

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Vino y corazón

Isabel Rayo Llerena\* y Emilio Marín Huerta\*\*

Servicios de Cardiología. \*Hospital 12 de Octubre y \*\*Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

*antioxidantes/ arteriosclerosis/ consumo de alcohol/ enfermedad coronaria/ enfermedades cardiovasculares/ factores de riesgo cardiovascular/ mortalidad/ tromboembolismo/ vino*

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de cantidades moderadas de alcohol, de 10 a 30 g de etanol al día, reduce la mortalidad cardiovascular, debida fundamentalmente a cardiopatía isquémica aterosclerótica y a accidentes cerebrales isquémicos, respecto a los abstemios. Este efecto beneficioso sobrepasa los riesgos del consumo de alcohol en los grupos de población con mayor riesgo aterosclerótico: personas de edad, individuos con factores de riesgo y pacientes con eventos coronarios previos. Sin embargo, no está demostrado el beneficio del consumo de alcohol, ni siquiera en cantidades moderadas, sobre la población general, varones con menos de 40 años de edad y mujeres por debajo de los 50, ya que aumenta la mortalidad por otras causas, fundamentalmente por accidentes, cirrosis hepática y algunos tipos de cáncer, sobrepasando los beneficios sobre la enfermedad coronaria, por lo que no se puede recomendar el consumo de alcohol como medida preventiva general. Por lo tanto el consejo de continuar, iniciar, modificar o abandonar el hábito de consumir bebidas alcohólicas debe hacerse exclusivamente de forma individual, valorando los riesgos y beneficios posibles en cada paciente.

El beneficio ejercido por el consumo moderado de etanol sobre el sistema cardiovascular parece estar mediado fundamentalmente por su efecto sobre las lipoproteínas plasmáticas, principalmente elevando el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en menor medida disminuyendo el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). El otro efecto cardioprotector importante parece ejercerlo disminuyendo la agregabilidad plaquetaria y produciendo cambios en la coagulación y la fibrinólisis.

Aunque se ha discutido sobre la superioridad relativa de diferentes tipos de bebidas alcohólicas (vino, cerveza y licores), y más aún, sobre diferentes tipos de vino como protectores del riesgo cardiovascular, no existen actualmente evidencias de que exista un efecto protector de otros componentes de la bebida aparte del etanol. Por lo tanto, no parece apropiado hacer recomendaciones sobre una bebida particular, excepto por hábitos socioculturales. Los beneficios añadidos por algunos compo-

ponentes con alto poder antioxidante sobre las lipoproteínas plasmáticas, los flavonoides, de algunos tipos de vino, no dejan de ser por el momento una hipótesis atractiva. Mientras, la promoción de un consumo más elevado de alimentos naturales, ricos en flavonoides y otras sustancias saludables (frutas, legumbres, cereales o semillas) en la población general, podría frenar la tendencia actual de los países del sur de Europa al abandono de la dieta mediterránea.

Debido a la naturaleza multifactorial de la enfermedad coronaria, es necesario recordar que la reducción del riesgo aterosclerótico se consigue actuando sobre los múltiples factores de riesgo que puedan estar presentes en un paciente determinado y en la población general. Por lo tanto, las indicaciones referentes al consumo de alcohol deben ir siempre acompañadas por las recomendaciones pertinentes sobre el resto de los factores de riesgo aterosclerótico.

## WINE AND THE HEART

Many epidemiological studies have shown that moderate alcohol intake, from 10 to 30 g of ethanol a day, decreases cardiovascular mortality from atherosclerotic ischaemic heart disease and ischaemic stroke as compared to non-drinkers. This beneficial effect outweighs the risks of alcohol consumption in subgroups of people with a higher risk of atherosclerosis: the elderly, people with coronary risk factors and patients with previous coronary events. It has not been demonstrated that alcohol intake, even in moderate amounts, is beneficial for the general population, in particular, men under the age of 40 and women under 50, because it raises mortality due to other causes, especially injury, cirrhosis of the liver and some types of cancer, thereby outweighing the benefits for coronary artery disease. Thus, alcohol consumption should not be recommended as a prophylaxis for the general population. Guidelines on alcohol drinking habits -whether to continue, to start, to modify or to stop- must be given on an individual basis, taking into account the relative risks and benefits for each patient.

Correspondencia: Dr. E. Marín Huerta.  
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar km 9.100. 28034 Madrid.

**The benefits of moderate alcohol consumption on the cardiovascular system seem to be exerted fundamentally through its effects on plasma lipoproteins, principally by raising high density lipoprotein (HDL) cholesterol and to a lesser degree, by decreasing low density lipoprotein (LDL) cholesterol. It appears to exert additional beneficial effects on the heart by decreasing platelet agregability and by bringing about changes in the clotting-fibrinolysis system.**

**Although there has been some debate about the relative superiority of different types of alcoholic beverages (wine, beer or hard liquor), and to a greater extent, about different types of wine, there is no current evidence of any kind of beneficial effect from other components of the beverage besides ethanol. Thus, it does not seem appropriate to recommend any particular type of alcoholic drink, except for sociocultural reasons. The added benefits from some components of different types of wine with a high antioxidant activity on plasma lipoproteins remain only an interesting hypothesis. Meanwhile, encouraging a healthy diet, flavonoid rich and with a predominance of natural ingredients (fruit, legumes, cereals and seeds), in the general population should stop the current tendency of Southern European countries from abandoning the Mediterranean diet.**

**Because of the multifactorial nature of coronary heart disease, it is necessary to remember that atherosclerotic risk reduction is achieved by behavior modification of multiple risk factors present in individual patients and in the general population. Therefore, guidelines regarding alcohol intake should always be linked to pertinent recommendations about other atherosclerotic risk factors.**

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 435-449)

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, un gran número de estudios epidemiológicos de diversa índole han puesto de manifiesto que el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce de forma considerable el riesgo de padecer enfermedad coronaria<sup>1-36</sup>. Estas observaciones despertaron rápidamente un gran interés entre los investigadores y en la población general, ya que las enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente la cardiopatía isquémica aterosclerótica, son la causa principal de morbilidad y mortalidad en los países más desarrollados. La prevención de la enfermedad coronaria y no sólo su tratamiento van adquiriendo cada vez más importancia en nuestra sociedad y, afortunadamente, cada vez se tiene más presente la idea de que

las posibilidades de intervenir sobre la enfermedad cardíaca aterosclerótica son múltiples y no siempre farmacológicas<sup>37,38</sup>.

Por otra parte, a nadie se le escapa que existen importantes intereses comerciales implicados en cualquier tema relacionado con la salud de los ciudadanos ya que se trata, en general, del bien más preciado por todos. En muchas ocasiones una información sensacionalista y equívoca recibida desde los medios de comunicación crea gran confusión incluso sobre los profesionales de la sanidad y pone de manifiesto la necesidad de no simplificar los problemas.

Al hablar de «vino y corazón» o «alcohol y corazón» hay que tener en cuenta que se trata de un problema muy complejo, mucho más de lo que pudiera parecer y además aún no resuelto. Esto es así, en primer lugar por la naturaleza de la enfermedad aterosclerótica, cuya patogenia es multifactorial y todavía no totalmente conocida<sup>37</sup>. En segundo lugar, del alcohol, hoy por hoy, todavía son más conocidos sus efectos indeseables<sup>39-42</sup> (tablas 1 y 2) que los saludables y por ello hay que extremar la precaución a la hora de cantar sus alabanzas.

**TABLA 1**  
**Efectos indeseables del alcohol**  
**sobre el sistema nervioso**

### *Efectos agudos*

Dependen de la concentración de etanol en la sangre, factores genéticos y psicológicos:

- Desde un ligero estado de euforia o somnolencia hasta la embriaguez
- Perturbaciones funcionales múltiples en el sistema nervioso central: alteraciones reversibles de los neuromedadores psicológicos (aminas biógenas), síntesis de falsos neurotransmisores y anomalías funcionales de las membranas neuronales
- Sobre el sistema nervioso simpático: síncope miccionales e hipotermias accidentales

### *Efectos crónicos*

- El alcohol provoca dependencia, al igual que las demás drogas. El consumo persistente y a altas dosis (entre 200 y 300 g/24 h) conduce, tras algunos meses o años, a un porcentaje elevado de polineuropatía, por acción neurotóxica directa y por la hipovitaminosis B y las múltiples deficiencias enzimáticas características del alcoholismo crónico
- Lesión de las neuronas centrales, hipoxia cerebral y perturbaciones de la vascularización cerebral, aceleración de los fenómenos de degeneración de las neuronas: atrofia del cerebelo, hematomas y síndromes de Wernicke y de Korsakoff
- *Delirium tremens*: manifestaciones físicas diversas cuando se priva del alcohol
- Afectación crónica del sistema nervioso simpático: hipertensión y perturbaciones de la termorregulación

**TABLA 2**  
**Efectos indeseables del alcohol sobre el sistema cardiovascular y otros sistemas**

*Sistema cardiovascular*

Efectos agudos

- Depresión transitoria de la función sistólica
- Como consecuencia directamente del aumento de las catecolaminas sanguíneas: aumento del ritmo cardíaco y posible aparición de arritmias, habitualmente supraventriculares<sup>39</sup>, aunque también se han descrito casos de taquicardias ventriculares y de muerte súbita en relación con ingestiones agudas de cantidades importantes de alcohol<sup>40</sup>

Efectos crónicos

- Necrosis muscular, inflamación crónica, hipertrofia fibrilar y fibrosis<sup>41</sup>, que pueden desembocar en una miocardiopatía dilatada, en algunas series<sup>42</sup>, hasta el 50% de los casos de miocardiopatía dilatada

*Sobre el aparato digestivo*

- Hepatitis alcohólica, cirrosis hepática, pancreatitis aguda y crónica

*Otras patologías*

- Relacionado con el cáncer de esófago en algunas regiones, cáncer de colon y cáncer de mama
- Malformaciones congénitas: síndrome alcohólico fetal

## EL ALCOHOL

Las bebidas alcohólicas han acompañado la historia del hombre durante milenios. Los egipcios eran grandes aficionados a la cerveza, bebida más antigua que el vino que se popularizó posteriormente en las civilizaciones griega y romana. El alcohol, que era «un curalotodo» en la medicina de otro tiempo –agente anestésico, desinfectante y antiséptico, e incluso reanimador y tónico digestivo, cuando no tónico cardíaco–, ha perdido virtualmente todas las indicaciones médicas. Hoy día no existe ninguna justificación que permita considerar al alcohol como una sustancia terapéutica, cuya venta podría realizarse en las farmacias.

