

¿Es bueno el alcohol para la salud?

Is alcohol really good for health?

JOSEP GUARDIA SERECIGNI

Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Enviar correspondencia a:

Josep Guardia Serecigni. Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

C/ Sant Antoni Maria Claret nº 167. 08025 – BARCELONA (Spain). Tel.: 93-291.91.31

E-mail: jguardia@santpau.cat

RESUMEN

Algunos estudios observacionales de seguimiento sobre salud cardiovascular han encontrado una coincidencia entre el consumo moderado de alcohol y una menor mortalidad prematura, debida a un infarto de miocardio o a otras causas. Dichos estudios cuentan con importantes limitaciones metodológicas. La mayoría de personas que pertenecían al grupo de abstemios, en realidad eran ex-bebedores, es decir, personas que habían tenido que dejar de beber alcohol debido a que sufrían alguna enfermedad. Además, no se han evaluado otras variables que influyen decisivamente sobre el riesgo cardiovascular como el tabaquismo, el ejercicio físico, el índice de masa corporal y otras; ni tampoco los posibles cambios de los hábitos de consumo de alcohol con el paso de los años.

Por lo tanto, las limitaciones del diseño metodológico de dichos estudios sólo permiten hablar de una "asociación" estadística pero no postular supuestas relaciones de causalidad. Además, existen innumerables estudios que han comprobado reiteradamente que el consumo excesivo de alcohol puede causar diversas enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, arritmias, cardiomiopatía, hemorragia cerebral) y todo tipo de enfermedades médicas y trastornos neuropsiquiátricos.

Por otro lado, el alcohol tiene propiedades adictivas que pueden contribuir a que determinadas personas desarrollen involuntariamente un consumo excesivo de alcohol. El mensaje a la población debería enfatizar por tanto el daño potencial del consumo excesivo de alcohol en lugar centrarse en algún posible beneficio del su consumo moderado.

El mensaje simplista de que el alcohol puede ser bueno para la salud cardiovascular, se convierte en engañoso cuando se descontextualiza del elevado número de enfermedades que puede causar.

Palabras clave: *alcohol, mortalidad prematura, infarto de miocardio, ex-bebedores, enfermedades relacionadas con el alcohol.*

ABSTRACT

Several observational follow-up studies about cardiovascular health have found an overlap between moderate drinking and lower mortality from coronary heart disease and other causes. However, such studies have serious methodological limitations. Most non-drinkers were in fact ex-drinkers, that is, people who had had to stop drinking for health reasons. Other variables that may play a decisive role in cardiovascular risk, such as tobacco smoking, exercise and body mass index, were not evaluated, and changes in drinking habits were not assessed periodically.

Due to the methodological limitations of these studies, the findings suggest a statistical association but not a causality relationship between moderate alcohol consumption and lower risk of mortality. Furthermore, numerous studies have shown that excessive drinking can cause not only cardiovascular diseases - such as hypertension, arrhythmias, dilated cardiomyopathy and stroke - but also other medical and psychiatric disorders. Alcohol clearly has addictive properties that can contribute to the development of heavy drinking in some people, leading to alcohol-related physical and mental disorders. The public health message should emphasize the potential risk of heavy drinking rather than promote the possible benefits of moderate consumption. A simplistic message that alcohol is good for cardiovascular health may be prejudicial when stated outside the context of the possible adverse consequences of heavy drinking.

Key words: *Alcohol, mortality, coronary heart disease, ex-dinkers, alcohol-related diseases.*

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios han encontrado una relación entre la mortalidad prematura por infarto de miocardio u otras causas y el consumo de alcohol, de manera que las personas que tomaban menos de 14 consumiciones a la semana presentaban una menor tasa de mortalidad prematura que aquellas otras que en el momento de iniciar el estudio no tomaban bebidas alcohólicas¹⁻¹⁰. Sin embargo, otros estudios han cuestionado la veracidad de dichas afirmaciones y también de las razones que se han dado para poderlas justificar¹¹⁻³¹.

Por ejemplo, el Estudio Nacional sobre Salud y Nutrición de los EEUU, de 1995, ha comprobado que el consumo de alcohol tiene una relación lineal con la mortalidad, en las personas menores de 60 años^{12,13}. Es decir que la *relación es de tipo dosis-respuesta*, de manera que un pequeño consumo ya conlleva un discreto mayor riesgo de mortalidad y que, a medida que dicho consumo va aumentando, se incrementa también el riesgo de mortalidad.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE MORTALIDAD PREMATURA

El diseño metodológico de dichos estudios *sólo permite hablar de una "asociación" estadística pero no postular supuestas relaciones de causalidad*. Es decir, afirmar que un consumo moderado de alcohol (menos de 14 consumiciones a la semana) pueda contribuir a reducir el riesgo de muerte prematura es una especulación que carece de fundamento científico.

Para poder establecer relaciones de causalidad los ensayos clínicos deben ser *prospectivos, de asignación aleatoria* (a cada uno de los grupos experimentales) y deben contar con un *grupo control*. Los estudios observacionales que han postulado este supuesto beneficio del consumo moderado de alcohol han efectuado simplemente un seguimiento de grupos de población que fueron seleccionados en base a su consumo de alcohol, en el momento en que fueron reclutados, pero no han tenido en consideración que dichos hábitos de consumo pueden haber ido cambiando en cada persona a lo largo de los años de seguimiento, ya que suelen ser cambiantes a lo largo de la vida de una persona.

Los abstemios en realidad eran ex-bebedores

En el estudio Británico Regional sobre el Corazón se comprobó que el *70 % de los abstemios en realidad eran ex-bebedores*, los cuales presentaban elevadas tasas de hipertensión, diabetes, bronquitis, obesidad, tabaquismo y se encontraban en tratamien-

INTRODUCTION

A number of studies investigating the relationship between alcohol consumption and early mortality due to coronary heart disease (CHD) or other causes have observed that people who had fewer than 14 drinks per week showed a lower mortality rate than those who were non-drinkers at study entry¹⁻¹⁰. Other studies, however, have challenged these findings¹¹⁻³¹. The 1995 National Health and Nutrition Examination in the US, for example, stated that alcohol consumption has a *linear relationship* with mortality in people under 60 years of age^{12,13}. This indicates a *dose-response relationship*, with a slightly higher mortality risk for light drinking than no drinking and a progressive risk increase in parallel with higher amounts.

METHODOLOGICAL LIMITATIONS OF PREMATURE MORTALITY STUDIES

The methodological design of the studies in question allows us to see a *statistical association* between moderate alcohol consumption and lower mortality, but it does not allow us to conclude there is a causal relationship. To state that a moderate consumption of alcohol can reduce the risk of a premature death causes unfounded speculation.

To assess possible causality relationships clinical trials should be prospective and randomized, and a control group is necessary. Observational studies postulating a possible benefit of moderate alcohol consumption have only been performed in study populations selected on the basis of their alcohol consumption at study entrance, and the probable patterns of change in habits over the years were not taken into consideration.

