

# Efecto del alcohol sobre el corazón y el sistema cardiovascular: hipertrofia, remodelamiento y disminución del *strain*. Información actual

## *Alcohol Impact on the Heart and Cardiovascular System - Hypertrophy, Remodeling and Strain Impairment - Contemporary State-of-the-Art*

PIOTR HAMALA<sup>1</sup>, KARINA WIERZBOWSKA-DRABIK<sup>2</sup>

### RESUMEN

Datos recientes muestran que el abuso crónico de alcohol puede conducir a disfunción cardiovascular, a partir de dosis de etanol tradicionalmente consideradas bajas, y que la aparición de arritmias, incluyendo la fibrilación auricular, aumenta aún en consumidores de alcohol moderados.

Los otros mecanismos comunes del impacto negativo del etanol están relacionados con el desarrollo de hipertensión y su consecuencia directa, la hipertrofia, fibrosis y disfunción diastólica.

Debido a que la probabilidad de reversibilidad del remodelamiento cardíaco depende de un diagnóstico temprano de disfunción cardíaca, se debería recomendar la aplicación más amplia de métodos nuevos y más sensibles de evaluación de la función miocárdica, incluyendo el *strain* longitudinal ventricular izquierdo y derecho, así como de los protocolos adaptados a la ecocardiografía de estrés.

**Palabras clave:** Etanol - Consumo de bebidas alcohólicas/Efectos Adversos - Cardiomiopatía Alcohólica - Miocardiopatía Tóxica

### ABSTRACT

The recent data show that chronic overuse of alcohol may lead to cardiovascular dysfunction, starting from traditionally judged as low ethanol doses, and that the burden of arrhythmias, including atrial fibrillation, increases even in moderate alcohol consumers.

The other common mechanisms of the disadvantageous impact of ethanol are related to the development of hypertension and its direct aftermath, hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction.

Since the chance of the reversibility of cardiac remodeling depends on the early diagnosis of cardiac dysfunction, the wider application of novel and sensitive methods of myocardial function assessment, including longitudinal strain of the left and right ventricles, as well as the adapted protocols for stress echocardiography, should be recommended.

**Key words:** Ethanol - Alcohol Drinking/Adverse Effects - Alcoholic Cardiomyopathy - Toxic cardiomyopathy

## 1. Introducción

Según información reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 49% de la población mundial adulta consume alcohol. En Europa, este valor es aún más elevado, y alcanza el 60%. Las enfermedades relacionadas al alcohol son: arritmias cardíacas, especialmente fibrilación auricular, miocardiopatía alcohólica, hipertensión, accidente cerebrovascular, epilepsia, depresión, esteatosis y cirrosis hepática, así como pancreatitis y numerosos cánceres. En etapas tempranas, se cree que el daño miocárdico relacionado con el alcohol es reversible luego de cesar de beber, pero los predictores de reversibilidad no están bien defini-

dos. De manera similar, la cantidad exacta de alcohol recomendada para que todavía sea segura para la salud cambia de acuerdo a las diferentes personas, su sexo, edad, y estado general y cardiovascular. Sin embargo, el conocimiento en este campo se ha ampliado considerablemente recientemente con estudios que proporcionan asociaciones entre datos clínicos y de laboratorio, la cantidad de alcohol consumida y nuevos parámetros ecocardiográficos que describen la morfología y la función del corazón. Esta revisión repasa brevemente los efectos epidemiológicos y fisiopatológicos del exceso de alcohol, y resume los datos actuales respecto del impacto del consumo de alcohol sobre la función del sistema cardiovascular y el corazón.

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:70-78. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20592>

*Dirección para separatas:* Piotr Hamala. E-mail: [piotrhamala@gmail.com](mailto:piotrhamala@gmail.com)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Primer Departamento y Cátedra de Cardiología, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna y Farmacología Clínica, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

### 2.1 Epidemiología del consumo de alcohol

De acuerdo con el informe de la OMS de 2018, aproximadamente 2,4 mil millones de personas en el mundo beben alcohol, 43% de la población adulta de más de 15 años. (1) El mayor consumo de alcohol corresponde a Europa, donde alcanza al 60% de la población. La segunda región con consumo más elevado de alcohol es América del Norte y del Sur, con 54%. En comparación, el uso de tabaco se estima en una amplia escala en 1,33 mil millones (22%) a través del mundo. (2)

El consumo de alcohol mundial, presentado como litros de etanol puro per cápita [alcohol puro per capita (APC) por año, que incluye a personas > 15 años], ha ido en aumento desde el año 2000. Según el informe de la OMS mencionado, el APC alcanzó 5,7 litros en el año 2000 y subió a 6,4 litros en 2016. Es de notar que simultáneamente con el incremento del índice de APC, el número de bebedores de alcohol disminuyó en aproximadamente 683 millones. (1)

En cuanto a la diferencia entre sexos respecto del consumo de alcohol, el 69% de los hombres y el 50% de las mujeres beben alcohol en Europa, mientras en América del Norte y Sur, el 67% de los hombres y el 42% de las mujeres consumen alcohol. (1)

### 2.2 Impacto del alcohol sobre la salud

Los factores genéticos pueden tener influencia sobre el nivel de consumo de alcohol, así como sobre la tolerancia al etanol. Holmes y colaboradores investigaron un grupo de 260 000 personas para evaluar el impacto de la mutación rs 1229984 en el gen que codifica la enzima alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B) sobre el comportamiento frente a la bebida. Esta mutación parece estar relacionada con un comportamiento específico de beber, caracterizado por la tendencia a consumir menores volúmenes de

alcohol (17% menor en comparación con el grupo sin la mutación). Debido a que los portadores de esta mutación estuvieron expuestos a síntomas más severos asociados al metabolismo del alcohol, al limitar la cantidad de etanol consumido, mostraron luego menor riesgo de complicaciones relacionadas al alcohol. En este estudio, el riesgo menor de enfermedad isquémica se observó en el grupo con dicha mutación [Odds Ratio (OR) 0,90 e intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,84-0,96]. (3)