Las distintas bebidas alcohólicas, cerveza, vino y licores, difieren en su composición, en la concentración de alcohol etílico o etanol y en otra serie de componentes como azúcares, aminoácidos, minerales, vitaminas, etc., que les confieren distintos valores nutritivos, aparte del propio alcohol. Por otra parte, las diferentes bebidas alcohólicas se diferencian entre sí por su forma habitual de consumo, que varía según el medio sociocultural en el que se toman. Así, por ejemplo, el vino, ligado fundamentalmente a la cultura mediterránea y que forma parte de su dieta, se bebe fundamentalmente y en general, de forma moderada, muy regularmente o a diario y durante las comidas, cosa que no ocurre por ejemplo con los licores.

El valor nutritivo de las bebidas alcohólicas viene dado, a efectos prácticos, exclusivamente por su contenido en alcohol. Recordemos que 1 g de alcohol da lugar a 7 kcal.

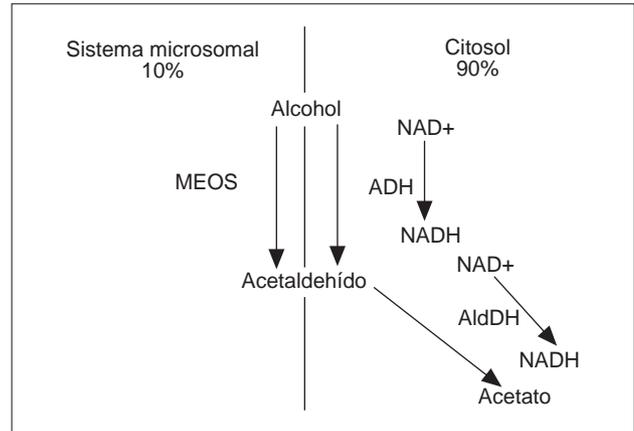


Fig. 1. Metabolismo del alcohol en la célula hepática. Más del 90% del alcohol absorbido se metaboliza en el citoplasma celular por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), para formar acetaldehído que pasará a acetato mediante la enzima aldehído deshidrogenasa (AldDH), con la intervención del cofactor NAD (nicotín-adenín-dinucleótido) en ambos casos. Menos del 10% del alcohol absorbido se metaboliza por un sistema oxidativo microsomal (MEOS) cuya naturaleza es menos conocida.

En 1957 la FAO estimó que sólo en caso de que las calorías alcohólicas no superaran el 10% de las calorías totales de la dieta, éstas se podrían contabilizar junto con las proporcionadas por los restantes alimentos de la misma<sup>43</sup>. Un problema que plantea una posible recomendación de consumo de alcohol en cantidades moderadas es el riesgo de obesidad, o el reemplazamiento de ciertos nutrientes con valor energético similar pero con un carácter más esencial o importante bajo el punto de vista nutricional.

### Metabolismo del alcohol

La concentración de alcohol en la sangre, es decir, de alcoholemia, es el resultado del balance entre el alcohol ingerido y el eliminado, ya que este compuesto no existe ni se origina en el organismo humano. El alcohol ingerido se absorbe rápidamente a través del estómago y el duodeno por simple difusión, sin necesidad de ser digerido. Aparte de la concentración del alcohol en la bebida, la presencia de alimentos en el tracto digestivo y la rapidez de la evacuación gástrica son los factores que más influyen en la rapidez de absorción del alcohol. Si éste se ingiere lentamente con las comidas, como sucede habitualmente con el vino de mesa, se retrasará su absorción. Una vez absorbido, el alcohol alcanza similares concentraciones en los distintos tejidos corporales y se reparte de forma equitativa en el agua corporal.

En el hígado existen dos vías enzimáticas oxidativas responsables de la metabolización del alcohol. Más del 90% se transforma en agua y en gas carbónico por la alcohol deshidrogenasa que utiliza el nicotín-adenín-dinucleótido (NAD) como cofactor. Existe un sistema oxidativo del etanol de menos importancia en los microsomas (fig. 1). El acetaldehído producido por estas

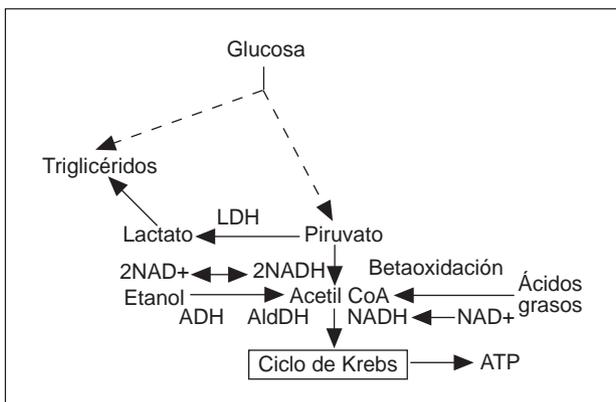


Fig. 2. Influencia del metabolismo del alcohol sobre otras vías metabólicas del organismo. El acetato producido en el metabolismo del alcohol pasa al ciclo de Krebs como acetil-coenzima A para producir ATP. Su situación en la encrucijada de vías metabólicas fundamentales puede producir trastornos del metabolismo normal por la acumulación de acetato (aumento de ácidos grasos, aumento de triglicéridos, deficiente utilización de la glucosa); LDH: lactato deshidrogenasa; NAD: nicotín-adenín-dinucleótido; ADH: alcohol deshidrogenasa; AldDH: aldehído deshidrogenasa; Acetil-CoA: acetil-coenzima A; ATP: adenosín trifosfato.

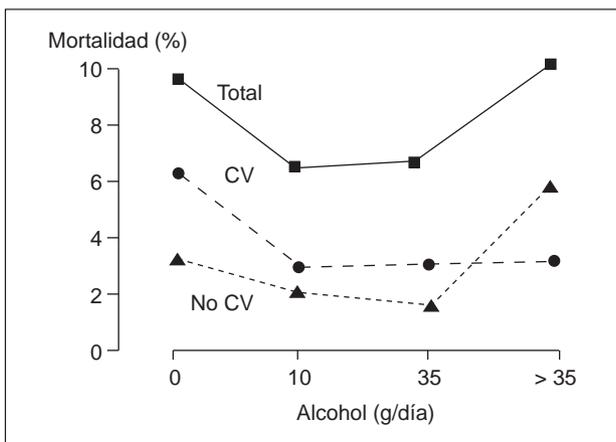


Fig. 3. Mortalidad por causas cardiovasculares (CV) y no cardiovasculares (no CV) durante 10 años (ajustada por edad, de los 40 a los 65 años, en porcentaje respecto a la mortalidad total de la población) en relación con el consumo diario estimado de alcohol (en gramos) (gráfica construida con los datos de diferentes estudios epidemiológicos<sup>3,5,62,63</sup>). En abscisas: porcentaje de mortalidad sobre la mortalidad total de la población, de los sujetos de 40 a 65 años de edad. En ordenadas: consumo diario de alcohol en gramos: 0 g, 0,1-10, 10,1-35 y más de 35,1 g/día. La mortalidad total y la mortalidad por causas cardiovasculares descienden en los individuos que consumen cantidades moderadas de alcohol, 0-35 g/día, respecto a los sujetos abstemios, pero a partir de ingestiones superiores a 35 g de alcohol/día, la mortalidad total vuelve a aumentar debido al incremento de la mortalidad por causas no cardiovasculares, superando con ello la disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares.

dos vías se transforma en acetil-CoA que se puede utilizar para la producción de energía a través del ciclo de Krebs o para sintetizar colesterol (fig. 2). Sólo una mínima fracción se elimina inmodificada (excreción urinaria y sudoral o exhalación respiratoria). La sensi-

bilidad frente al alcohol varía considerablemente en función de la pertenencia de los individuos a uno u otro grupo étnico (existe una débil tolerancia al alcohol en los pueblos orientales) debido a las deficiencias de alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa que provocan la aparición del síndrome alcohólico agudo (enrojecimiento facial, náuseas, cefaleas, vértigo, etc.)<sup>43</sup>.

