina es significativamente mayor en los que se realizó la denudación del endotelio comparados con los anillos de aorta con endotelio intacto. La reactividad en los anillos de aorta de rata con endotelio intacto, en presencia de etanol, revela una disfunción y posible degeneración del endotelio, además de la existencia de otros mecanismos diferentes a la generación de anión superóxido con efecto en la función vascular.

Do Vale *et al.* (2018) realizaron un protocolo experimental en ratas Wistar hembra que recibieron un tratamiento crónico de etanol vía oral 20 % (v/v) de etanol en agua y una dosis de 10 mg/kg/día de nebivolol un antagonista selectivo del receptor β_1 adrenérgico reportaron estos mismos hallazgos (figura 8)¹⁴⁴. En la investigación de Do Vale y colaboradores se aprecia además una elevación en los niveles de adrenalina y noradrenalina inducidos por la exposición a alcohol y cómo este efecto puede ser prevenido por la administración de nebivolol (figura 9) y una disminución en la biodisponibilidad de los

niveles de NO en el plasma y especialmente en los anillos, efecto prevenido por la administración de nebivolol (figura 10). En la evaluación de la expresión de eNOS el alcohol por sí mismo no modificó su expresión, mientras que en los grupos en los que se administró nebivolol elevó la expresión de eNOS efecto atribuido a la inhibición de la respuesta del receptor β adrenérgico. En la evaluación de la expresión de nNOS el alcohol indujo un aumento en su expresión efecto prevenido por la administración de nebivolol. Estos resultados evidencian la regulación del sistema nervioso simpático en el endotelio vascular: una menor señalización adrenérgica induce un aumento en la expresión de eNOS, mientras la disfunción endotelial inducida por alcohol induce un aumento en la expresión de nNOS efecto no mostrado en ausencia de la señalización adrenérgica esta asociación puede explicar al menos en parte la disminución significativa en los niveles de biodisponibilidad de NO en los anillos de aorta de rata.

En este sentido, Passaglia *et al.* (2015) en un protocolo experimental en ratas Wistar hembra, demostraron que un tratamiento crónico de etanol vía oral 20 % (v/v) de etanol en agua y una dosis de 10 mg/kg/día de Losartán, un antagonista selectivo del receptor AT₁, induce en estas ratas estrés oxidativo a través de un mecanismo asociado la actividad del RAAS¹⁷⁶. Reportándose (figura 11) un aumento progresivo en la presión arterial sistólica inducida por el consumo de etanol a través del RAAS y la importancia del receptor AT₁ en la activación de la NADPH oxidasa y consecuente generación del ion superóxido con efecto en la vasculatura y una prevención de este efecto conferida por la administración de Losartán. El impedimento de la activación del receptor AT₁ tiene como consecuencia la inhibición de la generación del ion superóxido con efecto en la vasculatura. Los niveles séricos de sustancias vasoactivas como renina y aldosterona son afectadas por el consumo de alcohol. La ingesta crónica de etanol aumentó la actividad plasmática de renina (PRA), la actividad de ACE, los niveles aórticos y plasmáticos de ANG I y ANG II y niveles séricos de aldosterona que evidencian la sobre activación del sistema renina angiotensina y participación en el desarrollo de hipertensión asociada a la exposición crónica de la vasculatura al etanol. Este aumento en los elementos del RAAS no son prevenidos por la inhibición del receptor AT₁ por la administración de Losartán, la expresión de este receptor AT₁ no fue afectada (figura 12). La expansión del fluido extracelular eleva la presión

sanguínea en ratas, este fenómeno es el resultado de la elevación de los niveles plasmáticos de vasopresina y actividad de renina, indicando un incremento en la estimulación simpática. El efecto de la producción del O_2^- es la lesión del endotelio comprometiéndose la biodisponibilidad en los niveles de NO. La ANG II se produce en aumento consecuencia de la exposición de etanol en la vasculatura ejerciendo efectos directos en el aumento de la presión arterial. Sin embargo, el mantenimiento de los niveles elevados de ANG II se asocia al microambiente inflamatorio inducido en la vasculatura.

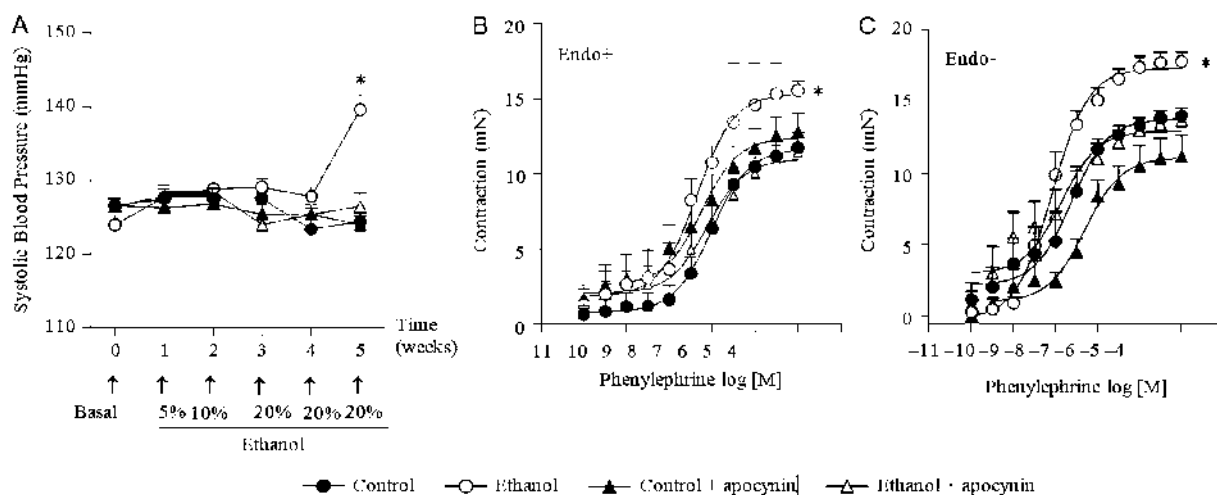


Figura 7- Efectos del consumo crónico de etanol en la presión arterial sistólica y la reactividad aórtica a fenilefrina. La presión arterial sistólica fue evaluada semanalmente por un método no invasivo de pletismografía colocando el manguito en la cola de las ratas de los grupos control (n=10), etanol (n=13), control + apocinina (n=10), etanol + apocinina (n=14). Las curvas de concentración respuesta para fenilefrina fueron determinados en anillos de aorta de rata con endotelio intacto (B, endo+) y denudación de endotelio (C, endo-). Cada punto representa la media $\pm$ el error estándar de 5-8 animales¹⁵⁷.

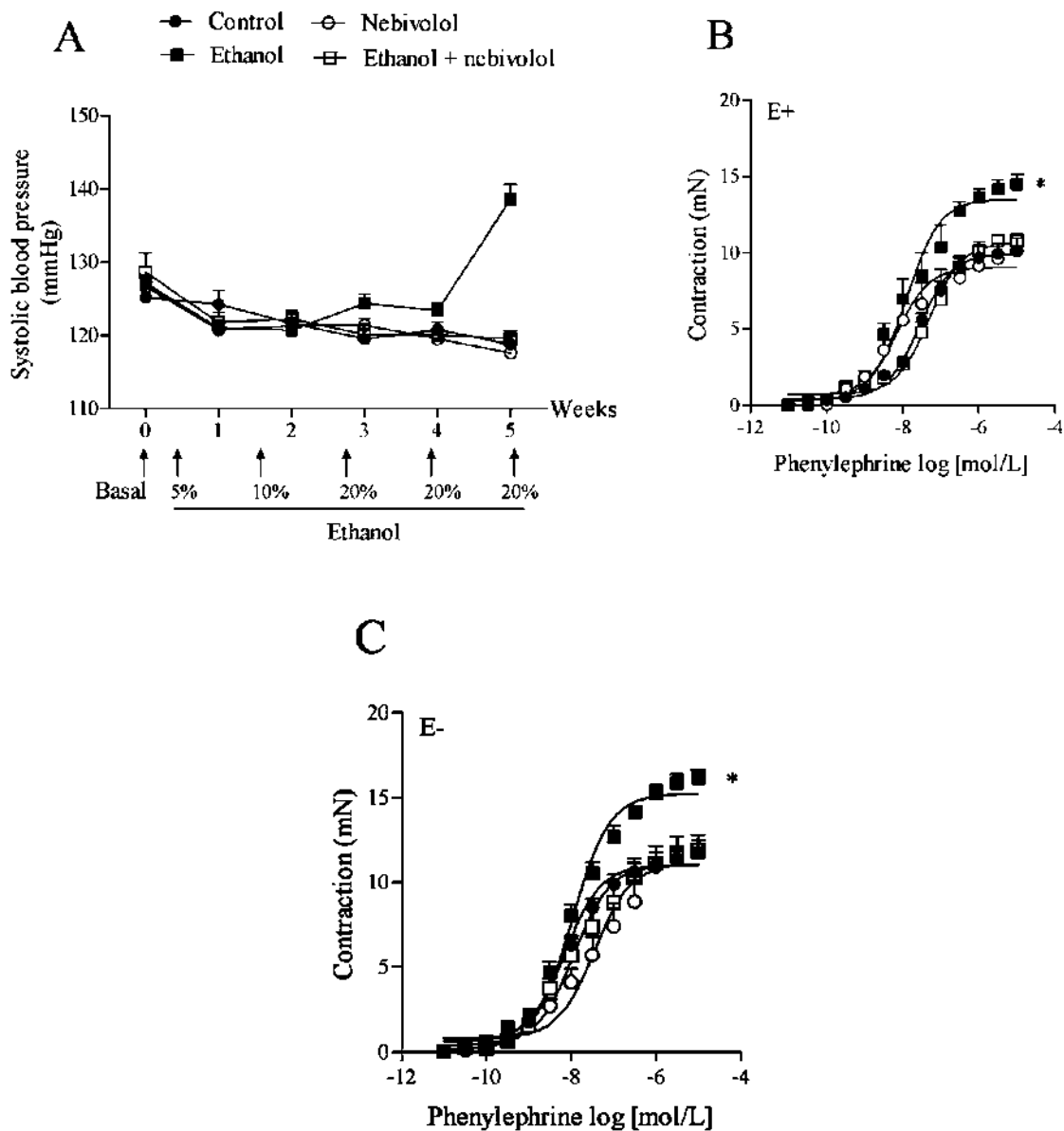


Figura 8. Efectos del nebivolol en la hipertensión e incremento en la reactividad de los anillos de aorta a fenilefrina. La presión arterial sistólica fue evaluada semanalmente por un método no invasivo de pletismografía en los grupos de ratas contro (n=12), etanol (n=11), nebivolol (n=12), y etanol+nebivolol (n=12) (A). Curva de dosis respuesta fueron determinadas en anillos de aorta con endotelio intacto (B), y anillos de aorta con denudación del endotelio de ratas (C)¹⁴⁴.

