

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/340006215>

Cardiovascular disease and alcohol consumption: Current evidence

Article · March 2020

CITATIONS

0

READS

62

8 authors, including:



Cristobal Ignacio Espinoza Diaz

Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social

119 PUBLICATIONS 19 CITATIONS

SEE PROFILE



Adrian Carbo

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE)

6 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



EPIDEMIOLOGIA DE LA POBLACIÓN RURAL DE LA PROVINCIA DE LOS RÍOS [View project](#)



Enfermedades Endocrino-Metabolicas en Ecuador [View project](#)

Enfermedad cardiovascular

y consumo de alcohol: evidencia actual

Cardiovascular disease and alcohol consumption: Current evidence

Cristóbal Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Álvaro Villarruel Andrade, MD^{1,3} <https://orcid.org/0000-0003-4487-0246>, Iván Gálvez Intriago, MD^{1,4,5} <https://orcid.org/0000-0002-6281-5278>, Vanessa Navarro Armas, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-3304-9471>, Klever Cando Guanoluisa, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0003-1725-9361>, Raquel Espinoza Ludeña, MD⁸ <https://orcid.org/0000-0002-5945-2904>, María Vélez García, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-6411-9823>, Adrián Carbo Tapia, MD^{1,9} <https://orcid.org/0000-0003-1913-1185>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

²Maestrante en Epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. República del Ecuador.

⁴Maestrante en prevención de Riesgos Laborales. Universidad de la Rioja. España.

⁵Médico General. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. República del Ecuador

⁶Médico General. Universidad Tecnológica Equinoccial. República del Ecuador.

⁷Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. República del Ecuador.

⁸Médico General. Universidad Técnica de Machala. República del Ecuador.

⁹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626
Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

El consumo de alcohol es un aspecto ubicuo en todas las sociedades humanas, íntimamente imbricado en numerosas culturas. Esta trascendencia a menudo oscurece su verdadero impacto en la salud, en pequeña y gran escala. El alcohol ejerce efectos deletéreos en numerosos sistemas orgánicos, siendo una noxa bien conocida para el funcionamiento mental-cerebral, gastrointestinal, endocrino-metabólico, inmunológico, reproductivo y cardiovascular, entre varios otros. En particular, el efecto del alcohol en el espectro de salud-enfermedad cardiovascular ha sido de especial interés científico y general. Clásicamente, se ha asociado una curva con forma de J a la correlación entre el consumo de alcohol y la mortalidad cardiovascular. Esto refleja la asociación con niveles menores de mortalidad a dosis bajas y moderadas, y la tendencia del riesgo cardiovascular (RCV) a incrementar progresivamente con formas más severas de consumo de alcohol. No obstante, en años recientes, evidencia emergente ha colocado en duda la robustez y ubicuidad de este tipo de vínculo entre el alcohol y el RCV. Considerando el carácter siempre presente del alcohol en todas las demografías es comprensible el grado sin precedentes de interés y controversia que ha despertado la relación entre el consumo de alcohol y el RCV; especialmente ante los reportes describiendo algún tipo de beneficio para la ingesta moderada de alcohol. Sin embargo, a la luz de evidencia más reciente, este precepto se torna mucho menos consolidado. En esta revisión se resumen y discuten los hallazgos noveles circundantes a la relación del consumo de alcohol con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: alcohol, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, epidemiología.

Abstract

Alcohol consumption is ubiquitous in all human societies, intimately imbricated in numerous cultures. This transcendence often obscures its true impact on health at a small and large scale. Alcohol exerts deleterious effects in various organ systems, being a well-known harm for the functioning of the mind-brain, as well as the gastrointestinal, endocrine-metabolic, immunologic, reproductive, and cardiovascular systems, among others. In particular, the effect of alcohol on the cardiovascular health-disease spectrum has been of special scientific and general interest. Classically, a J-shaped curve has been associated with the correlation between alcohol intake and cardiovascular mortality. This reflects an association of lower mortality with low and moderate doses, and the tendency of cardiovascular risk (CVR) to increase progressively with heavier forms of consumption. Nevertheless, in recent years, emergent evidence has placed doubt on the robustness and ubiquity of this type of link between alcohol and CVR. Considering the ever-present characteristic of alcohol in all demographics, it is understandable that this relationship would raise unprecedented degrees of scientific and general controversy and interest; especially surrounding reports describing some benefit for moderate alcohol intake. However, in light of more recent evidence, this precept becomes much less consolidated. This review summarizes and discusses novel findings regarding the relationship between alcohol and the development of cardiovascular disease.