Nuestra capacidad de metabolización del alcohol es muy limitada y constante y, a efectos prácticos, es imposible incrementarla. El ritmo de metabolización hepática es de 60-200 mg/kg/h, y por tanto, el aclaramiento total de una dosis de 30 g (250 ml de vino de mesa) en un sujeto de peso normal (65 kg) se produce en un intervalo de 4-6 h.

### CONSUMO DE ALCOHOL Y REDUCCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA

Los efectos del consumo de alcohol sobre las enfermedades cardiovasculares son complejos. La relación inversa entre el consumo moderado de alcohol y la incidencia de enfermedad coronaria está bien establecida. La evidencia de una relación causal entre alcohol y reducción del riesgo de accidente cardiovascular procede de más de 60 estudios epidemiológicos de poblaciones o de cohortes realizados en los últimos 20 años. Estos estudios han demostrado que los varones y las mujeres que beben una o dos bebidas diarias (10-30 g de alcohol diarios) tienen el riesgo más bajo de enfermedad coronaria<sup>5,8,9</sup>, sobre todo respecto a los abstemios<sup>9,30,31,44-55</sup>. Por encima de este límite, la mortalidad cardiovascular es aún inferior a la de los no bebedores, pero aumenta la mortalidad por otras causas y el consumo excesivo de alcohol incrementa la mortalidad global<sup>56-59</sup> y la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares<sup>58-61</sup>. Estos hallazgos son lo que se ha denominado curva en «U» de la mortalidad en relación al consumo de alcohol<sup>3,5,62,63</sup> (fig. 3).

### POSIBLES ERRORES EN LA INTERPRETACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ALCOHOL-BENEFICIO CARDIOVASCULAR

En ausencia de evidencias experimentales, la interpretación de las asociaciones observadas puede ser difícil a no ser que sean extraordinariamente fuertes. No existe una regla simple para distinguir entre asociaciones de fuerza moderada que son parcialmente o totalmente causales y aquellas que son enteramente debidas a la confusión entre el factor en estudio y algún otro factor que es realmente una causa de la enfermedad.

Varios estudios epidemiológicos han encontrado una asociación inversa entre el consumo de alcohol y la enfermedad coronaria, y algunos investigadores han postulado que la explicación más plausible es que el

alcohol puede ser de alguna forma protector. Otros, sin embargo<sup>63</sup>, creen que la asociación inversa puede surgir porque el grupo no bebedor está «particularmente predisuesto a una salud enfermiza en todas las formas, y por varias razones, más particularmente predisuesto a la enfermedad coronaria».

Una posibilidad ampliamente discutida es que el grupo de no bebedores incluye una proporción sustancial de ex bebedores que han dejado el alcohol porque ya han tenido enfermedad coronaria, pero la relación inversa se mantiene aun después de excluir a los ex bebedores<sup>33,64,65</sup> y también se mantiene entre los varones y las mujeres que no han tenido enfermedad coronaria en el pasado<sup>1,3,31,66</sup>.

El mayor problema que existe actualmente a la hora de interpretar los efectos del alcohol sobre la enfermedad aterosclerótica y la mortalidad surge de que los datos de que disponemos proceden de estudios epidemiológicos y no existe ningún estudio de intervención que, por otra parte, sería difícil de realizar en el caso del alcohol.

### **¿ESTÁ EL EFECTO BENEFICIOSO DEL ALCOHOL RELACIONADO CON ALGÚN TIPO ESPECÍFICO DE BEBIDA?**

Algunos estudios atribuyen diferentes riesgos relativos de muerte por enfermedad coronaria en los sujetos que consumen vino, cerveza u otras bebidas alcohólicas de alta gradación. Aunque los posibles beneficios adicionales del vino han gozado últimamente de gran atención, no está determinado si algún tipo específico de bebida alcohólica tiene un beneficio particular.

Los tipos de bebidas difieren fundamentalmente en la concentración de alcohol y en los patrones habituales de su consumo. El vino en particular se ingiere a menudo con la comida, lentamente, y con regularidad. No está claro que estos hábitos socioculturales estén relacionados con la enfermedad coronaria. Los supuestos mecanismos protectores contra la enfermedad coronaria (aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad y la acción antitrombótica) se cree que están relacionados con el alcohol etílico<sup>67</sup> y no con otros ingredientes protectores no alcohólicos del vino<sup>68,69</sup> cuya importancia no está bien establecida.

Debido a las diferencias de los bebedores<sup>70</sup> y la imposibilidad de controlar todos los factores potencialmente fuentes de confusión, no es posible concluir que el menor riesgo coronario encontrado en algunos estudios de las personas que habitualmente eligen el vino signifique que éste confiera una mayor protección<sup>71</sup>.

De hecho, los resultados de los estudios epidemiológicos existentes no dejan clara la superioridad del vino respecto a otras bebidas alcohólicas. Desde 1979, 12 estudios de población han examinado la asociación entre el consumo de alcohol y la mortalidad por enfer-

medad cardíaca y han encontrado una relación inversa, más pronunciada para el vino, menos fuerte para los licores y no existente para la cerveza<sup>10,11,16-20,72-74</sup>. Tres estudios de casos y controles han estudiado el riesgo relativo de enfermedad coronaria en relación con el tipo de bebida<sup>21-23</sup>. En conjunto, estos tres estudios no sugieren que un tipo específico de bebida pueda ser más cardioprotector. En diez estudios prospectivos de cohortes<sup>24-35,71</sup>, los resultados son similares para los tres tipos de bebidas y las diferencias entre los diferentes grados de protección son en parte función de la distribución del consumo de las diferentes bebidas en la población estudiada.

En los estudios de población se observa en general una relación inversa muy importante entre el consumo de vino y la mortalidad por enfermedad cardíaca, mientras que la relación es débil o inexistente para la cerveza y los licores. En estos estudios existen múltiples factores de confusión de forma que algunas características asociadas al consumo de vino y que no se hayan tenido en cuenta pueden explicar las relaciones encontradas<sup>5,75,76</sup>. En algunos países una parte muy reducida de la población puede consumir una gran cantidad de un tipo específico de bebida alcohólica de manera que el consumo per cápita puede ser una representación poco exacta del consumo de bebidas alcohólicas. En otros países, como Francia, el consumo medio de vino per cápita puede ser más representativo, ya que éste es consumido por una gran parte de la población. Además, lo que puede parecer un consumo reducido de licores sobre la base de la media per cápita y día puede representar un excesivo consumo por una parte pequeña de la población. En los EE.UU.<sup>71</sup> los bebedores de vino suelen ser de un nivel socioeconómico más elevado, tener un estilo de vida más saludable y tener un mejor acceso a los cuidados de la salud; por tanto, la importante asociación inversa entre el consumo de vino y la mortalidad por enfermedad coronaria podría explicarse en parte por una menor probabilidad de enfermar. Resultados discordantes similares se han podido comprobar en el caso del tabaco y la enfermedad coronaria y cerebrovascular<sup>10,77-79</sup>. Por esta razón se deben confrontar los resultados de los estudios poblacionales con los de otros estudios realizados con métodos más rigurosos.

Casi todos los estudios de observación (casos y controles) han demostrado una relación inversa muy importante entre el consumo total de alcohol y la enfermedad coronaria<sup>80</sup> pero no se ha comprobado un patrón consistente de tipos específicos de bebida, y los tres tipos de bebidas considerados en tres grandes estudios han demostrado causar una reducción del riesgo similar<sup>30,31,71</sup>. Si algún tipo de bebida confiere un beneficio cardiovascular extraordinario además de su contenido alcohólico, el beneficio es probablemente modesto y posiblemente restringido a ciertas subpoblaciones.

Características que se correlacionan con la elección del tipo de bebida pueden explicar los diferentes riesgos relativos asociados con tipos de bebidas en poblaciones diferentes. Las diferencias de comportamiento que se correlacionan con la elección de la bebida variarán ampliamente entre diferentes poblaciones y grupos socioeconómicos y cambiarán con el tiempo<sup>24,31,32,35,70,81</sup>.

## MECANISMOS DEL EFECTO PROTECTOR DEL ALCOHOL

Los mecanismos por los que el consumo moderado de alcohol ejercen este efecto protector no son bien comprendidos todavía. Esto ocurre porque la etiología de la enfermedad coronaria es multifactorial<sup>82-86</sup> y los factores de riesgo actúan sobre un importante componente genético en la susceptibilidad de los individuos para desarrollar aterosclerosis y enfermedad coronaria<sup>87</sup>. Se desconoce todavía cuál es el punto concreto de partida para el desarrollo de la lesión aterosclerótica, pero existen pruebas convincentes de que el evento principal del inicio de la lesión<sup>88</sup> es la acumulación de lipoproteínas aterogénicas plasmáticas (lipoproteínas de baja densidad o LDL) en la íntima arterial donde sufren una oxidación<sup>89</sup>.

La oxidación de las LDL tiene lugar dentro o cerca de las células endoteliales y después de la unión de las LDL a proteoglicanos, dentro de la íntima. La LDL oxidada actúa como un factor quimiotáctico que atrae a los monocitos que quedan inmovilizados en la íntima y es citotóxico, al ser ingerido por ellos para formar células espumosas llenas de colesterol<sup>90,91</sup>. Los monocitos no tienen un receptor que les permita captar la LDL nativa en la íntima, por lo que es la modificación de las LDL por acetilación u oxidación lo que lleva a su ávida captación por un receptor alternativo<sup>92</sup>.

