

Alcohol: ¿tónico o tóxico cardiovascular?

R. Estruch y E. Sacanella

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

La mayoría de los autores observan que la relación entre consumo de alcohol y morbimortalidad de origen cardiovascular es en forma de "J" o de "U", de modo que la menor incidencia de enfermedad cardiovascular se observaría en los sujetos que mantienen un consumo moderado de alcohol (20-40 g/día), mientras que los individuos abstemios absolutos o con consumo diario elevado (> 80 g/día) presentarían incidencias más elevadas. Sin embargo, otros autores consideran que la incidencia de mortalidad cardiovascular sería menor en los consumidores moderados o excesivos de alcohol, con independencia de la dosis de alcohol comparado con los abstemios. No hay, pues, acuerdo sobre la dosis umbral a partir de la que el alcohol puede ser pernicioso, ni tampoco sobre si diferentes bebidas alcohólicas pueden tener efectos diferentes.

Palabras clave:

Alcohol. Enfermedad cardiovascular. Sistema cardiovascular

ALCOHOL: CARDIOVASCULAR TONIC OR TOXIN?

The majority of authors observe that the relationship between alcohol consumption and cardiovascular morbidity and mortality is

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de las becas del Instituto de Salud Carlos III (PI020611), Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) (VINO1-006) y Red Temática sobre Nutrición y Enfermedad Cardiovascular V-2003-RED G140-0 del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS).

Correspondencia: Dr. R. Estruch.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: restruch@medicina.ub.es

Recibido el 31 de marzo de 2004 y aceptado el 27 de mayo de 2004.

J- or U-shaped so that the incidence of cardiovascular disease is lowest in individuals with moderate alcohol intake (20-40 g/day) and is higher in teetotallers or subjects with a high daily intake (> 80 g/day). However, other authors believe that the incidence of cardiovascular mortality is lower in individuals with moderate or high alcohol intake, independent of the amount of alcohol consumed, than in teetotallers. Consensus, therefore, is lacking on the threshold above which alcohol can be harmful and on whether the effects of alcohol differ according to the type of alcohol consumed.

Key words:

Alcohol. Cardiovascular disease. Cardiovascular system.

Introducción

Desde tiempo inmemorial el vino se ha ligado a la alimentación de muchos pueblos, especialmente los del área mediterránea. No resulta, pues, extraño que desde hace años la sociedad atribuya efectos beneficiosos a su consumo moderado, en muchas ocasiones sin ninguna base científica. Por otra parte, tampoco nadie duda que el consumo de cantidades excesivas de alcohol da lugar a un gran número de problemas médicos, sociales y laborales. Parece, pues, que las bebidas alcohólicas, en general, y el vino, en particular, tengan un doble efecto sobre la salud, beneficioso o perjudicial, en función de la cantidad ingerida y de la susceptibilidad de la persona que lo consume. Se trataría, pues, de averiguar si el alcohol es realmente un tónico o un tóxico para el corazón. A continuación se comentan, en primer lugar, los efectos tóxicos del consumo de alcohol y, posteriormente, se analizan los posibles efectos beneficiosos del consumo moderado de bebidas alcohólicas, en especial el vino, sobre el sistema cardiovascular.

Aspectos negativos del consumo de bebidas alcohólicas

El consumo mantenido de cantidades excesivas de bebidas alcohólicas se asocia al desarrollo de un síndrome de dependencia al alcohol (alcoholismo), pero también a múltiples enfermedades crónicas que eventualmente conducen a la muerte. Así, deben señalarse los efectos del alcohol sobre el hígado (cirrosis hepática y hepatitis alcohólica aguda), páncreas (pancreatitis), sistema nervioso (encefalopatías, polineuritis) y aparato locomotor (miopatía, osteoporosis), así como los deterioros psicoorgánicos (amnesias lacunares, demencia alcohólica), trastornos psicóticos (alucinosis y celotipia alcohólica) y otros trastornos psiquiátricos asociados (síndromes ansiosodepresivos)^{1,2}.

Asimismo, consumido a dosis altas, el etanol es, indudablemente, un tóxico para todo el sistema cardiovascular, ya que daña tanto el miocardio como los propios vasos sanguíneos. El consumo crónico de alcohol causa, inicialmente, una disfunción ventricular, que puede ser sistólica y/o diastólica (miocardiopatía alcohólica subclínica) y en un porcentaje más reducido de pacientes puede inducir el desarrollo de una miocardiopatía congestiva cuyas manifestaciones clínicas y funcionales son similares a las de la miocardiopatía dilatada idiopática (miocardiopatía alcohólica clínica)³⁻⁵. Otras manifestaciones cardiovasculares del consumo excesivo de alcohol son las arritmias cardíacas⁶, la hipertensión arterial⁷ y las hemorragias cerebrales⁸.

Efectos sobre la contractilidad cardíaca

El consumo excesivo de alcohol tiene un efecto tóxico sobre el miocardio que conlleva la aparición de una miocardiopatía alcohólica, definida como una enfermedad degenerativa del miocardio debida a un consumo excesivo de alcohol, que afecta a personas sin cardiopatía coronaria, hipertensiva, ni valvular. Como no se dispone de ningún marcador específico de esta enfermedad, la relación entre las lesiones miocárdicas y el consumo de alcohol se basa estrictamente en datos epidemiológicos. No obstante, el desarrollo de esta entidad no es inmediato, sino que va apareciendo a lo largo de varios años, generalmente más de 10. La mayoría de pacientes alcohólicos crónicos se hallan asintomáticos durante un largo período, pero numerosos estudios han señalado que ya en esta fase muchos pacientes presentan alteraciones de la función sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo. Un 40% de los varones alcohólicos sin disfunción sistólica presenta una alteración primaria de la relajación miocárdica (disfunción diastólica), lo que su-

giere que la fase diastólica del ciclo cardíaco sería más sensible a los efectos tóxicos del alcohol que la fase sistólica y, en consecuencia, que las alteraciones del llenado del ventrículo izquierdo serían una de las primeras manifestaciones de la miocardiopatía alcohólica⁹. Las alteraciones sistólicas en los pacientes alcohólicos crónicos conllevan una reducción de las fracciones de eyección y acortamiento del ventrículo izquierdo. En nuestra experiencia, un 13% de los pacientes alcohólicos asintomáticos que acuden para deshabituación presenta una miocardiopatía subclínica³. Además, se ha hallado una correlación negativa altamente significativa entre la fracción de eyección y la dosis total acumulada de alcohol ($r = 0,63$; $p < 0,001$), por lo que se considera que los efectos tóxicos del alcohol dependen de la dosis consumida por los pacientes a lo largo de su vida. De este modo, los alcohólicos que han bebido más cantidad de alcohol presentan una mayor afección cardíaca que los que han bebido menos. Estos mismos estudios han permitido calcular una dosis umbral de 20 kg de etanol/kg de peso corporal, a partir de la cual se desarrollaría la miocardiopatía alcohólica^{3,10} (fig. 1). Aproximadamente un tercio de los pacientes que han bebido más de esta dosis total desarrolla una miocardiopatía subclínica. No obstante, muchos alcohólicos son "resistentes" a los efectos tóxicos del etanol sobre el miocardio y no presentan ninguna enfermedad asociada a pesar de haber consumido grandes cantidades de alcohol. En este sentido, recientemente se ha comprobado que un 57% de los alcohólicos sensibles a los efectos tóxicos del etanol sobre el miocardio presenta el genotipo DD de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), comparado con sólo un 7% de los "resistentes" a estos efectos del etanol¹¹. Por tanto, parece existir una base genética que determine la sensibilidad de un individuo a presentar una miocardiopatía dilatada tras el consumo de determinadas cantidades de alcohol.