No obstante, se ha postulado el efecto beneficioso del consumo bajo o moderado de alcohol sobre el cuerpo humano. El efecto beneficioso se ha vinculado con la reducción documentada del comienzo de enfermedad isquémica, accidente cerebrovascular y diabetes. (1) En un metaanálisis realizado por el Dr. Castelnuovo y colaboradores en 209 418 pacientes, se observó reducción del riesgo cardiovascular [riesgo relativo (RR) 0,68, IC95% 0,59-0,77] en el grupo que consumía 150 ml de vino por día, en comparación con los totalmente abstemios. (4) El efecto beneficioso del vino y la cerveza se asoció con la presencia de ingredientes específicos pertenecientes a los polifenoles, tales como el resveratrol, cuyo efecto molecular está basado en liberar señales de monitoreo como el factor nuclear derivado de eritroide 2, similar al factor 2 en el vitiligo (Nrf2), el *factor nuclear* potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NF-κB), sirtuina-1 deacetilasa dependiente de NAD (Sirt1), 5' proteína quinasa activada por AMP (AMPK), así como la reducción del estrés oxidativo y la apoptosis, como se observó en estudios experimentales. (5,6) En un metaanálisis que incluyó 1 902 605 participantes, dosis bajas de alcohol (10-14 gramos por día) indujeron un 18% de reducción sobre el comienzo de la diabetes en mujeres. (7) El mecanismo postulado de este efecto fue la mayor sensibilidad a la insulina relacionada con el consumo de alcohol. La variedad de impactos dañinos del alcohol sobre el cuerpo humano se presentan en la Figura 1. (1,8,9)

Fig. 1. Órganos blanco del impacto tóxico del alcohol

ETANOL	
Daño agudo:	Daño crónico:
<p><b>Corazón y vasos sanguíneos</b> (fibrilación auricular, fibrilación ventricular)</p> <p><b>Sistema nervioso central</b> (epilepsia, síndrome de abstinencia alcohólica)</p> <p><b>Hígado</b> (encefalopatía hepática)</p> <p><b>Páncreas</b> (pancreatitis aguda)</p> <p><b>Vía respiratoria</b> (neumonía)</p> <p><b>Enfermedad mental</b> (<i>delirium tremens</i>)</p>	<p><b>Corazón y vasos sanguíneos</b> (cardiomiopatía, hipertensión arterial)</p> <p><b>Sistema nervioso central</b> (encefalopatía de Wernicke, encefalopatía de Korsakov)</p> <p><b>Sistema nervioso periférico</b> (atrofia del cerebelo alcohólica, mielínolisis central pontina, miopatía alcohólica, polineuropatía alcohólica)</p> <p><b>Sistema digestivo:</b> <b>esófago estómago, duodeno, hígado, páncreas</b> (várices esofágicas, gastritis crónica, pancreatitis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, cáncer planoepitelial)</p> <p><b>Vía respiratoria</b> (cáncer laríngeo)</p> <p><b>Alteraciones mentales</b> (psicosis, depresión)</p> <p><b>Sistema músculo-esquelético</b> (osteoporosis)</p> <p><b>Sistema reproductor</b> (infertilidad, síndrome alcohólico fetal)</p>

### 2.3 Metabolismo del alcohol

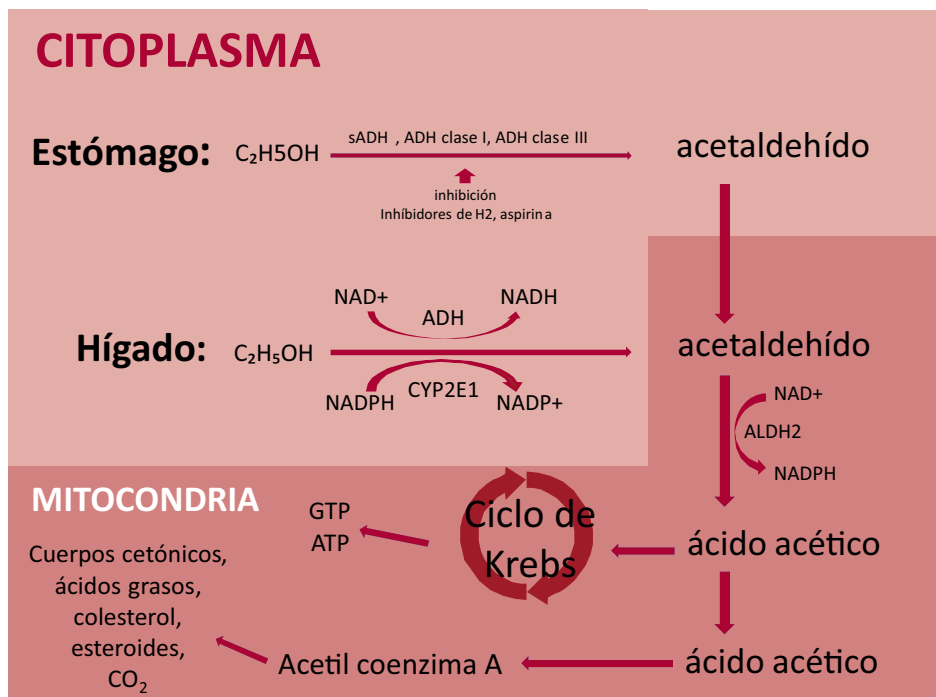
Dos enzimas: alcohol-deshidrogenasa (ADH) y el citocromo P450 2E1 (CYP450) están involucradas en la vía principal del metabolismo del alcohol. El producto intermedio de esta reacción es el acetaldehído, responsable de la influencia tóxica sobre el cuerpo humano. Luego, el acetaldehído es convertido por la acetaldehído deshidrogenasa y la acetaldehído oxidasa en ácido acético, que entra en el ciclo de Krebs. Una cierta cantidad de acetaldehído deja el hígado y es dirigida a los tejidos periféricos, donde es metabolizado a acetil-coenzima A (acetil-CoA), así como a colesterol, esteroides, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y CO<sub>2</sub> (Figura 2). El metabolismo del alcohol comienza en la mucosa gástrica, cuyas células contienen ADH. Luego de su absorción en el sistema gastrointestinal a través de la vena porta, el alcohol es dirigido a los hepatocitos, donde tiene lugar la mayor parte del metabolismo, ya que el citoplasma, mitocondrias y microsomas de los hepatocitos contienen las cantidades más elevadas de ADH y CYP450. (10) Una gran variedad de factores pueden modificar la tasa del metabolismo del alcohol. El aumento de la temperatura corporal durante la tarde, asociado con el ciclo diario, acelera el metabolismo del alcohol. El ejercicio físico tiene una influencia insignificante sobre la aceleración del metabolismo del alcohol, más vinculado con la elevación de la temperatura corporal. La juventud es un factor que reduce la velocidad del metabolismo del alcohol debido a una expresión menor de ADH y CYP450. La isoforma ADH