Keywords: alcohol, cardiovascular risk, cardiovascular disease, epidemiology.

El consumo de alcohol es un aspecto ubicuo en todas las sociedades humanas, íntimamente imbricado en numerosas culturas. El alcohol juega un papel importante en numerosas prácticas de socialización, con una influencia relevante en la vida cotidiana. Esta trascendencia a menudo oscurece su impacto verdadero en la salud, en pequeña y gran escala¹. Cada año se atribuye aproximadamente un total de 3 millones de muertes a nivel mundial al consumo de alcohol. Asimismo, se estima que, en la actualidad, el uso dañino del alcohol es responsable del 5,1% de la carga global de enfermedad; además de ser el primer factor de riesgo para mortalidad prematura y discapacidad en las personas con edades entre 15 y 49 años, correspondiendo a 10% de todas las muertes en este grupo, una proporción importante de la mortalidad total².

El alcohol ejerce efectos deletéreos en numerosos sistemas orgánicos, siendo una noxa bien conocida para el funcionamiento mental-cerebral, gastrointestinal, endocrino-metabólico, inmunológico, reproductivo y cardiovascular, entre varios otros³. En particular, el efecto del alcohol en el espectro de salud-enfermedad cardiovascular ha sido de particular interés científico y general. Clásicamente, se ha asociado una curva con forma de J a la correlación entre el consumo de alcohol y la mortalidad cardiovascular. Esto refleja la asociación con niveles menores de mortalidad a dosis bajas y moderadas, y la tendencia del riesgo cardiovascular (RCV) a incrementar progresivamente con formas más severas de consumo de alcohol⁴.

Esta relación fue descubierta a partir de observaciones en la denominada “dieta Mediterránea” y la “manera Mediterránea de beber”, que involucran la ingesta diaria y regular de cantidades moderadas de alcohol, principalmente con las comidas⁵. No obstante, en años recientes, evidencia emergente ha colocado en duda la robustez y ubicuidad de este tipo de vínculo entre el alcohol y el RCV. En esta revisión se resumen y discuten los hallazgos noveles circundantes a la relación del consumo de alcohol con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Evolución histórica de la epidemiología del consumo de alcohol y el riesgo cardiovascular

Los primeros estudios de los efectos cardiovasculares del alcohol se centraron en la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) y su relación con el consumo de alcohol en tropas francesas durante la Primera Guerra Mundial. La primera descripción de la popular curva con forma de J para el consumo de alcohol y el RCV fue publicada en 1974 por Klatsky, Friedman y Siegelau en una población estadounidense⁶. Subsecuentemente, investigaciones entre el final de la década de los 1970s y el inicio del nuevo milenio reportaron hallazgos similares, conduciendo a la Organización Mundial de la Salud a concluir que la relación entre el alcohol y las ECV es compleja, con el consumo ligero a moderado ofreciendo beneficios para la morbilidad y mortalidad por ECI e ictus isquémico; y estos beneficios desapareciendo con la ingesta severa⁷. En líneas generales, las investigaciones tien-

den a encontrar menor riesgo para el consumo moderado en comparación con la abstinencia, aunque el RCV comienza a elevarse de nuevo con mayor consumo⁸.

Sin embargo, se ha señalado que la influencia de algunos factores intervinientes podría subyacer a un sesgo significativo en el manejo de los datos y la interpretación de los hallazgos; como por ejemplo, la categorización de los ex-bebedores como abstemios⁹. Por lo tanto, varios estudios apuntaron a investigar este aspecto, separando estas dos poblaciones de individuos. Los resultados tendieron a mostrar la preservación de la curva clásica, si bien con variaciones importantes de la magnitud de los efectos, y de las dosis de alcohol consideradas. Por ejemplo, en un meta-análisis de 44 estudios tipo caso-cohorte realizados en Estados Unidos entre 1980 y 2010, se calculó una reducción promedio en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica (ECI) de 25% en los hombres y de 46% en las mujeres, con niveles de consumo de 63 y 14 g de alcohol por día para cada sexo, respectivamente¹⁰. En contraste, en un meta-análisis similar con muestras japonesas, la reducción en el RCV general se estimó en 0,6% para las mujeres y 1,8% para los hombres, asociada con niveles de consumo de 46 y 69 g de alcohol por día, respectivamente¹¹. Estas diferencias resaltan la importancia de la contextualización de los hallazgos y del ajuste del análisis en relación al trasfondo étnico y genético de población, al igual que sus patrones dietarios autóctonos, y los niveles promedio de actividad física, entre otras variables cardiometabólicas¹².

