

ALCOHOL Y SALUD

ALCOHOL AND HEALTH

Celestino Santos Buelga¹

¹*Catedrático de Universidad de Salamanca*

Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia.
Campus Miguel de Unamuno, 37007-Salamanca (España)
Teléfono: 923 294 500 ext. 6877
csb@usal.es

Conferencia impartida el día 28 de mayo de 2018 por motivo de la V Reunión de las cuatro Academias Sanitarias de Castilla y León.

An Real Acad Med Cir Vall 2018; 55: 317-334

RESUMEN.

Está fuera de toda duda que el consumo de alcohol, especialmente si es excesivo o irresponsable, tiene severas consecuencias para la salud. Sin embargo, existen también estudios que relacionan el consumo moderado y responsable de bebidas alcohólicas, sobre todo de vino tinto, con un menor riesgo de sufrir determinadas enfermedades, especialmente de tipo cardiovascular. Estos estudios han recibido cierta atención por parte de los medios de comunicación, haciendo llegar a los consumidores un mensaje en ocasiones confuso o contradictorio, cuando no sesgado, al mezclarse intereses comerciales. En este artículo se revisan algunos de estos aspectos, tanto en cuanto a los riesgos para la salud como a los posibles beneficios del consumo moderado de alcohol. Es pertinente señalar que está lejos de cualquier intención aportar argumentos que puedan ser utilizados para justificar el consumo de vino u otras bebidas alcohólicas con el objeto de obtener beneficios para la salud.

Palabras clave: Alcohol, salud, vino tinto, riesgos, estudios epidemiológicos, enfermedad coronaria

ABSTRACT.

It is beyond doubt that alcohol consumption, especially when it is excessive or irresponsible, has severe consequences for health. Nonetheless, there are also studies that associate the moderate intake of alcoholic drinks, namely red wine, with a lower risk of some chronic diseases and, in particular, cardiovascular

disease. Those studies have received some attention by the media, which have sometimes contributed to spread a message confusing or contradictory, if not biased, in which marketing interests might be involved. This article reviews some of these aspects, both regarding the risks and the putative health benefits of moderate drinking. It is, however, important to highlight that it is far from any intention to contribute arguments that might be used to justify the consumption of alcoholic drinks with the aim of gaining health benefits.

Key words: Alcohol, Health, Red Wine, Risks, Epidemiological studies, Coronary Heart Disease.

INTRODUCCIÓN

El alcohol es una de las prioridades mundiales en materia de salud pública. Según estimaciones de la OMS ⁽¹⁾, en 2016 el alcohol fue responsable en todo el mundo de 3 millones de muertes (5,3% de la mortalidad total) y de 132,6 millones de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad¹. Europa lidera el consumo de alcohol por cápita a nivel mundial, con un consumo medio por adulto (personas de 15 y más años) estimado en 2016 en 9,8 litros alcohol puro/año, equivalente a 21,3 gramos de alcohol/día, si bien en tendencia descendente desde 2005, en que se alcanzaron los 12,3 litros alcohol/año (aprox. 27 g alcohol/día). En Europa, el consumo de alcohol constituye el tercer factor de riesgo en la incidencia de mortalidad, tras el tabaco y la hipertensión, estimándose que en 2016 fue responsable del 10,1% del total de muertes ⁽¹⁾.

Según la OMS, el consumo de alcohol en España se estimaba en 2016 en 10,0 litros alcohol/año (21,6 g alcohol/día) ⁽¹⁾. Esta estimación es superior a la recogida en la Encuesta Nacional de Salud de 2017 ⁽²⁾, que cifraba el consumo medio diario de alcohol en bebedores habituales (personas de 15 y más años que consumen alcohol uno o más días a la semana) en 13,11 g alcohol/día, con diferencias significativas entre hombres (15,18 g/día) y mujeres (9,21 g/día).

El consumo de alcohol en España viene descendiendo progresivamente desde finales de la década de 1970, en que se situaba aproximadamente en el doble que el actual ⁽¹⁾. Igualmente, ha disminuido la proporción de bebedores habituales (48,4% en 2006 frente a 36,5% en 2017) ⁽²⁾, así como el porcentaje medio de población de más de 15 años que realiza un consumo de alcohol de riesgo para la

¹ Años de vida ajustados por discapacidad (*disability-adjusted life years*; AVAD o DALY) son una medida de la incidencia global de enfermedad, expresada como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

salud a largo plazo (más de 40 g alcohol/día), que se estimaba en 2011 en el 1,7% (frente a un 4,7% en 2006) ⁽³⁾. Por el contrario, no ha disminuido en la misma proporción la prevalencia del consumo episódico intensivo de alcohol (consumo de atracón o ‘binge drinking’)². En 2017, el 7,96% (11,71% en hombres y 4,41% en mujeres) de la población española refería un consumo intensivo de alcohol al menos 1 vez al mes. Este tipo de comportamiento se concentra especialmente en el sector más joven de la población, alcanzando el 11,9% en el grupo de 15-24 años, con un 14,2% en hombres (18% en 2014) y un 9,5% en mujeres (10% en 2014). En las mujeres este patrón de consumo desciende con el aumento de la edad, mientras que en hombres persiste en valores elevados durante más años, de manera que la proporción más alta de consumo de atracón se observa en hombres de 25 a 34 años (19,1%) ⁽²⁾.