Beta 3 se caracteriza por una eficiencia más elevada del metabolismo del alcohol en comparación con otras isoformas. Cederbaum y colaboradores observaron una mayor prevalencia de la isoforma ADH Beta 3 entre los individuos afroamericanos (15%), y menos frecuente entre las personas japonesas, sudamericanas (excepto poblaciones indígenas) y europeas. La prevalencia de la isoforma ADH Beta 3 en este grupo determina la tasa de metabolismo del alcohol y el riesgo de complicaciones relacionada con el alcohol. (10) De acuerdo al menor contenido de agua corporal en comparación con los hombres, las mujeres son más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol. Otros factores que tienen impacto sobre el metabolismo del alcohol son el nivel de nutrición y la exposición a otras drogas como la nicotina, cannabinoides y cocaína. (11,12)

### 2.4. Influencia del consumo de alcohol sobre el sistema cardiovascular

#### 2.4.1. Primeros estudios

En 1861, Friedrich L. Goltz documentó la relación entre la hipertrofia ventricular y el abuso persistente de alcohol. Luego, en 1873, Walter H. Walshe, autor del texto médico “El Diagnóstico Físico de las Enfermedades Pulmonares” implementó el término “cirrosis cardíaca” para describir los fenómenos de fibrosis observados simultáneamente tanto en el corazón como en el hígado de pacientes con antecedentes de abuso alcohólico. (13,14) En 1884, en Munich, Otto von Bollinger describió casos de “corazón de cerveza” (“Bierherz”) y



**Fig. 2.** Diagrama que ilustra el metabolismo del alcohol en las células del estómago e hígado. σADH: Isoforma sigma de alcohol-deshidrogenasa. ADH clase 1: Alcohol-deshidrogenasa clase uno. ADH clase 3: Alcohol-deshidrogenasa clase tres. ATP: Adenosin trifosfato. CYP2E1: Citocromo P450 2E1. ALDH2: Aldehído deshidrogenasa mitocondrial 2/acetaldehído oxidasa. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: etanol. CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono. GTP: Guanosin trifosfato. H<sub>2</sub>: receptor de histamina tipo 2. NAD<sup>+</sup>: nicotinamida adenina dinucleótido oxidada. NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida. NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducida. NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida.

vinculó esta observación a antecedentes de abuso de la cerveza, que alcanzaba hasta 432 litros de cerveza por año. En estudios histopatológicos, el “corazón de cerveza” se caracteriza por hipotrofia, fibrosis y esteatosis. (15,16) A fines del siglo XIX Graham Steell probó la relación entre la insuficiencia cardíaca y altas dosis de consumo crónico de alcohol. (17) En 1969, se observó en Quebec una serie de pacientes con miocardiopatía relacionada con el consumo de cerveza. Todos los casos mencionados se notificaron en un período de siete meses. Curiosamente, todos los pacientes consumieron cerveza derivada del mismo origen, y el análisis de los ingredientes comprobó exceso de concentración de cobalto (en esa época, el cobalto se aplicaba como estabilizador de la espuma en la cerveza). (18) Los autores postularon al alcohol y al cobalto como la etiología de la miocardiopatía en estos casos.