En nuestra experiencia, las manifestaciones clínicas de la miocardiopatía alcohólica se observan típicamente en pacientes alcohólicos mayores de 35 años de edad con una ingesta diaria de alcohol entre 112 y 380 g (media 185 ± 52) durante un período entre 10 y 40 años (media 23 ± 7). Los síntomas son similares a otras formas de miocardiopatía dilatada. La evolución clínica de estos pacientes depende básicamente de su capacidad de abstinencia y del grado de disfunción miocárdica en el momento del diagnóstico. En un estudio de 55 pacientes con miocardiopatía alcohólica seguidos durante un período de 5 años se comprobó que todos los pacientes que consiguieron mantenerse abstinentes

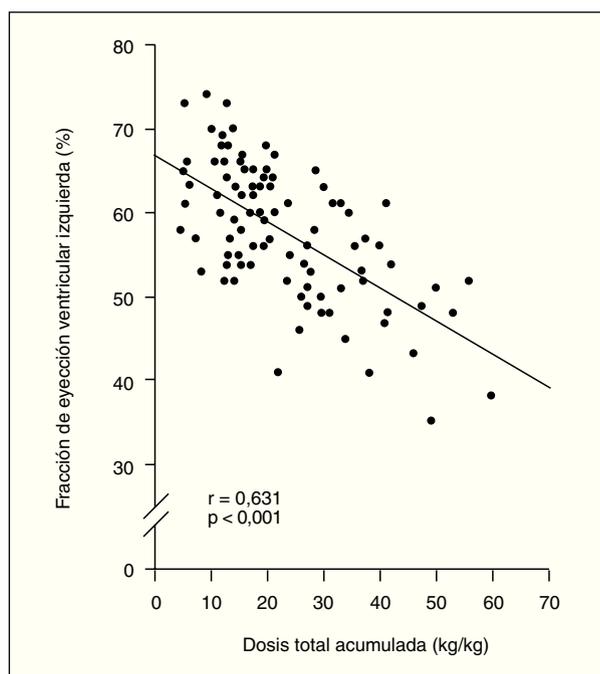


Figura 1. Relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la dosis total acumulada de alcohol en una serie de 50 varones alcohólicos. Obsérvese que cuanto mayor es el consumo de alcohol, menor es la fracción de eyección. (Modificada de Urbano-Márquez et al³.)

mostraron una mejoría significativa de los parámetros funcionales del ventrículo izquierdo con una mejoría del 13% de la fracción de eyección al primer año. En cambio, los pacientes que mantuvieron una ingesta enólica superior a 80 g al día mostraron un empeoramiento progresivo de su fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con una caída media del 20% en 5 años ($p = 0,007$). Sorprendentemente, los pacientes que mantuvieron una ingesta "controlada" de alcohol (entre 20 y 60 g al día) también presentaron una mejoría significativa del 12% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, similar a los abstemios¹².

Efectos sobre el ritmo cardíaco

Los pacientes alcohólicos crónicos con frecuencia presentan arritmias cardíacas secundarias a enfermedades cardíacas (miocardiopatía), neuropatía vagal, alteraciones electrolíticas como hipopotasemia o hipomagnesemia y apneas del sueño³. Asimismo, se ha señalado que los pacientes alcohólicos crónicos pueden presentar un gran número de arritmias por un efecto arritmogénico del alcohol. De hecho, 2 tercios de los pacientes menores de 65 años atendidos en un servicio de urgencias por una crisis de fibrilación auricular referían una ingesta excesiva de

etanol las horas previas¹³. La asociación entre consumo de alcohol y arritmias cardíacas se ha popularizado bajo el término de síndrome del "corazón del fin de semana" (*holiday heart syndrome*). En 1978, Ettinger et al¹⁴ describieron una serie de 24 pacientes (20 varones y 4 mujeres) con arritmias cardíacas durante el fin de semana. La arritmia más comúnmente observada fue la fibrilación auricular paroxística, aunque también se observaron otros tipos de arritmia, como flúter auricular, taquicardia auricular, taquicardia de la unión, extrasístoles supraventriculares múltiples y taquicardia ventricular. Posteriormente, se comprobó que la mayoría de ellos presentaba una miocardiopatía subclínica. Por ello, el síndrome del "corazón del fin de semana" debe considerarse una forma preclínica de la miocardiopatía alcohólica. En nuestra experiencia, la aparición de arritmias en los sujetos alcohólicos crónicos depende de la concentración de etanol en plasma (alcoholemia) y de la presencia de miocardiopatía.

Todos estos hechos explican la elevada prevalencia de muerte súbita tras el consumo de alcohol en los pacientes alcohólicos crónicos. Aproximadamente una cuarta parte de las muertes súbitas en personas jóvenes o adultas de mediana edad se relacionan con una ingesta excesiva de alcohol. Muchos de estos casos en realidad presentan una miocardiopatía alcohólica subclínica^{15,16}.

Efectos sobre la presión arterial

La relación entre la hipertensión arterial y el consumo de alcohol se basa en un gran número de estudios epidemiológicos en los que se ha observado claramente que el consumo de alcohol eleva la presión arterial. La prevalencia de hipertensión es el doble en los grandes bebedores comparado con los moderados¹⁷, mientras que con la abstinencia se observa el efecto contrario, una reducción de unos 8 mmHg en la presión arterial sistólica y de 6 mmHg en la diastólica⁷. No obstante, esta respuesta parece ser bastante heterogénea. En un estudio realizado en nuestro centro pudo comprobarse la existencia de 2 grupos de sujetos: los sensibles a los efectos presores del alcohol y los resistentes. Así, 18 de 50 alcohólicos normotensos (51%), 12 de 15 alcohólicos hipertensos (80%), 3 de 15 hipertensos no alcohólicos (20%) y 2 de 15 normotensos no alcohólicos (13%) resultaron sensibles a los efectos presores del alcohol, mientras que el resto de participantes en cada grupo eran resistentes a estos efectos. Además, se observó que los alcohólicos normotensos sensibles al alcohol tenían una masa ventricular izquierda significativamente superior y una fracción del ventrículo izquierdo significativamente inferior a los alcohó-

licos normotensos resistentes (ambos, $p < 0,01$). La principal conclusión de este estudio es que el efecto presor del alcohol varía enormemente entre los pacientes alcohólicos y los sujetos no alcohólicos. Los alcohólicos hipertensos suelen ser “sensibles” a los efectos presores del alcohol, comparado con los hipertensos no alcohólicos cuya “sensibilidad” es muy inferior. Por otra parte, los pacientes sensibles a los efectos presores del alcohol también presentan una mayor afección del funcionalismo cardíaco¹⁸.