Non-drinkers were mainly ex-drinkers

In the British Regional Heart Study, *70% of the non-drinkers were, in fact, ex-drinkers with high rates of hypertension, diabetes, bronchitis, obesity and tobacco smoking, and many were on medical treatment*. The authors of this report state that

to médico. El estudio permitió deducir que se produce una deriva desde el consumo moderado y excesivo de alcohol hacia la abstinencia del alcohol, a medida que se van acumulando enfermedades en una misma persona.

Por tanto el supuesto efecto protector sobre la mortalidad, que ignora la relación dinámica entre la mala salud y el consumo de alcohol, probablemente carece de fundamento. Una buena revisión de los estudios efectuados revela que el grupo control de "abstemios" es claramente inapropiado para utilizarlo como punto de partida en los estudios que relacionan alcohol y salud¹⁴, ya que se seleccionaron personas que habían tenido que dejar de beber a consecuencia de alguna enfermedad, que podría estar incluso relacionada con el consumo excesivo de alcohol y que conllevaría un mayor riesgo de isquemia coronaria¹⁵.

De hecho, los estudios que han dividido el grupo de los que no toman bebidas alcohólicas en dos subgrupos, (1) las personas que habían sido abstemios durante toda su vida y (2) las que antes bebían pero habían dejado de beber, han comprobado que las tasas de mortalidad de los abstemios de por vida eran la mitad de las que presentaban los que habían dejado de beber recientemente, e incluso también de los que hacían un consumo moderado de alcohol¹⁶.

Wannamethee y Shaper (1997)¹⁷ al analizar por separado los ex-bebedores y los abstinentes de por vida, comprobaron que los ex-bebedores presentaban una mayor mortalidad, tanto cardiovascular como por otras causas. Sin embargo los abstinentes de por vida presentaban una menor mortalidad cardiovascular, aunque mayor por otras causas. Por tanto concluyeron: (1) que los abstemios no son apropiados, como grupo de referencia y (2) que no existe una evidencia convincente de que el consumo ligero o moderado tenga efectos protectores sobre la mortalidad. En cambio, los bebedores moderados tienden a presentar características muy ventajosas para la salud¹⁸.

En otro estudio efectuado con hombres de 45 a 64 años, seguidos durante casi 13 años, los ex-bebedores presentaron la mayor tasa de isquemia coronaria, mortalidad cardiovascular y mortalidad por otras causas. Sin embargo, los abstemios y los bebedores moderados presentaron unas tasas de mortalidad y de enfermedad cardiovascular, parecidas. En comparación al consumo ocasional, el consumo regular moderado (1-14 unidades a la semana) en los hombres que presentaban isquemia coronaria, no se asociaba a ningún beneficio significativo¹⁹.

En el estudio de Pedersen et al (2008)¹⁰ los autores reconocen que su grupo de personas que no toman alcohol puede estar formado por una mezcla de las que han dejado de beber por haber tenido problemas con el alcohol, las que niegan o minimizan su verdadero consumo de alcohol y las que estaban enfermas²⁰.

moderate and heavy drinkers tend to stop drinking when severe medical disorders are diagnosed. The proposed protector effect on mortality does not contemplate the dynamics between ill health and alcohol consumption, and is likely unfounded. A review of the studies challenged indicates that the comparison group of non-drinkers is not the most appropriate for studies on alcohol and health¹⁴ because subjects selected for the non-drinking group had stopped drinking as a consequence of some disease. This too was possibly related to heavy drinking, and would carry a greater risk of CHD¹⁵. Indeed, when non-drinkers were divided into lifetime *teetotalers* and *ex-drinkers*, the *teetotaler* group showed half the mortality rate of *ex-drinkers* and even moderate drinkers¹⁶.

Wannamethee and Shaper (1997)¹⁷ conducted a separate analysis between *ex-drinkers* and *teetotalers*. They found that in comparison with moderate drinkers, *ex-drinkers* showed a higher mortality rate for cardiovascular disorders while *teetotalers* had a lower rate. The authors concluded that non-drinkers are not an appropriate reference group, and that there is no convincing evidence that light or moderate drinking has a protective effect on mortality.

In a 13-year follow up of men aged 45 to 64 years old, *ex-drinkers* showed a higher rate of CHD, and also a higher mortality for cardiovascular diseases and other causes. *Teetotalers* and moderate drinkers, however, showed similar rates of mortality and cardiovascular disease. In comparison with occasional drinking, regular moderate drinking (1-14 units per week) in men showing CHD was not associated with any significant benefit¹⁹.

In Pedersen et al's study (2008)¹⁰ the authors recognise that their nondrinking group included a mixture of *teetotalers* and people who had stopped drinking due to problem drinking or illness²⁰. A higher mortality rate some years later could therefore have been the consequence of the diseases that moved them to stop drinking rather than the consequence of non-drinking, as has often been wrongly attributed. Furthermore, they did not consider other potentially important variables such as diet or cigarette smoking.

In view of the controversy surrounding these studies it is difficult to affirm that moderate alcohol consumption is good for health. What does seem

Por tanto, una elevada tasa de mortalidad algunos años después podría ser la consecuencia de la enfermedad que les indujo a dejar de beber, más que la consecuencia de no beber, como ha sido atribuido de manera equivocada. Además, los autores de dicho estudio reconocen que no han controlado otras variables potencialmente importantes como la dieta o el consumo de cigarrillos

La interpretación de los resultados no puede por tanto ser que el consumo moderado de alcohol puede ser saludable, sino más bien que las personas que no toman bebidas alcohólicas lo hacen porque han tenido que renunciar a ello, como consecuencia de su mala salud, mientras que las personas que se pueden permitir un consumo moderado, pueden hacerlo precisamente gracias a que tienen más buena salud, y además, pueden seguir haciéndolo a lo largo de toda su vida.

Se confunde la causa con la consecuencia

Se ha postulado una relación de causalidad mediante estudios cuya metodología no permite llegar a conclusiones respecto a causalidad. Además, podría haber una confusión entre la causa y la consecuencia.

Quien tiene buena salud puede permitirse tomar bebidas alcohólicas, mientras que quien no la tiene, además de que no puede tomar alcohol, tiene un mayor riesgo de mortalidad. Pero su mayor riesgo de mortalidad no es la consecuencia de que no tome alcohol, sino de que ya no goza de buena salud. Por tanto, la causa sería en realidad la mala salud, mientras que tanto el no poder tomar alcohol, como el mayor riesgo de mortalidad prematura, serían ambas consecuencias de la mala salud.