#### 2.4.2 Dosis de alcohol cardiotoxica

Una de las primeras comunicaciones que mencionan la relación entre la dosis de alcohol y su impacto cardiotoxico fue publicada por Tadashi Koide y colaboradores en 1974. Los autores investigaron la asociación entre la dilatación ventricular izquierda en radiografías de tórax y la dosis de alcohol consumido. El estudio demostró que una dosis de etanol puro  $\geq 125$  mL por día se relacionaba con un incremento del índice cardiorácico (ICT)  $>0,5$ . Se observaron valores de ICT más elevados en el 33% de los pacientes que bebían  $\geq 125$  mL por día y en el 4% de los pacientes que bebían entre 75 a 125 mL, así como en 2,9% de los pacientes que bebían  $<75$  mL. Los autores no mencionaron la duración del consumo en este grupo de pacientes. (19) Otros autores sugieren que las curvas en forma de J o U pueden describir la relación entre la dosis de alcohol y el efecto deletéreo sobre el corazón. (20) Por ejemplo, Ronksley y colaboradores, en un metaanálisis que incluyó 84 estudios, reveló que beber 15-30 gramos de alcohol puro por día tiene como resultado una disminución de la tasa de mortalidad cardiovascular [hazard ratio (HR) 0,66, IC95% 0,59-0,75] y también el grupo que bebía 2,5-14,9 gramos por día (HR 0,80, IC95% 0,74-0,87). La disminución de la mortalidad por todas las causas se observó en el grupo de bebedores en comparación con los totalmente abstemios (HR 0,87, IC95% 0,83-0,92). En este estudio, el impacto negativo del alcohol (rama ascendente de la curva J) se observó en el grupo que bebía 30-60 gramos de alcohol por día (HR 1,15, IC95% 0,98-1,35). (21)

En los estudios que consideran el consumo crónico de alcohol y su relación con la toxicidad cardíaca, la dosis de alcohol se expresa generalmente como la cantidad de alcohol y la duración del alcoholismo. En la literatura, los autores postulan como tóxica una dosis de 80 gramos de etanol puro bebida todos los días durante 5 años. (22-25) Otros autores proponen puntos de corte de 40 gramos por día, o en promedio 14 gramos por día durante un mínimo de 10 años. (20,26)

#### 2.4.3. Hipertensión inducida por el alcohol

La relación entre el consumo de alcohol y la elevación de la presión arterial puede ser temporaria y terminar cuando se cesa de beber alcohol. (27) El efecto hipertensivo del alcohol parece ser independiente del índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, la actividad física y antecedentes de hipertensión arterial coexistente. (20) Este efecto es provocado por diversos mecanismos: aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, aumento de la secreción de cortisol, cambios en la sensibilidad de la insulina, disfunción endotelial y reducción en la producción de óxido nítrico. (28) La modulación de la actividad del sistema nervioso central luego de la exposición al alcohol es un motivo importante de la elevación de la presión arterial. Los tractos nerviosos vulnerables al alcohol son el bulbo raquídeo rostro-lateral ventral y el núcleo intermedio-lateral, así como el reflejo baroreceptor, que pasa a través del núcleo solitario y causa la reacción hipertensiva. (20) Según las guías de Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la hipertensión, no se recomienda una dosis de alcohol por encima de 14 unidades de alcohol (UA) por semana (una UA contiene 10 gramos de etanol) en hombres y 8 UA por semanas en mujeres. (29) El aumento de la dosis consumida tiene correlación con el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial. (28) Dicha relación es independiente del sexo, pero en mujeres se puede observar a partir de una dosis de 2 UA por semana. (30) En un metaanálisis realizado por Roerecke y colaboradores, se observó una reducción media de 5 mmHg en la presión sistólica y de 4 mmHg en la presión diastólica en pacientes que reducían la dosis de 6 UA por día a 0 UA. (31)

#### 2.4.4. Miocardiopatía dilatada

La prevalencia de miocardiopatía dilatada en el estudio realizado por Fernández Solá y colaboradores fue más alta entre los pacientes que consumían alcohol en comparación con la población general, y alcanzó 0,43% en hombres (cantidad media de alcohol puro consumido durante toda la vida:  $30 \pm 7$  kg/kg de masa corporal durante un promedio de  $29 \pm 6$  años), y 0,25% en mujeres (cantidad media de alcohol puro consumido durante toda la vida:  $17 \pm 7$  kg/kg de masa corporal durante un promedio de  $23 \pm 7$  años), mientras que en la población general la prevalencia de miocardiopatía dilatada alcanza a 1:2500 individuos (0,4‰). (32-34) En los países occidentales, el abuso de alcohol es la principal causa de miocardiopatía no isquémica. En la literatura, la tasa de abuso de alcohol estimada entre pacientes diagnosticados con miocardiopatía dilatada oscila entre 3,8% y 47%. (23,35) Factores tales como la malnutrición, el kwashiorkor, deficiencia de vitaminas, electrolitos y microelementos (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo y selenio) así como la exposición a otros psicoestimulantes como cocaína, anfetaminas y nicotina, incrementan el riesgo de la miocardiopatía alcohólica. (33,36)

No existen signos típicos de miocardiopatía alcohólica. En forma similar a otras etiologías de miocardiopatía dilatada, se encuentran presentes la atrofia miofibrilar, mitocondriopatías (la diferenciación anormal de la forma y tamaño de las mitocondrias debido a la exposición crónica a toxinas incluyendo el etanol, y la presencia de megamitocondrias), necrosis de cardiomiocitos y fibrosis. (11,14) La exposición del músculo miocárdico al alcohol en la matriz extracelular conduce a la activación de fibroblastos y a la excesiva producción de colágeno tipo I. (37) Asimismo, en fibroblastos expuestos al alcohol, se activan vías de señalización proinflamatorias (los grupos de proteína MAPK quinasa, el factor de transcripción STAT3 y el factor nuclear NF- $\kappa$ B) que provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias del fibroblasto (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-33) y la disfunción de cardiomiocitos. (37,38) Este proceso también lleva a una menor expresión de genes que codifican proteínas contráctiles, como Acta 1, Actc1 (que codifica la actina) y Myh7 (que codifica la cadena pesada alfa de miosina y la miosina beta). Además, el alcohol ejerce una influencia directa sobre los cardiomiocitos (mediada por TNF- $\alpha$ , sin fibroblasto como mediador de la reacción), intensificando los procesos que conducen a una disminución de la contractilidad de las fibras musculares. (37)