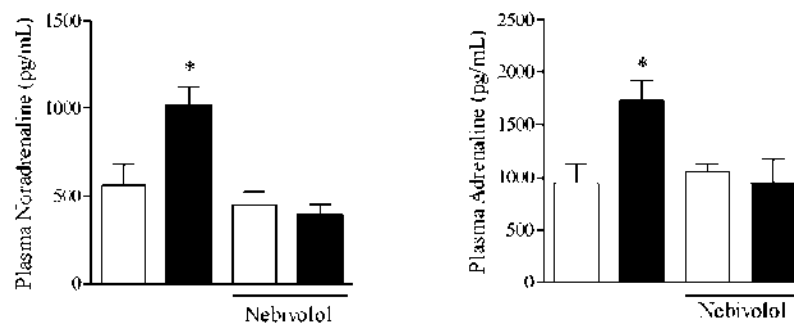


Figura 9. Efectos del nebiivolol en los niveles inducidos por alcohol de catecolaminas circulantes. Los niveles de adrenalina y noradrenalina fueron determinados por cromatografía líquida de alta afinidad (HPLC). Cada punto representa la media $\pm$ el error estándar de 6-11 experimentos¹⁴⁴.

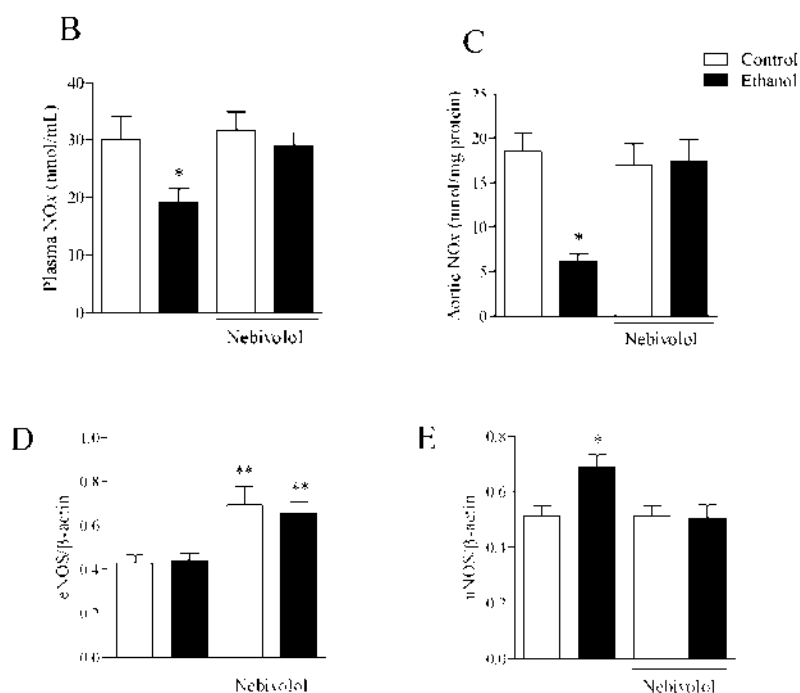


Figura 10. Efectos del nebiivolol y etanol en los niveles de NO y expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial eNOS y sintasa de óxido nítrico neuronal nNOS. Las concentraciones de NO fueron determinadas colorimétricamente en el plasma y anillos de aorta. Los resultados representan la media $\pm$ el error estándar de 4-12 experimentos¹⁴⁴.

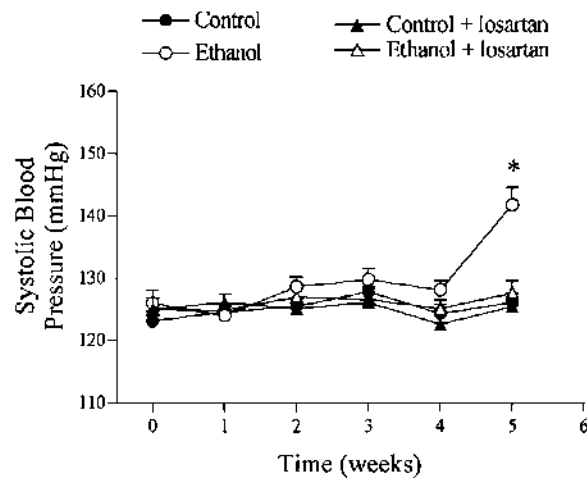


Figura 11. Efecto del consumo de alcohol en la presión arterial sistólica. La presión arterial sistólica fue evaluada semanalmente por un método no invasivo de pletismografía (n=6) para cada uno de los grupos¹⁷⁶.

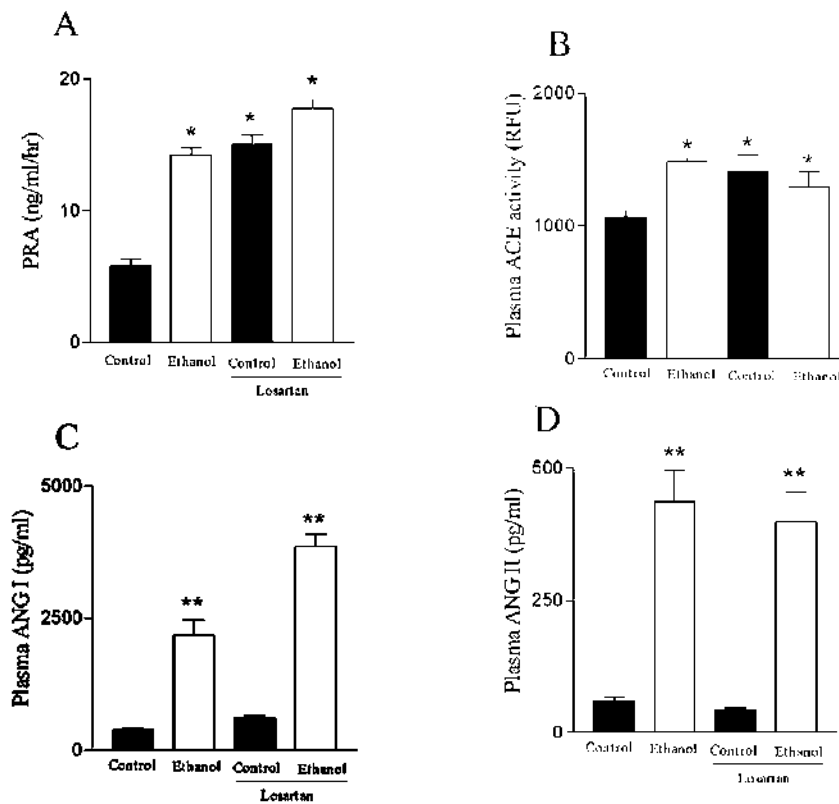


Figura 12. Efectos del consumo crónico de etanol en los componentes del sistema renina angiotensina. El efecto del consumo crónico de alcohol fue evaluado en la actividad plasmática de renina (PRA, A), actividad plasmática de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, B) los niveles plasmáticos de angiotensina I (ANG I, C), angiotensina II (ANG II, D), y los niveles séricos de aldosterona (E)¹⁷⁶.

La relación entre la incidencia y mortalidad en la enfermedad cerebrovascular y el consumo de alcohol muestra un efecto de riesgo incrementado dependiente de la dosis. Revelándose un mayor riesgo en bebedores sobre individuos abstemios en sus dos modalidades hemorrágico e isquémico, siendo en cantidades de consumo de 45 g/día de etanol especialmente susceptibles al accidente cerebrovascular hemorrágico²²².

Los efectos del consumo de alcohol en la enfermedad periférica vascular inducen tanto efectos protectores como perjudiciales afectando el sistema arterial. El consumo < 13 tragos estándar de etanol reduce el riesgo de enfermedad arterial de las extremidades bajas definida como el diagnóstico de aterosclerosis de las arterias nativas en extremidades. Sin embargo, el consumo > 14 tragos estándar de etanol por semana indicaron un mayor riesgo de padecer enfermedad arterial periférica³¹.

En un análisis agrupado de 8 estudios prospectivos de América del Norte y Europa que incluyeron 192,067 mujeres y 74,919 hombres libres de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cánceres al inicio del estudio, se evaluó la ingesta diaria promedio de alcohol en relación con la incidencia de enfermedad arterial coronaria. Los resultados muestran una dependencia de la incidencia con la edad de los individuos especialmente incrementada en hombres respecto a las mujeres (figura 13).