Como contrapartida, los que pueden tomar bebidas alcohólicas es gracias a que gozan de buena salud. La causa es la buena salud y la consecuencia poder tomar bebidas alcohólicas. Sin embargo, la afirmación de que tomar alcohol puede ser bueno para la salud proviene de una inversión equivocada de la relación de causalidad. Consiste en considerar erróneamente al alcohol como la causa y a la buena salud como la consecuencia, lo cual no es cierto, ya que el alcohol no aporta salud a las personas, como veremos en el siguiente apartado. Lo cierto es que las personas que gozan de buena salud pueden permitirse tomar alcohol, en pequeñas cantidades.

Por tanto, lo más probable es que el estado de salud de cada persona, en el momento del inicio del estudio, fuera la variable independiente que determinaría el riesgo de mortalidad prematura (a lo largo de los años de seguimiento). Y tanto la mortalidad prematura como el consumo de alcohol serían variables dependientes que se verían influidas por el estado de salud.

logical is that people who drink moderately can do so because their health allows it, and they do not need to stop drinking during their lifetime.

Confusion between cause and consequence

A causality relationship has been postulated in some studies whose methodology does not allow us to reach such conclusions. There is likely some confusion between cause and consequence here. It would be fair to say that people who have a good health status can drink alcohol moderately while those with ill-health status and who cannot drink have a higher mortality risk. This risk is not related to their non-drinking condition but is the consequence of their ill health.

If we consider that moderate drinkers have a good health status, good health is the cause, and freedom to drink alcohol is the consequence. Some authors have postulated that if healthy people drink alcohol moderately, then moderate drinking must be good for health. It is this erroneous order of causality that has led to the misleading interpretation that alcohol is good for health. In such an interpretation alcohol drinking would be the cause and the good health the consequence; this is untrue, as alcohol does not provide health, as we will see in the next part of this review.

In short, it is probable that the health status of each person at study onset is the independent variable that determines the risk of mortality during the years of follow-up. Early mortality and alcohol drinking are the dependent variables influenced by health status.

Possible changes in the pattern of alcohol consumption during the follow-up have not been assessed

Over the years there is a tendency to change an alcohol drinking pattern from moderate or heavy drinking to a non-drinking pattern, mostly due to the accumulation of health problems. The studies in question have not periodically considered or assessed such changes^{18,21}. As years go by, people who were teetotalers in their youth may begin to drink moderately, moderate drinkers can become heavy drinkers, and heavy drinkers may stop drinking, usually due to adverse consequences.

No se han evaluado los posibles cambios en los hábitos de consumo, a lo largo de los años

Con el paso de los años, se producen cambios en el consumo de alcohol de cada persona, con una trayectoria que suele ir desde el consumo moderado o excesivo hasta el no consumo de alcohol, debido sobretodo a la acumulación de problemas de salud; pero los mencionados estudios no han tenido en cuenta ni tampoco han evaluado periódicamente dichos cambios^{18, 21}.

Con el paso de los años, las personas que eran abstemias puede que empiecen a beber moderadamente, las que hacían un consumo moderado puede que pasen a un consumo excesivo y las que han llegado a tener consecuencias perjudiciales (del consumo excesivo y prolongado de alcohol) puede que dejen de tomar bebidas alcohólicas.

Por otro lado, las mujeres embarazadas, las personas que han desarrollado alguna enfermedad o las que toman medicamentos incompatibles con el alcohol pueden dejar de beber, algunas de manera transitoria, otras de manera definitiva.

El impacto de la variación del consumo de alcohol (con el paso de los años) sobre el riesgo de mortalidad no ha sido evaluado en la mayoría de estudios efectuados. En un estudio²² efectuado con 6544 hombres ingleses de mediana edad, sin enfermedad cardiovascular previa, en el cual se ha evaluado periódicamente el consumo de alcohol, a lo largo de 20 años de seguimiento, 922 hombres tuvieron un acontecimiento coronario mayor, 352 hombres sufrieron un accidente vascular cerebral (AVC) y 1552 hombres fallecieron por otras causas.

Al tomar en consideración solamente el consumo que presentaban cuando fueron reclutados (al inicio del estudio) los resultados presentaban la conocida curva en forma de U, de manera que los consumidores que tenían un consumo moderado presentaban un menor riesgo de mortalidad. Sin embargo, al introducir los cambios en la ingesta de alcohol, a lo largo de los años de seguimiento, disminuyó el riesgo que presentaban los abstemios y aumentó el riesgo para los que presentaban un consumo moderado de alcohol. Además, los hombres que presentaban un consumo excesivo de alcohol tuvieron un riesgo 74% mayor de infarto de miocardio, 133% mayor de AVC y 127% mayor de mortalidad por otras causas, que los bebedores ocasionales²². Estos hallazgos sugieren que conviene ser muy prudente antes de hacer cualquier recomendación con respecto a unos límites aceptables de consumo de alcohol.

En otro estudio²³ que ha evaluado la asociación entre el consumo de alcohol y la depresión, aparece claramente explicado como la supuesta curva en forma de J (que reflejaría una mayor probabilidad de

These "sick quitters" become ex-drinkers. Other people too, such as pregnant women or people on medication that cannot be taken with alcohol, can also stop drinking, some of them temporarily, and others forever.

The impact of these drinking pattern changes on the mortality risk during aging has not been assessed in most studies performed. In one study²² in which alcohol consumption was assessed periodically over 20 years of follow-up in 6544 middle-aged British men without previous cardiovascular disease, it was observed that 922 men had a major coronary event, 352 men suffered a stroke, and 1552 men died from other causes. When considering only their alcohol consumption at study onset the results showed the known U or J shaped curve, with moderate drinkers showing a lower mortality risk. However, when changes in alcohol drinking over the years of follow-up were included, the risk of non-drinkers decreased while it increased for the moderate drinkers. In addition, men with an excessive consumption of alcohol had a 74% higher risk of myocardial infarction, a 133% higher risk of stroke and a 127% higher risk of other causes mortality than occasional drinkers²². These results suggest that it is important to be prudent before making any recommendation about acceptable limits of alcohol drinking.

In another study about depression and alcohol consumption²³, the J-shaped curve (that reflects a higher risk of depression among non-drinkers than among people having one drink a day) appeared only when non-drinkers were ex-drinkers who met major depression criteria and had alcohol problems. The authors suggested that the results of such studies depend on how measurements are made, and they conclude that ex-drinkers, but not teetotalers, show slightly higher depression rates than moderate drinkers²³. Again, the supposed relationship between drinking and health, in this case mental health, depends on the composition of the comparison group of non-drinkers and the interpretation of causality relationships.

A true causality relationship between alcohol and health warrants an accurate temporal sequence, appropriate control of confounding factors, plausible biologic explanations and a specific effect in accordance with any possible beneficial effects of alcohol²⁴.

depresión entre las personas abstemias que entre las que habitualmente toman una consumición alcohólica al día), solamente se encontraría cuando los abstemios eran en realidad personas que habían dejado de beber porque habían tenido problemas con el alcohol y cumplían criterios de depresión mayor.