ALCOHOL Y RIESGO DE ENFERMEDAD

Está bien establecido que el consumo de alcohol está directamente relacionado con la incidencia de una variedad de enfermedades no comunicables, como cirrosis hepática o diversos tipos de cáncer, así como con un mayor riesgo de enfermedades infecciosas (SIDA, tuberculosis, neumonía), accidentes de tráfico y lesiones (incluyendo homicidios y suicidios). Se ha estimado que el alcohol podría ser responsable de unas 195.000 muertes por año en la Unión Europea y estar en el origen de uno de cada tres accidentes de tráfico, cuatro de cada diez homicidios y unos de cada seis suicidios ⁽⁴⁾. A nivel mundial, las mayores contribuciones a la mortalidad asociada al consumo de alcohol son las realizadas por cirrosis hepática (26%), lesiones no intencionadas (23%) y cáncer (16%), en el caso de los hombres, mientras para mujeres son cirrosis (37%) y cáncer (31%), especialmente cáncer de mama (21%) ⁽⁵⁾. Según estadísticas del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ⁽²⁾, en 2015 se produjeron en España 23.660 defunciones por enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol, aunque la tasa de mortalidad por esta causa había experimentado una reducción del 38% en hombres y del 25% en mujeres entre 2001 y 2015.

Un meta-análisis realizado por Corrao et al. ⁽²⁶⁾ sobre 156 estudios epidemiológicos en relación al consumo de alcohol y el riesgo de 15 enfermedades puso de manifiesto la existencia de una elevada asociación entre ingesta de alcohol y au-

² Se considera consumo intensivo de alcohol cuando, en un intervalo de 4-6 horas, un hombre consume 6 o más unidades de bebida estándar (≥ 60 g de alcohol puro) o una mujer consume 5 o más unidades de bebida estándar (≥ 50 g de alcohol puro). En España, una unidad de bebida estándar se establece en 10 gramos de alcohol puro, y equivale aproximadamente a dos copas de vino o cerveza o a una copa de licores o destilados.

mento del riesgo de cánceres de la cavidad oral, esófago y laringe, hipertensión, cirrosis hepática, pancreatitis crónica y daños por lesiones y comportamiento violento, y, en menor medida, con cánceres de hígado, colon, recto y mama. En todos esos casos, el aumento del riesgo era especialmente significativo para ingestas de etanol superiores a 25 g/día. No se encontró una relación clara entre consumo de alcohol y úlcera gastroduodenal, mientras que para enfermedad coronaria e ictus isquémico se observó una disminución del riesgo siguiendo una relación en J, que presentaba su mínimo para un consumo de 20 g alcohol/día, al cual el riesgo relativo se reducía en un 20%.

La relación causal entre ingesta de alcohol y daño hepático está ampliamente documentada, asociándose sobre todo al consumo continuado de niveles de riesgo (60 g alcohol/día en hombres y en 40 g/día en mujeres). En sus formas más graves, como la hepatitis alcohólica aguda, la mortalidad puede superar el 50% de casos a los tres meses. Otras manifestaciones como esteatosis (hígado graso) o cirrosis alcohólica son inicialmente menos graves, aunque en cirrosis avanzadas, la mediana de supervivencia de los pacientes se sitúa sobre 1-2 años ⁽¹⁾.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica el alcohol como un carcinógeno Grupo 1, cuyo consumo está causalmente asociado con el desarrollo de tumores malignos de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon, recto y mama, sin que existan diferencias sustanciales en función del tipo de bebida alcohólica ⁽⁷⁾. Para estos tipos de cáncer el riesgo relativo aumenta con la cantidad de alcohol ingerida, aunque su grado varía según los casos. El riesgo de cánceres de faringe, laringe y esófago aumenta más del 100% para un consumo medio de 50 g de alcohol por día, mientras que para el cáncer colorrectal el aumento es del 10-20% para el mismo nivel de consumo ⁽⁵⁾. En el caso del cáncer de mama, los riesgos son generalmente mayores para mujeres que para hombres y se observan ya con ingestas de alcohol moderadas. Se ha estimado que un consumo regular de 18 g alcohol/día aumenta el riesgo en 1,13 veces y que la ingesta de 50 g alcohol/día lo aumenta en 1,5 veces, con relación a no bebedoras ⁽⁷⁾.

En lo relativo a enfermedades cardiovasculares, tanto los patrones nocivos de consumo de alcohol como la cantidad ingerida se han relacionado con un aumento en el riesgo de hipertensión, cardiomiopatía, fibrilación auricular y palpitaciones e ictus hemorrágico ⁽¹⁾. Por el contrario, los estudios epidemiológicos indican que los bebedores que realizan un consumo de bajo a moderado de alcohol presentan menor morbilidad y mortalidad cardiovascular, debido principalmente a un menor riesgo de enfermedad coronaria, ictus isquémico e infarto de miocardio ⁽⁸⁾. Este efecto protector no se produce en individuos jóvenes, en los cuales cualquier dosis de alcohol aumenta el riesgo de daño isquémico, y desaparece en

bebedores de cualquier edad con al menos un episodio de consumo intensivo al mes ⁽⁵⁾.