Efectos sobre la incidencia de accidentes vasculares cerebrales

La relación entre incidencia de accidentes vasculares cerebrales (AVC) isquémicos y consumo de alco-

hol sigue una curva en forma de “J”, lo que sugiere que un consumo moderado de bebidas alcohólicas implica una reducción del riesgo comparado con las personas abstemias¹⁹. En cambio, los estudios epidemiológicos han mostrado una correlación lineal positiva entre riesgo de hemorragia cerebral y consumo de alcohol²⁰. Generalmente, es preciso el consumo de mayores cantidades de alcohol para presentar una hemorragia subaracnoidea que para presentar una hemorragia intraparenquimatosa. En un estudio de casos y controles se analizó el riesgo del consumo excesivo de alcohol, hipertensión y otros factores para presentar una hemorragia intraparenquimatosa, y se observó que el consumo de alcohol y la hipertensión eran 2 factores independientes de riesgo de hemorra-

Tabla 1. Efectos positivos y negativos del consumo moderado de alcohol y vino

Efectos del alcohol	
Positivos	Negativos
Sobre las lipoproteínas Aumento del cHDL Reducción de la lipoproteína(a) Reducción de la oxidación del cLDL Sobre los marcadores de inflamación Reducción de la proteína C reactiva Reducción de ICAM-1 y VCAM-1 Reducción de la interleucina-1 Reducción del fibrinógeno Sobre la hemostasia Reducción de la agregación plaquetaria Reducción del factor tisular Reducción de los factores VII, VIII y VIII-Von Willebrandt Aumento del factor tisular del plasminógeno Aumento de la actividad del PAI-1	Sobre la homocisteína plasmática Incremento de la homocistinemia total Reducción del ácido fólico
Efectos del vino	
Positivos	Negativos
Sobre las lipoproteínas Aumento del cHDL Reducción de la lipoproteína(a) Reducción de la oxidación del cLDL Sobre los marcadores de inflamación Reducción de la proteína C reactiva Reducción de ICAM-1 y VCAM-1 Reducción de la interleucina-1 Reducción de las moléculas de adhesión LFA-1, Mac. 1, VLA-4 y la quemocina MCP-1 en los monolitos circulantes Inhibición del factor nuclear κ B Reducción del fibrinógeno Sobre la hemostasia Reducción de la agregación plaquetaria Reducción del factor tisular Reducción de los factores VII, VIII y VIII-Von Willebrandt Aumento del factor tisular del plasminógeno Aumento de la actividad del PAI-1 Sobre la función vascular Aumento de la vasodilatación coronaria inducida por adenosina	Ninguno

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ICAM: moléculas de adhesión intracelular; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; VCAM: moléculas de adhesión intercelular.

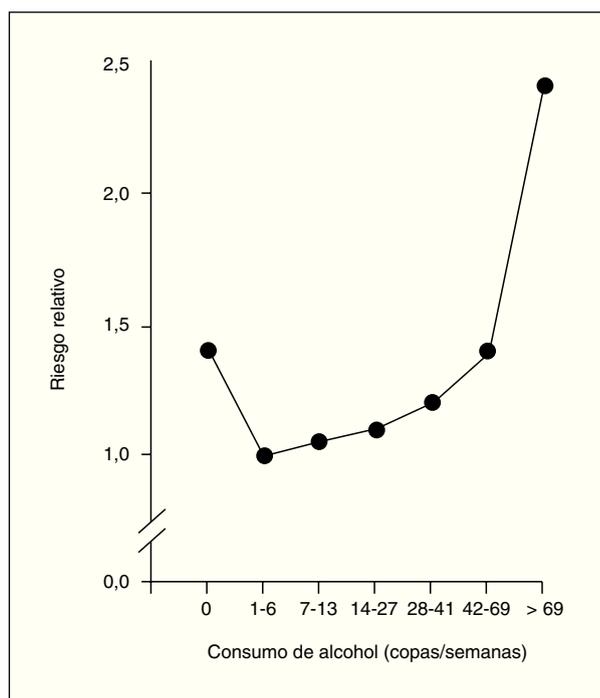


Figura 2. Curva en "J" del riesgo relativo de mortalidad en relación con el consumo de alcohol. (Modificada de Gronbaek et al²².)

gia cerebral. Además, se comprobó que los hematomas relacionados con el consumo de alcohol se localizaban preferentemente en los lóbulos cerebrales, mientras que los relacionados con la hipertensión lo hacían en los ganglios basales²¹.

Aspectos positivos sobre la mortalidad y el sistema cardiovascular

Por otra parte, durante las últimas 2 décadas se han publicado numerosos estudios que indican que el consumo moderado de vino o alcohol podría tener efectos beneficiosos o protectores sobre la salud. Así, se ha señalado que el consumo moderado de alcohol reduce de forma significativa la mortalidad global y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, además de tener efectos positivos sobre otras enfermedades (fig. 2). Hasta el momento actual los efectos cardioprotectores del consumo moderado de diferentes bebidas alcohólicas se han documentado en numerosos estudios ecológicos, epidemiológicos, necrópsicos, de casos y controles, y de cohortes realizados en poblaciones tan dispares como Francia, Dinamarca, Yugoslavia, Estados Unidos, China y Nueva Zelanda. Entre estos estudios destacan el Copenhagen City Heart Study, que incluyó a 24.523 daneses de ambos sexos²², el Nurse's Health Study, en el que se estudió a 87.526 mu-

jer²³, el First Large-Scale Study on Mailand China, en el que se incluyó a 18.000 varones de Shanghai²⁴, el estudio de la región del este de Francia²⁵, en el que siguió a 36.250 varones durante 12-18 años, o el Health Professionals Follow-up Study²⁶, publicado recientemente y en el que se incluyó a 38.077 varones sanos a los que se siguió durante una media de 12 años. La principal conclusión de todos estos estudios es que los sujetos que mantienen un consumo moderado de alcohol tienen un riesgo significativamente menor de presentar un infarto de miocardio que las personas abstemias. Así, por ejemplo, el riesgo de tener un infarto de miocardio en los bebedores de 5 a 7 días por semana fue un 37% menor que el de los que bebían menos de un día por semana (riesgo relativo = 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,55-0,84)²⁶. En este mismo sentido, la propia Asociación Americana de Cardiología ha llegado a afirmar que los bebedores moderados tienen un riesgo entre un 40 y un 50% menor de presentar una cardiopatía isquémica que los sujetos abstemios. Por tanto, existe un notable consenso entre la comunidad científica mundial acerca de los efectos beneficiosos del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre la mortalidad global y la cardiovascular en particular.

Dosis de alcohol

No obstante, existen discrepancias sobre cuál sería la dosis óptima de alcohol que disminuiría de forma más intensa el riesgo relativo de presentar una complicación cardiovascular^{27,28}. Según diferentes estudios, la dosis óptima oscila entre una "unidad estándar de bebida" (UBE), que equivale a 10 g de etanol (un vaso de vino, una cerveza o media copa de licor, aproximadamente)²⁹, y 6 UBE al día (60 g de etanol al día) o incluso más. Estas dosis no parecen ser iguales en varones que en mujeres, ni tampoco si se consideran como prevención de la cardiopatía isquémica o de la enfermedad cerebrovascular^{30,31}. No obstante, cuando se analizan conjuntamente los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y los efectos tóxicos sobre otros órganos y los sistemas del organismo, se considera que la dosis máxima diaria de alcohol no debería sobrepasar los 40 g al día en el varón y los 20 g en la mujer.