Los autores han comprobado que los resultados de este tipo de estudios pueden depender de cómo se hayan efectuado las mediciones y concluyen que las personas que antes eran bebedoras y ahora abstemias presentan unas tasas de depresión ligeramente más elevadas que los consumidores moderados y que no se encuentran evidencias de que el consumo moderado de alcohol sea un factor protector de la depresión mayor, en comparación a la abstención de bebidas alcohólicas²³.

Para poder establecer una verdadera relación de causalidad se requeriría una correcta secuencia temporal, un buen control de los factores de confusión, explicaciones biológicas plausibles y un efecto específico que fuera coherente con otros posibles efectos beneficiosos del alcohol para la salud, además de la isquemia coronaria²⁴.

Otras variables decisivas que no han sido evaluadas en estos estudios

Tampoco se han tenido en consideración ni se han evaluado otros posibles factores de riesgo de mortalidad prematura, tales como la dieta, presión arterial, concentración de lípidos en la sangre, presencia de diabetes, clase social, consumo de aspirina, niveles de estrés o práctica de ejercicio físico²⁵.

El riesgo de enfermedad cardiovascular es 4 veces mayor para los fumadores de 40 cigarrillos al día, 3 veces mayor para los hombres que no hacen actividad física y un 6% mayor para cada kg/m² de incremento sobre el índice de masa corporal saludable. Por tanto dichas variables pueden jugar un importante papel a la hora de determinar el riesgo cardiovascular de cada persona²⁶ y sin embargo no han sido evaluadas ni consideradas como co-variables en los estudios efectuados.

Además se da la coincidencia que las personas que hacen un consumo moderado de vino suelen tener un estilo de vida más saludable, un menor riesgo cardiovascular, un nivel de educación más elevado y es menos probable que fumen, en los países donde se han efectuado estos estudios. Es posible, por tanto, que otros factores puedan ser los responsables del efecto beneficioso que ha sido atribuido al alcohol²⁷. De hecho, cuando dichos factores han sido correctamente evaluados, los resultados han confirmado una *asociación lineal entre el consumo de alcohol y la mortalidad*, en vez de las curvas en forma de U o J.

Other important variables that have not been assessed in these studies

Other important risk factors of cardiovascular mortality such as diet, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, social class, aspirin consumption, stress levels and physical exercise, have not been taken into account in these studies²⁵.

The risk of cardiovascular disease is 4 times higher for 40 cigarette per day smokers, 3 times higher for non-physically active men and 6% higher for each kg/m² increase of body mass index. Therefore these variables can play an important role in determining the cardiovascular risk for each person²⁶. However, they have not been considered as covariables in the studies under consideration.

Another consideration to take into account is that moderate wine drinkers usually have a healthier life style, a lower cardiovascular risk, a higher educational level and less likelihood to smoke, at least in the countries where these studies were performed. It is highly possible therefore that other factors can be responsible for the benefit that has been attributed to alcohol²⁷. Indeed when these factors have been properly assessed results have confirmed a *lineal association between alcohol consumption and mortality*, rather than the U or J shaped curve.

Tobacco smoking is likely a significant confounding factor that can not be overlooked in this type of study. Heavy drinkers are usually also cigarette smokers. It is well known that chronic alcohol and tobacco toxicity can cause a great diversity of serious illnesses¹⁴. Some heavy drinkers manage to stop drinking but they may keep on smoking. Some of them even show an increase in cigarette smoking when they stop drinking, an important change in the pattern of smoking that can increase mortality in this setting. The fact that ex-drinkers are likely to continue to smoke can clearly increase the rate of mortality.

Physical activity is another important confounding factor that should be taken into account. A number of studies have shown that it is inversely related to cardiovascular disease. This variable was not controlled in the studies in question even though it is clear from several studies that non-drinkers are less likely to perform physical exercise than moderate drinkers^{28,29}.

El tabaquismo puede ser un importante factor de confusión que tampoco ha sido controlado en estos estudios. Las personas que presentan un consumo excesivo de alcohol suelen ser fumadores de cigarrillos. Con el paso de los años, la toxicidad del alcohol, asociada a la del tabaco, contribuye a generar una gran cantidad de enfermedades que pueden conducir a la muerte. Algunas personas consiguen dejar de beber (alcohol) pero siguen fumando. Muchos incluso experimentan un incremento de su consumo de cigarrillos cuando dejan de beber, lo cual puede contribuir al aumento de la tasa de mortalidad que experimentan las personas que han dejado de beber y que pueden haber sido seleccionadas como “abstemias” en dichos estudios. De hecho, en el estudio Británico Regional sobre el Corazón, los hombres que no beben y tampoco son fumadores presentaron la misma tasa de mortalidad que los bebedores moderados que tampoco eran fumadores¹⁴.

La *actividad física* puede ser otro factor de confusión ya que diversos estudios han comprobado que está inversamente relacionada con enfermedad cardiovascular. Sin embargo dicha variable tampoco ha sido controlada en los citados estudios. Además, otros estudios han comprobado que los abstemios tienen menos probabilidades de hacer ejercicio físico que los bebedores moderados^{28,29}.

Otras variables han sido relacionadas también con mortalidad prematura. Camacho (1987)²⁹ no encontró el pretendido efecto protector del consumo moderado de alcohol y al analizar las características demográficas, físicas y psicosociales del grupo de personas abstemias, comprobó que presentaban una mayor incidencia de discapacidad, mala salud, depresión, bajos ingresos económicos, bajo nivel educativo, inactividad física y no estaban casados. Lo cual permite deducir que la llamada curva en forma de U o de J puede ser el resultado de asociaciones complejas entre factores psicosociales y de salud y que diversos factores podrían ser considerados como candidatos a producir dichas asociaciones³⁰.

Variable dicotómica vs. variable continua

La variable que se ha evaluado en dichos estudios es *dicotómica*, es decir que sólo admite dos posibilidades extremas, los que presentan una mortalidad prematura (que son una minoría), y los que sobreviven (que son la mayoría).

Sin embargo, otros estudios que han utilizado variables *continuas*, es decir, que tienen en cuenta toda la gama de opciones intermedias entre una mortalidad prematura y los diversos grados de salud o enfermedad, han comprobado que existe una clara *relación dosis-respuesta* entre la cantidad de alcohol que cada persona ingiere y la cantidad y gravedad de

A number of other variables have been related to early mortality. Camacho (1987)²⁹ analyzed demographic, physical and psychosocial characteristics of non-drinkers and he found that they had a higher incidence of disability, ill health, depression, low income, low level of education, sedentarism and single status. He suggested that the U or J shaped curve could be the result of complex associations between psychosocial factors and ill health, and that several such factors should be studied as candidates to produce these associations³⁰.

A dichotomic variable and a continuous variable yield different results

The main variable assessed in the papers in question¹⁻¹⁰ was a *dichotomic* variable. There are only two opposing possibilities, early mortality or survival.