La extracción del colesterol de la íntima está mediada por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que entran también libremente en la pared arterial a través del endotelio<sup>93</sup>. Son menos ávidamente ligadas por la matriz del tejido conectivo y, siendo más pequeñas que las partículas de LDL, se pueden mover libremente dentro de la íntima. Las HDL tienen afinidad para unirse al colesterol no esterificado que, dentro del complejo HDL/colesterol se reesterifica y pasa al plasma. La unión directa del colesterol no esterificado en el componente lipídico extracelular de la íntima puede ocurrir pero es más conocida la liberación del colesterol de las células espumosas. La reacción está mediada por la interacción de las HDL con un receptor específico de la superficie de los macrófagos, internándose el complejo que luego se secreta, enriquecido con el colesterol del interior de la célula. La velocidad y el mecanismo por el que el colesterol cristalizado puede ser removido de las lesiones humanas no se conocen con exactitud<sup>94</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado mediante estudios angiográficos que son las placas pequeñas, relativamente poco estenóticas y ricas en colesterol las que producen los eventos isquémicos agudos<sup>95-97</sup>; luego, existen otros factores que determinan que una lesión en evolución, pero relativamente pequeña, se ulcere, se fisure y produzca una hemorragia, creando una superficie que facilita la fijación y formación del trombo<sup>98</sup>. Los episodios de trombosis intraplaca son un importante mecanismo de crecimiento de la placa y sólo cuando ocurre una trombosis intraluminal significativa existe un riesgo de isquemia miocárdica aguda o infarto<sup>99,100</sup>.

Es evidente la gran complejidad de acontecimientos implicados en el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas y, por tanto, la posibilidad de múltiples formas de actuación sobre la enfermedad que obligan a no simplificar a la hora de hablar sobre el efecto beneficioso de algún compuesto como el vino o el alcohol.

## Alcohol y lípidos

El consumo de alcohol, tanto en forma aguda como crónica, provoca cambios más o menos importantes en los diferentes componentes lipídicos del plasma. El consumo de cantidades moderadas reduce las concentraciones de ácidos grasos libres y de glicerol, mediado por el aumento de acetato, responsable de la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo. Por el contrario, el consumo excesivo crónico de alcohol induce el fenómeno contrario (aumento de los ácidos grasos libres) debido, en estas circunstancias, a la estimulación de la lipólisis por la liberación previa de catecolaminas. El alcohol induce un aumento de las concentraciones circulantes de triglicéridos, así como de todas las lipoproteínas encargadas de su transporte, principalmente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de los quilomicrones<sup>43</sup>.

El consumo de alcohol eleva las concentraciones de colesterol ligado a HDL<sup>14,101-106</sup>, a través de un mecanismo desconocido pero que puede estar relacionado con la disminución de la actividad de la proteína transferidora de colesterol (PTEC)<sup>105</sup>. Este mecanismo aporta una base biológica para una relación causal entre el consumo de alcohol y las tasas más bajas de enfermedad coronaria<sup>107-113</sup>. En los estudios epidemiológicos en los que se valoran el consumo total de alcohol y las tasas más bajas de enfermedad coronaria en los que se dispone de medidas del colesterol HDL<sup>14,101,114,115</sup> se estimó que al menos la mitad del efecto beneficioso del alcohol es debido a su efecto sobre el colesterol HDL. En un análisis por subgrupos en el Honolulu Heart Program<sup>6</sup>, aproximadamente el 50% de la cardioprotección demostrada con el consumo moderado de alcohol era atribuible al aumento del colesterol HDL, y el 18% era atribuible a un descenso del colesterol LDL, aunque esto último era atenuado

por un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 17% causado por un aumento de la presión arterial sistólica. Este cálculo no tiene en cuenta la variabilidad biológica y de laboratorio u otros factores del estilo de vida que potencialmente pueden influir (como dieta, obesidad o actividad física). Por tanto, la proporción real del efecto atribuible a la HDL es probable que sea mayor.

Sin embargo, algunos estudios con un reducido número de sujetos han tenido aparentemente resultados inconsistentes con respecto a las relaciones entre alcohol, concentraciones de HDL e infarto de miocardio. Específicamente, cuando se han examinado las subfracciones de HDL, la relación inversa entre la subfracción HDL2 y el infarto de miocardio se ha demostrado claramente, mientras que el papel de la HDL3 ha sido menos consistente<sup>116,117</sup>. Es más, evidencias en pequeños estudios parecían indicar que el consumo moderado de alcohol elevaba las concentraciones de HDL3 pero no de HDL2<sup>118</sup>. Más recientemente los resultados de un estudio de casos y controles<sup>119</sup> y un estudio prospectivo de cohortes<sup>120</sup> han demostrado que las concentraciones de las dos subfracciones de HDL son predictores independientes de infarto de miocardio.

### Alcohol, trombosis y coagulación

Otros mecanismos potenciales de protección contra la enfermedad coronaria incluyen el efecto del alcohol sobre la función plaquetaria<sup>121</sup> y sobre el activador tisular del plasminógeno y otros componentes de la coagulación y la fibrinólisis<sup>122,123</sup>, produciendo un descenso en la trombogenicidad. Estos mecanismos podrían explicar en parte el aparente efecto protector agudo del consumo reciente de alcohol, por ejemplo, la noche anterior<sup>124</sup>. El alcohol puede inhibir la trombosis y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y disminuir la actividad fibrinolítica<sup>125</sup>. Se ha demostrado que el alcohol aumenta la secreción del activador del plasminógeno tisular (t-PA) por las células endoteliales y que existe una relación directa entre el consumo de alcohol y la concentración plasmática del t-PA antigénico, aun después de controlar otros factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el colesterol HDL<sup>126</sup>. Esto apoya la hipótesis de que la alteración de la actividad fibrinolítica podría contribuir a la protección contra la enfermedad coronaria mediada por el alcohol.

Por otro lado, se conoce que el etanol disminuye la agregación plaquetaria<sup>73</sup>, lo que retrasaría la coagulación sanguínea y, en definitiva, la formación del trombo que obstruiría la arteria. Así pues, los efectos favorables del consumo moderado y regular del etanol podrían residir, en principio, en estas dos acciones, dado que ambos procesos –formación de la placa de aterosclerosis y del coágulo sanguíneo– son los que, en defi-

nitiva, conducen a la manifestación clínica de la enfermedad cardiovascular.

En Francia, la incidencia de enfermedad coronaria es relativamente baja a pesar de valores medios de colesterol HDL plasmático similares a otros países y de un gran consumo de grasas saturadas. Las explicaciones para esta denominada «paradoja francesa» incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el alcohol<sup>73</sup> y el efecto antioxidante del vino tinto<sup>127</sup>.

Cada tipo de bebida alcohólica tiene muchos componentes no alcohólicos. El vino es el mejor estudio y se ha observado que contiene antioxidantes<sup>128-130</sup>, vasodilatadores<sup>131</sup> y estimulantes del efecto antiagregante<sup>121,123</sup>. Se ha encontrado que los consumidores habituales de vino con las comidas tienen una actividad antioxidante en el suero superior a la observada en otros individuos que no beben vino<sup>130</sup>, pero se sabe poco de cualquier asociación entre la actividad antioxidante sérica y el riesgo de enfermedad coronaria y la comparación no se ha realizado con otras bebidas alcohólicas.

### Antioxidantes circulantes y posible importancia de su presencia en las bebidas alcohólicas: el vino

El efecto de los antioxidantes en la prevención de la modificación de las LDL y su trascendencia en el desarrollo de la placa de aterosclerosis son aspectos con un atractivo especial. La concentración sanguínea de antioxidantes puede afectar a la susceptibilidad de las LDL y la Lp(a) a la oxidación. Ya que se cree que la oxidación de las lipoproteínas es un prerrequisito para el reconocimiento de estas partículas por el receptor *scavenger* de los macrófagos, un valor disminuido de sustancias que protegen contra la oxidación puede incrementar el riesgo aterosclerótico. En este contexto merecen atención los antioxidantes naturales, especialmente la vitamina E o tocoferol, la vitamina C o ácido ascórbico, y la anteriormente denominada vitamina P o quercetina.

Estudios epidemiológicos observacionales han demostrado una relación inversa entre el consumo de vitamina E y los eventos coronarios<sup>132</sup>. Se produce una reducción significativa de los eventos coronarios en los grupos con mayor ingesta de vitamina E, pero parecen necesarios suplementos de vitamina E y no sólo las fuentes de la alimentación para reducir el riesgo de eventos coronarios. Otros datos observacionales complementarios se han obtenido de los estudios de intervención. En el LRC-CPPT, el riesgo de un evento cardiovascular fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con concentraciones plasmáticas más elevadas de carotenoides que en el grupo con concentraciones más bajas<sup>133</sup>.

Actualmente no se puede recomendar el uso de suplementos de vitaminas antioxidantes para reducir el riesgo coronario debido a que existen datos insuficien-

tes que apoyen sus beneficios cardiovasculares<sup>134</sup>. Además, los efectos a largo plazo de la utilización de antioxidantes en grandes dosis son desconocidos<sup>135</sup>. Estudios en marcha, sobre todo el Physicians' Health Study y el Women's Health Initiative, deberían ayudar a clarificar este aspecto.