Publicaciones recientes han puesto en duda la universalidad del consumo moderado de alcohol como medida preventiva contra las ECV. En estudios de aleatorización Mendeliana, el consumo de alcohol se ha asociado de manera independiente con efectos adversos sobre varios factores de RCV, como la presión arterial, la relación cintura-cadera, los niveles de glicemia en ayuno y la trigliceridemia¹³. Se ha argumentado que el aparente efecto cardioprotector previamente atribuido al alcohol se deba a las limitaciones de los estudios observacionales, incluyendo el efecto de “causación reversa”, donde los individuos en estadios tempranos de la ECV reducen drásticamente su consumo de alcohol; y la influencia de factores confusores como el estatus socioeconómicos, la dieta, medicación, hábitos psicobiológicos y otras conductas relacionadas con la salud¹⁴.

En este contexto se publica el análisis del Estudio Global de la Carga de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo del 2016, que incluyó datos 195 territorios recabados a lo largo del período 1990-2016, atendiendo a numerosas fallas metodológicas y estadísticas de investigaciones similares anteriores¹⁵. Los resultados son llamativos, donde sólo el consumo de 0 gramos de etanol por semana se asocia con reducción del RCV, de la mano con la reducción del riesgo de cáncer¹⁶. Este hallazgo ha motivado cambios inmediatos en las políticas de salud pública a nivel mundial. En el Reino Unido, las autoridades centrales de salud han recomendado formalmente que no existe ningún nivel seguro para el consumo de alcohol¹⁷; y se ha propuesto la entrada en vigencia de regulaciones económicas y políticas más estrictas para

el acceso al alcohol y su mercadeo, de manera similar a los cambios establecidos y propuestos para el control del tabaco y la obesidad. Asimismo, se presupone que estos cambios podrían devenir en beneficios añadidos atribuibles a la reducción en el consumo de alcohol, como la disminución en la incidencia de otras entidades de morbilidad y mortalidad, al igual que de la actividad delictiva y otros problemas sociales relacionados¹⁸.

Tipos de resultados cardiovasculares y tipos de bebidas alcohólicas: apreciando la envergadura del problema

Más allá de las controversias sobre el impacto neto del alcohol en el RCV, se ha observado que este efecto no es homogéneo para todas las formas de ECV, sino que varía para las distintas formas nosológicas que puede adoptar. En la prevención primaria de la ECI, el consumo moderado de alcohol sólo parece ofrecer una relación riesgo-beneficio positiva en los sujetos con edades mayores a los 50 años; posiblemente debido a la mayor frecuencia de uso severo o por atracones en los individuos más jóvenes¹⁹. El comportamiento epidemiológico del efecto cardioprotector del alcohol parece ser similar a la prevención secundaria de ECV, preservándose en los pacientes con antecedentes de infarto al miocardio²⁰. Esto sugiere que la utilidad de la recomendación del consumo moderado de alcohol podría estar limitada a las poblaciones de mayor edad, y que podría ser inadecuado aplicar esta medida a las contrapartes más jóvenes, al igual que a los individuos no bebedores²¹.

La relación del alcohol con la etiopatogenia de las cardiomiopatías es menos ambigua. La cardiomiopatía alcohólica es una complicación bien reconocida del consumo pesado de alcohol—equivalente a aproximadamente 90 g de alcohol o 7 bebidas por día— que muestra una elevada mortalidad a menos que se alcance la abstinencia completa (22). En contraste, el consumo leve a largo plazo podría reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca no relacionada con cardiomiopatías o ECI en aproximadamente 10-20%¹⁰. Por otro lado, tanto el consumo agudo como crónico de altos volúmenes de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de arritmias cardíacas, especialmente fibrilación auricular, con cada bebida por encima de un “límite seguro” de 1 bebida estándar correlacionándose con un incremento en 10% del riesgo relativo, según los hallazgos en el Estudio del Corazón de la ciudad de Copenhague²³. La ingesta de alcohol también podría asociarse con mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita, especialmente en concomitancia con trastornos hidroelectrolíticos como la hipokalemia o la hipomagnesemia, frecuentes en los bebedores²⁴.