El acetaldehído es un metabolito del alcohol. Igual que el etanol, el acetaldehído tiene un efecto negativo sobre el músculo cardíaco, pero la influencia de sus propiedades cardiotóxicas es aún más potente que la del alcohol. (33) Ambas moléculas tienen un impacto directo sobre la síntesis de proteínas en los miocitos y la peroxidación lipídica, reducen la contractilidad de las miofibrillas y aumentan el estrés oxidativo. (33,39) En estudios de resonancia magnética, Liu y colaboradores observaron valores T1 nativos más cortos y mayor volumen extracelular en el miocardio (similarmente a imágenes observadas en amiloidosis y sarcoidosis cardíacas) de un grupo de pacientes que consumía >28 gramos de etanol por día, durante un mínimo de 10 años, en comparación con un grupo control (incluyendo personas que tomaban <100 gramos de alcohol por mes). Cambios similares se perciben en resonancia magnética cuando se eleva el contenido de moléculas de grasa en la célula. (26) Matyas y colaboradores observaron esteatosis cardíaca en ratones expuestos a etanol en comparación con un grupo control que recibía una dieta ajustada en calorías, pero sin la exposición a etanol. (40)

En imágenes registradas mediante tomografía por emisión de positrones con acetato marcado con carbono 11, se observó actividad metabólica del miocardio disminuida en alcohólicos crónicos (promedio de 26 años) que consumían altas dosis de alcohol (167 gramos de etanol puro por día) en comparación con pacientes que bebían una menor cantidad de alcohol (50 gramos por día) durante un período similar, lo que sugiere una disminución de la función mitocondrial luego de la exposición crónica al alcohol. (26)

El umbral de vulnerabilidad miocárdica al alcohol varía de persona en persona y no ha sido claramente definido. La bibliografía sugiere que la sensibilidad también puede ser determinada por genes. Se estima que los antecedentes genéticos de susceptibilidad están presentes en 20% a 37% de los casos de miocardiopatía dilatada. Actualmente, las posibles mutaciones relacionadas a la miocardiopatía alcohólica se encuentran identificadas en más de 50 genes, (41) siendo mayoría los que codifican proteínas tales como la titina, posterofilina-2, proteína C unida a miosina, desmoplaquina, receptor de rianodina 2, desmocolina-2, desmogleína-2 y SCNSA. (42) Ware y colaboradores evaluaron el efecto de la presencia de genes relacionados a la ocurrencia de miocardiopatía dilatada sobre la función cardíaca en pacientes que consumían alcohol. El grupo consistió en 715 pacientes de  $55 \pm 14$  años y 70% hombres. En el subgrupo con mutación de la titina (la proteína humana más grande, crucial para la base molecular de la función diastólica), el exceso de consumo de alcohol (>21 UA/semana en hombres o >14 UA/semana en mujeres) resultaba en una reducción del 8,7% de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (IC95% 2,3%-15,1%;  $p=0,007$ ), en comparación con pacientes sin esta mutación. (43) Las variantes del gen que codifica la titina, asociadas con el desarrollo de miocardiopatía dilatada, fueron más prevalentes en el grupo con miocardiopatía alcohólica en comparación con el grupo control. En el grupo de pacientes con miocardiopatía alcohólica, se observó una correlación entre la cantidad de consumo de alcohol y la disminución de la FEVI. Esto significa que en individuos sensibles el alcohol también puede ser un desencadenante en el proceso de desarrollo de miocardiopatía dilatada. Asimismo, el hallazgo de una mayor prevalencia de mutaciones de genes de titina en el grupo con miocardiopatía alcohólica indica la necesidad de la búsqueda activa de signos y síntomas de miocardiopatía entre los familiares de pacientes con este diagnóstico. (44)

El efecto tóxico de metabolitos del alcohol sobre el corazón resulta en remodelamiento ventricular izquierdo y derecho, dilatación auricular, e insuficiencia secundaria mitral y tricuspídea. (11) De acuerdo a la literatura, se postula que la disfunción diastólica tiene lugar primero, seguida de la hipertrofia de la pared ventricular izquierda, comparable a lo observado en la hipertensión arterial. Asimismo, se observa un aumento del diámetro sistólico ventricular izquierdo (DSVI) y del diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI), que tienen lugar en paralelo con la reducción de la FEVI. (11,25,33,45,46)

Los datos disponibles actualmente sugieren que la exposición crónica al alcohol también daña al ventrículo derecho. (47) En un estudio de los efectos cardíacos de una única exposición al alcohol, Cali y colaboradores observaron un grupo de 64 voluntarios (edad media  $25 \pm 4$  años, 29 mujeres) antes y 60 minutos después del consumo de 0,5 gramos/kg de alcohol, y lo compararon con un grupo control. La excursión sistólica del plano

del anillo tricuspídeo (TAPSE) fue de  $22,1 \pm 3,3$  en el grupo de estudio y  $24,0 \pm 3,1$  mm en el grupo control,  $p=0,003$ , y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) alcanzó  $23,7 \pm 3,2$  mmHg en el grupo expuesto vs.  $20,2 \pm 4,9$  mmHg en el control;  $p = 0,0002$ . (48) Esta influencia del alcohol sobre la función hemodinámica del ventrículo derecho puede estar relacionada con un aumento de la resistencia de las arterias pulmonares debido a la vasoconstricción provocada por leucotrienos liberados de los leucocitos luego de la exposición al alcohol. (49)