Studies that have used a *continuous* variable to determine the degree of health status have found a clear *dose-response relationship* between the total amount of alcohol consumed and the amount and severity of alcohol-induced disorders, such as hypertension, liver disease, prenatal alcohol disorders and accidents. They have confirmed that moderate alcohol drinking is associated with a slight increase in risk and that as drinking goes up there is a parallel increase in alcohol-induced disorders.

In a German study performed in a sample of 805 hospitalized men in a general hospital, a *dose-response relationship* was found between the level of drinking and the risk of alcohol-related diseases³¹.

Majority overlap

If the majority of people behave in a certain way it is likely that such behavior will be associated to some other characteristic, or characteristics, that are also widely spread among the same group. This statistical *phenomenon can be called majority overlap*. Most people for example, eat meals with salt, drink coffee or tea, use public transport. The majority of people engage in these behaviors, just as they engage in moderate drinking. At the same time, the majority of people do not present premature mortality and they do not have a myocardial

los trastornos inducidos por el alcohol, tales como hipertensión arterial, alteración de la función hepática, exposición prenatal al alcohol, accidentes, etc. De manera que un pequeño consumo de alcohol ya se asocia a un cierto riesgo y conforme el consumo de alcohol va aumentando se incrementa también el riesgo para dichas patologías.

En un estudio efectuado en Alemania con una muestra de 805 hombres ingresados en un hospital general, los autores encontraron una relación dosis-respuesta entre el nivel de consumo de alcohol y el riesgo de enfermedades relacionadas con el alcohol³¹.

Superposición de mayorías

De todos modos, este hecho que a primera vista parece insólito, tiene características estadísticas parecidas a otros hechos cotidianos que tienen que ver con el comportamiento de las personas y que si fueran estudiados con detalle podrían conducir a asociaciones similares.

Si la mayor parte de la población tiene un determinado comportamiento, es lógico que se produzca una coincidencia estadística entre dicho comportamiento y cualquier otra variable que se encuentre presenta también en la mayoría de personas.

Se trata de un *fenómeno estadístico de superposición de mayorías*, que se produce con comportamientos mayoritarios pero que pueden ser diferentes para algunas otras personas. Por ejemplo, la mayoría de personas comen con sal, toman café o utilizan determinados medios de transporte, como el metro o el avión, para desplazarse. Se trata de hábitos de comportamiento "normales" desde el punto de vista estadístico. Al mismo tiempo, la mayoría de personas presenta un consumo moderado de alcohol.

Por otro lado, la mayoría de personas *no* presenta una mortalidad prematura ni tampoco van a sufrir un infarto de miocardio.

Los grupos mayoritarios tienen una elevada probabilidad de superponerse simplemente por presentar comportamientos mayoritarios, mientras que sólo una minoría de personas evita dichos comportamientos y, a la vez también, una minoría de personas va a sufrir una mortalidad prematura, debido a infarto de miocardio u otras causas.

Se trataría por tanto de una simple coincidencia estadística que ha dado pie a una cadena de especulaciones equivocadas consecutivas. La primera sería atribuirle un significado sanitario a una simple coincidencia estadística. La segunda sería atribuir una relación causa-efecto entre dos hechos que aparecen asociados y que son característicos de la mayoría de la población, como son el consumo moderado de alcohol y la no mortalidad prematura. Y la tercera sería

infarction. As a result we see that majority groups have an increased probability to overlap simply because they share a number of behaviours. Only a minority of people avoids these behaviors and only a minority of people will have a premature mortality due to myocardial infarction or other causes. A chain of misleading speculations has thus been set off based on majority overlap.

The first of these is giving a public health meaning to a simple statistical coincidence. The second is attributing a cause-effect relationship between two independent factors that are common to the majority of people, that is, moderate alcohol drinking and not dying prematurely. And the third is to consider that moderate alcohol drinking could thus have a beneficial or protective effect on the risk of premature mortality.

PRESENT STUDIES

A new study that is now underway in Barcelona, Spain, has received considerable exposure in the media. Volunteers are to drink 2 glasses (300 milliliters) of wine each day over the period of one month to evaluate the possible beneficial effects of regular and moderate red wine drinking. Participants must be men aged 55 or older with one or more medical disorders such as hypertension, diabetes, obesity or high levels of cholesterol, or they must be heavy tobacco smokers. These inclusion criteria coincide with findings of the 1995 National Health and Nutrition Examination concerning the possible consequences of heavy drinking^{12,13,32}. These medical or addictive disorders can be related to heavy drinking.

The procedure of drinking 2 glasses of wine a day could perhaps represent a decrease in the usual daily alcoholic intake in this study group if participants are heavy drinkers. Furthermore, in the second month of the study, they will drink a non-alcoholic substitute for wine. What this might mean, therefore, is that they are in fact reducing their alcohol intake rather than increase it.

There is a large amount of scientific evidence that people who have developed an alcohol-related disorder *obtain a substantial improvement when they reduce their alcohol consumption*. A

atribuir un efecto beneficioso o protector al consumo moderado de alcohol sobre el riesgo de mortalidad prematura.

Probablemente, nadie se atrevería a recomendar comer con sal o tomar café, con la finalidad de mejorar la salud o prevenir la enfermedad. Tampoco se pueden considerar la sal o el café como alimentos, a pesar de que los utilizamos en el transcurso de las comidas. Si acaso, seguramente estaríamos de acuerdo en afirmar que las personas que no tienen problemas de salud pueden tomar sal o café, con moderación, pero que una ingesta excesiva de cualquiera de las dos puede ser perjudicial para la salud.

El consumo de bebidas alcohólicas podría encajar también en este modelo, como sustancias que ingerimos acompañando las comidas, pero que *no pueden ser consideradas como alimentos*, y que las personas pueden tomar con moderación, (siempre que no se encuentren embarazadas, enfermas, no tomen determinados medicamentos o no hayan tenido problemas con el alcohol). Pero que tomadas *en exceso pueden ser perjudiciales para la salud*.

ESTUDIOS RECIENTES

Recientemente ha aparecido en los medios de comunicación la noticia del inicio de un nuevo estudio, en el cual se van a administrar 2 copas, es decir 300 mililitros de vino al día, para comprobar posibles efectos beneficiosos de dicho consumo regular de alcohol al cabo de un mes.

Los candidatos a entrar en dicho estudio han de ser personas del sexo masculino, de más de 55 años y que acrediten tener una o varias de las siguientes disfunciones: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, colesterol elevado o tabaquismo notable.

Sin embargo, el tercer estudio nacional de nutrición y salud de los EEUU ha confirmado que las personas que hacen un consumo excesivo de alcohol tienen más probabilidades de presentar hipertensión arterial, diabetes, aumento del índice de masa corporal y tabaquismo³², que son precisamente los criterios en base a los cuales se va a seleccionar la muestra del citado estudio del vino.