El ictus isquémico muestra una relación con el alcohol similar a la de la ECI, con aspectos dudosos similares en cuanto a su valor preventivo a dosis bajas-moderadas; aunque el consumo pesado de alcohol se ha asociado de manera independiente con mayor incidencia de estos eventos, al igual que de ataques isquémicos transitorios²⁵. En relación al riesgo de diabetes mellitus tipo 2, se piensa que la protección conferida por el alcohol haya sido sobreestimada en el pasado, y que sólo sea relevante en las mujeres y en las poblaciones no asiáticas²⁶. Finalmente, el alcohol parece mostrar una re-

lación dosis-dependiente con la presión arterial, donde los incrementos en la ingesta se asocian con aumentos predecibles de alrededor de 1,5 mmHg en la presión arterial de forma reversible paulatinamente con la abstinencia²⁷. Es interesante que algunos tipos de bebidas alcohólicas parecen tener mayor impacto en este sentido, con el vino mostrando un vínculo más robusto²⁸.

Aunque todas las bebidas alcohólicas comparten el etanol en su composición en común, cada una de las categorías—cerveza, bebidas espirituosas y vino—muestra propiedades diferenciales en relación a su constitución y su impacto sobre el RCV. En este sentido, el vino parece ser especialmente importante⁶. Los beneficios del alcohol podrían estar particularmente circunscritos al vino, mayormente el vino tinto, y segundo lugar, a la cerveza²⁹. Estas diferencias se han atribuido al alto contenido de polifenoles en estas bebidas y su actividad antioxidante, que implicaría beneficios en la progresión y desarrollo de la fisiopatología de las ECV³⁰. No obstante, esto ha sido cuestionado, y en este escenario podrían intervenir otras características distintivas de los bebedores de vino, especialmente en relación a la dieta y otras conductas relacionadas con la salud³¹. Por lo tanto, el estudio de los efectos de los distintos tipos de bebidas alcohólicas sobre cada una de las variables y resultados cardiovasculares merece mayor atención a futuro.

Conclusiones

El estudio del RCV es un campo de investigación de muy pronunciada relevancia clínica, constituyendo la evaluación de la predisposición a la enfermedad cardiovascular constituyendo un componente invariable de la práctica clínica diaria. Considerando el carácter siempre presente del alcohol en todas las demografías, es comprensible el grado sin precedentes de interés y controversia que ha despertado la relación entre el consumo de alcohol y el RCV; especialmente ante los reportes describiendo algún tipo de beneficio para la ingesta moderada de alcohol. Sin embargo, a la luz de evidencia más reciente, este precepto se torna mucho menos consolidado³².

En este contexto, luce prudente que los clínicos asuman posturas más cautelosas en lo concerniente a las recomendaciones prácticas referentes al consumo de alcohol y la reducción del RCV. Esta podría ser la disposición más segura en la medida en que se esclarecen las incógnitas circundantes a este tema. En el entretanto, otras aristas de las modificaciones del estilo de vida, como el incremento seguro en los niveles de actividad física y la implementación de regímenes dietéticos más saludables, continúan siendo pilares esenciales en el abordaje integral del paciente con alto RCV.