Guzzo-Merello y col. postularon que la falta de tratamiento betabloqueante, la existencia de fibrilación auricular y el ensanchamiento del complejo QRS son predictores independientes de peor pronóstico en la miocardiopatía alcohólica, con un incremento de la incidencia de muerte y trasplante cardíacos. En los pacientes que redujeron su ingesta alcohólica por debajo de 80 gramos por día, el riesgo de muerte cardíaca o trasplante durante 59 meses de seguimiento se redujo a un nivel comparable al de la población general. (23) La falta de abstinencia en los pacientes con miocardiopatía dilatada relacionada al alcohol resultó en alta mortalidad, alcanzando 50% en 4 años, lo que posiciona a la miocardiopatía alcohólica cercanamente a los pacientes con diagnóstico de cáncer. (50) Los efectos pleiotrópicos del alcohol sobre el corazón se muestran esquemáticamente en la Figura 3.

Debido a que el problema clave para el diagnóstico temprano de miocardiopatía alcohólica puede ser el uso de métodos diagnósticos adecuados, vale la pena mencionar el potencial poco utilizado todavía de los protocolos adaptados a la ecocardiografía de estrés en la detección temprana de disfunción diastólica, así como de hipertensión pulmonar. (51) Vríz y colaboradores realizaron ecocardiografía Doppler de ejercicio en un grupo de 155 pacientes hipertensos y en 145 sujetos normales, y documentaron que la TAPSE durante el ejercicio era menor en el grupo hipertenso mientras que la PSAP, así como su valor indexado al volumen minuto alcanzado durante el ejercicio, era mayor. (52)

En un análisis llevado a cabo recientemente por nuestro grupo, la mediana y el rango intercuartilo (RIC) de la masa ventricular izquierda fue de  $119$  ( $91-155$ )  $g/m^2$  en pacientes que bebían alcohol [mediana  $30$  ( $11-51$ ) UA por semana] vs.  $93$  ( $75-110$ )  $g/m^2$  en un grupo control que bebía hasta 2 UA por semana, ( $p = 0,008$ ); y el espesor parietal relativo en el grupo alcohólico fue de  $0,5$  ( $0,4-0,6$ ) vs.  $0,4$  ( $0,4-0,4$ ) en los controles;  $p = 0,001$ . En el mismo estudio, el *strain* longitudinal global (SLG) y los *strain* específicos de las capas del corazón mostraron valores absolutos menores en el grupo con abuso de alcohol en comparación con los controles. Todos los parámetros con *strain* anormales estuvieron asociados con una mayor incidencia de un punto final combinado (mayor riesgo clínico de muerte

o internación cardiovascular). Los mejores valores de corte predictivos fueron un SLG  $<18\%$ , *strain* de la capa endocárdica  $<19\%$  y de la capa epicárdica  $<15\%$ . (53)

#### 2.4.5. Arritmias relacionadas con el alcohol

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común observada entre las personas que abusan del alcohol. Larsson y col. probaron que durante la exposición crónica al alcohol un incremento de consumo de 1 UA por día aumenta el riesgo de FA en un 8%. (54) Más a menudo, las arritmias se observan como consecuencia de la ingesta de una única dosis alta de alcohol en un tiempo breve, y numerosos autores han mencionado esto como “síndrome del corazón en vacaciones”. Este síndrome fue descrito por primera vez por Ettinger y colaboradores en 1978. (55, 56) El consumo crónico de alcohol se asocia positivamente con un aumento del riesgo de FA en el seguimiento a largo plazo. En el estudio realizado por Larsson y colaboradores (con 12 años de seguimiento), el RR (IC95%) de FA para 7-14 UA/semana fue de  $1,12$  ( $1,02-1,23$ ), y para  $>21$  UA/semana de  $1,43$  ( $1,25-1,65$ ) en comparación con los controles. (54) Las arritmias se observan más frecuentemente en pacientes diagnosticados con miocardiopatías más que en aquellos sin anomalías estructurales. Asimismo, los episodios de abstinencia pueden ser desencadenantes de arritmia en pacientes con abuso de alcohol crónico, debido al aumento de la actividad adrenérgica observada al comienzo de la abstinencia y las deficiencias simultáneas de macro y micronutrientes (sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, selenio) y vitaminas (tiamina) asociadas al abuso de alcohol previo. (33,57,58)