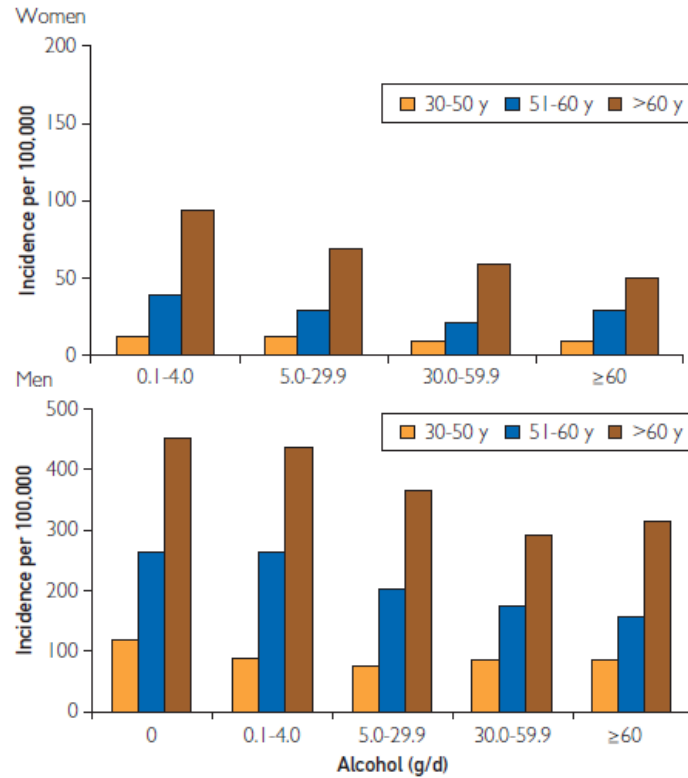


Figura 13. Tasas de incidencia de enfermedad arterial coronaria según la edad y el consumo de alcohol. Los análisis se ajustaron para el año de referencia de la pregunta; educación, tabaquismo, IMC, actividad física, ingesta total calórica, grasa poliinsaturada, grasa monoinsaturada, grasa saturada, fibra, y la ingesta de colesterol²²³.

En un metaanálisis en el que se reportaron los datos de 84 estudios prospectivos que integraba varios niveles de consumo de alcohol expresados en g/día en hombres y mujeres como bebedores activos e individuos no bebedores evaluando el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial coronaria, y enfermedad cerebrovascular. Los resultados (figura 14) en los niveles de consumo de etanol entre (2.5 g y 30-60 g) muestran efectos cardioprotectores en la incidencia y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares y enfermedad arterial coronaria, sin embargo este efecto se ve diluido cuando el consumo de alcohol sobrepasa los 60 g/día. Por el contrario, la relación entre la incidencia y mortalidad en la enfermedad cerebrovascular y el consumo de alcohol muestra un efecto de riesgo incrementado dependiente de la dosis.

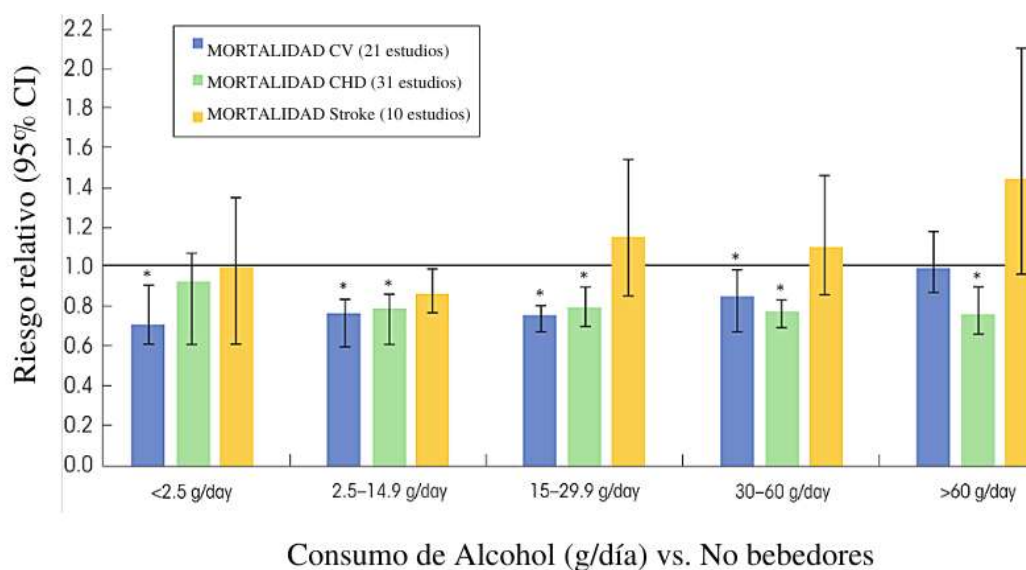


Figura 14. Riesgo relativo (intervalos con 95% de confianza) para enfermedades cardiovasculares (CV), enfermedad arterial coronaria (CHD) y enfermedad cerebrovascular (stroke)^{31,222}.

El riesgo de infarto al miocardio se incrementa en las 24 horas posteriores al consumo de 108 g/día o más de etanol. El patrón es el de una U posicionándose en un extremo de bajo riesgo dosis menores a 28 g/día de etanol, en un periodo menor a una semana y en el otro un riesgo críticamente elevado de infarto al miocardio en ingestas superiores a los 70 g/día de etanol²²⁴. Los efectos de la exposición de 7-15 tragos estándar/día de alcohol en > 5 años propician alteraciones en la función vascular, teniendo como efecto último la presentación de cardiomiopatía alcohólica (figura 15). El esquema presentado expone la progresión del deterioro en la función cardíaca consecuencia del consumo de altas dosis de etanol.



Figura 15. Esquema fisiopatológico en el desarrollo de cardiomiopatía alcohólica.

Los efectos inducidos por el alcohol en la función vascular muestran una dependencia de la dosis de exposición, la severidad en el grado de disfunción es asociado a la persistencia del estímulo de lesión en la vasculatura.

La exposición a dosis altas de alcohol no solo es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, sino una causa en sí misma. Una asociación entre la ingestión aguda de alcohol y la aparición de arritmias cardíacas se informó por primera vez en 1978, Philip Ettinger describió el "síndrome del corazón festivo", en personas sanas sin

enfermedad cardíaca conocida por causar arritmia, una alteración aguda del ritmo cardíaco, con mayor frecuencia fibrilación auricular, después de beber en exceso²²⁵.

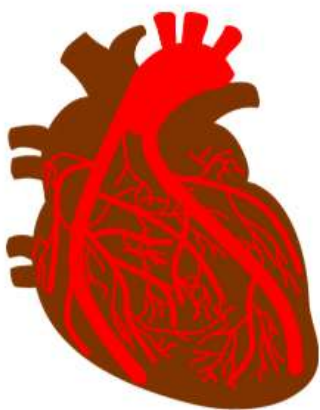
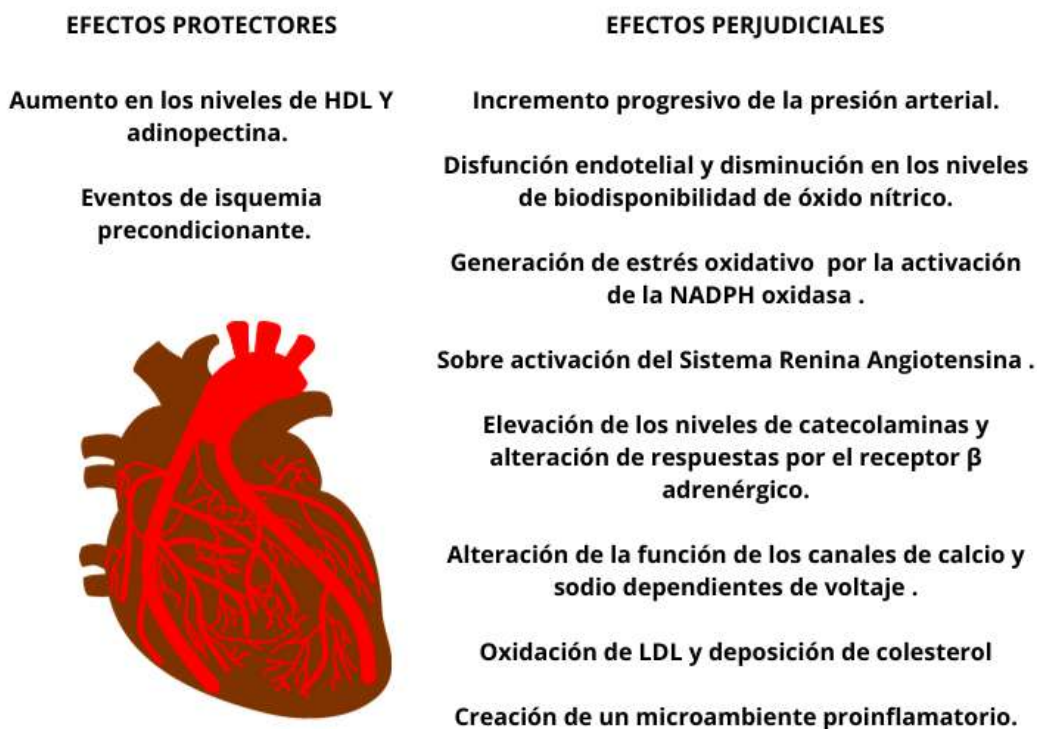


Figura 16. Efectos protectores y perjudiciales en la función vascular inducidos por el consumo de bajas y altas dosis de alcohol³¹.