Otro aspecto a considerar es la posible asociación entre consumo de alcohol y obesidad. El alcohol aporta 7 Kcal/g y es probable que el consumo de bebidas alcohólicas no se use como sustituto de otro alimento, sino que se añada a la comida, además, el alcohol puede actuar como estimulante del apetito, lo que conduciría a aumentar la ingesta total de energía y consecuentemente podría derivar en obesidad. No obstante, aunque la cantidad total de alcohol ingerida está positivamente relacionada con obesidad, el consumo frecuente de pequeñas cantidades de alcohol se ha asociado inversamente con una menor circunferencia de cintura y cadera e índice de masa corporal más bajo, lo que, dada la relación entre grasa abdominal y riesgo cardiovascular podría contribuir al efecto protector cardiovascular ⁽⁹⁾.

OBSERVACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

El punto de partida en el estudio de las relaciones entre alcohol y salud cardiovascular se puede datar en los trabajos de St. Leger et al. ⁽¹⁰⁾, quienes analizando datos sobre mortalidad en 18 países desarrollados encontraron una asociación negativa entre enfermedad coronaria y consumo de alcohol, particularmente en forma de vino, que era independiente de otros factores como tabaquismo, ingesta dietética o producto nacional bruto. Marmot et al. ⁽¹¹⁾ fueron los primeros en apuntar la existencia de una relación en U entre el consumo de alcohol y la tasa de mortalidad, de manera que el riesgo era menor en bebedores moderados que en abstemios y en los que realizaban consumos superiores a 34 g alcohol/día. Observaciones similares fueron seguidamente realizadas en estudios prospectivos posteriores sobre distintos grupos de población, donde se constataba una menor incidencia de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria en consumidores que realizaban una ingesta de alcohol baja a moderada ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

El salto de estas observaciones al gran público tuvo lugar, no obstante, a raíz de las declaraciones realizadas el 17 de Noviembre de 1991 por el científico francés Serge Renaud, de la Universidad de Burdeos (Francia), en el programa "60 Minutes" de la cadena CBS, donde, anticipando los resultados de un trabajo que sería publicado poco después en la revista Lancet ⁽¹⁷⁾, se refería con la expresión "Paradoja francesa" a la observación en algunas regiones de Francia de una tasa de mortalidad coronaria inferior a la que podría esperarse de acuerdo al relativamente elevado consumo de grasas saturadas. Esta observación derivaba de datos procedentes del proyecto MONICA ⁽¹⁸⁾ promovido por la OMS, en el cual se había seguido a 10 millones de personas de entre 25 y 64 años de 21 países durante 10 años en las décadas 1980-1990. La "paradoja" era justificada por el Dr. Renaud por una alimentación basada en la dieta Mediterránea, con una inges-

ta relativa elevada de aceite de oliva y de pescado, acompañada por el consumo regular de vino, que era considerado la explicación principal al fenómeno. Este estudio recibió, sin embargo, algunas críticas por parte de la clase científica. Una de ellas fue que se deberían haber comparado las tasas de mortalidad con el consumo de grasas o de colesterol sérico realizados en el pasado y no en los mismos años, ya que la enfermedad coronaria tarda años en desarrollarse ⁽¹⁹⁾.

La existencia de errores metodológicos y de factores de confusión que pueden ser causa de sesgos se ha apuntado también para otros estudios observacionales sobre las relaciones entre alcohol y riesgo cardiovascular. Por ejemplo, en estos estudios se considera normalmente la ingesta media de alcohol sin tener en cuenta el tipo de bebida o el patrón de consumo, que también tienen influencia en el riesgo. Además, generalmente los estudios se basan en datos de consumo auto-reportados, que pueden ofrecer dudas sobre la precisión de los participantes para registrar su ingesta de alcohol. Otra limitación habitual es que el grupo de no bebedores puede incluir personas que han dejado de beber por razón de enfermedad, ya sea cardiovascular o de otro tipo, o medicación ⁽²⁰⁾, lo que sesgaría al alza el riesgo coronario en ese grupo usado como control ⁽²¹⁾. De hecho, se ha observado que la asociación entre consumo ligero de alcohol y menor riesgo de fallo cardíaco no se cumple en ex-bebedores, en los cuales el alcohol conlleva siempre mayor riesgo cardiovascular ⁽²²⁾. En todo caso, el efecto protector se sigue aún observando cuando se consideran abstemios de larga duración como grupo control para la comparación ⁽²³⁾. Otro aspecto que no suele ser suficientemente controlado en los estudios epidemiológicos es la prevalencia del consumo de tabaco, asociado en bastantes casos a la bebida, aunque sea moderada ⁽²⁴⁾. Por otro lado, se ha también constatado que, a pesar de su mayor tasa de mortalidad, los individuos alcohólicos muestran un menor grado de estrechamiento coronario en las autopsias y que en los mismos es menor la incidencia de aterosclerosis y de infarto de miocardio ⁽²⁵⁾. Las variables de confusión podrían, por tanto, actuar tanto en sentido positivo como negativo en la asociación entre consumo de alcohol y riesgo cardiovascular, complicando la interpretación de las observaciones epidemiológicas.