Tipo de bebida y otras variables

En numerosos estudios epidemiológicos se han analizado los efectos de los diferentes tipos de bebidas alcohólicas (vino, cerveza y licores) sobre el sistema cardiovascular. Algunos estudios, como el Copenhagen City Herat Study²² o el realizado en el este de

Francia²⁵ han hallado una relación altamente significativa entre un consumo bajo o moderado de vino y una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Asimismo, recientemente se ha publicado un metaanálisis de los efectos del consumo de vino y cerveza sobre el riesgo cardiovascular. Tras el análisis conjunto de 13 estudios que incluían a 209.418 sujetos, se concluyó que el riesgo relativo de enfermedad vascular asociado con el consumo de vino era de 0,68 (IC del 95%, 0,59-0,77) comparado con los no bebedores. Por otra parte, los autores analizaron 15 estudios en los que se había incluido a 208.036 sujetos, y calcularon que el riesgo relativo del consumo moderado de cerveza era de 0,78 (IC del 95%, 0,70-0,86)³². En otros estudios prospectivos se ha comprobado que el consumo moderado de bebidas alcohólicas de mayor graduación (licores) también tendría un efecto cardioprotector, por lo que algunos investigadores, sobre todo de origen anglosajón, consideran que gran parte de los efectos beneficiosos de las bebidas alcohólicas se debe al propio etanol que contienen y no a los otros componentes de cada tipo específico de bebida. En otras palabras, aunque existe un consenso casi generalizado sobre el menor riesgo de los bebedores moderados, existen discrepancias si este efecto cardioprotector se debe al componente alcohólico (etanol) de las bebidas alcohólicas o al contenido no alcohólico (¿antioxidantes?), especialmente polifenoles, que contienen algunas bebidas alcohólicas, especialmente el vino tinto.

No obstante, también se ha señalado que la menor mortalidad y el menor riesgo de cardiopatía isquémica observado en los bebedores moderados podrían deberse a otros factores, como el mantenimiento de un estilo peculiar de vida o al consumo de una dieta más sana, como la mediterránea. Aunque existen distintas variedades, los componentes principales de esta dieta son: *a*) un elevado consumo de cereales, verduras, frutas, frutos secos y legumbres; *b*) el aceite de oliva como fuente principal de la grasa; *c*) un consumo moderado de pescado, pollo, leche y productos lácteos (especialmente en forma de queso y yogur), y *d*) bajo consumo de carne y productos cárnicos, junto a un alto grado de actividad física y el consumo diario de vino. En este sentido, en un estudio poblacional realizado en Grecia se incluyó a 22.043 adultos a los que se les siguió una media de 44 meses y se comprobó que una mayor adherencia a una dieta mediterránea tradicional se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad total (riesgo ajustado = 0,75; IC del 95%, 0,64-0,87), mortalidad cardiovascular (riesgo ajustado = 0,67; IC del 95%, 0,47-0,94) y mortalidad por cáncer (riesgo ajustado = 0,76; IC

del 95%, 0,59-0,98)³³. Por todo ello, para poder determinar en qué medida el consumo moderado de bebidas alcohólicas o de vino tiene un efecto cardioprotector real (reducción de morbilidad o mortalidad cardiovascular), deberían realizarse ensayos clínicos aleatorizados en los que pudiera controlarse tanto los efectos de la dieta seguida por los pacientes como el ejercicio que realizan. En ausencia de estos estudios no se dispone de suficientes evidencias científicas para poder aconsejar a las personas abstemias el consumo moderado de bebidas alcohólicas, en general, ni de vino, en particular³⁴.

Otras manifestaciones de la arteriosclerosis

Los AVC se consideran la tercera causa de muerte en Estados Unidos, aunque puede que su incidencia real sea aún mayor por el elevado número de AVC silentes. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una reducción en el riesgo de AVC isquémico entre los consumidores moderados de alcohol comparados con los abstemios, reducción que puede llegar a ser de hasta el 50%³⁵. No obstante, cuando el consumo es superior a 3-5 UBE al día, el riesgo de AVC isquémico sobrepasa al de los abstemios. Otros estudios han señalado que el consumo moderado de vino se asocia a una reducción del riesgo de AVC isquémico, mientras que no se han observado efectos protectores ni del consumo moderado de cerveza ni de licores³⁶.

La vasculopatía periférica ha sido la manifestación clínica de la arteriosclerosis cuya relación con el consumo de alcohol se ha investigado menos. Los estudios realizados son escasos y algunos resultados, contradictorios. No obstante, en el Edinburgh Artery Study se observó que un consumo elevado de alcohol se asociaba a un mejor índice de presión tobillo/brazo y, por tanto, a una vasculopatía periférica menos grave. Además, este efecto resultó más marcado en los consumidores de vino que en los bebedores de cerveza o licores destilados³⁷. En otro estudio llevado a cabo con 22.000 médicos americanos se concluyó que el consumo de alcohol se asociaba con un menor riesgo de vasculopatía periférica³⁸. Por último, Kieckl et al³⁹ realizaron un estudio ecográfico de las arterias carótidas internas y común, y también hallaron que la relación entre progresión de la arteriosclerosis y el consumo de alcohol seguía una curva con forma de "J".

Patogenia de los efectos beneficiosos del alcohol sobre la arteriosclerosis

Los estudios epidemiológicos que demuestran un efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la aparición de complicaciones cardio-

vasculares no han permitido esclarecer cuáles son los mecanismos moleculares a través de los cuales las bebidas alcohólicas producirían este efecto beneficioso⁴⁰. Hasta el momento, la mayoría de estudios se han centrado en los efectos del consumo de alcohol sobre las lipoproteínas y la coagulación. Se considera que el efecto sobre las lipoproteínas es responsable de un 50% del efecto beneficioso del consumo de alcohol en la prevención de la arteriosclerosis, por lo que para poder explicar la totalidad del efecto antiarteriosclerótico del alcohol debe recurrirse a otros mecanismos adicionales⁴¹.

Desde hace más de una década se conoce que la arteriosclerosis no es una simple acumulación de lípidos en la pared arterial de determinadas zonas del árbol vascular, sino que ésta se acompaña de una reacción inflamatoria crónica de baja intensidad, que contribuye de forma determinante a la formación de la placa de ateroma⁴¹. Los mecanismos bioquímicos y celulares que conducen al inicio y progresión de la arteriosclerosis han sido ampliamente estudiados^{41,42}. En este complejo proceso participan muy diversas células (células endoteliales, células musculares lisas, monocitos, linfocitos y plaquetas), moléculas de adhesión (selectinas, integrinas y las pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas), citocinas (interleucina-6, *monocyte chemoattractant peptide-1*) y enzimas (metaloproteasas). La primera etapa de la arteriosclerosis consistiría en la adhesión de monocitos y linfocitos T al endotelio facilitada por las moléculas de adhesión. Posteriormente, estas células migrarían al espacio subendotelial donde acumularían lípidos y producirían citocinas, factores de crecimiento y enzimas hidrolíticas, que motivaría, a su vez, una migración y una proliferación de células musculares lisas en este espacio subendotelial. La perpetuación de este proceso da lugar a la formación de una placa de ateroma que se hace sintomática cuando se fisura (placa inestable) y se induce la generación de un trombo sobre la placa ulcerada que, si no es rápidamente degradado (fibrinólisis), ocluye de forma significativa la luz vascular y da lugar a episodios clínicos como un infarto agudo de miocardio o un AVC isquémico⁴³. Por tanto, si se quiere conocer el papel del consumo de alcohol sobre la iniciación y progresión de la arteriosclerosis, debería analizarse el efecto del alcohol sobre todos y cada uno de los factores que participan en las diferentes etapas de este proceso.