Es decir que en el mencionado estudio se van a seleccionar personas que sufren patologías médicas o adictivas que pueden estar asociadas a un consumo excesivo de alcohol, por encima de las 2 copas de vino al día y que lo que van a hacer en realidad es *una reducción de su consumo habitual de alcohol*, durante el primer mes y *una supresión de su consumo de alcohol*, durante el segundo mes de estudio, en el cual tomarán vino sin alcohol.

dose-response relationship has been confirmed between the reduction of alcohol drinking and an improvement in blood pressure, for example, among people with hypertension³³. It therefore seems plausible that cardiovascular health indicators, the main outcome of this study, may improve in the volunteers enrolled in this study, but the reason will be a *substantial reduction in their heavy drinking pattern*, not the new pattern of drinking 2 glasses of wine per day. However, at the end of the study, their positive results will probably be disseminated through the media as a message to the general population that 2 glasses of wine a day can lessen cardiovascular risk. It is even likely that 2 glasses of wine each day will be further recommended as being good for general health.

How should this study have been designed in order to obtain some scientifically acceptable results?

Quite simply, the volunteers should have to be young, healthy adults who have never drunk alcohol prior to the study. They should then be re-assessed after the period of moderate drinking.

THE HEALTH IMPACT OF ALCOHOL

There is much evidence that even light drinking can have detrimental consequences on mental and physical health. Interactions have been reported, for example, between alcohol and accident-related injuries³⁴, suicide³⁵, and between alcohol and breast cancer³⁶. Alcohol also interacts with a large number of drugs³⁷, and a relationship between prenatal alcohol exposure and a child externalizing behavior problems has been demonstrated³⁸. Evidence also indicates that binge drinking is a risk factor on cardiovascular disease mortality at the population level³⁹, and heavy drinkers with hypertension show a reduction in blood pressure when they stop drinking⁴⁰.

The American Heart Society has declared that alcohol can have negative effects on the cardiovascular system because it can decrease heart contractility (negative inotropic effect) and disturb heart rhythm (pro-arrhythmogenic effect). Furthermore, they declare that alcohol drinking should not be considered a preventive measure for

Existe una amplia evidencia científica que confirma que las personas que han desarrollado enfermedades asociadas al consumo excesivo de bebidas alcohólicas *mejoran sustancialmente de dichas enfermedades cuando reducen su consumo de alcohol*. Por ejemplo se ha comprobado que existe una relación dosis-respuesta entre la reducción del consumo de alcohol y la disminución de las cifras de presión arterial en personas que presentan hipertensión³³.

Lógicamente, los hombres que participen en este estudio *van a mejorar, pero no precisamente por tomar vino sino más bien por haber reducido su consumo de alcohol* hasta 2 copas de vino al día. Sin embargo, al finalizar el estudio, los resultados podrían ser difundidos a través de los medios de comunicación con el mensaje (dirigido a toda la población) de que tomar 2 copas de vino al día puede disminuir el riesgo cardiovascular. Incluso es posible que se recomiende tomar 2 vasos de vino al día como una costumbre saludable.

¿Cómo debería haber sido planteado en realidad el procedimiento de dicho estudio para que sus resultados pudieran ser científicamente válidos?

Los hombres que participen en dicho estudio deberían ser abstemios y jóvenes, antes de iniciar el estudio. Es decir, personas que nunca antes hubieran tomado bebidas alcohólicas y que, a partir del inicio del estudio, empezaran a tomar 2 copas de vino al día, para poder ser evaluados tras un período de consumo moderado de alcohol.

EL IMPACTO DEL ALCOHOL

Existen muchas evidencias científicas que confirman que el consumo de alcohol aumenta el riesgo de lesiones por accidente³⁴, suicidio³⁵, neoplasia de mama³⁶, interacciones con un gran número de medicamentos³⁷, exposición prenatal al alcohol asociada a problemas de conducta externalizadora durante la infancia³⁸.

Consumir alcohol hasta la intoxicación es un factor de riesgo en la mortalidad cardiovascular de la población³⁹ y los pacientes alcohólicos que presentan hipertensión arterial, experimentan una reducción de su presión arterial cuando consiguen abandonar el consumo de bebidas alcohólicas de manera estable⁴⁰.

La Sociedad Americana de Cardiología (American Heart Association) ha declarado que el alcohol puede tener efectos negativos sobre el sistema cardiovascular, ya que por un lado puede disminuir la contractilidad del corazón (efecto ionotrope negativo) y por otro, puede alterar el ritmo del corazón (efecto pro-arritmico). Además afirma que el consumo de alcohol no debería ser considerado nunca como una medida preventiva para los jóvenes, ya que los accidentes de tráfico, trau-

young people, because traffic accidents, injuries and suicides are the most frequent causes of death in this age group and drinking alcohol can contribute to their high incidence²¹.

Alcohol is a toxic substance

Heavy drinking may cause more than 60 medical disorders. It represents 4% of the global burden of disease and its high mortality and disability rates are similar to those of tobacco smoking and hypertension⁴¹. Drinking more than 20 grams of alcohol per day has been associated with a lineal increase in the incidence of hypertension, in men and women⁴². Furthermore, more than 50 grams of alcohol per day has been associated with an increase in the incidence of breast cancer in women.

Present evidence also confirms that more than 2 glasses of wine a day increases the risk of cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmias and hemorrhagic stroke even in ex-drinkers⁴³. It is also known to cause neuropsychiatric disorders such as peripheral neuropathy, alcoholic encephalopathies, and cognitive impairment that can even lead to alcoholic dementia^{44,45}. Furthermore, men who have had a myocardial infarction and continue to have 3 or more drinks a day show an increase in their mortality rate⁴⁶.

It can not be overemphasised that alcohol is a major risk factor for illness, particularly in the developed world. The neuropsychiatric disorders, cardiovascular diseases and accidental injuries that it may cause are a tremendous burden to society⁴⁷.

Alcohol is an addictive substance

There is a great deal of misinformation today about alcohol. *Alcohol is an addictive substance* that is present not only in spirits - as many people tend to believe - but also in everyday beverages like beer and wine. People who drink alcohol develop a *tolerance* effect that allows them to drink more and more without suffering the subjective symptoms of intoxication. However, long-term heavy drinking can induce *neuroadaptive* changes in some brain structures, such as neurotransmission systems and *brain circuits* related to *self-control of drinking behaviour*^{48,49}. Misfunction of these brain circuits leads to alcohol addiction. This means *difficulty in*

matismos y suicidios son las causas de muerte más frecuentes entre los jóvenes y el consumo de alcohol puede contribuir a su elevada incidencia²¹.

El alcohol es una sustancia tóxica

El consumo de alcohol es la causa de más de 60 enfermedades, lo cual supone el 4% del gasto global por enfermedad y genera unas tasas de mortalidad y discapacidad equivalentes a las que producen el tabaco y la hipertensión arterial⁴¹.