A pesar de los posibles factores de confusión, los grandes estudios prospectivos muestran datos consistentes que indican una asociación inversa entre consumo moderado de alcohol e incidencia de morbilidad y mortalidad coronaria, como se pone de manifiesto en distintos meta-análisis ^(22, 26-32). De manera general, en la mayoría de los estudios se encuentra una relación en “J” entre ingesta de alcohol y riesgo cardiovascular, con un mínimo (mayor protección) situado a un

nivel de consumo entre 10 y 30 g alcohol/día (equivalente a 1 a 3 unidades estándar de bebida por día)³.

Además de con protección coronaria, el consumo moderado de alcohol se ha asociado también a una reducción del riesgo de otros trastornos, como diabetes de tipo 2 (33-35), deterioro cognitivo, p.ej., demencia o enfermedad de Alzheimer, en personas mayores (36-40), depresión (41) o enfermedad renal crónica (42). Asimismo, diversos estudios relacionan el consumo moderado de alcohol con mayor densidad ósea en mujeres menopáusicas y en varones mayores (43), asociado especialmente al consumo de vino tinto. A pesar de estas observaciones, el consumo de bebidas alcohólicas en personas mayores debe ser considerado con precaución, ya que también son progresivamente más vulnerables a los efectos adversos del alcohol, entre otras razones por la disminución en la masa corporal magra y la proporción de agua, que modifican la metabolización y distribución del alcohol. Además, el consumo de alcohol se asocia también a un riesgo mayor de caídas accidentales, con producción de fracturas u otras lesiones de gravedad variable (44). Por estas razones, la *American Geriatrics Society* y el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* recomiendan que los ancianos que no tienen contraindicaciones con relación al alcohol limiten su ingesta a no más de 1 UEB/día (45).

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

Uno de los problemas para concluir sobre niveles de alcohol seguros o saludables es que las asociaciones entre consumo y salud están normalmente basadas en estudios observacionales, que no establecen una relación causa-efecto inequívoca, o en evidencias indirectas obtenidas a partir de ensayos in vitro o con animales. Sin embargo, son escasos los datos disponibles de ensayos en humanos, tanto por razones éticas derivadas de los riesgos del alcohol, que limitan su realización, como por la imposibilidad de llevar a cabo estudios ciegos, ya que su consumo no pasa desapercibido. Existen, no obstante, algunos estudios de intervención, que apoyan las observaciones epidemiológicas sobre efectos cardiovasculares beneficiosos del consumo moderado de alcohol. Así, Nigdikar et al. (46) encontraron que el consumo moderado de vino por parte de voluntarios sanos durante dos semanas conducía a una mejora en los niveles plasmáticos de marcadores antioxidantes. Conclusiones similares fueron obtenidas por el grupo del Dr. Estruch (47-49), llegando a la conclusión de que el consumo de 30 g de etanol/día durante 4 semanas por individuos sanos tenía efectos beneficiosos sobre

³ Una unidad estándar de bebida (UEB) corresponde al volumen de bebida que aporta de 10 a 15 g de alcohol, según los países, y equivaldría de manera aproximada a 350 mL de cerveza, 150 mL de vino o 40 mL de una bebida destilada.

marcadores de riesgo cardiovascular (aumento plasmático de colesterol-HDL, descenso en la oxidación de LDL, concentración de MDA y actividad de SOD, o disminución en los niveles plasmáticos de fibrinógeno e IL-1). En un estudio sobre pacientes que habían sufrido infarto de miocardio, Rifler et al. ⁽⁵⁰⁾ encontraron que una intervención de dos semanas durante el período de readaptación con una alimentación basada en la dieta Mediterránea conducía a una mejora en parámetros hemáticos (aumento en la fluidez de membrana en eritrocitos), perfil lipídico (descenso de colesterol total y LDL) y estatus antioxidante en los pacientes cuando se acompañaba con vino tinto (250 mL diarios) con respecto a los que recibían sólo agua.

INFLUENCIA DEL TIPO DE BEBIDA

La cuestión de si existe una influencia de la bebida alcohólica sobre los posibles efectos cardiovasculares protectores del consumo moderado de alcohol ha sido objeto de discusión. Aunque algunos autores no encuentran diferencias en cuanto al tipo de bebida, una mayoría de estudios apuntan a que el vino tinto podría ofrecer mayores beneficios ⁽⁸⁾. Es conocido que el etanol por sí mismo puede ejercer efectos positivos sobre el sistema cardiovascular, al favorecer el aumento en los niveles circulantes de colesterol-HDL y de la actividad fibrinolítica y disminuir la agregación plaquetaria ⁽⁵¹⁾. Sin embargo, existen numerosos estudios que apuntan a que la presencia en el vino tinto de otros componentes, en particular polifenoles, podría ofrecer un beneficio adicional al del etanol. Por ejemplo, Hampton et al. ⁽⁵²⁾ encontraron que el consumo de zumo de uva tinta con y sin alcohol producía una respuesta vasodilatadora similar en voluntarios, lo que se interpreta como una evidencia de los efectos benéficos de componentes no alcohólicos. En ensayos en sistemas modelo, se ha visto que extractos fenólicos del vino, además de poseer propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, son capaces de disminuir la agregación plaquetaria, promover vasorelajación, reducir la peroxidación lipídica y mejorar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos ⁽⁵³⁾. Otros efectos vasculares que se han asociado a los polifenoles del vino son la capacidad para modular la expresión de eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial) induciendo la liberación de NO endotelial, lo que tiene efectos favorables sobre disfunción endotelial y aterosclerosis ⁽⁵⁴⁾, así como para inhibir la síntesis de endotelina-1, un péptido vasoconstrictor cuya sobreproducción es un factor clave en el desarrollo de enfermedad vascular ⁽⁵⁵⁾. Por otra parte, en el metabolismo del etanol se producen radicales libres altamente oxidantes, de manera especialmente importante cuando los niveles de etanol en sangre son elevados (>0.8–1‰ en hombres y menos en mujeres), lo que lleva a saturar la capacidad de la enzima alcohol deshidrogenasa y deriva el metabolismo del etanol hacia el sistema mitocondrial. Estas especies oxidantes son causa de daño hepático y pueden también