La quercetina o vitamina P es representante de un gran grupo de sustancias denominado flavonoides. Estos compuestos se encuentran en numerosos vegetales, pero su concentración es muy variada. Los vinos y, en especial, algunos tintos, contienen una alta concentración de polifenoles en general, que incluyen los flavonoides (como catequina y quercetina, así como sus glicósidos) y los ácidos tánicos. Las propiedades antioxidantes de estos compuestos han sido estudiadas en diferentes tipos de ensayos. In vitro, el poder antioxidante de los vinos tintos y de su mosto, en general, es mayor que el de los vinos blancos. El etanol por sí solo carece de actividad antioxidante sobre las LDL. Se puede asegurar que la acción antioxidante sobre las LDL que presentan los vinos corresponde a los flavonoides o polifenoles en general que contienen y no al etanol<sup>136</sup>.

Existe una cierta polémica sobre la asimilación de los flavonoides de la dieta, aspecto que es crucial para atribuir trascendencia fisiológica a sus propiedades. Estos compuestos son metabolizados en nuestro tubo digestivo y la mayor parte se excreta con las heces, pero una cierta proporción (alrededor del 1% de lo ingerido) es absorbida. Así se explica, por ejemplo, que tras la toma de vino aumente la capacidad antioxidante del plasma<sup>137</sup>. Una observación similar se ha obtenido tras la ingestión de té en infusión, bebida que contiene igualmente una alta concentración de flavonoides<sup>136</sup>. Así pues, debe admitirse que los antioxidantes naturales de la uva, presentes tanto en el mosto como en el vino, si se toman regularmente, deben aumentar la carga antioxidante de la sangre, previniendo la oxidación de las LDL y, de esta manera, frenando el desarrollo de la arteriosclerosis.

Estudios experimentales in vitro<sup>138</sup> demuestran que el vino y el mosto, debido a los flavonoides o antioxidantes en general que contienen, retrasan la oxidación de las LDL y protegen a las células de los efectos citotóxicos de las LDL oxidadas, todo lo cual puede ayudar a interpretar las acciones de estos compuestos en el organismo. Estos estudios deben completarse con otros sobre la absorción intestinal de estos antioxidantes y su repercusión en la resistencia a la oxidación de la LDL circulantes in vivo. A través de estos estudios se pretende demostrar que los flavonoides de la dieta se asimilan, y que se incorporan a las lipoproteínas plasmáticas, lo que apoyaría definitivamente el papel protector del vino ante la arteriosclerosis, mediante la inhibición de la peroxidación lipídica en el organismo.

## DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS VINOS: VINO Y BUENO

Seigneur et al<sup>68</sup> estudiaron a voluntarios que recibieron sucesivamente, en período de 15 días, 500 ml de vino tinto, de vino blanco o un volumen equivalente de alcohol contenido en el vino. El vino tinto, pero no el blanco, disminuyó significativamente la agregabilidad de las plaquetas inducida por el ADP, un efecto considerado como protector de la trombosis. La acción sobre la agregabilidad plaquetaria se atribuye a los polifenoles del vino tinto y ha sido confirmada en cohortes, en particular en el estudio Caerphilly<sup>139</sup> que comparaba una población del País de Gales (bebedores de whisky) con otra del suroeste de Francia (bebedores de vino tinto). En el estudio MONICA de la OMS<sup>140</sup>, la mortalidad cardiovascular de varones y mujeres de Toulouse (sur de Francia) fue de 78 y 10 por 100.000 habitantes, cinco a diez veces inferior a la de Stanford (EE.UU.) Belfast o Glasgow (Reino Unido) a pesar de un consumo de grasa equivalente (15% de la energía) y una colesterolemia, presión arterial y tabaquismo similares en las 4 poblaciones.

Estos y otros muchos estudios<sup>127-130,137,141,142</sup> sugieren un efecto beneficioso del consumo de polifenoles del vino como factor de protección cardiovascular. Entre los mecanismos de acción posibles se ha sugerido que los flavonoides del vino, cuya acción protectora contra la oxidación de las lipoproteínas in vitro está bien demostrada, pudieran representar el mismo papel in vivo en bebedores habituales. Como hemos visto, los argumentos a favor de un efecto preventivo o curativo consecutivo a la administración de sustancias antioxidantes (tocoferol, vitamina C, carotenos, polifenoles, etc.) no son muy consistentes.

El interés de los polifenoles como principales agentes antioxidantes del vino ha abierto el debate sobre la acción protectora del vino tinto y del vino blanco, su importancia relativa con respecto a otros antioxidantes naturales de la alimentación (tocoferol, carotinoides, vitamina C), así como la biodisponibilidad de estas sustancias en el tubo digestivo.

Hay una cierta confusión en la bibliografía debida a la extrapolación de los resultados in vitro a la situación in vivo, en la comparación de resultados obtenidos con polifenoles purificados, extractos de vino o entre diferentes tipos de vino. De manera general, está por demostrar la superioridad de los polifenoles derivados de la uva sobre las numerosas sustancias de este tipo contenidas en los alimentos habituales<sup>143,144</sup>. La numerosa familia de polifenoles vegetales comprende varios cientos de compuestos que se encuentran en la mayoría de los frutos, hojas, ramas e incluso maderas de árboles<sup>145</sup>. Los más abundantes son los flavonoides.

La riqueza y la composición de los flavonoides del vino dependen de numerosos factores: variedad de viña, tipo de vino, clima y terreno, cosecha temprana o

tardía, procedimientos de prensado de la uva, tiempo de fermentación del mosto con la piel y las pepitas (vino tinto o rosado), método de clarificación, crianza en barricas de roble o en cubas de acero, duración de la conservación en bodega o en botella, etc. Esto explica que los resultados de estudios *in vitro* o *in vivo* con vinos o extractos de vino estén sujetos a variaciones considerables. La concentración de flavonoides utilizada en estudios experimentales<sup>68,127,129,130,137,142</sup> es muy superior a la que se detecta en el suero de individuos suplementados con 500 ml de vino/día durante 2 semanas.

En su conjunto, numerosos datos de la bibliografía son coherentes al demostrar el efecto protector antioxidante de los flavonoides, no sólo sobre las LDL, sino también sobre los propios antioxidantes de la alimentación como el tocoferol, primeras «víctimas» de la peroxidación. La duda subsiste sobre la importancia de este efecto *in vivo*. Así, algunos flavonoides típicos del vino (resveratrol, epicatequina o quercetina) que protegen eficazmente las LDL de la oxidación *in vitro* son indetectables cuando se administran por vía oral al hombre<sup>146,147</sup>. Estos resultados deben interpretarse con precaución al compararlos con las condiciones fisiológicas de absorción del vino en el que los flavonoides están en solución hidroalcohólica compleja<sup>142,148</sup>.

Por otra parte, hay que recordar que el vino no es la única ni la principal fuente de flavonoides de la alimentación. La fruta, las legumbres y el té en una dieta occidental estándar aportan más de 25 mg de flavonoides/día. El vino tinto a dosis moderadas (< de 250 ml/día) puede contribuir con 2,5 a 5 mg suplementarios. Aunque algunos autores han calculado que la alimentación occidental aporta hasta 1 g de flavonoides al día, una gran parte es destruida o no absorbida en el intestino. Aunque un estudio dosis/efecto sea irrealizable con el vino a causa de su interferencia con el alcohol, el interesante estudio de Zutphen<sup>149</sup> en personas de edad no consumidoras de alcohol ha demostrado que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular son inversamente proporcionales al contenido en flavonoides de su dieta.

### ¿EL EFECTO SALUDABLE DEL ALCOHOL ES SÓLO EFECTO DEL ALCOHOL?

La incidencia de la cardiopatía isquémica en los países mediterráneos es relativamente baja, tanto en función de la concentración de colesterol media de la sangre como de la ingestión de grasas. Esta aparente compatibilidad entre una dieta rica en grasa y la baja incidencia de aterosclerosis coronaria ha sido bautizada como la «paradoja francesa»<sup>127</sup>, pero se ha reconocido desde hace años, y el caso es que se manifiesta en todos los países de la cuenca mediterránea. A esta situación, que bien pudiéramos denominar de privilegio, seguramente contribuyen múltiples factores.

Los factores genéticos parecerían poco probables pero no deben descartarse a priori porque existen indudables diferencias genéticas entre las distintas poblaciones, algunas de las cuales inciden en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Por ejemplo, la frecuencia alélica de la lipoproteína E-4 en la población española<sup>150</sup> y en la italiana<sup>151</sup> es menor que en los países nórdicos; esto tiene importancia por cuanto la posesión de esta isomorfa de apo-E se asocia con una menor esperanza de vida, como han demostrado los estudios que analizan la frecuencia de los distintos alelos de apo-E en octogenarios<sup>152</sup>; si esta menor supervivencia se debe a una mayor incidencia de la enfermedad de Alzheimer<sup>153</sup> o a la alteración del metabolismo de las lipoproteínas que produce la apo E-4<sup>154</sup>, está por determinar, pero en cualquier caso, el que haya menos individuos con esa apolipoproteína en nuestra población que en otras supone ya una situación de ventaja.