VI. DISCUSIÓN

El efecto del consumo crónico de etanol en dosis bajas en el perfil hemostasis-coagulación es la disminución de fibrinógeno y de la inflamación en la vasculatura, el fibrinógeno en niveles elevados es un referente de riesgo cardiovascular. En la cascada de coagulación el fibrinógeno puede jugar un rol proinflamatorio en las enfermedades cardiovasculares, especialmente en la aterosclerosis. Este efecto dual se debe a las dosis de exposición en las vasculatura y la recurrencia del fenómeno²²⁶. Los efectos del etanol en la inflamación de la vasculatura son duales, mientras dosis bajas de etanol muestran una menor propensión a eventos inflamatorios, altas dosis de etanol en periodos prolongados condicionan a la vasculatura a un estado de inflamación crónica.

Las plaquetas y su rol en la coagulación son un punto referente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respuestas alteradas de las plaquetas como una activación o agregación incrementada conducen a la formación de coágulos o trombos. No es sorprendente, que el consumo de alcohol suponga complejos y variados efectos en la función plaquetaria. El efecto de etanol en dosis bajas a moderadas resulta en una disminución de la activación y agregación plaquetaria, por el contrario, altas dosis incrementan la reactividad y agregación plaquetaria alterando su función en la vasculatura¹²³. Del mismo modo, infecciones o eventos de estrés celular en la vasculatura pueden desencadenar a través del sistema inmune una significativa producción de plaquetas, una condición descrita como trombocitosis de rebote, efecto que también puede ser inducido horas posteriores al abuso de altas dosis de etanol²²⁷. Por otra parte, se ha reportado que el consumo de altas dosis de etanol induce un aumento esporádico en el tiempo de sangrado, lo que implicaría un mayor periodo de tiempo en la formación de un coágulo consecuencia de la apoptosis de plaquetas²²⁸.

El consumo crónico de alcohol en dosis bajas a moderadas eleva los niveles de HDL en la circulación sanguínea. Ha sido documentado que el aumento en los niveles de HDL disminuye al menos en parte el riesgo de eventos de infarto al miocardio, considerándose el factor clínico primario para estimar el riesgo de sufrir un infarto al miocardio¹¹⁷. La exposición a moderadas dosis de etanol produce una modificación del metabolismo de la glucosa, se ha reportado que dosis bajas de etanol disminuyen los niveles de insulina

mejorando el control glucémico consecuencia de un incremento en los niveles de adipopectina que impactan en la sensibilidad de las células a la insulina¹²⁴, sin embargo, los efectos mostrados por altas dosis de etanol incuyen una disminución en los niveles de adipopectina. Este hecho condiciona a que el etanol en bajas dosis se relacione con una menor incidencia de enfermedades por isquemia del corazón e infarto al miocardio, mientras que la hipoadiponectinemia asociada al consumo de altas dosis de etanol es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II²²⁹.

El aumento en los niveles de HDL causado por el consumo moderado de etanol es uno de los efectos benéficos del alcohol, asociado a un “efecto protector o antioxidante” por la HDL y el mejoramiento en el control glucémico impactando de forma positiva en el organismo²³⁰, sin embargo, los efectos perjudiciales por el consumo de altas dosis de etanol son en oposición un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión e inflamación-ateroesclerosis⁴².

Las diversas alteraciones en la vasculatura inherentes a padecimientos cardiovasculares se ven coadyuvados por los efectos del consumo crónico de alcohol: disfunción mitocondrial, disfunción endotelial, cambios en la circulación, generación de estrés oxidativo y la lesión anatómica en el sistema cardiovascular²³¹.

El desequilibrio del metabolismo a nivel mitocondrial es un evento clave en la pérdida y desarreglo de cardiomiocitos, la pérdida de proteínas implicadas en la generación de energía para el sostenimiento de las funciones, y de enzimas que actúan sobre oxidantes manteniendo un microambiente óptimo se afectan en eventos de isquemia posterior al consumo recurrente de altas dosis de etanol: las cicatrices de colágeno y fibrotecnina que afectan la función del cardiomiocito y la disfunción mitocondrial culmina en la apoptosis del cardiomiocito.

El RAAS y el sistema adrenérgico, ejes rectores en el mantenimiento del tono vascular, son puntos referentes en el mecanismo a través del cual el alcohol induce un incremento progresivo de la presión sistólica y el desarrollo de disfunción endotelial afectando la función vascular. La disminución en los niveles de NO por la exposición de la vasculatura a etanol es uno de los indicadores de disfunción endotelial, así como el aumento en la expresión de eNOS en un intento por compensar la alteración de vasoconstricción / vasodilatación. La función de estos sistemas es afectada de modo directo

por la exposición a etanol, como consecuencia del estrés oxidativo establecido en la vasculatura por la presencia de etanol y sus metabolitos en la circulación sanguínea, y recíprocamente la modulación de estos sistemas “sobreactivados” en la producción de moléculas vasoactivas por el endotelio coadyuva el desarrollo de disfunción endotelial. El aumento de la presión sanguínea y desbalances en el proceso de relajación-contracción del cardiomiocito muestra una marcada dependencia del flujo de Ca^{2+} del mismo modo que los niveles de biodisponibilidad de NO por el endotelio.

El estrés oxidativo inducido por la exposición a etanol en ratas exhibe dos mecanismos primordiales: (1) su relación con la disfunción endotelial y el aumento en la presión sanguínea sistólica y (2) su interacción con moléculas como LDL que inducen un daño en la vasculatura.

En primer lugar, el rol central de la NADPH oxidasa en el establecimiento del estrés oxidativo inducido por etanol es evidenciado por la administración de apocinina en ratas, apreciándose una relación entre el estrés oxidativo y la lesión vascular, la disfunción endotelial y el aumento progresivo de la presión arterial sistólica¹⁵⁷.

La exposición de etanol causa una sobreactivación del RAAS con efectos en la función cardiovascular a través de los efectos directos de la ANG II a través del receptor AT1 contribuyen a la estimulación del endotelio para la producción ya insuficiente de NO causando disfunción endotelial, y privilegiando la isoforma de NADPH oxidasa más activa propician el desarrollo el establecimiento del estrés oxidativo en la vasculatura¹⁷⁶. En este sentido, el sistema adrenérgico es sobrestimulado en un mecanismo de compensación para el mantenimiento de la función vascular, contribuyendo a la generación del estrés oxidativo inducido por etanol, a través del receptor $\beta 1$. El efecto de la disfunción endotelial con disminución en la biodisponibilidad de NO, y el aumento en los niveles de las catecolaminas representa al menos en parte un efecto ulterior a la sensibilización de la vasculatura a la adrenalina y noradrenalina consecuencia de una estimulación incrementada del sistema adrenérgico¹⁴⁴.

El estrés oxidativo y la participación de la LDL en la oxidación y deposición de colesterol, además de la inflamación por la lesión en la vasculatura corresponden a hechos fundamentales en la progresión a episodios de isquemia por el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular y el debilitamiento de la función cardíaca.

La disfunción, desarreglo y posible degeneración del endotelio vascular, aunado al efecto del etanol de promover la proliferación de las células del músculo liso vascular por el incremento en la oxidación de la lipoproteína de baja densidad LDL, tiene como efecto último la generación de estrés oxidativo desencadenando cambios proaterogénicos en la pared vascular⁵³.

Existe evidencia de una relación causal directa entre el consumo de alcohol y una presión sanguínea elevada. Mostrándose una reducción en la presión sistólica y presión diastólica al reducir los niveles de ingesta de alcohol, sugiriendo un efecto dependiente de la dosis, por lo que el consumo de altas dosis de alcohol es considerado un factor de riesgo elevado en el desarrollo de hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, como: enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, cardiomiopatía alcohólica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y deterioro de la función renal.

Los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la exposición a etanol causa hipertensión y la enfermedad renal crónica son complejos, y las alteraciones en la circulación impactan críticamente en la función renal. La función del endotelio es comprometida por la actividad de las NOS constitutivas en la exposición a etanol, los cambios en la afluencia de Ca^{2+} además de afectar los mecanismos de vasoconstricción y vasorrelajación, tienen como consecuencia una disminución en los niveles de NO aún cuando la expresión de eNOS se incrementa por la estimulación del sistema simpático.

La exposición repetida a etanol es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiomiopatías, el daño reversible en el músculo cardíaco puede progresar a irreversible con pérdida de tejido por apoptosis de cardiomiocitos, y el desarrollo de hipertrofia en el ventrículo para el mantenimiento de la función cardíaca. Por otro lado, la pérdida de proteínas contráctiles afecta la capacidad contráctil del corazón y produce disfunción del retículo sarcoplásmico afectando la entrada de Ca^{2+} en los cardiomiocitos, que junto con la disfunción mitocondrial con modificaciones en la producción de ATP y la generación de estrés oxidativo contribuyen al establecimiento de la cardiomiopatía, apreciándose cambios funcionales y estructurales en el corazón; dilatación de los ventrículos, hipertrofia y fibrosis. La progresión de esta condición a falla cardíaca es controlada por los mecanismos

de compensación, e influenciada por el ejercicio físico, aunque son en última instancia los patrones de consumo de etanol los determinantes en la progresión de cardiomiopatía alcohólica a falla cardíaca.

Varias investigaciones y estudios clínicos se han diseñado para determinar la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar falla cardíaca en individuos sanos, así como en pacientes que han presentado enfermedad arterial coronaria presentándose como un síndrome resultado de infarto al miocardio, también para evaluar la seguridad del consumo de etanol en pacientes con este padecimiento. Encontrándose que comparados con los no bebedores, el riesgo de falla cardíaca es mayor en individuos que consumen > 12 tragos estándar de etanol por semana, considerándose que una fracción de eyección reducida < 35 % denota la insuficiencia cardíaca²³². La supervivencia de individuos, usualmente de edad avanzada, que padecen insuficiencia cardíaca asociada al consumo de alcohol es influenciada por factores como su alimentación, actividad física, el consumo de otras drogas y por supuesto, los patrones de consumo de alcohol.