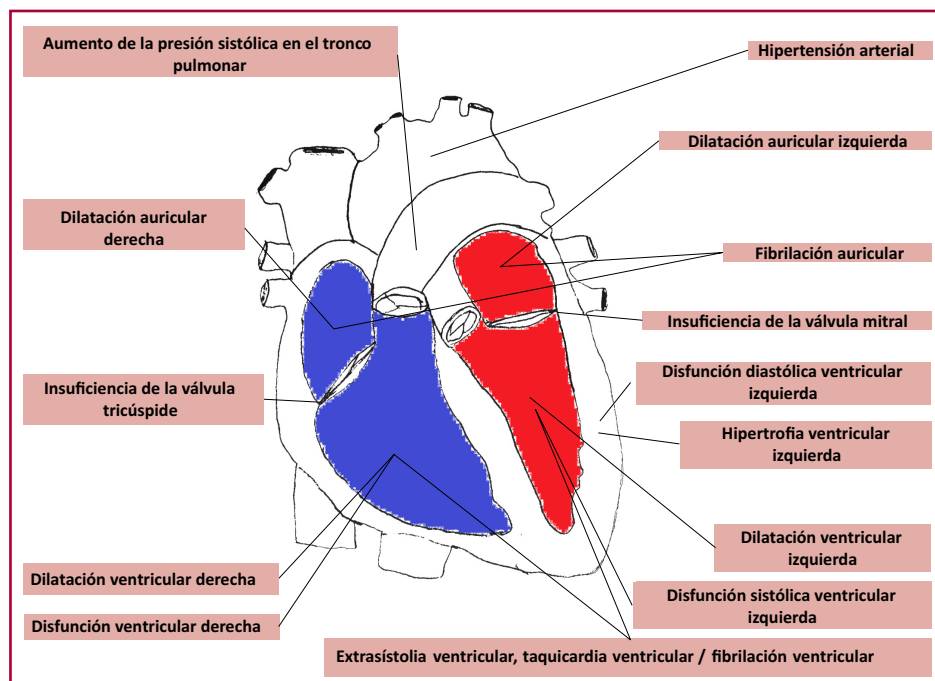
#### 2.4.6. Miocardiopatía cirrótica

Los trastornos observados en el síndrome hepatocardiaco también pueden contribuir a la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica. (59) La función sistólica está disminuida tanto en reposo como durante el estrés, y esta alteración está asociada con una disminución de la actividad de los receptores  $\beta_1$  a través de la reducción en la expresión de la proteína G en el citosol, relacionada a disfunción hepática. (59-61) Paralelamente, se observa disfunción diastólica en relación con hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis y disfunción endotelial. (59,62) Los factores mencionados conducen a una mayor frecuencia cardíaca secundaria y aumento del volumen minuto, dando como resultado una taquimiocardiopatía. Los criterios diagnósticos de la miocardiopatía cirrótica se establecieron en 2005 durante el Congreso Mundial de Gastroenterología y se describen en la Tabla 1. (59,63)

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).



**Fig. 3.** Efectos pleiotrópicos de la cardiotoxicidad alcohólica

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la Miocardiopatía Cirrótica - Congreso Mundial de Gastroenterología 2005

Definición: Disfunción en pacientes con cirrosis caracterizada por respuesta contráctil disminuida al stress y/o relajación diastólica alterada con anomalías electrofisiológicas en ausencia de otras enfermedades cardíacas conocidas	
Disfunción sistólica (una con lo mencionado arriba)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibición del aumento del volumen minuto con el ejercicio, sobrecarga de volumen o estímulo farmacológico (en ej. dobutamina)</li> <li>- FEVI de reposo &lt;55%</li> </ul>
Disfunción diastólica (una con lo mencionado arriba)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relación E/A &lt;1,0 (corregida por edad)</li> <li>- Tiempo de desaceleración prolongado (&gt;200 mseg)</li> <li>- Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (&gt;80 mseg) (18)</li> </ul>
Criterios de apoyo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción cronotrópica inadecuada al ejercicio, evaluada durante un tilt test cuando la frecuencia cardíaca es &gt;22% en pacientes en clase B y &gt;17% en pacientes en clase C de Child-Pugh (64)</li> <li>- Intervalo QTc prolongado</li> <li>- Aurícula izquierda agrandada</li> <li>- Masa miocárdica incrementada</li> <li>- Aumento del nivel de BNP y NT-proBNP</li> <li>- Aumento del nivel de troponina I</li> </ul>

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; BNP: péptido natriurético B  
NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido B

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva. 2019.
2. World Health Organization. Global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, Geneva 2019.
3. Holme MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RW, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian

randomisation analysis based on individual participant data. *Br Med J* 2014;349:41-64.

4. DiCastelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati B, DeGaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;24:2836-44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018653.19696.01>
5. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk

- factors: evidences from human studies. *Alcohol* 2013;48:270-7. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt007>.
6. Zhuang Y, Wu H, Wang X, He J, He S, Yin Y. Resveratrol Attenuates Oxidative Stress-Induced Intestinal Barrier Injury through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2:7591840 <https://doi.org/10.1155/2019/7591840>.
  7. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1,9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care* 2015;28:1804-12. <https://doi.org/10.2337/dc15-0710>
  8. Kozela M, Doryńska A, Bobak M, Pająk A. Alcohol use disorder increases the risk of nonfatal and fatal cardiovascular disease: an 11-year follow-up of a Polish population-based cohort. The HAPIEE study. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:960-6. <https://doi.org/10.20452/pamw.15616>
  9. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. s.l.: NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. 2020;20:10.
  10. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Disq* 2012;16:667-85. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
  11. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, Sestito L, Antonelli M, d'Angelo C, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017;17:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
  12. Mezey E. Influence of sex hormones on alcohol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;4:421. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb02005.x>
  13. Walshe WH. Diseases of the heart and great vessels. 4th edit. London : Smith, Elder and Co, 1873.
  14. Maisch, B. Alcoholic cardiomyopathy The result of dosage and individual predisposition. *Herz* 2016;31:484-93. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>
  15. von Bollinger, Otto. Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München. *DtschMedWochenschr* 1884;180:80. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1209236>
  16. AL, Klatsky. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2002;957:7-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02901.x>
  17. G. Steell. Heart failure as a result of chronic alcoholism. *Med Chron* 1893, 18, pp. 1-22.
  18. Morin Y, Têtu A, Mercier G. 'Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: Clinical and hemodynamic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1969;156:566-76. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb16751.x>
  19. Koide T, Ozeki K. The incidence of myocardial abnormalities in man related to the level of ethanol consumption. A proposal of a diagnostic criterion of alcoholic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1974;15:337-48. <https://doi.org/10.1536/ihj.15.337>
  20. El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv Exp Med Biol* 2019;1193:1-33. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6_1)
  21. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2011;10:342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d671>
  22. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, Garcia-Pavia P et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462><https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.014>
  23. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, Millan I, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015;3:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.014>
  24. A Gavazzi, R De Maria, M Parolini, M Porcu. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;9:1114-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00706-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00706-2)
  25. Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN, Marinković J, Yasumura Y, Stojčić D, Miyatake K, Bojić M, Popović AD. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1599-606. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00565-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00565-9)
  26. Liu S, Lin X, Shi X, Fang L, Huo L, Shang F et al. Myocardial tissue and metabolism characterization in men with alcohol consumption by cardiovascular magnetic resonance and 11C-acetate PET/CT. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:1. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00614-2>
  27. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984;8369:119-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)90060-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90060-6)
  28. Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2020;13:11. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0417-1>
  29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Desormais I, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2019;77:71-159. <https://doi.org/10.5603/KP2019.0018>
  30. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *JAHA* 2018;7:13. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008202>
  31. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:108-20. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)
  32. Fernández-Solà J, Estruch R, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Antúnez E, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997;80:4815. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00399-8)
  33. Fernández-Solà, Joaquim. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 2020;22:72. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
  34. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113:1807-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
  35. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, Garcia-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014;8:771-81. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v6.i8.771>
  36. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet* 2014;12:1115-36. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>
  37. Mouton AJ, El Hajj EC, Ninh VK, Siggins RW, Gardner JD. Inflammatory cardiac fibroblast phenotype underlies chronic alcohol-induced cardiac atrophy and dysfunction. *Life Sci*. 2020;15:245. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117330>
  38. Chih-Chung L, Chih-Shuo P, Chen-Yu W, Shiao-Wen L, Li-Der H, Chuen-Mao Y. Tumor necrosis factor-alpha induces VCAM-1-mediated inflammation via c-Src-dependent transactivation of EGF receptors in human cardiac fibroblasts. *J Biomed Sci* 2015;22:1. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0165-8>
  39. Rohde LE, Beck-da-Silva L. Alcohol and the heart: the good, the bad and the worse in heart failure. *Heart* 2018;104:1641-12. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312924>
  40. Matyas C, Varga ZV, Mukhopadhyay P, Paloczi J, Lajtos T, Erdelyi K, et al. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:1658-70. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00214.2016>
  41. Orphanou N, Papatheodorou E., Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev* 2021;12:1-19. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0>
  42. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R. Atlas of

the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>

43. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2017;15:241-52. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.190>

44. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Garcia-Pavia P. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462>

45. Park SK, Moon K, Ryou JH, Oh CM, Choi JM, Kang JG, et al. The association between alcohol consumption and left ventricular diastolic function and geometry change in general Korean population. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2018;3:271-8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex091>

46. Kupari P, Koskinen A, Suokas M, Ventilä M. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol* 1990;66:20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90537-B](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90537-B)

47. Meng S, Guo L, Li G. Early changes in right ventricular longitudinal function in chronic asymptomatic alcoholics revealed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;14:10. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0058-3>

48. Cameli M, Ballo P, Garzia A, Lisi M, Bocelli A, Mondillo S. Acute effects of low doses of ethanol on left and right ventricular function in young healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1860-5. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01530.x>

49. Lu CY, Wang DX, Yu SB. Effects of acute ingestion of ethanol on hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs-role of leukotrienes. *J Tongji Med Univ* 1992; 12:253-6. <https://doi.org/10.1007/BF02887861>

50. Skotzko Ch, Vrinceanu A, Krueger L, Freudenberg R. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking. *Heart Failure Rev* 2009;14:51-5. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9048-8>

51. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro E et al. The Stress Echo Study Group Of The Italian Society Of Echocardiography And Cardiovascular Imaging Siecvi. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med* 2021;10:36-41. <https://doi.org/10.3390/jcm10163641>

52. Vriz O, Palatini P, Rudski L, Frumento P, Kasprzak JD, Ferrara F, et al. Right Heart Pulmonary Circulation Unit Response to Exercise in Patients with Controlled Systemic Arterial Hypertension: Insights

from the RIGHT Heart International NETwork (RIGHT-NET). *J Clin Med* 2022;11:451. <https://doi.org/10.3390/jcm11020451>

53. Hamala P, Kasprzak JD, Bińkowska A, Zawitkowska-Witeczak K, Broncel M, Piekarska A, et al. The impact of chronic alcohol overuse on heart function and prognosis: layer-specific longitudinal strain and mid-term outcome analysis. *Kardiol Pol* 2021;7:781-8. <https://doi.org/10.33963/KP15986>

54. Larsson SC, Nikola D, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048>

55. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(78\)90296-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90296-X)

56. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:183-9. <https://doi.org/10.5935/abc.20130153>

57. Athen D, Beckmann H, Ackenheil M, Markianos M. Biochemical Investigations into the Alcoholic Delirium: Alterations of Biogenic Amines. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1977;224:129-40. <https://doi.org/10.1007/BF00346481>

58. Fernández-Solà, J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:576-87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>

59. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53:179-90. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023>

60. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. 2001;49:268-275. <https://doi.org/10.1136/gut.49.2.268>

61. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990;12:481-5. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120306>

62. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9. <https://doi.org/10.1002/hep.510240226>

63. Møller S, Danielsen KV, Wiese S, Hove JD, Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:497-505. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1587293>

64. Møller S, Nørgaard A, Henriksen JH, Frandsen E, Bendtsen F. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:811-9. <https://doi.org/10.1002/hep.1>