contribuir a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma. En este sentido, los compuestos fenólicos, por su acción antioxidante y anti-radicalaria, podrían contrarrestar, al menos en parte, el daño oxidativo inducido por el alcohol y reducir la oxidación de las LDL ^(51, 56).

Un vino tinto puede presentar más de 1 g de polifenoles/L, contenido que es superior al presente en una mayoría de las frutas y hortalizas. Los vinos blancos no se someten habitualmente a maceración con las partes sólidas de la uva durante el proceso de vinificación, por lo que habitualmente contienen cantidades muy bajas de compuestos fenólicos. Los efectos protectores cardiovasculares se han asociado sobre todo a la fracción de procianidinas (taninos condensados), que son generalmente los componentes fenólicos mayoritarios en los vinos tintos. Otro compuesto al que también se ha atribuido un papel en los efectos beneficiosos del vino es el estilbeno resveratrol, para el cual se han descrito una variedad de actividades biológicas en modelos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo la modulación de la actividad de ciclooxigenasas, de gran importancia en la regulación de la homeostasis vascular y procesos inflamatorios ⁽⁵⁷⁾, así como capacidad para activar las sirtuinas, una familia de enzimas deacetilasa implicadas en la regulación celular, mimetizando los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre la longevidad y la salud ⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, parece improbable que con las muy bajas concentraciones a las que se encuentra en el vino se puedan llegar a inducir efectos similares a los encontrados en los estudios *in vitro* o *in vivo*. Así, un vino tinto puede presentar una concentración media de resveratrol en torno a 5 mg/L, por lo que ingesta de 375 mL aportaría aproximadamente 27 µg/kg peso en una persona de 70 kg, cantidad que queda muy por debajo de las dosis de 22,4 mg/kg peso/día, utilizadas en los ensayos con ratones ⁽⁵⁹⁾.

La presencia de polifenoles no es la única razón que se ha esgrimido para explicar los posibles beneficios del vino tinto para la salud. Diversos estudios apuntan que existen factores socioeconómicos y contextuales que podrían ser igual o más importantes. Así, en los países donde el consumo de vino es tradicional, como el área mediterránea, existen hábitos dietéticos más saludables (p.ej. dieta mediterránea) y el vino tiende a ser asociado a las comidas, lo que puede tener efectos positivos adicionales. Entre otros aspectos, la presencia de alimento en el estómago disminuye el pico de concentración de alcohol en sangre y también eleva la tasa de metabolismo y eliminación del etanol; además, las propiedades antioxidantes de los polifenoles del vino pueden contribuir a reducir el estrés oxidativo postprandial producido después de una comida ^(51, 60). Por otra parte, la presencia simultánea de alimento puede disminuir la cantidad de alcohol disponible a la acción de la microbiota oral, que tiene capacidad para metabolizar el etanol a acetaldehído, compuesto que se ha asociado a los efectos tumorigénicos del etanol en el tramo superior del tracto gastrointestinal ⁽⁶¹⁾.

En poblaciones donde el vino no es de consumo tradicional, diversos estudios prospectivos han encontrado que el vino tiende a ser consumido por personas de mayor nivel cultural y económico, con estilos de vida más saludables y mejores indicadores generales de salud que los bebedores de cerveza o licores. Por otra parte, el consumo episódico elevado de alcohol ('binge drinking'), que está relacionado con un mayor índice de mortalidad, parece más frecuente entre bebedores de cerveza y bebidas espirituosas que entre los consumidores de vino ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Klatsky et al. ⁽⁶⁵⁾, en un estudio sobre preferencias de bebidas alcohólicas en California, encontraron que las personas que tendían a preferir vino eran mujeres jóvenes o de edad media, no fumadoras, con mayor nivel de educación y que realizaban ingestas moderadas de alcohol, mientras que la preferencia por la cerveza era más frecuente entre varones jóvenes que, además, realizaban ingestas de alcohol más elevadas. En un estudio sobre determinantes de salud entre individuos dentro del *National Longitudinal Study of Adolescent Health* en los Estados Unidos, Paschall y Lipton ⁽⁶⁶⁾ concluyeron que los jóvenes que preferían el vino mostraban generalmente mayor nivel de educación formal, mejores hábitos dietéticos y de ejercicio, menores tasas de tabaquismo e indicadores del estado de salud más favorables que otros bebedores y que no bebedores, y que también realizaban un consumo más moderado. Mortensen et al. ⁽⁶⁷⁾, en un estudio sobre una cohorte danesa, también observaron que los bebedores de vino estaban significativamente asociados con gente con mayor coeficiente intelectual, mayor nivel de educación parental y con un estatus socioeconómico más alto, mientras que los compradores de cerveza se tenían puntuaciones significativamente más bajas en las mismas variables. Sus observaciones les llevaron a considerar que el consumo de vino en Dinamarca era en general un buen indicador de mayor desarrollo social y cognitivo y un mejor estado de salud, lo que contribuiría a explicar los aparentes beneficios del vino. En otro estudio sobre alimentos incluidos en la cesta de la compra en el mismo país, Johansen et al. ⁽⁶⁸⁾ observaron que la gente que compraba vino también compraba normalmente productos alimenticios considerados más saludables, como frutas y hortalizas, carnes blancas o lácteos bajos en grasa, mientras que los compradores de cerveza mostraban mayor tendencia a elegir alimentos precocinados, azúcar, aperitivos, carnes de cerdo y cordero, embutidos, margarina y bebidas refrescantes. Observaciones similares en el sentido de que los comportamientos saludables eran más a menudo observados entre bebedores de vino que entre los consumidores de otras bebidas alcohólicas fueron también obtenidos en estudios realizados en cohortes francesas ^(69,70). En general, todos estos estudios sugieren que el consumo moderado de vino podría ser un indicador de un nivel social y de salud más elevados y, por tanto, de un riesgo cardiovascular subsecuente más bajo.