Consumo de alcohol y respuesta inflamatoria

A partir de las evidencias epidemiológicas, clínicas, y algunas experimentales de que se disponen, diversos autores han sugerido que el alcohol podría

ejercer un efecto antiinflamatorio (inmunomodulador) y de esta forma frenar o incluso impedir la aparición y/o desarrollo de la arteriosclerosis. Así, la liberación local de alcohol o el consumo moderado de alcohol reduce la hiperplasia de la neointima tras lesión inducida por balón en arterias coronarias de cerdo⁴⁴ y en aorta abdominal de conejos⁴⁵. En humanos sanos, se ha referido que el vino tinto inhibe la activación del factor nuclear κ B, en células mononucleares de sangre periférica de varones sanos. Este factor transcripcional es fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleucinas básicas en las primeras fases de la arteriosclerosis⁴⁶. En este mismo sentido, Imhof et al⁴⁷ han observado una relación en "U" entre el consumo diario de alcohol y diversos marcadores sistémicos de inflamación (proteína C reactiva, α_1 -globulinas y α_2 -globulinas) y Albert et al⁴⁸ hallaron que los bebedores moderados (5-7 bebidas alcohólicas/semana) tenían una concentración plasmática de proteína C reactiva significativamente menor que los abstemios, independientemente de la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

En esta misma línea, en nuestro grupo se ha comprobado que el consumo de dosis moderadas de bebidas alcohólicas (20-40 g al día) reduce de forma significativa la concentración plasmática de las formas solubles de las moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1 y VCAM-1), relacionadas con las fases iniciales de la arteriosclerosis comparado con varones abstemios totales (consumo de menos de 20 g al mes) y 2 grupos de pacientes alcohólicos crónicos (consumo entre 80 y 150 g de alcohol al día y más de 150 g al día), lo que sugiere que la curva de la relación entre concentración sérica de moléculas solubles de adhesión endotelial y el consumo de alcohol sigue la forma de una "J"⁴⁹ (fig. 3). Asimismo, en un estudio de intervención se analizaron los efectos del consumo moderado de alcohol (30 g/día) con elevado (vino tinto) o escaso (ginebra) contenido en polifenoles durante un mes en 40 varones sanos. Se comprobó que el consumo moderado de alcohol en forma de ginebra redujo la concentración de fibrinógeno plasmático y de interleucina-1, sin que se observaran cambios significativos en la expresión de las moléculas de adhesión ligadas a los monocitos y linfocitos T. En cambio, el consumo moderado de vino tinto, además de los efectos referidos para la ginebra, mostró mayores efectos beneficiosos en la prevención de la arteriosclerosis al disminuir la expresión de las moléculas de adhesión LFA1, Mac-1 y VLA-4, y la quimocina MCP-1 en la superficie monocitaria y

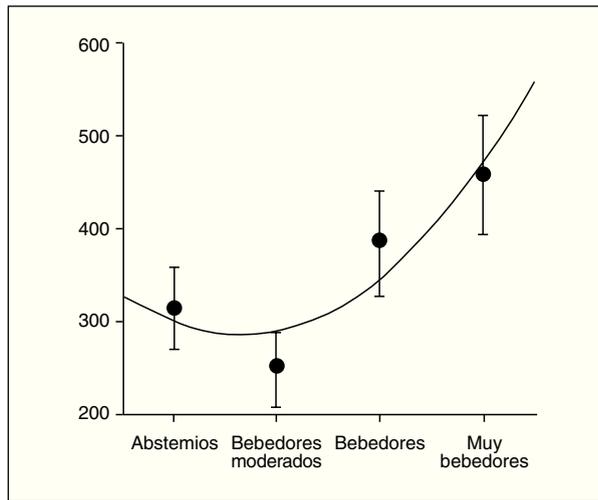


Figura 3. Concentración plasmática de ICAM-1 en 5 grupos de sujetos con diferentes consumos de alcohol. Obsérvese que la relación entre la concentración de ICAM-1 y la dosis de alcohol sigue una curva con forma de "U". (Modificada de Sacanella et al⁴⁹.)

reducir las concentraciones séricas de moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1^{50,51}. Todos estos factores contribuirían a reducir las interacciones monocito-endotelio que son básicas para iniciar la formación de una placa de ateroma^{41,42}. En este sentido, se ha comprobado que el consumo moderado de alcohol, especialmente si es rico en polifenoles (vino tinto), reduce entre un 40 y un 96% la adhesión de monocitos humanos al endotelio estimulado con TNF⁵².

En resumen, los datos que se disponen sugieren que el consumo moderado de alcohol (hasta 40 g/día) reduce la expresión de moléculas de adhesión (monocitarias y endoteliales) relacionadas con las fases iniciales de la arteriosclerosis, reduce la activación del factor nuclear κ B, relacionado con la síntesis de estas moléculas de adhesión y citocinas, y también disminuye la adhesión de los monocitos a células endoteliales estimuladas. Estos efectos protectores sobre la arteriosclerosis parecen ser más intensos cuando se consumen bebidas alcohólicas con alto contenido en polifenoles, como el vino tinto, y podrían contribuir a explicar, al menos parcialmente, la menor incidencia de manifestaciones de esta enfermedad que presentan los consumidores moderados de etanol.

Consumo de alcohol y función vascular

En estudios con animales de experimentación se ha observado que el consumo moderado de alcohol reduce las lesiones miocárdicas por isquemia-reperusión a través de mecanismos protectores re-

lacionados con el óxido nítrico y las *heat shock proteins* (HSP). El consumo moderado de alcohol simula un "precondicionamiento isquémico" del corazón, ya que los cobayas que han recibido alcohol presentan una mayor recuperación postisquémica del ventrículo izquierdo y una menor necrosis miocárdica que los controles⁵³. También se ha señalado que el consumo moderado de alcohol induce la síntesis de la HSP 70, que participa en los fenómenos de tolerancia miocárdica a la lesión por isquemia-reperusión⁵⁴.

La disfunción endotelial, secundaria a estrés oxidativo y otras causas, parece desempeñar un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de sus manifestaciones clínicas. Algunos autores como Shimada et al⁵⁵ determinaron la velocidad del flujo sanguíneo coronario tras una vasodilatación inducida por acetilcolina en 10 voluntarios sanos antes y después de la ingesta de vino tinto, vino blanco y vodka. El flujo sanguíneo coronario sólo aumentó de forma significativa tras la ingesta de vino tinto. Asimismo, es interesante subrayar que la ingesta de mosto también mejoró de forma significativa el flujo coronario en 15 pacientes afectados de una cardiopatía coronaria⁵⁶.

Por otra parte, la administración de resveratrol y quercitina, componentes ambos de la fracción no alcohólica del vino tinto, causa una vasodilatación de la aorta aislada, posiblemente al estimular la producción de óxido nítrico, pero también a través de mecanismos independientes de esta sustancia. Como el resveratrol tiene una estructura similar a ciertos estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol, no extraña que sus efectos sean similares a los de los estrógenos sobre el sistema circulatorio como, por ejemplo, relajar los vasos contracturados, inhibir la entrada de calcio, estimular la síntesis de prostaciclina y aumentar la expresión de la sintasa de óxido nítrico⁵⁷. Finalmente, también se ha referido que el extracto de vino tinto reduce la síntesis de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, en cultivos de células endoteliales de aorta de bovinos⁵⁸. Por todo ello, se cree que los efectos de las bebidas alcohólicas sobre la función vascular se deben tanto al etanol como a los componentes no alcohólicos (polifenoles y otros) que contienen algunas de ellas, como el vino tinto²⁸.