VII. CONCLUSIÓN

La exposición aguda de etanol en la vasculatura muestra un efecto complejo en la disminución de la presión arterial, en ausencia de comorbilidades induce una contracción en la vasculatura momentánea seguida de una vasodilatación por la liberación de sustancias vasorrelajantes por el endotelio funcional y un flujo de calcio compensado por el retículo sarcoplásmico, permitida por la expresión inalterada de los receptores β adrenérgicos. Pese a tener lugar la activación del RAAS y generación de estrés oxidativo, los niveles de antioxidantes naturales y la estimulación simpática compensan estos efectos. Es la persistencia de un estímulo de lesión asociado al consumo de altas dosis de etanol en periodos prolongados, el que induce el aumento progresivo de la presión sanguínea en una relación dependiente de la dosis; la disfunción y lesión del endotelio comprometiendo la biodisponibilidad de NO, el incremento intracelular de calcio; la disfunción del retículo sarcoplásmico; la vasoconstricción-vasodilatación perturbada; la oxidación de LDL y deposición de colesterol; la disfunción mitocondrial y apoptosis de cardiomiocitos; la generación de estrés oxidativo y la creación de un microambiente inflamatorio que condicionan el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y su progresión hacia falla cardíaca.

VIII. REFERENCIAS

1. human cardiovascular system | Description, Anatomy, & Function | Britannica.
<https://www.britannica.com/science/human-cardiovascular-system>.
2. Peter, L., Noury, N. & Cerny, M. The New Approach for The Model of Cardiovascular System. *IFAC-PapersOnLine* **51**, 48–53 (2018).
3. Taki, A., Kermani, A., Ranjbarnavazi, S. M. & Pourmodheji, A. Overview of Different Medical Imaging Techniques for the Identification of Coronary Atherosclerotic Plaques. in *Computing and Visualization for Intravascular Imaging and Computer-Assisted Stenting* 79–106 (Elsevier Inc., 2017). doi:10.1016/B978-0-12-811018-8.00004-7.
4. OMS | Enfermedades cardiovasculares.
https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/.
5. Criqui, M. H. & Thomas, I. C. Alcohol Consumption and Cardiac Disease: Where Are We Now? *Journal of the American College of Cardiology* vol. 69 25–27 (2017).
6. Toma, A., Paré, G. & Leong, D. P. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? *Current Atherosclerosis Reports* vol. 19 1–7 (2017).
7. Whitman, I. R. *et al.* Alcohol Abuse and Cardiac Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **69**, 13–24 (2017).
8. Day, E. & Rudd, J. H. F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction* **114**, 1670–1678 (2019).
9. Evans, E. B. & Balster, R. L. CNS depressant effects of volatile organic solvents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **15**, 233–241 (1991).
10. Bowen, S. E. Time course of the ethanol-like discriminative stimulus effects of abused inhalants in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **91**, 345–350 (2009).
11. Balster, R. L. Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend.* **51**, 207–214 (1998).
12. Cahill, P. A. & Redmond, E. M. Alcohol and cardiovascular disease-modulation of vascular cell function. *Nutrients* vol. 4 297–318 (2012).
13. Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A. & De Caterina, R. Alcohol and

- atherosclerosis: A double edged sword. *Vascul. Pharmacol.* **57**, 65–68 (2012).
14. Klatsky, A. L. Alcohol and cardiovascular health. *Physiol. Behav.* **100**, 76–81 (2010).
 15. Liu, W., Redmond, E. M., Morrow, D. & Cullen, J. P. Differential effects of daily-moderate versus weekend-binge alcohol consumption on atherosclerotic plaque development in mice. *Atherosclerosis* **219**, 448–454 (2011).
 16. Ndrepepa, G., Colleran, R. & Kastrati, A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. *Clinica Chimica Acta* vol. 476 130–138 (2018).
 17. Heusch, G. Myocardial Ischemia: Lack of Coronary Blood Flow or Myocardial Oxygen Supply/Demand Imbalance? *Circulation Research* vol. 119 194–196 (2016).
 18. Heusch, G. The Coronary Circulation as a Target of Cardioprotection. *Circ. Res.* **118**, 1643–1658 (2016).
 19. Belloni, F. L. & Sparks, H. V. Dynamics of myocardial oxygen consumption and coronary vascular resistance. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **233**, (1977).
 20. Fleig, A. & Parekh, A. B. New insights into Ca²⁺ channel function in health and disease. *J. Physiol.* **595**, 2997–2998 (2017).
 21. Eisner, D. A., Caldwell, J. L., Kistamás, K. & Trafford, A. W. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circulation Research* vol. 121 181–195 (2017).
 22. Vikhorev, P. G. & Vikhoreva, N. N. Cardiomyopathies and related changes in contractility of human heart muscle. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 19 (2018).
 23. Mitchell, M. C., Teigen, E. L. & Ramchandani, V. A. Absorption and peak blood alcohol concentration after drinking beer, wine, or spirits. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **38**, 1200–1204 (2014).
 24. Paton, A. Alcohol in the body. *BMJ* **330**, 85 (2005).
 25. Cederbaum, A. I. Alcohol Metabolism. *Clinics in Liver Disease* vol. 16 667–685 (2012).
 26. Takaki Ishikawa. Medicina forense e investigación con células humanas: nueva perspectiva y bioética | Takaki Ishikawa | Saltador.

<https://www.springer.com/la/book/9789811322969>.

27. Fell, J. C. & Voas, R. B. The effectiveness of reducing illegal blood alcohol concentration (BAC) limits for driving: Evidence for lowering the limit to .05 BAC. *J. Safety Res.* **37**, 233–243 (2006).
28. Pitsavos, C. *et al.* The J-shape effect of alcohol intake on the risk of developing acute coronary syndromes in diabetic subjects: The CARDIO2000 II study. *Diabet. Med.* **22**, 243–248 (2005).
29. Bau, P. F. D., Bau, C. H. D., Rosito, G. A., Manfro, W. C. & Fuchs, F. D. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. *Alcohol* vol. 41 479–488 (2007).
30. Higuchi, S., Matsushita, S., Maesato, H. & Osaki, Y. Japan: Alcohol today. *Addiction* **102**, 1849–1862 (2007).
31. Piano, M. R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol research : current reviews* vol. 38 219–241 (2017).
32. Schaeffner, E. & Ritz, E. Alcohol and kidney damage: A Janus-faced relationship. in *Kidney International* vol. 81 816–818 (Nature Publishing Group, 2012).
33. OMS | Presión arterial elevada.
https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/.
34. Staessen, J. A. *et al.* Association of Office and Ambulatory Blood Pressure with Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **322**, 409–420 (2019).
35. Elliott, W. J. Systemic Hypertension. *Curr. Probl. Cardiol.* **32**, 201–259 (2007).
36. Klatsky, A. L., Friedman, G. D., Siegelaub, A. B. & Gérard, M. J. Alcohol Consumption and Blood Pressure: Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination Data. *N. Engl. J. Med.* **296**, 1194–1200 (1977).
37. Wakabayashi, I. Influence of gender on the association of alcohol drinking with blood pressure. *Am. J. Hypertens.* **21**, 1310–1317 (2008).
38. Day, E. & Rudd, J. H. F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction* **114**, 1670–1678 (2019).

39. Toda, N. & Ayajiki, K. Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol. *Alcohol and Alcoholism* vol. 45 347–355 (2010).
40. Husain, K., Ansari, R. A. & Ferder, L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J. Cardiol.* **6**, 245 (2014).
41. Wakabayashi, I. & Hatake, K. Effects of ethanol on the nervous and vascular systems: -The mechanisms of alcohol-induced hypertension-. *Japanese J. Hyg.* **55**, 607–617 (2001).
42. Lefèvre, G. & Puymirat, E. Hypertension artérielle et maladie coronaire : nouveau concept ? *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* vol. 66 42–47 (2017).
43. Pareek, M. & Olsen, M. H. Alcohol and blood pressure. *Lancet Public Heal.* **2**, e63–e64 (2017).
44. Tirapelli, C. R. *et al.* Effect of ethanol consumption on blood pressure and rat mesenteric arterial bed, aorta and carotid responsiveness. *J. Pharm. Pharmacol.* **59**, 985–993 (2007).
45. Deng, X.-S. & Deitrich, R. Ethanol Metabolism and Effects: Nitric Oxide and its Interaction. *Curr. Clin. Pharmacol.* **2**, 145–153 (2008).
46. Lundberg, J. O., Gladwin, M. T. & Weitzberg, E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* **14**, 623–641 (2015).
47. Al-Sharea, A. *et al.* Chronic sympathetic driven hypertension promotes atherosclerosis by enhancing hematopoiesis. *Haematologica* **104**, 456–467 (2019).
48. Badimon, L. & Vilahur, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine* vol. 276 618–632 (2014).
49. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R. & Falk, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.* **114**, 1852–1866 (2014).
50. Viles-Gonzalez, J. F., Fuster, V. & Badimon, J. J. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *European Heart Journal* vol. 25 1197–1207 (2004).
51. Lahoz, C. & Mostaza, J. M. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev. Esp. Cardiol.* **60**, 184–195 (2007).