RIESGOS DEL CONSUMO MODERADO DE ALCOHOL

No es fácil estimar el límite a partir del cual los riesgos del consumo de alcohol sobrepasan los de sus posibles beneficios, dada la variedad de factores no sólo personales sino también sociales que influyen sobre el peligro del alcohol.

Corrao et al. ⁽²⁷⁾ estimaron en 72 g alcohol/día el nivel del consumo por encima del cual ya no existirían efectos protectores, mientras que Cleophas ⁽⁷¹⁾ lo sitúa en 5 UEB/día, cantidad que es coherente con los 50 g alcohol/día considerados no seguros por Marmot ⁽⁷²⁾, quien toma 34 g/día como comienzo de la categoría de consumo elevado. Las *Dietary Guidelines for Americans* para 2015-2020 ⁽⁷³⁾ definen el consumo moderado de alcohol como la ingesta de hasta 1 UEB/día para mujeres y 2 UEB/día para hombres, considerando 1 unidad la cantidad de bebida que aporta 14 g de alcohol. Por su parte, consideran de alto riesgo el consumo de 4 o más UEB por día o 8 o más por semana en mujeres y de 5 o más UEB por día o 15 o más por semana en hombres ⁽⁷³⁾. En general, las aproximaciones realizadas por distintas agencias suelen situar en 20-30 g alcohol/día para varones y la mitad para mujeres el nivel de consumo a no exceder, por encima del cual la ingesta de alcohol dejaría de ser considerada de “bajo riesgo”. Estas estimaciones no son, en todo caso, aplicables cuando existen episodios irregulares de consumo intensivo, que están siempre asociados con un mayor riesgo de cardiovascular, aún cuando el consumo medio en un período de tiempo determinado pueda ser comparable al de una ingesta moderada.

En todo caso, aún con un consumo moderado, el alcohol no está exento de peligros. Así, como ya se ha señalado anteriormente, se ha asociado con un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres, estimándose que el consumo de aproximadamente 1 UEB por día podría aumentar un 10% el riesgo de cáncer de mama ⁽⁷⁴⁾ con relación a no bebedoras. La exposición al alcohol durante el embarazo es responsable del síndrome alcohólico fetal, que conduce a retraso mental y problemas en el desarrollo. No hay suficiente información sobre el nivel de alcohol que pueda considerarse seguro durante el embarazo, por lo que se debe evitar su consumo en esta etapa, así como durante la lactancia ^(75, 76). Igualmente, hay grupos de individuos para los que ningún nivel de consumo de alcohol puede considerarse exento de riesgo. Es el caso de adolescentes, para los cuales existe una clara relación positiva entre ingesta de alcohol y mortalidad total a todos los niveles de consumo ⁽⁵⁾. El inicio temprano en el consumo de alcohol aumenta la probabilidad de desarrollar dependencia y trastornos mentales y de comportamiento en la edad adulta, mientras que el consumo abusivo afecta al desarrollo cerebral. Además, el alcohol aumenta la adopción de comportamientos de riesgo, asociados con episodios de violencia, lesiones, suicidio o embarazo no deseado ⁽⁷⁷⁾.

El consumo de alcohol debe ser evitado cuando se tiene que conducir, manejar maquinaria o realizar otras actividades que requieran concentración, reflejos o coordinación, así como por individuos con circunstancias particulares que suponen un riesgo aumentado, como puede ser el caso de aquéllos con problemas mentales, historial familiar de abuso o dependencia del alcohol, patologías de hígado o páncreas, reducida actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa (como ocurre, por ejemplo, en determinados grupos étnicos, como nativos americanos, aborígenes australianos o algunos asiáticos) o bajo tratamientos que pueden interaccionar con el alcohol