Aparte del sustrato genético, son los factores ambientales –hábitos de vida y dietéticos– los que con mayor importancia parecen determinar esta situación favorable de las poblaciones mediterráneas. El epidemiólogo Ancel Keys fue quien descubrió los placeres y los principios saludables de la dieta mediterránea en los años 50, cuando realizó el famoso estudio «Seven Countries»<sup>155</sup>. Keys investigó la relación entre dieta y salud en 13.000 individuos de Grecia, Italia, Finlandia, Japón, Holanda, EE.UU. y Yugoslavia. Las tasas más altas de enfermedad coronaria se hallaron en Finlandia, donde la dieta tenía un 40% de calorías grasas. Las menores estaban en Creta, donde la dieta también tenía un 40% de calorías grasas. La diferencia estribaba en el tipo de grasas. Los finlandeses comen carne y derivados lácteos, mientras que los cretenses se deleitan con aceite de oliva y vino. En Grecia cocinan verduras con aceite, vierten éste sobre un trozo de pan tostado y lo acompañan con un buen vino, eso sí, siempre tomado con moderación. Está bien reconocida la bondad, de cara a la protección hacia la enfermedad cardiovascular, del elevado consumo de pescado y, especialmente, de vegetales que se practica en estos países, destacando entre estos últimos las frutas, hortalizas y el aceite de oliva, alimentos ricos en fibras y vitaminas antioxidantes, así como con un bajo contenido en ácidos grasos saturados. Junto a estos productos vegetales, debe considerarse también la ingestión regular de vino, debido a que, por un lado, su consumo es notable, contribuyendo de una forma significativa a nuestra alimentación y, por otro lado, a que el vino contiene no sólo una moderada concentración de alcohol sino también antioxidantes naturales de acción múltiple.

### CONSUMO DE ALCOHOL: VALORACIÓN DE RIESGOS Y BENEFICIOS

La creciente evidencia de que el consumo de alcohol reduce el riesgo coronario ha llevado a la recon-

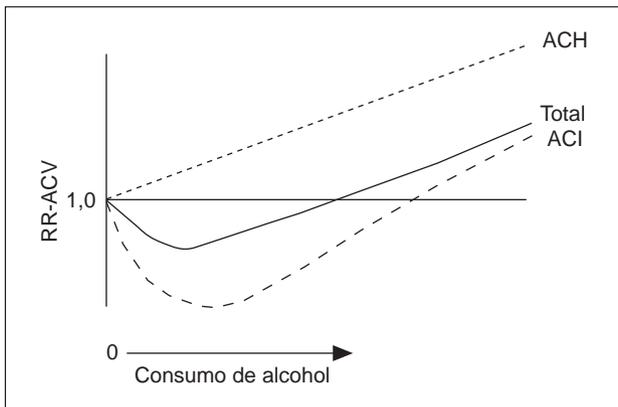


Fig. 4. Relación entre el consumo de cantidades crecientes de alcohol (en ordenadas) y la incidencia de accidentes cerebrovasculares (gráfica construida a partir de los datos de varios estudios epidemiológicos<sup>3,4,7</sup>). En abscisas se representa el riesgo relativo de sufrir un accidente cerebrovascular (RR-ACV); en ordenadas se representa el consumo de alcohol (en cantidades crecientes desde 0, sin especificar cifras). El consumo de alcohol de forma moderada disminuye la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular (línea continua) por la disminución de los accidentes cerebrales isquémicos (línea discontinua), mientras que los accidentes cerebrales hemorrágicos (línea de puntos) aumentan incluso con consumos ligeros de alcohol; ACI: accidente cerebral isquémico; ACH: accidente cerebral hemorrágico; RR-ACV: riesgo relativo accidentes cerebrovasculares (RR = 1,0 = riesgo de la población general).

sideración de los «límites seguros» de la bebida recomendados. The Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists, and General Practitioners se ha reafirmado en los «límites prácticos» del consumo de alcohol de 21 unidades a la semana para los varones y 14 unidades para las mujeres, definiendo una unidad como 8 g de etanol<sup>156</sup>. Sin embargo, la relación entre alcohol y mortalidad es muy compleja, y aunque esto se conoce, creemos que estas guías son demasiado simplistas.

La relación epidemiológica entre el consumo ligero a moderado de alcohol (definido como hasta aproximadamente 3-4 unidades estándar por día) y la mortalidad por todas las causas reflejan la competencia entre riesgos y beneficios de la bebida<sup>157</sup>. Los riesgos de beber mucho —es decir por encima de aproximadamente 3-4 unidades estándar por día— sobrepasan los beneficios y no se ponen en cuestión. La ingestión alcohólica ligera-moderada reduce el riesgo relativo de mortalidad por enfermedad coronaria hasta en un 50%<sup>1,2</sup>, y beber ligeramente probablemente también reduce el riesgo de muerte por accidente isquémico cerebral<sup>3-4,7</sup> (fig. 4). Al contrario, la ingesta de alcohol de forma ligera-moderada aumenta la mortalidad por cirrosis hepática, accidentes, accidente cerebral hemorrágico, y probablemente por cáncer de mama e intestino grueso<sup>2-4,158,159</sup>.

La relación entre baja ingesta alcohólica y la mortalidad por todas las causas variará dependiendo del riesgo individual de la persona (es decir, absoluto) de

estas diversas causas de mortalidad. Los grupos que más probablemente se beneficiarán de beber pequeñas cantidades de alcohol son las personas mayores con alto riesgo absoluto de enfermedad coronaria y de accidente cerebral isquémico y con bajo riesgo absoluto de accidente, cirrosis y otras enfermedades relacionadas con el alcohol, y viceversa. Un razonamiento similar ha influido en la evolución de las guías más recientes sobre el manejo de la hipertensión arterial y dislipemia, que ahora hacen un mayor hincapié en las personas de edad avanzada y en aquellos con factores de riesgo cardiovascular múltiples, que tienen en común un elevado riesgo absoluto de eventos si no son tratados.

En los varones y mujeres por debajo de los 40 años, el consumo de alcohol se asocia con un aumento en la mortalidad por todas las causas aun a bajos consumos<sup>2,5,160</sup>. Como grupo, la gente joven tiene un riesgo absoluto muy bajo de enfermedad coronaria y un riesgo absoluto muy alto de accidente. En un seguimiento de 15 años de un grupo de varones reclutas suecos de 18-19 años, el riesgo de enfermedad cardiovascular era más bajo en los bebedores que en los no bebedores, pero esto sólo correspondía al 4% de las muertes; la muerte violenta (fundamentalmente por suicidio y accidente de tráfico) estaba asociada con el alcohol, aun en aquellos bebedores de menos de 12 unidades por semana, y correspondió al 75% de todas las muertes<sup>160</sup>. Aunque el riesgo absoluto de muerte violenta es considerablemente inferior entre las mujeres que entre los varones, también lo es la enfermedad coronaria, y la mortalidad por todas las causas es superior en las mujeres jóvenes que beben menos de 1-2 unidades por día que en las abstemias<sup>2,5</sup>.

Los beneficios relacionados con la mortalidad de la bebida ligera-moderada comienzan a sobrepasar los riesgos entre los varones en la cuarentena<sup>3,5</sup> y en las mujeres en los cincuenta<sup>2</sup>, aunque entre las mujeres de 50 a 70 años, la mortalidad por todas las causas parece reducirse sólo en las que tienen al menos un factor de riesgo coronario mayor<sup>2</sup>. Como era de esperar, los beneficios relativos a la mortalidad de beber de forma ligera-moderada continúan aventajando a los riesgos en aquellos por encima de los 60 años<sup>1,5</sup>. Un reciente estudio de seguimiento de médicos varones ingleses confirma que existe un beneficio neto en la mortalidad entre los bebedores ligeros-moderados en los 70 y 80 años<sup>1</sup>.

Sólo existen datos limitados sobre la relación entre el alcohol y la mortalidad por todas las causas en poblaciones en las que el riesgo subyacente de enfermedad coronaria es bajo, aunque se han documentado los beneficios en cuanto al riesgo coronario<sup>6</sup>. Sin embargo, poblaciones con mortalidad baja por enfermedad coronaria a menudo tienen altas tasas de mortalidad por accidente cerebral hemorrágico, que está fuertemente asociado con el consumo de alcohol<sup>7</sup>. En estos

**TABLA 3**  
**Casos en los que debe evitarse el consumo de alcohol**

- Los jóvenes que no han cumplido 18 años, ya que en los menores de esta edad el impacto endocrino y neuronal del alcohol es grave e impredecible
- Las mujeres gestantes, ya que el riesgo de malformaciones congénitas, sobre todo antes de los 4 primeros meses de embarazo, afecta a los descendientes de mujeres alcohólicas y no alcohólicas, aunque sólo ingieran una pequeña cantidad
- Los enfermos con alteraciones hepáticas, lesiones cerebrales, trastornos metabólicos de tipo gota, déficit de nutrición, tuberculosis pulmonar, úlcera gastroduodenal y, en general, las patologías con cierto grado de intensidad
- Los enfermos psiquiátricos funcionales y orgánicos, sobre todo los epilépticos, en quienes una ingestión alcohólica simple puede ocasionar graves consecuencias
- Quienes no lo toleran bien y presentan alguno de los siguientes síntomas: cefaleas, migrañas, náuseas, vómitos, palpitaciones, irritabilidad, excitación y, sobre todo, estados crepusculares con conductas extremadamente violentas
- Los bebedores que corren el riesgo de volverse alcohólicos o que ya se están alcoholizando (uso frecuente del alcohol para embriagarse o para desinhibirse o sentirse más seguro; ingestión de alcohol mantenida a lo largo del día, asociación de hábitos de beber con la aparición de alteraciones psíquicas previas o posteriores)

países, los límites «seguros» necesitarían ser considerablemente más bajos que en la mayoría de los países occidentales.