52. Hansson, G. K. & Hermansson, A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology* vol. 12 204–212 (2011).
53. Hartley, A., Haskard, D. & Khamis, R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis – Novel insights and future directions in diagnosis and therapy,. *Trends Cardiovasc. Med.* **29**, 22–26 (2019).
54. Mori, H. *et al.* Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC: Cardiovascular Imaging* vol. 11 127–142 (2018).
55. Parma, L., Baganha, F., Quax, P. H. A. & de Vries, M. R. Plaque angiogenesis and intraplaque hemorrhage in atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* **816**, 107–115 (2017).
56. Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T. & Ishibashi-Ueda, H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* vol. 6 396–408 (2016).
57. Manduteanu, I. & Simionescu, M. Inflammation in atherosclerosis: A cause or a result of vascular disorders? *Journal of Cellular and Molecular Medicine* vol. 16 1978–1990 (2012).
58. Henein, M. Y., Vancheri, S., Bajraktari, G. & Vancheri, F. Coronary atherosclerosis imaging. *Diagnostics* vol. 10 (2020).
59. Kudo, R., Yuui, K. & Hatake, K. Alcohol and Pathophysiology. in 45–64 (2019). doi:10.1007/978-981-13-2297-6_4.
60. Weber, C. & Noels, H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Medicine* vol. 17 1410–1422 (2011).
61. OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares?
https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/.
62. Wirtz, P. H. & von Känel, R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports* vol. 19 (2017).
63. Escobar, E. Hypertension and coronary heart disease. *J. Hum. Hypertens.* **16**, S61–S63 (2002).
64. Mishra, S. *et al.* Management standards for stable coronary artery disease in India. *Indian Heart J.* **68**, S31–S49 (2016).

65. Ferencik, M. *et al.* Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results from the Framingham Heart Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **10**, (2017).
66. Wijesurendra, R. S. & Casadei, B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* vol. 105 1860–1867 (2019).
67. Kelbæk, H. *et al.* Central and peripheral haemodynamic changes after alcohol ingestion. *Alcohol Alcohol.* **23**, 211–216 (1988).
68. Valdivielso, P. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? *World J. Diabetes* **5**, 577 (2014).
69. Poznyak, A. V., Ivanova, E. A., Sobenin, I. A., Yet, S. F. & Orekhov, A. N. The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology* vol. 9 1–14 (2020).
70. Yurdagul, A. & Orr, A. W. Blood Brothers: Hemodynamics and Cell-Matrix Interactions in Endothelial Function. *Antioxidants and Redox Signaling* vol. 25 415–434 (2016).
71. Farber, A. & Eberhardt, R. T. The current state of critical limb ischemia: A systematic review. *JAMA Surgery* vol. 151 1070–1077 (2016).
72. Hamburg, N. M. & Creager, M. A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease. *Circulation Journal* vol. 81 281–289 (2017).
73. Pizzimenti, M. *et al.* The Rise of Mitochondria in Peripheral Arterial Disease Pathophysiology: Experimental and Clinical Data. *J. Clin. Med.* **8**, 2125 (2019).
74. Pipinos, I. I. *et al.* Abnormal mitochondrial respiration in skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* **38**, 827–832 (2003).
75. Signorelli, S. S., Marino, E., Scuto, S. & Di Raimondo, D. Pathophysiology of peripheral arterial disease (Pad): A review on oxidative disorders. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–14 (2020).
76. Bas, S., Hascicek, S., Ucak, R., Gunenc, A. & Yesilada, A. K. Effect of perivascular low dose ethanol on rat femoral vessels: Preliminary study. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* **54**, 1–7 (2020).
77. Ogilvie, R. P., Lutsey, P. L., Heiss, G., Folsom, A. R. & Steffen, L. M. Dietary intake

- and peripheral arterial disease incidence in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **105**, 651–659 (2017).
78. Sveinsson, O. A., Kjartansson, O. & Valdimarsson, E. M. Cerebral ischemia/infarction - Epidemiology, causes and symptoms. *Laeknabladid* **100**, 271–279 (2014).
 79. George, P. M. & Steinberg, G. K. Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments. *Neuron* vol. 87 297–309 (2015).
 80. Chen, Z. *et al.* Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications after Stroke. *Circulation Research* vol. 121 451–468 (2017).
 81. Mostofsky, E. *et al.* Alcohol and acute ischemic stroke onset: The stroke onset study. *Stroke* **41**, 1845–1849 (2010).
 82. Alikunju, S., Abdul Muneer, P. M., Zhang, Y., Szlachetka, A. M. & Haorah, J. The inflammatory footprints of alcohol-induced oxidative damage in neurovascular components. *Brain. Behav. Immun.* **25**, S129 (2011).
 83. Abdul-Muneer, P. M. *et al.* Activation of NLRP3 inflammasome by cholesterol crystals in alcohol consumption induces atherosclerotic lesions. *Brain. Behav. Immun.* **62**, 291–305 (2017).
 84. Meister, H. P. The ‘Munich beer heart’, revisited. *Beitrage zur Pathologie* vol. 157 1–13 (1976).
 85. Maisch, B. Alkoholische Kardiomyopathie: Eine Folge der Dosis und der individuellen Prädisposition. *Herz* **41**, 484–493 (2016).
 86. Sisakian, H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J. Cardiol.* **6**, 478 (2014).
 87. Kamran, K., Khan, M. Y. & Minhas, L. A. Ethanol vapour induced dilated cardiomyopathy in chick embryos. *J. Pak. Med. Assoc.* **63**, 1084–1088 (2013).
 88. Fernández-Solà, J. The effects of ethanol on the heart: Alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients* vol. 12 (2020).
 89. Laranjo, S., Trigo, C. & Pinto, F. F. Dual etiology of dilated cardiomyopathy: The synergistic role of vitamin D deficiency. *Rev. Port. Cardiol. (English Ed.)* **33**, 179.e1-

- 179.e4 (2014).
90. Japp, A. G., Gulati, A., Cook, S. A., Cowie, M. R. & Prasad, S. K. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 67 2996–3010 (2016).
 91. Schultheiss, H. P. *et al.* Dilated cardiomyopathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **5**, (2019).
 92. Iacovoni, A., De Maria, R. & Gavazzi, A. Alcoholic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Medicine* vol. 11 884–892 (2010).
 93. Mirijello, A. *et al.* Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *European Journal of Internal Medicine* vol. 43 1–5 (2017).
 94. Laonigro, I., Correale, M., Di Biase, M. & Altomare, E. Alcohol abuse and heart failure. *European Journal of Heart Failure* vol. 11 453–462 (2009).
 95. Wang, Y. *et al.* High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC- β /p66Shc in mouse primary cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **456**, 656–661 (2015).
 96. Opie, L. H. & Sack, M. N. Metabolic Plasticity and the Promotion of Cardiac Protection in Ischemia and Ischemic Preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **34**, 1077–1089 (2002).
 97. Steiner, J. L. & Lang, C. H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 89 125–135 (2017).
 98. Wang, S. & Ren, J. Role of autophagy and regulatory mechanisms in alcoholic cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* vol. 1864 2003–2009 (2018).
 99. Steiner, J. L. & Lang, C. H. Alcoholic Cardiomyopathy: Disrupted Protein Balance and Impaired Cardiomyocyte Contractility. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* vol. 41 1392–1401 (2017).
 100. Scrimgeour, L. A., Potz, B. A., Elmadhun, N. Y., Chu, L. M. & Sellke, F. W. Alcohol attenuates myocardial ischemic injury. *Surg. (United States)* **162**, 680–687 (2017).
 101. Piano, M. R. Alcoholic cardiomyopathy: Incidence, clinical characteristics, and

- pathophysiology. *Chest* vol. 121 1638–1650 (2002).
102. Tanai, E. & Frantz, S. Pathophysiology of Heart Failure. in *Comprehensive Physiology* vol. 6 187–214 (John Wiley & Sons, Inc., 2015).
 103. Lympieropoulos, A., Rengo, G. & Koch, W. J. Adrenergic nervous system in heart failure: Pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* **113**, 739–753 (2013).
 104. Lympieropoulos, A. Physiology and pharmacology of the cardiovascular adrenergic system. *Front. Physiol.* **4 SEP**, (2013).
 105. Slivnick, J. & Lampert, B. C. Hypertension and Heart Failure. *Heart Failure Clinics* vol. 15 531–541 (2019).
 106. Wang, Q. *et al.* Ethanol preconditioning protects against ischemia/reperfusion-induced brain damage: Role of NADPH oxidase-derived ROS. *Free Radic. Biol. Med.* **43**, 1048–1060 (2007).
 107. Yuan, Q. *et al.* Preconditioning with physiological levels of ethanol protect kidney against ischemia/reperfusion injury by modulating oxidative stress. *PLoS One* **6**, (2011).
 108. Wu, X., Liu, X., Zhu, X. & Tang, C. Hypoxic preconditioning induces delayed cardioprotection through p38 mapk-mediated calreticulin upregulation. *Shock* **27**, 572–577 (2007).
 109. Liu, H., Zhang, H. Y., Zhu, X., Shao, Z. & Yao, Z. Preconditioning blocks cardiocyte apoptosis: Role of KATP channels and PKC- ϵ . *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **282**, (2002).
 110. Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L. & Masson, P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet* vol. 389 1238–1252 (2017).
 111. Harris, P. S. *et al.* Chronic ethanol consumption induces mitochondrial protein acetylation and oxidative stress in the kidney. *Redox Biol.* **6**, 33–40 (2015).
 112. Varga, Z. V., Matyas, C., Paloczi, J. & Pacher, P. Alcohol misuse and kidney injury: Epidemiological evidence and potential mechanisms. *Alcohol Res. Curr. Rev.* **38**, e-1-e-6 (2017).
 113. Wang, P. *et al.* Tyrosol attenuates ischemia-reperfusion-induced kidney injury via

inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J. Agric. Food Chem.* **61**, 3669–3675 (2013).