CONCLUSIONES

Las evidencias acumuladas a lo largo de los últimos años sugieren que el consumo ligero a moderado de alcohol puede tener un efecto protector sobre el riesgo cardiovascular. Este efecto se ha asociado sobre todo al vino tinto y relacionado con su contenido en compuestos fenólicos, que no están presentes (o lo están en menor medida) en otras bebidas alcohólicas, así como por la asociación del consumo de vino a unos hábitos dietéticos y estilo de vida más saludables. Las evidencias disponibles derivan fundamentalmente de estudios epidemiológicos y ensayos en sistemas modelo, pero son escasos e incompletos los datos obtenidos directamente en humanos. Por otro lado, el alcohol es un tóxico, cuyo consumo abusivo o irresponsable está bien establecido que tiene graves consecuencias para la salud. Sus efectos en el organismo están, además, influidos por la idiosincrasia individual y, en algunos casos, los riesgos están presentes para cualquier nivel de consumo. Ello hace difícil, sino imposible, efectuar una valoración suficientemente fundamentada acerca de si existen niveles seguros de consumo e impide también realizar recomendaciones generales que puedan ser válidas para el conjunto de la población sobre efectos potencialmente saludables. Las estimaciones realizadas por distintos autores y recogidas por agencias nacionales o internacionales tienden a situar en 2-3 unidades de alcohol por día (<30 g alcohol/día) en varones y la mitad en mujeres la cantidad cuyo consumo no se debería exceder. En el estado actual de los conocimientos no es posible ir más allá en las recomendaciones. Ciertamente, es necesario ser muy cauto al respecto, ya que cualquier mensaje sobre el posible papel protector del consumo moderado de vino u otras bebidas alcohólicas podría ser malinterpretado o empleado con fines espurios, y posiblemente acarrearía más daños que beneficios. Como indican Boban et al. ⁽⁶⁰⁾, es importante que toda la información científica y médica relativa al efecto del consumo de vino sobre la salud esté basada en evidencias sólidas y sea comunicada de manera competente, creíble y no interesada. Los riesgos nunca deben minimizarse y deben ser siempre tenidos en cuenta en primer lugar. El vino debe ser contemplado como un alimento frutivo, cuyo consumo moderado

y responsable, en el contexto de una dieta adecuada y siempre que no concurren razones que lo desaconsejen, puede constituir un elemento adicional dentro de un estilo de vida saludable, pero no debe ser nunca considerado un producto a ser consumido por sus supuestas propiedades terapéuticas y con la intención de obtener beneficios para la salud.

Agradecimientos: Se agradece la financiación recibida a través del proyecto AGL2015-64522-C2-2-R.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018, Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España, 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Serie Informes monográficos nº 1. Consumo de alcohol. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
4. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
5. Anderson P, Møller L, Galea G, editors. Alcohol in the European Union. Consumption, harm and policy approaches. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012.
6. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38:613-9.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 96 - Alcohol consumption and ethyl carbamate. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
8. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med* 2015; 278: 238-50.
9. Tolstrup JS, Heitmann BL, Tjønneland A, Overvad K, Sorensen TI, Grønbaek M. The relation between drinking pattern and body mass index, waist and hip circumference. *Int J Obes* 2005; 29:490-7.
10. St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 313:1017-20.
11. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G, Thomas B. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; 315:580-3.

12. Kozarevic D, Demirovic J, Gordon T, Kaelber CT, McGee D, Zukel WJ. Drinking habits and coronary heart disease: the Yugoslavia cardiovascular disease study. *Am J Epidemiol* 1982; 116:748-58.
13. Gordon T, Kannell WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1983; 105:667-73.
14. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1984; 13:160-6.
15. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124:481-9.
16. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338:464-8.
17. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-6.
18. The WHO MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) [consultado 4-04-2019]. Disponible en: <https://thl.fi/monica/>.
19. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 1999; 318:1471-6.
20. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990; 66:1237-43.
21. Stockwell T, Chikritzhs T, Boström A, Fillmore K, Kerr W, Rehm J, Taylor B. Alcohol-caused mortality in Australia and Canada: scenario analyses using different assumptions about cardiac benefit. *J. Stud. Alcohol Drugs* 2007; 68:345-52.
22. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: Meta-analysis of 13 prospective studies. *Clin Nutr* 2018; 37:1247-51.
23. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27:534-8.
24. Coștanzo S, Mukamal KJ. Editorial Commentary: Alcohol consumption and cardiovascular health: The challenges of complexity. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27:539-41.
25. Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease: a review. *Medicine* 1986; 65:242-67
26. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8.
27. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95:1505-23.
28. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:579-88.

29. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166:2437-45.
30. Wang ZM, Nie ZL, Zhou B, Lian XQ, Zhao H, Gao W, Wang YS, Jia EZ, Wang LS, Yang ZJ. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis* 2012; 222:270-3
31. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, Zhao H, Zhou B, Gao W, Wang LS, Yang ZJ. Flavonol intake and stroke risk: A meta-analysis of cohort studies. *Nutrition* 2014; 30:518-23.
32. Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, O'Donnell M, Zhang X, Rana P, Leong DP, Dagenais G, Seron P, Rosengren A, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Chifamba J, Diaz R, Lear S, Avezum A, Kumar R, Mohan V, Szuba A, Wei L, Yang W, Jian B, McKee M, Yusuf S, PURE Investigators. Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386:1945-54
33. Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes Meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia* 2005; 48:1051-4.
34. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes. A meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005; 28:719-25.
35. Djousse L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS. Alcohol consumption and type 2 Diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Obesity* 2007; 15:1758-65.
36. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology* 2002; 59:1313-9.
37. Pinder RM, Sandler M. Alcohol, wine and mental health: focus on dementia and stroke. *J Psychopharmacol* 2004; 18:449-56.
38. Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res* 2004; 37:189-93.
39. Stampfer MJ, Kang JH, Grodstein F. Alcohol and cognitive function in older women: reply. *N Engl J Med* 2005; 352:1818-9.
40. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37:505-12.
41. Gea A, Beunza JJ, Estruch R, Sánchez-Villegas A, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Gómez-Gracia E, Covas MI, Corella D, Fiol M, Arós F, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Wärnberg J, Pintó X, Serra-Majem L, Martínez-González MA, PREDIMED group. Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PREDIMED study. *BMC Med* 2013; 11:192.
42. Jespersen T, Kruse N, Mehta T, Kuwabara M, Noureddine L, Jalal D. Light wine consumption is associated with a lower odd for cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28:1133-9.