Por tanto, la propuesta de 21 unidades a la semana para los varones y de 14 unidades a la semana para las mujeres es adecuada sólo para las personas de mediana edad y mayores en los países occidentales. Aun para estos grupos sería prudente hablar de consumo diario de alcohol para evitar el consumo agudo importante<sup>161</sup>. La falta de ninguna evidencia de un límite seguro para el consumo de alcohol para la gente por debajo de los 40 años debería destacarse. Hay que recordar que existen grupos de personas en los que el consumo de alcohol debe evitarse (tabla 3). El actual concepto erróneo de un beneficio global para la salud de beber ha surgido de una interpretación simplista de las evidencias epidemiológicas y necesita ser aclarado.

## CONCLUSIONES

Está demostrado que el consumo de cantidades moderadas de alcohol reduce la mortalidad cardiovascular y que este efecto beneficioso sobrepasa los riesgos del consumo de alcohol en las poblaciones con mayor riesgo aterosclerótico: personas de edad avanzada, con otros factores de riesgo asociados y con eventos coronarios previos. Sin embargo, no está demostrado el beneficio del consumo de alcohol, ni siquiera en cantidades moderadas, sobre la población general, ya que aumenta la mortalidad por otras causas sobrepasando

los beneficios cardiovasculares, por lo que no se puede recomendar el consumo de alcohol como medida preventiva general. Por tanto, el consejo de continuar, iniciar, modificar o abandonar el hábito de consumir bebidas alcohólicas debe hacerse exclusivamente de forma individual, valorando los riesgos y beneficios posibles en cada paciente.

Aunque es difícil no dejarse influir por la atractiva idea de reducir el riesgo aterosclerótico ingiriendo moderadas cantidades de una bebida alcohólica, sobre todo si esto resulta de nuestro agrado, no podemos olvidar que dejar de fumar es más beneficioso pero al mismo tiempo más difícil; cambiar un hábito de vida sedentario y comenzar a hacer ejercicio no es algo que se logre con una simple indicación y es difícil conseguir que un paciente entienda los beneficios de seguir una dieta estricta, de disminuir el consumo de sal o de perder peso. Por tanto, las indicaciones referentes al consumo de alcohol deben ir siempre acompañadas por las recomendaciones pertinentes sobre el resto de los factores de riesgo aterosclerótico.

Si bien el debate sobre la superioridad relativa de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, y más aún, sobre diferentes tipos de vino como protectores del riesgo vascular es una realidad, no existen actualmente evidencias de que exista un efecto protector de otros componentes de la bebida aparte del etanol, por lo que no parece apropiado realizar recomendaciones sobre una bebida particular, excepto por hábitos socioculturales. Los beneficios añadidos por algunos componentes con alto poder antioxidante sobre las lipoproteínas de algunos tipos de vino no dejan de ser por el momento una hipótesis atractiva. Son necesarios estudios sobre la identificación de flavonoides con alto poder antioxidante y absorbibles, que eventualmente vengán a enriquecer el arsenal terapéutico de sustancias que previenen el riesgo aterogénico. Mientras tanto, la promoción de un consumo más elevado de alimentos naturales, ricos en flavonoides y otras sustancias saludables (frutas, legumbres, cereales o semillas) en la población podría frenar la tendencia actual de los países del sur de Europa al abandono de la dieta mediterránea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-918.
2. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.245-1.250.
3. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1: 342-348.
4. Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiological evidence. *Stroke* 1989; 20: 1.611-1.626.

5. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992; 117: 646-654.
6. Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG, Kagan A, Gordon T, Palesch Y. Alcohol and mortality: the Honolulu Heart Study. *Am J Med* 1980; 68: 164-169.
7. Usehima H, Ohsaka T, Asakura S. Regional differences in stroke mortality and alcohol consumption in Japan. *Stroke* 1986; 17: 19-24.
8. Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease. A review. *Medicine* 1986; 65: 242-267.
9. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev* 1993; 5: 328-335.
10. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1.017-1.020.
11. LaPorte RE, Cresanta JL, Kuller LH. The relationship of alcohol consumption to atherosclerotic heart disease [revisión]. *Prev Med* 1980; 9: 22-40.
12. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer 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.
13. Pohorecky LA. Interaction of alcohol and stress at the cardiovascular level. *Alcohol* 1990; 7: 537.
14. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDerburgh M et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.829-1.834.
15. Steinberg D. Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 967-976.
16. Schmidt W, Popham RE. Alcohol consumption and ischemic heart disease: some evidence from population studies. *Br J Addict* 1981; 76: 407-417.
17. Nanji AA. Alcohol and ischemic heart disease: wine, beer or both? *Int J Cardiol* 1985; 8: 487-489.
18. Nanji AA, French SW. Alcoholic beverages and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1986; 60: 197-198.
19. Hegsted DM, Ausman LM. Diet, alcohol and coronary heart disease in men. *J Nutr* 1988; 118: 1.184-1.189.
20. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland-a paradox. *Circulation* 1993; 88: 2.771-2.779.
21. Hennekens CH, Willett W, Rosner B, Cole DS, Mayrent SL. Effects of beer, wine, and liquor in coronary deaths. *JAMA* 1979; 242: 1.973-1.974.
22. Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am J Public Health* 1981; 71: 82-85.
23. Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Shapiro S. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 548-554.
24. Yano K, Rhoads A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med* 1977; 297: 405-409.
25. Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation* 1981; 64 (Supl 3): 27-31.
26. Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, Racic Z, Dawber T, Gordon T et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: the Yugoslavia cardiovascular disease study. *Lancet* 1980; 1: 613-616.
27. Salonen JT, Puska P, Nissinen A. Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death-a longitudinal study in eastern Finland. *J Chron Dis* 1983; 36: 533-543.
28. Kittner SJ, Garcia PM, Costas RJ, Cruz VM, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 538-550.
29. Friedman LA, Kimbali AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 481-489.
30. Stampfer MJ, Colditz GA, 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: 267-273.
31. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464-468.
32. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 74-81.
33. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1.237-1.242.
34. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Relation of alcohol beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1986; 58: 710-714.
35. Gronback M, Deis A, Sorensen TA, Becker U, Schohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br Med J* 1995; 310: 1.165-1.169.
36. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among british doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997; 18: 23-25.
37. Rayo I, Marín Huerta E. Intervenciones farmacológicas sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 341-358.
38. Marín Huerta E, Rayo I. Farmacología cardiovascular en los 90: ¿dónde estamos? *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 390-402.
39. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H. Role of alcohol in recurrences of atrial fibrillation in persons less than 65 years of age. *Am J Cardiol* 1990; 66: 954-958.
40. Panos RJ, Sutton FJ, Young-Hyman P, Peters R. Sudden death associated with alcohol consumption. *Pace* 1988; 11: 423-424.
41. Moushmouth B, Abi-Mansour P. Alcohol and the heart. The long term effects of alcohol on the cardiovascular system. *Arch Intern Med* 1991; 151: 36-42.
42. Vikhert A, Tsipienkova VG, Cherpachenko NM. Alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (Supl A): 3-11.
43. Lieber CS. Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med Clin North Am* 1984; 68: 3-31.
44. Hennekens CH, Rosner B, Cole DS. Daily alcohol consumption and fatal coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 1.996-2.000.
45. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol consumption before myocardial infarction: results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1974; 81: 294-301.
46. Stason WB, Neff RK, Miettinen OS, Jick H. Alcohol consumption and non-fatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 603-608.
47. Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am J Public Health* 1981; 71: 82-85.
48. Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 105: 667-673.
49. Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 653-666.
50. Cullen K, Stenhouse NS, Wearne KL. Alcohol and mortality in the Brusselton study. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 67-70.
51. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner B et al. Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am Heart J* 1985; 109: 886-889.
52. Dyer AR, Stamler J, Paul O, Lepper MH, Shekelle RB, McKean H et al. Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company study. *Prev Med* 1980; 9: 78-90.

53. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 481-489.
54. Gordon T, Doyle JT. Drinking and coronary heart disease: the Albany Study. *Am Heart J* 1985; 110: 331-334.
55. Moore RD, Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease: a review. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 242-267.
56. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelab AB. Alcohol and mortality: a ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med* 1981; 95: 139-45.
57. Pell S, D'Alonzo CA. A five-year mortality study of alcoholics. *J Occup Med* 1973; 15: 120-125.
58. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H. Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle-aged men. *Acta Med Scand* 1988; 223: 111-118.
59. Thorarinsson AA. Mortality among men alcoholics in Iceland, 1951-74. *J Stud Alcohol* 1979; 40: 704-718.
60. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Evaluation of habitual excessive alcohol consumption on myocardial infarction risk in coronary disease patients. *Am Heart J* 1984; 108: 988-995.
61. Fraser GE, Upsdell M. Alcohol and other discriminants between cases of sudden death and myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 462-476.
62. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; 1: 580.
63. Shaper AG. Alcohol and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.760-1.764.
64. Jackson R, Scragg G, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1991; 303: 211-215.
65. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol* 1990; 15: 527-532.
66. Goldberg RJ, Burchfield CM, Reed DM, Wergowske G, Chiu D. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. *Circulation* 1994; 89: 651-659.
67. Klatsky AL. Alcohol and coronary artery disease. *Alcohol Health & Research World* 1990; 14: 289-300.
68. Seigneur M, Bonnet J, Dorian B, Benchimol D, Drouillet F, Gouverneur G et al. Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J Appl Cardiol* 1990; 5: 215-222.
69. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic* 1992; 43: 1-4.
70. Klatsky AL, Armstrong MA, Kipp H. Correlates of alcoholic beverage preference: traits of persons who choose wine, liquor or beer. *Br J Addict* 1990; 85: 1.279-1.289.
71. 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.
72. Laporte RE, Cauley JA. Wine, age, and coronary heart disease [carta]. *Lancet* 1981; 1: 105.
73. Renaud S, Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1.523-1.526.
74. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox. *Lancet* 1994; 344: 1.719-1.723.
75. Barnard MJ, Lanter SPK. Wine and coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 313-314.
76. Segall JJ. Wine and coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 313.
77. Willet WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1.303-1.309.
78. Manson JE, Tosteson H, Redker PM, Satterfield S, O'Connor HP. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.406-1.416.
79. Dunbabin DW, Sandercock PA. Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 1990; 21 (Supl 4): 36-39.
80. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 328-351.
81. Ducimetiere P, Guize L, Marciniak A, Milon H, Richard J, Rufat P. Arteriographically documented coronary artery disease and alcohol consumption in French men. The CORALI study. *Eur Heart J* 1993; 14: 727-733.
82. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GR. Risk factors in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1964; 61: 888-899.
83. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
84. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1.465-1.477.
85. The Coronary Drug Project Research Group. Natural history of myocardial infarction in the Coronary Drug Project: long term prognostic importance of serum lipid levels. *Am J Cardiol* 1978; 42: 489-498.
86. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
87. Maremberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.041-1.046.
88. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 8: 488-500.
90. Mitchinson MS, Ball RV. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1982; 2: 146-147.
91. Mitchinson MJ, Ball RY, Carpenter KLH, Enright JH. Macrophages and ceroid in human atherosclerosis. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl E): 116-121.
92. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, Khoo J, Witztum J. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
93. Kovanen PT. Atheroma formation: defective control in the intimal round trip of cholesterol. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl E): 238-246.
94. Slotte JP. HDL receptors and cholesterol efflux from parenchymal cells. *Eur Heart J* 1990; 11 (Supl E): 212-217.
95. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
96. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78: 1.157-1.166.
97. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemsdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
98. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82 (Supl 2): 38-46.
99. Ip J, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman M, Chesebro J. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1.667-1.687.
100. Rayo I, Marín Huerta E. La fibrinólisis, los anticoagulantes y los antiagregantes en la historia natural del infarto a medio y largo plazo. *Rev Lat Cardiol* 1997; 18: 2-6.
101. Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 910-915.
102. Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality

- lity from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol: the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 881-887.
103. Glueck CJ, Hogg E, Allen C, Gartside PS. Effects of alcohol ingestion on lipids and lipoproteins in normal men: isocaloric metabolic studies. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2.287-2.293.
  104. Hagiage M, Marti C, Rigaud D, Senault C, Fumeron F, Apfelbaum M et al. Effect of a moderate alcohol intake on the lipoproteins of normotriglyceridemic obese subjects compared with normoponderal controls. *Metabol Clin Exper* 1992; 44: 856-861.
  105. Hulley SB, Gordon S. Alcohol and high density lipoprotein cholesterol. Causal inference from diverse study designs. *Circulation* 1981; 64: 57-63.
  106. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; 2: 819-822.
  107. Stampfer MJ, Sacks FMM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-381.
  108. Barr DP, Russ EM, Efer HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In *Atherosclerosis and related conditions*. *Am J Med* 1951; 11: 480-493.
  109. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1: 16-19.
  110. Gordon T, Caselli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
  111. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
  112. Reed DM, Strong JP, Resch J, Hayashi T. Serum lipids and lipoproteins as predictors of atherosclerosis. An autopsy study. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 560-564.
  113. Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis. *Circulation* 1992; 86 (Supl 3): 86-94.
  114. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, Bangdiwala S, Heiss G, Wallace RE et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinics follow-up study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 629-637.
  115. Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 881-887.
  116. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation* 1966; 34: 679-697.
  117. Ballantyne FC, Clark RS, Simpson HS, Ballantyne D. High density and low density lipoprotein subfractions in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metabolism* 1982; 31: 433-437.
  118. Diehl AK, Fuller JH, Mattock MB, Salter AM, El-Gohari R, Keen H. The relationship of high density lipoprotein subfractions to alcohol consumption, other lifestyle factors, and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1988; 69: 145-153.
  119. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 22-29.
  120. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-381.
  121. 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: 1.012-1.017.
  122. 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: 929-933.
  123. Kluff C, Veenstra J, Schaafsma G, Pikaar NA. Regular moderate wine consumption for five weeks increases plasma activity of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in healthy young volunteers. *Fibrinolysis* 1990; 4 (Supl 2): 69-70.
  124. Stampfer MJ, Rimm EB, Walsh DC. Commentary: alcohol, the heart, and public policy. *Am J Public Health* 1993; 83: 801-804.
  125. Criqui MH, Cowan LD, Heiss G, Haskell WL, Laskarzewski PM, Chambless LE. Frequency and clustering of non-lipid coronary risk factors in dysliproteinemia. *Circulation* 1986; 73 (Supl 1): 40-50.
  126. Laug WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983; 250: 272-274.
  127. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-457.
  128. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Viticult* 1992; 43: 49-52.
  129. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 1994; 344: 193-194.
  130. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993; 341: 1.103-1.104.
  131. Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993; 265 (Supl H): 774-778.
  132. Hoffman RM, Garewal HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 241-244.
  133. Morris DL, Krichevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. *JAMA* 1994; 272: 1.439-1.502.
  134. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 1994; 89: 1.329.
  135. Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease [editorial]. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.487.
  136. Serafini M, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A. Red wine, tea and antioxidants. *Lancet* 1994; 344: 626-628.
  137. Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Sym J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem* 1995; 41: 32-35.
  138. Lasunción MA, Ortega H, Carrero P, Martínez-Botas J, Álvarez JJ, Gómez-Coronado D. Flavonoides del vino y oxidación de las lipoproteínas plasmáticas. En: Medina FX, editor. *La alimentación mediterránea. Historia, cultura, nutrición*. Barcelona: Icaria-Antrazyt, 1996; 295-308.
  139. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien J, Jarnell JWC. Ischaemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly collaborative heart disease study. *Circulation* 1991; 83: 38-44.
  140. Douste-Blazy P, Riudavets JB, Atveiller D. Facteurs de risque cardiovasculaire dans la population de deux régions couvertes par les registres MONICA-France: Strasbourg et Toulouse. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1968; 6: 342-349.
  141. De Whaley CV, Rankin SM, Houlst JRS, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1.743-1.749.
  142. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 549-554.
  143. Hurtado I, Caldú P, Gonzalo A, Ramón JM, Mínguez S, Fiol C. El contacto del mosto con la piel de la uva durante el proceso de producción del vino blanco incrementa su capacidad antioxidante. *Clin Invest Arterioscler* 1997; 9: 1-8.
  144. Caldú P, Hurtado I, Gonzalo A, Ramón JM, Mínguez S, Fiol C.

- White wine reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation [carta]. *Am J Clin Nutr* 1996; 3: 403.
145. Kühnau J. The flavonoids: a class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976; 24: 117-120.
  146. Gugler R, Leschik M, Dengler HJ. Deposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 9: 229-234.
  147. Hacket AM, Griffiths LA, Broillet A, Wermeille M. The metabolism and excretion of (+)-cyanidol-3 in man following oral administration. *Xenobiotica* 1983; 13: 279-283.
  148. Fuhrman B, Aviram M. Reply to Caldú's [carta]. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 403.
  149. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease mortality. The Zutphen elderly study. *Lancet* 1993; 342: 1.007-1.011.
  150. Lasunción MA, Olmos JM, Entrala A, Herrera E. Fenotipos de apo E y niveles de lipoproteínas en la población laboral del Hospital Ramón y Cajal. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990; 2 (Supl 1): 7.
  151. James RW, Boemi M, Giansanti R, Fumelli P, Pometta D. Underexpression of apolipoprotein E4 isoform in an Italian population. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1993; 13: 1.456-1.459.
  152. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
  153. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schemmel DE, Gaskell PC, Small GW et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-923.
  154. Gregg RE, Brewer HB Jr. The role of apolipoprotein E and lipoprotein receptors in modulating the in vivo metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans. *Clin Chem* 1988; 34: B28-B32.
  155. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 4 (Supl 1): 211.
  156. Jackson R, Beaglehole R. Alcohol consumption guidelines: relative safety vs absolute risks and benefits. *Lancet* 1995; 346: 716.
  157. Friedman GD, Klatsky AL. Is alcohol good for your health? *N Engl J Med* 1993; 329: 1.882-1.883.
  158. Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer, a cohort study. *Prev Med* 1988; 17: 686-689.
  159. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 225-236.
  160. Andreasson S, Allebeck P, Romelsjö A. Alcohol and mortality among young men: longitudinal study of Swedish conscripts. *BMJ* 1988; 296: 1.021-1.025.
  161. Gaziano JM, Hennekens C. Royal Colleges' advice on alcohol consumption: maintaining existing limits seems justified on current evidence. *BMJ* 1995; 311: 3-4.