Tomar más de 20 gramos de alcohol al día ha sido asociado a un incremento lineal en la incidencia de hipertensión arterial, tanto en hombres como en mujeres⁴². Además, una ingesta superior a 50 gramos de alcohol al día ha sido asociada a un incremento de la incidencia de cáncer de mama, en la mujer.

Existe una muy amplia evidencia científica que confirma que un consumo excesivo de alcohol, superior a 2 copas de vino al día, aumenta el riesgo de enfermedades médicas y psiquiátricas, como hipertensión arterial, alteraciones del ritmo del corazón (arritmias cardíacas), degeneración del músculo del corazón (miocardiopatía alcohólica) y hemorragia cerebral, tanto en los bebedores, como en los ex-bebedores⁴³. Además aumenta el riesgo de hemorragias cerebrales, polineuropatía alcohólica, encefalopatías alcohólicas y deterioro cognitivo, que en casos graves puede conducir a la demencia alcohólica^{44,45}. Los hombres que han sufrido un infarto de miocardio, si siguen tomando tres o más consumiciones al día, presentan un incremento de la tasa de mortalidad⁴⁶.

El alcohol es por tanto uno de los más importantes factores de riesgo de enfermedad, sobretodo para los países desarrollados. Los trastornos neuropsiquiátricos, cardiovasculares y las lesiones no intencionadas, relacionadas con el alcohol, generan una pesada carga de enfermedad y gasto sanitario a la sociedad⁴⁷.

El alcohol es una sustancia adictiva

El alcohol es una sustancia adictiva que se encuentra en todas las bebidas alcohólicas, entre las cuales se incluyen lógicamente el vino y la cerveza. La persona que toma bebidas alcohólicas experimenta un efecto de *tolerancia*, que le permite ingerir cada vez mayores cantidades de alcohol sin llegar a notar los síntomas de embriaguez. Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol durante un tiempo prolongado puede producir *cambios neuroadaptativos* en el funcionamiento de determinadas estructuras del cerebro, como son algunos sistemas de neurotransmisión y algunos *circuitos cerebrales*, como el que está relacionado con el *autocontrol de la conducta de beber alcohol*^{48,49}.

controlling drinking that will be manifest through a behavioral disorder such as drinking a larger quantity or for a longer time than intended. This could be the essential criterion that allows us to screen mild or initial forms of alcohol addiction within the wide spectrum of problems related to alcohol that range from risk drinking to the alcohol-dependence disorder⁵⁰.

In summary, multiple scientific studies have demonstrated that alcohol - which is more concentrated in distilled beverages, and more diluted in fermented beverages such as cider, beer or wine - can have *toxic* and *addictive* effects.

Message to the population

The simple message that alcohol can contribute to reducing the risk of mortality is misleading when it is decontextualized from the risks and harm it can cause to health. Since alcoholic beverages are potentially *toxic and addictive* substances, the public health message should emphasize the potential harm of heavy drinking rather than highlight possible benefits of its moderate consumption. Or at least, any message that attempts to portray a possible benefit of alcohol consumption should simultaneously incorporate the potential risks of moderate drinking and the severe consequences of excessive drinking⁵¹.

CONCLUSIONS

Several studies that have found an association between premature mortality and alcohol drinking show substantial methodological limitations:

1. Most people in the group of *non-drinkers were in fact ex-drinkers* who had to stop drinking as a consequence of illness.
2. There is some confusion *between causes and consequences*. Both the increase in mortality rate and the non-drinking condition might be consequences of poor health status, but there is probably not a causal relationship between them.
3. *Patterns of alcohol drinking* likely change during a lifetime, but their results are based on the

La alteración del funcionamiento de dichos circuitos cerebrales va a conducir a un comportamiento adictivo frente a las bebidas alcohólicas, es decir, la persona va a empezar a tener una *dificultad para controlar el consumo de bebidas alcohólicas* que se va a manifestar con una conducta de tomar más cantidad de alcohol o durante más tiempo de lo que ella pretendía. Este podría ser el criterio esencial que permitiría además identificar formas más leves y de inicio, dentro del amplio espectro de problemas relacionados con el alcohol, que van desde el consumo de riesgo hasta la dependencia del alcohol⁵⁰.

En resumen, muchos estudios científicos han comprobado que el alcohol, que se encuentra más concentrado en las bebidas destiladas y más diluido en el vino y la cerveza, *puede tener efectos tóxicos y también adictivos*.

Mensaje a la población

El mensaje simplista de que el alcohol puede ser bueno para reducir el riesgo de mortalidad, se convierte en engañoso cuando se descontextualiza del elevado número de riesgos y perjuicios que el alcohol puede causar a la salud.

Dado que las bebidas alcohólicas son sustancias potencialmente *tóxicas* y también *adictivas*, el mensaje de salud pública a la población debería enfatizar el daño potencial del consumo excesivo de alcohol en lugar centrarse en algún posible beneficio del su consumo moderado. O, por lo menos, cualquier mensaje sobre algún posible beneficio del consumo de alcohol debería ir acompañado de los riesgos potenciales del consumo moderado y también de las graves consecuencias del consumo excesivo⁵¹.

CONCLUSIONES

Los estudios que establecen relaciones entre la mortalidad prematura y el consumo de alcohol presentan las siguientes limitaciones metodológicas:

1. La mayoría de personas que formaban el grupo de "abstemios" en realidad eran ex-bebedores, que tuvieron que dejar de beber a consecuencia de alguna enfermedad.
2. Se ha producido una confusión entre las causas y las consecuencias. Tanto el aumento de la mortalidad como el abandono del consumo de alcohol podrían ser ambas consecuencia de que no gozaban de buena salud cuando fueron reclutadas, pero probablemente no existe una relación de causalidad entre ellas.

drinking habits of individuals at the time when they were recruited.

4. *Other important variables* with a strong impact on cardiovascular mortality, such as tobacco smoking, physical exercise and body mass index *were not assessed*.
5. A U or J shaped curve was found only when a *dichotomic variable* (mortality vs. survival) was used. Studies performed with a *continuous variable* considering several health status degrees *found a lineal relationship*.
6. *The statistical phenomenon of majority overlap is produced due to the fact that the majority of the population presents moderate alcohol drinking and normal life expectancy*. However, this does not confirm the causal relationship hypothesis that has been postulated.
7. The conclusions of these studies may be misleading as they do not emphasise the fact that *alcohol is potentially toxic and addictive*.