43. Yin J, Winzenberg T, Quinn S, Giles G, Jones G. Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:526-32.
44. Kool B, Ameratunga S, Robinson E, Crengle S, Jackson R. The contribution of alcohol to falls at home among working-aged adults. *Alcohol* 2008; 42:383-8.
45. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT, Mittleman MA, Burke GL, Cushman M, Psaty BM, Siscovick DS. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2005; 36:1830-4.
46. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:258-65.
47. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antunez E, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Rotilio D, de Gaetano G, Rubin E, Urbano-Márquez A. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis* 2004; 175:117-23.
48. Estruch R, Sacanella E, Mota F, Chiva-Blanch G, Antuneza E, Casals E, Deulofeu R, Rotilio D, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventos RM, de Gaetano G, Urbano-Marquez A. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomised cross-over trial. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2011; 21:46-53.
49. Sacanella E, Vázquez-Agell M, Mena MP, Antunez E, Fernández Sola J, Nicolas JM, Lamuela Raventos RM, Ros E, Estruch R. Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1463-9.
50. Rifler JP, Lorcerie F, Durand P, Delmas D, Ragot K, Limagne E, Mazue F, Riedinger JM, d'Athis P, Hudelot B, Prošt M, Lizard G, Latruffe N. A moderate red wine intake improves blood lipid parameters and erythrocytes membrane fluidity in post myocardial infarct patients. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56:345-51.
51. Covas MI, Gambert F, Fitó M, de la Torre R. Wine and oxidative stress: Up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis* 2010; 208:297-304.
52. Hampton SM, Isherwood C, Kirkpatrick VJE, Lynne-Smith AC, Griffin BA. The influence of alcohol consumed with a meal on endothelial function in health individuals. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23:120-5.
53. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and Cardiovascular Health A Comprehensive Review. *Circulation* 2017; 136:1434-48.
54. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:1614-7.

55. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001; 414:863-4.
56. Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr* 2001; 131:1401-4.
57. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997; 275:218-20
58. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Rev* 2006; 5:493-506.
59. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Piñell PJ, Poosala S, Becker KJ, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaa RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444:337-42.
60. Boban M, Stockley C, Teissedre PL, Rešani P, Fradera U, Stein-Hammere C, Ruf JC. Drinking pattern of wine and effects on human health: why should we drink moderately and with meals? *Food Funct* 2016; 7:2937-42.
61. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997; 18:1739-43.
62. Rehm J, Sempos CT, Trevisan M. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease. A review. *J Cardio Risk* 2003; 10:15-20.
63. Grønbaek M. Type of alcoholic beverage and cardiovascular disease - does it matter? *J Cardio Risk* 2003; 10:5-10.
64. Grønbaek M., Jensen G., Johansen D., Sørensen T., Becker U. Intake of beer, wine and spirits and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis. *Biolog Res* 2004; 37:195-200.
65. Klatsky AL, Armstrong MA, Kipp H. Correlates of alcoholic beverage preference: traits of persons who choose wine, liquor or beer. *Br J Addict* 1990; 85:1279-89.
66. Paschall M, Lipton RI. Wine preference and related health determinants in a US national sample of young adults. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78:339-44.
67. Mortensen EL, Jensen HH, Sanders SA, Reinisch JM. Better psychological functioning and higher social status may largely explain the apparent health benefits of wine: a study of wine and beer drinking in young Danish adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1844-8.
68. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Grønbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006; 332:519-22.

69. Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P, Ferrieres J. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004; 25:1153-62.
70. Hansel B, Thomas F, Pannier B, Bean K, Kontush A, Chapman MJ, Guize L, Bruckert E. Relationship between alcohol intake, health and social status and cardiovascular risk factors in the urban Paris-Ile-De-France Cohort: is the cardioprotective action of alcohol a myth? *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:561-8.
71. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999; 53:417-23.
72. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2001; 30:724-9.
73. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. [consultado 4-04-2019]. Disponible en: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
74. Curtis-Ellison R, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 154:740-7.
75. Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD. Association of prenatal alcohol exposure with behavioural and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adol Psych* 1997; 36:1187-94.
76. Larroque B, Kaminsky M. Prenatal alcohol exposure and development at preschool age: main results of a French study. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1998; 22:295-303.
77. Nordqvist C, Holmqvist M, Nilsen P, Bendtsen P, Lindqvist K. Usual drinking patterns and non-fatal injury among patients seeking emergency care. *Public Health* 2006; 120:1064-73.