Consumo de alcohol y lipoproteínas plasmáticas

Clásicamente se ha considerado que el efecto protector del alcohol sobre la arteriosclerosis está mediado en un 50% por el efecto que ejerce sobre las lipoproteínas plasmáticas, especialmente del

cHDL^{59,60}. Es bien conocido que el consumo de alcohol incrementa las HDL, especialmente las subfracciones HDL₂ y HDL₃, y reduce las lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁶¹. Este efecto ya se detecta a las 2 semanas de iniciar el consumo alcohólico y se considera que es la medida no farmacológica con mayor efecto sobre las concentraciones del cHDL, efecto sólo superado por la administración de determinados fármacos hipolipemiantes como las estatinas. Algunos estudios han sugerido la existencia de una relación dosis-respuesta entre la dosis de alcohol y la elevación del cHDL. El incremento medio porcentual en la concentración de la fracción HDL oscila entre el 5 y el 10%. Se ha calculado que un incremento de 0,1 mmol/l de HDL implica una reducción del 10% en el riesgo de desarrollar un episodio isquémico coronario. Asimismo, se ha señalado que el consumo de 40 g de etanol al día aumenta el cHDL en un 17%⁶². El incremento de las HDL se ha atribuido a un aumento en la síntesis y transporte de las apolipoproteínas A-I y A-II⁶³.

Los efectos del consumo moderado de alcohol sobre otros lípidos y lipoproteínas como triglicéridos, LDL y lipoproteína(a) no son tan bien conocidos porque los resultados obtenidos hasta el momento no aportan datos concluyentes. Respecto al colesterol ligado a LDL (cLDL), algunos autores no encuentran modificaciones⁶⁴, pero otros detectan discretas reducciones de LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína(a) especialmente si el consumo de alcohol tiene lugar durante las comidas⁶⁵⁻⁶⁷. En un estudio realizado en nuestro grupo no se observaron cambios en las concentraciones de LDL tras el consumo moderado de alcohol mientras, que la lipoproteína(a) se reducía significativamente sólo en aquellos sujetos que habían consumido alcohol con elevado contenido en polifenoles (vino tinto)⁵⁰.

También se ha estudiado el efecto del consumo de alcohol sobre la fracción proteínica de las lipoproteínas. De este modo, tanto estudios *in vitro* como en humanos han observado un incremento de la fracción proteínica (apo A-I) de las HDL, aunque en un estudio de intervención realizado por nuestro grupo únicamente se ha observado un incremento de la apo A-I tras el consumo moderado de alcohol con alto contenido en polifenoles⁵⁰. Por otro lado, en este mismo estudio se ha observado que la fracción proteínica de las LDL (apo B) disminuye de forma más marcada tras el consumo de alcohol sin polifenoles (ginebra) que cuando se consume alcohol con elevado contenido en polifenoles (vino). Ello contribuiría a que el contenido li-

pídico de las LDL sea mayor en los pacientes que consumen alcohol sin polifenoles (ginebra) respecto a los que lo consumen con polifenoles (vino tinto).

Otro efecto beneficioso del consumo de alcohol sobre las LDL se ha relacionado con la capacidad de inhibir/reducir la oxidación de estas lipoproteínas que se considera un elemento clave en la etiopatogenia de la arteriosclerosis según la teoría oxidativa de esta enfermedad. Varios ensayos clínicos han analizado los efectos de diferentes bebidas alcohólicas sobre la capacidad de oxidación de las LDL. Dos grupos, uno israelí⁶⁸ y otro británico⁶⁹, observaron que el vino tinto reducía la resistencia a la oxidación de las LDL, mientras que el vino blanco mostró el efecto contrario. En cambio, otros autores como Rijke et al⁷⁰ no encontraron ningún efecto antioxidante *in vivo* ni tras el consumo de vino blanco ni de vino tinto, una vez extraído su contenido alcohólico. Ello podría deberse a que el alcohol contenido en el vino facilita la absorción de los polifenoles que contiene⁷¹. En otro estudio realizado por nuestro grupo, se observó que el consumo moderado de alcohol reducía la tasa de oxidación de las LDL y la formación de conjugados dienes, pero la peroxidación de las lipoproteínas evaluada por la cantidad de malondialdehído en plasma y en las partículas de LDL sólo se disminuyó tras el consumo moderado de vino tinto⁵⁰. Se han obtenido resultados similares en otros trabajos que han utilizado diferentes tipos de bebida alcohólica, como vino blanco fermentado en presencia de sus hollejos⁷² o diversos polifenoles contenidos en el vino tinto como quercetina, epicatequina, transresveratrol⁷³. Todo ello parece indicar que el efecto antioxidante se debe a los componentes no alcohólicos del vino. Por otra parte, el efecto antioxidante sobre las partículas de LDL por parte de las bebidas alcohólicas también se ha relacionado con un incremento de actividad de la enzima paraoxonasa, que es una esterasa asociada a las partículas de cHDL⁷⁴.

Consumo de alcohol y coagulación sanguínea

La función hemostática y la fibrinolítica también se consideran buenos marcadores de riesgo de cardiopatía isquémica^{59,75} y, por ese motivo, varios autores han investigado si el consumo de alcohol puede ejercer algún efecto sobre cualquiera de ellas y de esta forma modificar el riesgo de presentar un episodio cardiovascular⁷⁶.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el consumo moderado de alcohol inhibe la agregación plaquetaria secundaria debida a colá-

geno, PAF, trombina y ADP, de forma aguda, subaguda y crónica^{77,78}. Este efecto se ha relacionado con una reducción de la actividad del tromboxano A₂, debida, a su vez, a una disminución de la actividad de la fosfolipasa A₂. No obstante, tras la retirada del etanol puede producirse un efecto rebote, con aumento de la agregación plaquetaria e incremento del riesgo de trombosis, muerte súbita y ACV⁷⁹. Respecto al vino en particular, se ha comprobado que su consumo moderado también inhibe la agregación plaquetaria *ex vivo*, pero en cambio no se ha observado el fenómeno de rebote tras la supresión de su ingesta. Este efecto diferencial del vino tinto se ha comprobado en estudios tanto en animales de experimentación⁸⁰ como en granjeros franceses⁸¹. Finalmente, también se ha documentado la inhibición *in vitro* de la agregación plaquetaria por diferentes polifenoles contenidos en el vino tinto (quercitina y resveratrol)⁷⁶.

Los estudios de los efectos del alcohol sobre la actividad de las proteínas plasmáticas que participan en la coagulación son todavía limitados. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre consumo de alcohol y reducción del fibrinógeno plasmático⁸², que se ha atribuido a los efectos antiinflamatorios de las bebidas alcohólicas. Estudios experimentales han observado una reducción de la actividad coagulante del factor VII y de la concentración del factor VIII y factor VIII-vW tras el consumo moderado de alcohol⁸³. Por otra parte, Pendurt et al⁸⁴ han observado que el resveratrol inhibía la actividad del factor tisular, uno de los factores que inician la cascada de la coagulación, en cultivos de células endoteliales de cordón umbilical.