Referencias

1. Moss HB. The impact of alcohol on society: a brief overview. *Soc Work Public Health*. 2013;28(3-4):175-7.
2. World Health Organization. Alcohol [Internet]. 2019 [citado 9 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/alcohol>
3. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB. Key Findings on Alcohol Consumption and a Variety of Health Outcomes From the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. septiembre de 2016;106(9):1586-91.
4. Plunk AD, Syed-Mohammed H, Cavazos-Rehg P, Bierut LJ, Grucza RA. Alcohol Consumption, Heavy Drinking, and Mortality: Rethinking the J-Shaped Curve. *Alcohol Clin Exp Res*. febrero de 2014;38(2):471-8.
5. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Faliva MA, Gerbi V, La Vecchia C, et al. Mediterranean Way of Drinking and Longevity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 11 de marzo de 2016;56(4):635-40.
6. Stockley CS. The relationships between alcohol, wine and cardiovascular diseases –A review. *Nutr Aging*. 15 de febrero de 2016;3(2-4):55-88.
7. World Health Organization. Global status report on alcohol and health, 2014 [Internet]. Geneva, Switzerland; 2014 [citado 9 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10931311>
8. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Cardiovascular and overall mortality risk in relation to alcohol consumption in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 4 de mayo de 2010;121(17):1951-9.
9. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate Alcohol Use and Reduced Mortality Risk: Systematic Error in Prospective Studies and New Hypotheses. *Ann Epidemiol*. mayo de 2007;17(5):S16-23.
10. Padilla H, Michael Gaziano J, Djoussé L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis. *Phys Sportsmed*. octubre de 2010;38(3):84-9.
11. Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, et al. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *J Epidemiol Community Health*. mayo de 2012;66(5):448-56.
12. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *The Lancet*. mayo de 2019;393(10183):1831-42.
13. Cho Y, Shin S-Y, Won S, Relton CL, Davey Smith G, Shin M-J. Alcohol intake and cardiovascular risk factors: A Mendelian randomisation study. *Sci Rep*. diciembre de 2015;5(1):18422.
14. Richmond RC, Al-Amin A, Smith GD, Relton CL. Approaches for drawing causal inferences from epidemiological birth cohorts: a review. *Early Hum Dev*. noviembre de 2014;90(11):769-80.
15. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *The Lancet*. septiembre de 2018;392(10152):987-8.
16. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. septiembre de 2018;392(10152):1015-35.
17. UK Department of Health. UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines. [Internet]. 2016 [citado 9 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/545937/UK_CMOs_report.pdf
18. Burton R, Henn C, Lavoie D, O'Connor R, Perkins C, Sweeney K, et al. A rapid evidence review of the effectiveness and cost-effectiveness of alcohol control policies: an English perspective. *Lancet Lond Engl*. 15 de 2017;389(10078):1558-80.
19. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, Heitmann BL, Grønbaek M, O'Reilly E, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*. 13 de abril de 2010;121(14):1589-97.
20. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology*. enero de 2007;58(6):689-97.
21. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison...or the Remedy. *Mayo Clin Proc*. marzo de 2014;89(3):382-93.
22. Sidorenkov O, Nilssen O, Nieboer E, Kleshchinov N, Grijbovski AM. Premature cardiovascular mortality and alcohol consumption before death in Arkhangelsk, Russia: an analysis of a consecutive series of forensic autopsies. *Int J Epidemiol*. diciembre de 2011;40(6):1519-29.
23. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 20 de septiembre de 2005;112(12):1736-42.
24. Kaya B, Paydas S, Aikimbaev K, Altun E, Balal M, Deniz A, et al. Prevalence of cardiac arrhythmia and risk factors in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. junio de 2018;29(3):567-77.
25. Heron N. Optimising secondary prevention in the acute period following a TIA of ischaemic origin. *BMJ Open Sport Exerc Med*. enero de 2017;2(1):e000161.
26. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. septiembre de 2015;38(9):1804-12.
27. Bello S, Fatiregun A, Oyo-Ita A, Ikpeme B. Dose-response relationship between alcohol use and blood pressure among drivers of commercial vehicles in Calabar, Southern Nigeria. *J Public Health Afr*. 1 de septiembre de 2010;1(1):e5.
28. Pavlidou E, Mantzorou M, Fasoulas A, Tryfonos C, Petridis D, Giaginis C. Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases. *Diseases*. 8 de agosto de 2018;6(3):73.
29. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of Wine, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease Risk Factors: Evidences from Human Studies. *Alcohol Alcohol*. 1 de mayo de 2013;48(3):270-7.
30. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrients*. 10 de julio de 2012;4(7):759-81.
31. Gea A, Beunza JJ, Estruch R, Sánchez-Villegas A, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, et al. Alcohol intake, wine consumption and the development of depression: the PREDIMED study. *BMC Med*. 30 de agosto de 2013;11:192.
32. Godlee F. Better research flattens the J shaped curve. *BMJ*. 8 de junio de 2017;357:j2755.