3. Los hábitos de consumo de alcohol tienden a cambiar con el paso de los años y requieren una reevaluación periódica, sin embargo los resultados de dichos estudios se basan en los hábitos de consumo de alcohol que presentaban cuando fueron reclutados.
4. Tampoco han evaluado otras variables que tienen un gran impacto sobre la mortalidad cardiovascular, como fumar tabaco, no hacer ejercicio físico, tener un elevado índice de masa corporal y otras.
5. Los estudios que han utilizado una variable dicotómica han encontrado una curva en forma de U o J. En cambio, los estudios que han utilizado una variable continua, que contempla los diversos grados de salud o enfermedad, han encontrado una relación lineal, es decir dosis-respuesta.
6. El fenómeno estadístico de superposición de mayorías se produce debido al hecho de que la mayoría de la población presenta un consumo moderado de bebidas alcohólicas y una expectativa de vida normal, al mismo tiempo. Sin embargo, este hecho no confirma la hipótesis de la relación de causalidad que ha sido postulada.
7. Las conclusiones de dichos estudios no mencionan el hecho de que el alcohol es una sustancia potencialmente tóxica y adictiva.

REFERENCIAS

1. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993; 71:467-469.
2. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-918.
3. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stamfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ* 1996; 312:731-736.
4. Criqui MH. Alcohol and coronary heart disease: consistent relationship and public health implications. *Clinica Chimica Acta* 1996; 246: 51-57.
5. 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; 319:1523-1528.
6. Berger K, Ajani UA, Kase Cs, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among US male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341:1557-1564.
7. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95:1505-1523.
8. Gmel G, Gutjahr E, Rehm J. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 631-641.
9. Bagnardi V, Zambon A, Quatto P, Corrao G. Flexible meta-regression functions for modeling aggregate dose-response data, with an application to alcohol and mortality. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1077-1086.
10. Pendersen JO, Heitmann BL, Schnohr P, Gronbaek M. The combined influence of leisure time physical activity and weekly alcohol intake on fatal ischaemic heart disease and all-cause mortality. *European Heart Journal* 2008; 29:1-9.
11. Bentzon JF, Skovenborg E, Hansen C et al. Red wine does not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103:1681-1687.
12. Rehm J, Sempos CT. Alcohol consumption and all-cause mortality. *Addiction* 1995; 90:471-480.
13. Fillmore K, Kerr W y Bostrom A. Changes in drinking status, serious illness and mortality. *Journal of Studies on Alcohol* 2003; 64:278-285.

14. Shaper AG. Alcohol and mortality: a review of prospective studies. *Br J Addict* 1990; 85:837-847.
15. Shaper AG. Alcohol and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16:1760-1764.
16. Day N. Alcohol and mortality: separating the drinking from the drinker, PhD thesis Berkeley, University of California, 1978.
17. Wannamethee SG, Shaper AG. Lifelong teetotallers, ex-drinkers and drinkers: mortality and the incidence of major coronary heart disease events in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* 1997;26:523-531.
18. Shaper AG, Wannamethee SG. The J-shaped curve and changes in drinking habit. *Novartis Found Symp.* 1998; 216:173-188.
19. Shaper AG, Wannamethee SG. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart* 2000; 83:394-399.
20. Wannamethee G, Shaper AG. Men who do not drink – a report from the British-Regional-Heart-Study. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 307-316.
21. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. Wine and your heart. A science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 103; 591-594.
22. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality. Accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005; 161:856-863.
23. Graham K, Massak A, Demers A, Rehm A. Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? 2007; 31:78-88.
24. Criqui MH. Alcohol and coronary heart disease risk: implications for public policy. *J Stud Alcohol* 1997; 58:453-454.
25. Gall N. Is wine good for your heart? A critical review. *Postgrad Med J* 2001; 77:172-176.
26. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Wannamethee SG, Shaper AG. Lifestyle and cardiovascular disease in middle-aged British men: the effect of adjusting for within-person variation. *European Heart Journal* 2005; 26:1774-1782.
27. Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta* 1996; 246:59-76.
28. Barrett DH, Anda RF, Croft JB, Serdula MK, Lane MJ. The association between alcohol use and health behaviors related to the risk of cardiovascular disease: The South Carolina Cardiovascular Disease Prevention Project. *J Stud Alcohol* 1995; 56:9-15.
29. Camacho TC. Alcohol consumption and mortality in Alameda County. *J Chron Dis* 1987; 40:229-236.
30. Andréasson S. Alcohol and J-shaped curves. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:359S-364S.
31. Lau K, Freyer-Adam J, Coder B, Riedel J, et al. Dose-response relation between volume of drinking and alcohol-related disease in male general hospital inpatients. *Alcohol and Alcoholism* 2007; 43:34-39.
32. Okosun IS, Seale JP, Daniel JB, Eriksen MP. Poor health is associated with episodic heavy alcohol use: evidence from National Survey. *Public Health* 2005; 119:509-517.
33. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38:1112-1117.
34. Cherpitel CJ, Tam T, Lorraine M, Caetano R, Greenfield T. Alcohol and non-fatal injury in the U.S. general population: A risk function analysis. *Accid Anal Prev* 1995; 27:651-661.
35. Razvodovsky YE. Suicide and alcohol poisoning in Belarus between 1970 and 2005. *Adicciones* 2007; 19: 423-532.
36. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316:1174-1180.
37. Shin AF, Sjrewsbury RP (eds): *Evaluation of Drug Interactions*. New York, Macmillan, 1988.
38. D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, Rathouz PJ, Lahey BB. Causal inference regarding prenatal alcohol exposure and childhood externalizing problems. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1296-1304.
39. Razvodovsky YE. Aggregate level time series association between alcohol consumption and cardiovascular mortality. *Adicciones* 2005; 17: 43-60.
40. Baros AM, Wright TM, Latham PK, Miller PM, Anton RF. Alcohol consumption, %CDT, GGT, and blood pressure change during alcohol treatment. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 192-197.
41. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *The Lancet* 2005; 365 (9458): 519-530.
42. Witterman JC, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women *Am J Cardiol* 1990; 65:633-637.
43. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and non drinkers. *Am J Cardiol* 1990; 66:1237-1242.
44. Babor T, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbretch N, Graham K, Grube J, Grunewald P, Hill L, Holder H, Homel R, Österberg E, Rehm J, Room R, Rossow I. *Alcohol: No Ordinary Commodity. Research and public policy*. Oxford University Press. Oxford. 2003.
45. Anderson P, Baumberg B. *El alcohol en Europa. Una perspectiva de salud pública*. Institute of Alcohol Studies. Reino Unido. 2006.
46. Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. *Am J Public Health* 1999; 89:685-690.
47. Taylor B, Rehm J, Patra J, Popova S, Baliunas D. Alcohol-attributable morbidity and resulting health care costs in Canada in 2002: recommendations for policy and prevention. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68:36-47.

48. Koob G, Roberts AJ, Schlteis G, Parsons LH, Heiser ChJ, Hyytia P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:3-9.
49. Organización Mundial de la Salud. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. World Health Organization. Geneva. 2004. (pp. 69-72)
50. Saha TD, Chou SP, Grant BF. Toward an alcohol use disorder continuum using item response theory: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med* 2006, 36:931-941.
51. Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, coronary heart disease and stroke: an examination of the J-shaped curve. *Neuroepidemiology* 1998; 17:288-295.