114. Brien, S. E., Ronksley, P. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. & Ghali, W. A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* **342**, 480 (2011).
115. Ossoli, A., Pavanello, C., Giorgio, E., Calabresi, L. & Gomaraschi, M. Dysfunctional HDL as a Therapeutic Target for Atherosclerosis Prevention. *Curr. Med. Chem.* **26**, 1610–1630 (2018).
116. Vasdev, S., Gill, V. & Singal, P. K. Beneficial effect of low ethanol intake on the cardiovascular system: Possible biochemical mechanisms. *Vascular Health and Risk Management* vol. 2 263–276 (2006).
117. Gardner, J. D. & Mouton, A. J. Alcohol Effects on Cardiac Function. in *Comprehensive Physiology* 791–802 (John Wiley & Sons, Inc., 2015). doi:10.1002/cphy.c140046.
118. Justice, M. *et al.* Effects of moderate ethanol consumption on lipid metabolism and inflammation through regulation of gene expression in rats. *Alcohol Alcohol.* **54**, 5–12 (2019).
119. Wojczynski, M. K. *et al.* High-fat meal effect on LDL, HDL, and VLDL particle size and number in the Genetics of Lipid-Lowering drugs and diet network (GOLDN): An interventional study. *Lipids Health Dis.* **10**, 181 (2011).
120. Tabas, I., Williams, K. J. & Borén, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation* vol. 116 1832–1844 (2007).
121. Borén, J. *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* vol. 41 2313–2330 (2020).
122. Ziegler, M., Wang, X. & Peter, K. Platelets in cardiac ischaemia/reperfusion injury: A

- promising therapeutic target. *Cardiovasc. Res.* **115**, 1178–1188 (2019).
123. Murphy, A. J. & Woollard, K. J. High-density lipoprotein: A potent inhibitor of inflammation: Frontiers in research review: Physiological and pathological functions of high-density lipoprotein. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* vol. 37 710–718 (2010).
 124. Ebrahimi-Mamaeghani, M., Mohammadi, S., Arefhosseini, S. R., Fallah, P. & Bazi, Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vascular Health and Risk Management* vol. 11 55–70 (2015).
 125. Achari, A. E. & Jain, S. K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 18 (2017).
 126. Fantuzzi, G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* vol. 64 1–10 (2013).
 127. Aird, W. C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circulation Research* vol. 100 158–173 (2007).
 128. Korhonen, R., Lahti, A., Kankaanranta, H. & Moilanen, E. Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Current Drug Targets: Inflammation and Allergy* vol. 4 471–479 (2005).
 129. Carolina, M., Trujillo, B. & Tovar, A. P. *Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas ARTÍCULO DE REVISIÓN. Rev. Col. Anest* vol. 36 (2008).
 130. Stuehr, D. J. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. in *Journal of Nutrition* vol. 134 (American Institute of Nutrition, 2004).
 131. Förstermann, U. & Münzel, T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation* vol. 113 1708–1714 (2006).
 132. Jerca, L., Jerca, O., Mancaş, G., Constantinescu, I. & Lupuşoru, R. *MECHANISM OF ACTION AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF NITRIC OXIDE (NO •). THE JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE* vol. 10 (2002).
 133. Kaewphaleuk, T., Watanapa, W. B. & Panich, U. Ethanol enhances endothelial ionic currents and nitric oxide release via intermediate-conductance calcium-activated potassium channel. *Life Sci.* **228**, 21–29 (2019).

134. Rocha, J. T. *et al.* Ethanol induces vascular relaxation via redox-sensitive and nitric oxide-dependent pathways. *Vascul. Pharmacol.* **56**, 74–83 (2012).
135. Wilson, C. *et al.* Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension* **74**, 1200–1214 (2019).
136. Siasos, G. The Role of Endothelium in Cardiovascular Diseases: New Insights. *Curr. Med. Chem.* **27**, 1019–1020 (2020).
137. S ndergaard, H. M., B ttcher, M., Schmitz, O., Nielsen, T. T. & B tker, H. E. Insulin-Stimulated Myocardial Glucose Uptake and the Relation to Perfusion and the Nitric Oxide System. *J. Vasc. Res.* **41**, 38–45 (2004).
138. Garland, C. J. & Dora, K. A. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiologica* vol. 219 152–161 (2017).
139. Larsen, B. T. *et al.* Hydrogen peroxide inhibits cytochrome P450 epoxygenases: Interaction between two endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ. Res.* **102**, 59–67 (2008).
140. Yuui, K., Kudo, R., Kasuda, S. & Hatake, K. Chronic ethanol consumption enhances inducible endothelium-dependent hyperpolarizing factor-mediated relaxation in the rat artery. *Eur. J. Pharmacol.* **865**, 172759 (2019).
141. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M. & Tang, E. H. C. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiologica* vol. 219 22–96 (2017).
142. Yuui, K., Kudo, R., Kasuda, S. & Hatake, K. Ethanol attenuates vasorelaxation via inhibition of inducible nitric oxide synthase in rat artery exposed to interleukin-1 β . *Hum. Exp. Toxicol.* **35**, 938–945 (2016).
143. Sun, H.-J., Wu, Z.-Y., Nie, X.-W. & Bian, J.-S. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front. Pharmacol.* **10**, (2020).
144. do Vale, G. T. *et al.* Nebivolol prevents vascular oxidative stress and hypertension in rats chronically treated with ethanol. *Atherosclerosis* **274**, 67–76 (2018).
145. Moons, A. H. M., Levi, M. & Peters, R. J. G. Tissue factor and coronary artery

- disease. *Cardiovascular Research* vol. 53 313–325 (2002).
146. Badimon, L. & Vilahur, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* **276**, 618–632 (2014).
 147. Loppnow, H., Buerke, M., Werdan, K. & Rose-John, S. Contribution of vascular cell-derived cytokines to innate and inflammatory pathways in atherogenesis. *J. Cell. Mol. Med.* **15**, 484–500 (2011).
 148. Mundi, S. *et al.* Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-A review. *Cardiovascular Research* vol. 114 35–52 (2018).
 149. Konukoglu, D. & Uzun, H. Endothelial dysfunction and hypertension. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 956 511–540 (Springer New York LLC, 2016).
 150. Puddey, I. B., Zilkens, R. R., Croft, K. D. & Beilin, L. J. Alcohol and endothelial function: A brief review. in *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* vol. 28 1020–1024 (Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001).
 151. Wakabayashi, I. & Hatake, K. Effects of ethanol on the nervous and vascular systems: -The mechanisms of alcohol-induced hypertension-. *Japanese J. Hyg.* **55**, 607–617 (2001).
 152. Luo, R., Shen, J., Zhou, Q., Liu, Y. & Li, G. Evaluation of the brachial artery endothelial function in chronic alcohol consumption among males by high-frequency ultrasonography. *Echocardiography* **34**, 226–231 (2017).
 153. Wilcox, C. S. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: A critical link to hypertension? in *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* vol. 289 (Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005).
 154. Cadenas, S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine* vol. 117 76–89 (2018).
 155. Červenka, L., Kramer, H. J., Malý, J. & Heller, J. Role of nNOS in regulation of renal function in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* **38**, 280–285 (2001).
 156. Ceron, C., Marchi, K., Muniz, J. & Tirapelli, C. Vascular Oxidative Stress: A Key Factor in the Development of Hypertension Associated with Ethanol Consumption. *Curr.*

- Hypertens. Rev.* **10**, 213–222 (2015).
157. Marchi, K. C. *et al.* NADPH oxidase plays a role on ethanol-induced hypertension and reactive oxygen species generation in the vasculature. *Alcohol Alcohol.* **51**, 522–534 (2016).
 158. Rochette, L. *et al.* Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets? *Pharmacology and Therapeutics* vol. 140 239–257 (2013).
 159. Peleli, M. *et al.* Enhanced XOR activity in eNOS-deficient mice: Effects on the nitrate-nitrite-NO pathway and ROS homeostasis. *Free Radic. Biol. Med.* **99**, 472–484 (2016).
 160. Touyz, R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: What is the clinical significance? *Hypertension* vol. 44 248–252 (2004).
 161. Maiuolo, J. *et al.* Ethanol-induced cardiomyocyte toxicity implicit autophagy and NFkB transcription factor. *Pharmacol. Res.* **133**, 141–150 (2018).
 162. Guo, R. & Ren, J. Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: Role of mitochondrial death pathway. *PLoS One* **5**, (2010).
 163. Kumar, A. *et al.* Oxidative stress mediates ethanol-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction and dysregulated protein synthesis and autophagy. *Free Radic. Biol. Med.* **145**, 284–299 (2019).
 164. Vary, T. C. & Deiter, G. Long-term alcohol administration inhibits synthesis of both myofibrillar and sarcoplasmic proteins in heart. *Metabolism.* **54**, 212–219 (2005).
 165. Aykaç, G. *et al.* The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* **36**, 71–76 (1985).
 166. Steiner, J. L. & Lang, C. H. Dysregulation of skeletal muscle protein metabolism by alcohol. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* vol. 308 E699–E712 (2015).

167. Zhang, B. *et al.* Cardiac overexpression of insulin-like growth factor 1 attenuates chronic alcohol intake-induced myocardial contractile dysfunction but not hypertrophy: Roles of Akt, mTOR, GSK3 β , and PTEN. *Free Radic. Biol. Med.* **49**, 1238–1253 (2010).
168. Patel, S., Rauf, A., Khan, H. & Abu-Izneid, T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* **94**, 317–325 (2017).
169. George, B. L. Hipertensión arterial - Trastornos del corazón y los vasos sanguíneos - Manual MSD versión para público general. <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-corazón-y-los-vasos-sanguíneos/hipertensión-arterial/hipertensión-arterial> (2019).
170. Santos, R. A. S. *et al.* The renin-angiotensin system: Going beyond the classical paradigms. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **316**, H958–H970 (2019).
171. Zhang, F. *et al.* Effects of Angiotensin-(1-7) and Angiotensin II on Acetylcholine-Induced Vascular Relaxation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2019**, (2019).
172. Su, Z., Zimpelmann, J. & Burns, K. D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int.* **69**, 2212–2218 (2006).
173. Hamming, I. *et al.* The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *Journal of Pathology* vol. 212 1–11 (2007).
174. Rudemiller, N. P. & Crowley, S. D. Interactions between the Immune and the Renin-Angiotensin Systems in Hypertension. *Hypertension* vol. 68 289–296 (2016).
175. Satou, R., Penrose, H. & Navar, L. G. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Current Hypertension Reports* vol. 20 100 (2018).
176. Passaglia, P. *et al.* Angiotensin type 1 receptor mediates chronic ethanol consumption-induced hypertension and vascular oxidative stress. *Vascul. Pharmacol.* **74**, 49–59 (2015).