Finalmente, numerosos estudios epidemiológicos han sugerido que parte de los efectos cardioprotectores del alcohol podrían deberse a un incremento de la fibrinólisis al producir cambios en diferentes componentes del sistema fibrinolítico como activadores del plasminógeno (t-PA y u-PA), inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1) y del propio fibrinógeno^{85,86}. A la hora del consumo del alcohol se aprecia un aumento del antígeno/actividad del PAI-1 y una reducción de la actividad del t-PA, pero durante la noche la actividad del PAI-1 vuelve a la normalidad, mientras que el antígeno y actividad t-PA permanece elevado hasta la madrugada⁸⁶. Ello podría suponer un mayor riesgo de hemorragia cerebral, especialmente en los bebedores excesivos de alcohol. De hecho, numerosos estudios caso-control y de cohorte han mostrado una relación dependiente de las dosis entre consumo de alcohol y riesgo de hemorragia cerebral^{21,87,88},

mientras que el consumo moderado tiene un efecto protector sobre el ACV de tipo isquémico⁸⁹. Estudios *in vitro* han señalado que el alcohol induce la secreción de t-PA en cultivos de células endoteliales bovinas⁹⁰, al igual que la administración de polifenoles como catequina, epicatequina, quercitina y resveratrol que induce un incremento de la actividad fibrinolítica en cultivos de células HUVEC⁷⁶.

Consumo de alcohol y homocisteína

Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido que la homocisteína plasmática total es un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica y trombosis venosa^{91,92}. La concentración sanguínea de homocisteína depende básicamente del polimorfismo del gen 677C-T metilnetetrahidrofolato reductasa, pero también de la ingesta de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂, tabaquismo, consumo de café y ejercicio físico. El consumo crónico de alcohol también incrementa la concentración plasmática de homocisteína, incluso cuando la ingesta es moderada (30 g al día)^{93,94}. No obstante, estudios más recientes han sugerido que el consumo moderado de vino tinto podría proteger a las células endoteliales de las lesiones producidas por la hiperhomocisteinemia⁹⁵.

Conclusiones

Aunque nadie duda del efecto deletéreo del consumo excesivo crónico de alcohol sobre el corazón, cada día se dispone de mayores evidencias científicas sobre los efectos protectores del consumo moderado de alcohol sobre el sistema cardiovascular. Parece como si el dios Baco tuviera 2 caras, al igual que el dios Jano. Una cara triste y enfermiza cuando ha consumido grandes cantidades de alcohol y otra enrojecida y sonriente cuando ha bebido 2 o 3 vasos de un buen vino tinto. Es evidente que el paso de una a otra cara depende de la cantidad de alcohol consumido.

A la luz de los datos expuestos, podríamos preguntarnos cuál debería ser el papel del médico a la hora de aconsejar a sus pacientes sobre el consumo de bebidas alcohólicas. Evidentemente, a los alcohólicos crónicos se les debe aconsejar una abstinencia absoluta. A los bebedores excesivos sin datos de adicción al alcohol, una vez descartada la presencia de contraindicaciones, por ejemplo, hepatopatía, gastropatía o embarazo, se les puede aconsejar que reduzcan su ingesta de alcohol a dosis diarias inferiores a 40 g para los varones y 20 g para las mujeres. Finalmente, a los consumidores moderados se les puede solicitar que mantengan su ingesta por

debajo de los límites referidos. Al dar estos consejos, nunca debe olvidarse que el consumo moderado de bebidas alcohólicas puede comportar un riesgo de progresión hacia el consumo de mayores cantidades de alcohol y pasar a un consumo problemático. También es preciso explicar el número y cantidad de bebidas alcohólicas que deberían tomar y aconsejar que este consumo sea con las comidas, ya que ello retrasa la absorción del etanol y se reducen las cifras de alcoholemia alcanzada. Como la "unidad de bebida estándar" en España es de 10 g, debe aconsejarse que el consumo diario no supere las 4 unidades para los varones y las 2 para las mujeres. Respecto al tipo de bebida, el vino y la cerveza parecen tener efectos protectores adicionales. Queda por determinar la edad a partir de la cual debería aconsejarse el consumo moderado de bebidas alcohólicas. A falta de estudios concluyentes, parece lógico aplicar estas indicaciones a los sujetos de más de 35 o 40 años, ya que a edades inferiores el riesgo de presentar un infarto o una complicación cardíaca es muy bajo. En el caso de las mujeres, sería prudente retrasar aún más estos consejos. Todavía debe resolverse la relación entre consumo moderado de alcohol y síndrome alcohólico fetal, hemorragia cerebral, cáncer de colon y cáncer de mama (especialmente en las mujeres menores de 50 años). Resulta, pues, evidente que los consejos sobre el consumo moderado de alcohol deben individualizarse y evaluar la relación riesgo beneficio en cada caso en particular. Hasta el momento, no se dispone de suficientes evidencias científicas para aconsejar a las personas abstemias el consumo moderado de alcohol, aunque probablemente existan algunas excepciones como los afectados de cardiopatía isquémica o los que reúnen factores de riesgo vascular o de insuficiencia cardíaca.

Bibliografía

1. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2000;160:1977-89.
2. Estruch R, Gual A. Valoración clínica de los alcohólicos crónicos. *Atención Primaria.* En prensa.
3. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont LL, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989;329:409-15.
4. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA.* 1995;274:149-54.
5. Estruch R. Efectos cardiovasculares del alcohol. *Med Clin (Barc).* 1995;105:628-31.
6. Kostinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmäki K. Alcohol and new-onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series. *Br Heart J.* 1987;57:468-73.
7. Aguilera MT, De la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure. Assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 1999;33:653-7.
8. Easton JD, Kaste M, Orgogozo JM, Aichner F, Gorelick PB. Does alcohol prevent or cause stroke? *Cerebrovasc Dis.* 1995;5:375-80.
9. Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Fatjó F, Cofán M, et al. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1830-5.
10. Estruch R, Nicolás JM, Villegas E, Junqué A, Urbano-Márquez A. Relationship between ethanol-related disease and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol.* 1993;28:543-50.
11. Fernández-Solá J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;137:321-6.
12. Nicolás JM, Fernández-Solá J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;136:247-9.
13. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H. Role of alcohol in recurrences of atrial fibrillation in persons < 65 years of age. *Am J Cardiol.* 1990;66:954-8.
14. Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J.* 1978;95:555-62.
15. Vilkhert AM, Tsiplenkov VG, Cherpachenko NM. Alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8A:3A-11A.
16. Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle aged Finnish men. *Acta Med Scand.* 1987;221:335-41.
17. Klatsky AL. Blood pressure and alcohol intake: clinical aspects. En: Zakhari S, Wassef M, editors. *Alcohol and the cardiovascular system.* Washington: National Institute of health Publication; 1996. p. 173-93.
18. Estruch R, Sacanella E, De la Sierra A, Aguilera MT, Antúnez E, Nicolás JM, et al. Effects of alcohol withdrawal on 24-hour ambulatory blood pressure among alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:2002-8.
19. Berger K, Ajani UA, Case CS. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med.* 1999;341:1557-64.
20. Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1995;26:1558-64.
21. Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolás JM, Urbano-Márquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. *Stroke.* 1990;21:1529-32.
22. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133:411-9.
23. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannelli EL, Manson JE, Kawachi I, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;332:1245-50.
24. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Henderson BE, Yu MC, et al. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai China. *BMJ.* 1997;314:18-23.
25. Renaud S, Guéguen R, Siest G, Salomon R. Wine, beer and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Arch Intern Med.* 1999;159:1865-70.
26. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett NC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003;348:109-18.
27. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:561-93.
28. Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2001;86:517-28.
29. Rodríguez-Martos A, Gual A, Llopis JJ. La "unidad de bebida estándar" como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España. *Med Clin (Barc).* 1999;112:446-50.
30. Van de Gag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF, et al. Effect of consumption of red wine, spirits and beer on serum homocysteine. *Lancet.* 2000;355:1522-4.

31. Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:220-4.
32. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105:2836-44.
33. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608.
34. Goldberg IJ. To drink or not to drink? *N Engl J Med*. 2003;348:163-4.
35. Stampfer MJ, Colditz G, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*. 1988;319:267-73.
36. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke*. 1998;29:2467-72.
37. Jepson RG, Fowkes FG, Donnan PT, Housley E. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edimburg Artery Study. *Eur J Epidemiol*. 1995;11:9-14.
38. Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med*. 1997;157:79-85.
39. Kieckl S, Willett J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck study. *Stroke*. 1998;29:900-7.
40. Goldberg DM, Soleas GJ, Levesque M. Moderate alcohol consumption: the gentle face of Janus. *Clinical Biochemistry*. 1999;32:505-18.
41. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
42. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
43. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation*. 2003;107:2068-71.
44. Liu MW, Anderson PG, Luo JF, Roubin GS. Local delivery of ethanol inhibits intimal hyperplasia in pig coronary arteries after balloon injury. *Circulation*. 1997;96:2995-301.
45. Feng AN, Chen YT, Ding YZ, Ding YZ, Lin SJ. Red wine inhibits monocyte chemotactic protein-1 expression and modestly reduces neointimal hyperplasia after balloon injury in cholesterol fed rabbits. *Circulation*. 1999;100:2254-9.
46. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Álvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernández-Presa MA, et al. Red wine prevents nuclear factor κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation*. 2000;102:1020-6.
47. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001;357:763-7.
48. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 2003;107:443-7.
49. Sacanella E, Badía E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Antúnez E, Urbano-Márquez A, et al. Differential effects of moderate or heavy alcohol consumption on circulating adhesion molecule levels. *Thromb Haemost*. 2002;88:52-5.
50. Estruch R. Wine and cardiovascular disease. *Food Res Intern*. 2000;33:219-26.
51. Estruch R, Sacanella E, Badía E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Atherosclerosis*. 2004;175:117-23.
52. Badía E, Sacanella E, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Antúnez E, Rotilio D, et al. Decreased TNF-induced adhesion of human monocytes to endothelial cell after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:225-30.
53. Merritt R, Guruge BL, Millar DD, Chaitman BR, Bora PS. Moderate alcohol feeding attenuates postinjury vascular proliferation in rabbit angioplasty model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;85:910-5.
54. Su CY, Chong KY, Owen OE, Dillman WH, Chang C, Lai CC. Constitutive and inducible hsp 70s are involved in oxidative resistance evoked by heat shock or ethanol. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:587-98.
55. Shimada K, Watanabe H, Hosoda K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve. *Lancet*. 1999;354:1002.
56. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:1050-5.
57. Andriambelison E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanisms of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:248-54.
58. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, et al. Health: endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*. 2001;414:863-4.
59. 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.
60. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet*. 1983;2:819-22.
61. Paunio M, Heinonen OP, Virtamo J, Klag MJ, Manninen V, Albanes D, et al. HDL cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation*. 1994;90:2909-18.
62. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett EC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991;325:373-81.
63. De Oliveira ER, Foster D, Harper MM, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation*. 2000;102:2347-52.
64. Välimäki M, Taskinen M, Ylikhärri R, Roine R, Kuusi T, Nikkilä EA. Comparison of the effects of two different doses of alcohol on serum lipoproteins, HDL subfractions and apolipoproteins AI and A-II: a controlled study. *Eur J Clin Invest*. 1988;18:472-80.
65. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley JB, et al. Alcohol and blood lipids. The cooperative Phenotyping Study. *Lancet*. 1977;2:153-5.
66. Sharpe PC, McGrath LT, McLean E, Young IS, Archbold GPR. Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *Q J Med*. 1995;88:101-8.
67. Paasilta M, Kervinen K, Rantala AO, Savolainen MJ, Lilja M, Reunanen A, et al. Social alcohol consumption and low Lp (a) lipoprotein concentration in middle aged Finnish men: population based study. *BMJ*. 1998;316:594-5.
68. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoproteins to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:549-54.
69. 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.
70. De Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF. Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoprotein volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:329-34.
71. Golberg DM. Does wine work? *Clin Chem*. 1995;41:14-6.
72. Caldu P, Hurtado I, Fiol C, Gonzalo A, Minués S. White wine reduces the susceptibility of low- lipoprotein to oxidation. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:403-4.
73. Myalgi Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am J Cardiol*. 1997;80:1627-31.
74. Sarandol E, Serdar Z, Dirucan M, Safak O. Effects of red wine consumption on serum paraoxonase/arylesterase activities and on lipoprotein oxidizability in healthy-men. *J Nutr Biochem*. 2003;14:507-12.
75. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986;2:533-7.
76. Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2001;86:517-28.
77. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23:1114-8.

78. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:1012-7.
79. Desai K, Owen JS, Wilson DT, Hutton RA. Platelet aggregation and plasma lipoproteins in alcoholics during alcohol withdrawal. *Thromb Haemost*. 1986;55:173-7.
80. Ruf JC, Berger JL, Renuad S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:140-4.
81. Renaud S, Dumont E, Godsey F, Suplisson A, Thevenon C. Platelet function in relation to dietary fats in farmers from two regions of France. *Thromb Haemost*. 1979;40:518-31.
82. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction-The PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Thromb Haemost*. 1998;80:749-56.
83. Gorinstein S, Zemser M, Lichman I, Berebi A, Kleipfish A, Libman I, et al. Moderate beer consumption and the blood coagulation in patients with coronary artery disease. *J Intern Med*. 1997;241:47-51.
84. Pendurt UR, Williams JT, Rao VM. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:419-26.
85. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA*. 1994;272:929-33.
86. Hendriks HFJ, Veenstra J, Velthuis-te EJM, Schaafsma G, Klufft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ*. 1994;308:1003-6.
87. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 1995;26:368-72.
88. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA*. 1986;255:2311-4.
89. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gazian JM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among US male physicians. *N Engl J Med*. 1999;341:1557-64.
90. Laug WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA*. 1983;250:772-6.
91. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med*. 1998;49:31-62.
92. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 1998;80:874-7.
93. Blech S, Bleich K, Kropp S, Bittermann H-J, Degner D, Sperling W, et al. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the "French paradox"? *Alcohol Alcohol*. 2001;36:189-92.
94. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Zarebska M, Bertrais S, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1279-89.
95. Fu W, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Red wine prevents homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Surg Res*. 2003;115:82-91.