177. Rush, J. W. E. & Aultman, C. D. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. in *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* vol. 33 162–172 (Appl Physiol Nutr Metab, 2008).
178. Mehta, P. K. & Griendling, K. K. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* vol. 292 (2007).
179. Simplicio, J. A. *et al.* Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries. *J. Physiol. Biochem.* **73**, 5–16 (2017).
180. Triposkiadis, F. *et al.* The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 54 1747–1762 (2009).
181. Tan, Y. *et al.* Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac nitrative damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in a protein kinase c/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent manner. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 1477–1486 (2012).
182. Wang, X. *et al.* The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **97**, 180–190 (2016).
183. Bealer, S. L. Systemic angiotensin II and volume expansion release norepinephrine in the preoptic recess. *Brain Res.* **864**, 291–297 (2000).
184. Bealer, S. L. Systemic angiotensin II alters intrinsic heart rate through central mechanisms. *Brain Res. Bull.* **58**, 61–65 (2002).
185. Schweda, F., Friis, U., Wagner, C., Skott, O. & Kurtz, A. Renin release. *Physiology* vol. 22 310–319 (2007).
186. Nishiyama, A. & Kobori, H. Independent regulation of renin–angiotensin–aldosterone system in the kidney. *Clinical and Experimental Nephrology* vol. 22 1231–1239 (2018).
187. Sparks, M. A., Crowley, S. D., Gurley, S. B., Mirotsoy, M. & Coffman, T. M. Classical

- renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr. Physiol.* **4**, 1201–1228 (2014).
188. Ferrario, C. M. *et al.* Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *American journal of therapeutics* vol. 11 44–53 (2004).
 189. Dikalov, S. I. *et al.* Nox2-Induced production of mitochondrial Superoxide in Angiotensin ii-mediated endothelial oxidative stress and hypertension. *Antioxidants Redox Signal.* **20**, 281–294 (2014).
 190. Nanou, E. & Catterall, W. A. Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease. *Neuron* vol. 98 466–481 (2018).
 191. Nerbonne, J. M. & Kass, R. S. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiological Reviews* vol. 85 1205–1253 (2005).
 192. Striessnig, J. & Koschak, A. Exploring the function and pharmacotherapeutic potential of voltage-gated Ca²⁺ channels with gene Knockout models. *Channels* vol. 2 233–251 (2008).
 193. Striessnig, J., Pinggera, A., Kaur, G., Bock, G. & Tuluc, P. L-type Ca²⁺ channels in heart and brain. *Wiley Interdiscip. Rev. Membr. Transp. Signal.* **3**, 15–38 (2014).
 194. Zamponi, G. W., Striessnig, J., Koschak, A. & Dolphin, A. C. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol. Rev.* **67**, 821–870 (2015).
 195. Lakshminrusimha, S., Mathew, B. & Leach, C. L. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Seminars in Perinatology* vol. 40 160–173 (2016).
 196. Algalarrondo, V. & Nattel, S. Potassium Channel Remodeling in Heart Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics* vol. 8 337–347 (2016).
 197. Wilson, C. *et al.* Increased Vascular Contractility in Hypertension Results From Impaired Endothelial Calcium Signaling. *Hypertension* **74**, 1200–1214 (2019).
 198. Husain, K., Ansari, R. A. & Ferder, L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J. Cardiol.* **6**, 245 (2014).
 199. Jiang, D. *et al.* Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell* **180**, 122–134.e10

- (2020).
200. Ghovanloo, M. R., Aimar, K., Ghadiry-Tavi, R., Yu, A. & Ruben, P. C. Physiology and Pathophysiology of Sodium Channel Inactivation. *Curr. Top. Membr.* **78**, 479–509 (2016).
 201. Remme, C. A. & Bezzina, C. R. Sodium channel (Dys)function and cardiac arrhythmias. *Cardiovascular Therapeutics* vol. 28 287–294 (2010).
 202. Savio-Galimberti, E., Argenziano, M. & Antzelevitch, C. Cardiac arrhythmias related to sodium channel dysfunction. in *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 246 331–354 (Springer New York LLC, 2018).
 203. Klein, G., Gardiwal, A., Schaefer, A., Panning, B. & Breitmeier, D. Effect of ethanol on cardiac single sodium channel gating. *Forensic Sci. Int.* **171**, 131–135 (2007).
 204. Khan, A. A., Lip, G. Y. H. & Shantsila, A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur. J. Clin. Invest.* **49**, (2019).
 205. Shen, M. J. & Zipes, D. P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circulation Research* vol. 114 1004–1021 (2014).
 206. Randin, D. *et al.* Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1733–1738 (1995).
 207. Triposkiadis, F. *et al.* The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1747–1762 (2009).
 208. Communal, C. & Colucci, W. S. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* vol. 98 236–241 (2005).
 209. Cortez, V. *et al.* Regulation of catecholamine release in human adrenal chromaffin cells by β -adrenoceptors. *Neurochem. Int.* **60**, 387–393 (2012).
 210. Baker, A. J. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* **466**, 1139–1150 (2014).
 211. Weis, W. I. & Kobilka, B. K. The Molecular Basis of G Protein-Coupled Receptor Activation. *Annual Review of Biochemistry* vol. 87 897–919 (2018).

212. Bardsley, E. N. & Paterson, D. J. Neurocardiac regulation: from cardiac mechanisms to novel therapeutic approaches. *J. Physiol.* **598**, 2957–2976 (2020).
213. Malpas, S. C. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiol. Rev.* **90**, 513–557 (2010).
214. Conti, V. *et al.* Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. *Frontiers in Physiology* vol. 4 NOV (2013).
215. Altura, B. M. & Altura, B. T. Role of Magnesium and Calcium in Alcohol-Induced Hypertension and Strokes as Probed by In Vivo Television Microscopy, Digital Image Microscopy, Optical Spectroscopy, ³¹P-NMR, Spectroscopy and a Unique Magnesium Ion-Selective Electrode. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **18**, 1057–1068 (1994).
216. Corbi, G. *et al.* Adrenergic signaling and oxidative stress: A role for sirtuins? *Frontiers in Physiology* vol. 4 NOV (2013).
217. Rengo, G. The adrenergic system in cardiovascular pathophysiology: A translational science point of view. *Frontiers in Physiology* vol. 5 (2014).
218. Nakamura, M. & Sadoshima, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat. Rev. Cardiol.* **15**, 387–407 (2018).
219. de Lucia, C., Piedepalumbo, M., Paolisso, G. & Koch, W. J. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* vol. 108 29–33 (2019).
220. Ciccarelli, M., Santulli, G., Pascale, V., Trimarco, B. & Iaccarino, G. Adrenergic receptors and metabolism: Role in development of cardiovascular disease. *Frontiers in Physiology* vol. 4 OCT (2013).
221. Briasoulis, A., Agarwal, V. & Messerli, F. H. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Men and Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Hypertension* vol. 14 792–798 (2012).
222. Ronksley, P. E., Brien, S. E., Turner, B. J., Mukamal, K. J. & Ghali, W. A. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* **342**, d671–d671 (2011).

223. O'Keefe, J. H., Bhatti, S. K., Bajwa, A., DiNicolantonio, J. J. & Lavie, C. J. Alcohol and cardiovascular health: The dose makes the poison.or the remedy. *Mayo Clinic Proceedings* vol. 89 382–393 (2014).
224. Guzzo-Merello, G. Alcoholic cardiomyopathy. *World J. Cardiol.* **6**, 771 (2014).
225. Tonelo, D., Providência, R. & Gonçalves, L. Síndrome do coração pós-feriado revisito após 34 anos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* vol. 101 183–189 (2013).
226. Wang, Z., Barker, T. H. & Fuller, G. M. Alcohol at moderate levels decreases fibrinogen expression in vivo and in vitro. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **23**, 1927–1932 (1999).
227. Schmitt, M. *et al.* Haematological abnormalities in early abstinent alcoholics are closely associated with alterations in thrombopoietin and erythropoietin serum profiles. *Thromb. Haemost.* **82**, 1422–1427 (1999).
228. Liu, L. *et al.* Ethanol Induces Platelet Apoptosis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **41**, 291–298 (2017).
229. Puddey, I. B., Mori, T. A., Barden, A. E. & Beilin, L. J. Alcohol and Hypertension—New Insights and Lingering Controversies. *Curr. Hypertens. Rep.* **21**, 79 (2019).
230. Xepapadaki, E., Zvintzou, E., Kalogeropoulou, C., Filou, S. & Kypreos, K. E. The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis. *Angiology* vol. 71 112–121 (2020).
231. Chagas, P. *et al.* Association of alcohol consumption with coronary artery disease severity. *Clin. Nutr.* **36**, 1036–1039 (2017).
232. Gémes, K. *et al.* Light-to-moderate drinking and incident heart failure - The Norwegian HUNT study. *Int. J. Cardiol.* **203**, 553–560 (2016).