



# EL VINO Y EL ALCOHOL EN LA SALUD

*Ramón Estruch*

Hospital Clínic de Barcelona e Instituto de Salud Carlos III

## Resumen

Las consecuencias del consumo excesivo de alcohol son bien conocidas. No obstante, son muchos los seres humanos que creen en los efectos beneficiosos del consumo moderado de todo tipo de bebidas alcohólicas, pero sobre todo de vino. Las evidencias actuales señalan que un consumo moderado de alcohol tiene un efecto protector sobre la incidencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca. También se han observado efectos positivos sobre la calidad de vida, la función cognitiva, la demencia, la longevidad, la diabetes, la artritis reumatoide y el cáncer, entre otros. Sin embargo, existen notables discrepancias sobre los efectos específicos de los distintos tipos de bebida sobre el sistema cardiovascular y los mecanismos protectores de las bebidas alcohólicas. El problema surge cuando se trata de definir qué es consumo moderado de alcohol, ya que su definición varía en función de las sociedades científicas de los distintos países.

## Abstract

*The consequences of excessive alcohol consumption are well known. However, many people believe in the beneficial effect of the moderate consumption of all types of alcoholic drinks, especially wine. Current evidence suggests that moderate alcohol consumption helps to reduce the incidence of coronary and cerebrovascular disease, peripheral artery disease and heart failure. Positive effects have also been observed on quality of life, cognitive functions, dementia, longevity, diabetes, rheumatoid arthritis and cancer, among others. However, there are considerable discrepancies concerning the specific effects of different types of drink on the cardiovascular system and the protective mechanisms stimulated by alcoholic drinks. The problem arises when one tries to define the meaning of moderate alcohol consumption, as there are variations in the definitions given by scientific societies in different countries.*

## 1. Introducción

El consumo excesivo de alcohol causa numerosos problemas médicos, sociales y laborales. De hecho, los perjuicios del consumo excesivo de alcohol se conocen desde la antigüedad. En el libro del *Génesis* se relata uno de los primeros episodios en el que se muestran los peligros de los excesos de alcohol. Tras el diluvio universal, Noé abandonó el arca y «empezó a beber vino hasta emborracharse» y fueron sus hijos quienes tuvieron que protegerle para evitar que se lastimara. Desde entonces, las consecuencias del consumo excesivo de alcohol son bien conocidas, incluida la intoxicación alcohólica aguda, el síndrome de dependencia al alcohol, cirrosis hepática y otros tipos de hepatopatías, pancreatitis aguda y crónica, hipertensión arterial, accidentes vasculares cerebrales, miocardiopatía dilatada, arritmias cardíacas y muerte súbita, entre otra<sup>1,2</sup>.

Por otro lado, son muchos los seres humanos que creen en los efectos beneficiosos del consumo moderado de todo tipo de bebidas alcohólicas, pero sobre todo del consumo de vino.

<sup>1</sup> JAVASEKARA (2014).

<sup>2</sup> URBANO-MÁRQUEZ (1989).

Así, por ejemplo, merece destacarse que en la tumba del faraón Tutankhamon se hallaron restos de un vino único, el *shedeh*. Habían colocado este vino para que el faraón pudiera disfrutar de su bebida en su largo viaje a la otra vida<sup>3</sup>. Sin embargo, la primera evidencia científica de una relación positiva entre consumo de alcohol y enfermedad cardiovascular data de la primera mitad del siglo XX, cuando los médicos anatomo-patólogos y forenses empezaron a relatar que los pacientes que habían fallecido de una cirrosis hepática alcohólica presentaban unas arterias sin ninguna o muy pocas lesiones arterioscleróticas. Posteriormente, los resultados de numerosos estudios epidemiológicos publicados sugieren que el consumo moderado de vino, pero también de otras bebidas alcohólicas, reduce tanto la mortalidad global como mortalidad por cardiopatía isquémica. En un reciente meta-análisis de 44 estudios prospectivos casos-control y de cohorte con cerca de 1 millón de participantes y casi 40.000 complicaciones cardiovasculares se observó que la asociación entre consumo de alcohol y morbi-mortalidad cardiovascular seguía siguiendo una curva en 'J'<sup>4</sup>. También se ha observado el mismo tipo de curva en J o en U cuando se analiza la relación entre consumo de alcohol y mortalidad total, por cualquier causa<sup>5,6</sup>. Las evidencias actuales señalan, pues, que el consumo moderado de alcohol tiene un efecto protector sobre la incidencia de enfermedad coronaria<sup>7,8</sup>, enfermedad cerebrovascular<sup>9,10</sup>, arteriopatía periférica<sup>11</sup> y la insuficiencia cardíaca<sup>12</sup>. También se han observado efectos positivos del consumo moderado de alcohol sobre la calidad de vida, función cognitiva, demencia, longevidad, diabetes, artritis reumatoide y cáncer, entre otros. No obstante, existen notables discrepancias sobre los efectos específicos de los distintos tipos de bebida (vino, cerveza y licores) sobre el sistema cardiovascular y los mecanismos protectores de las bebidas alcohólicas, dudas surgidas en parte derivadas de las discrepancias en si los efectos positivos del consumo de bebidas alcohólicas se deben al componente alcohólico (etanol) de estas bebidas, a los productos no alcohólicos que contienen, principalmente polifenoles, o a ambos.

## 2. Vino, alcohol y hábitos alimentarios

La incidencia de muchas enfermedades, especialmente la incidencia de la enfermedad cardiovascular se ha reducido enormemente en muchos países del mundo<sup>13</sup>. Aunque el tratamiento farmacológico (principalmente los fármacos hipolipemiantes y los anti-hipertensivos) ha jugado un gran papel en esta reducción, se cree que la mejora de los hábitos de vida ha resultado esencial. De hecho, el 80 % de los casos de enfermedad coronaria en mujeres y el 60 % en los varones se atribuyen a una baja adherencia a 5 hábitos saludables, como el segui-

<sup>3</sup> GUASCH-JANÉ (2006).

<sup>4</sup> ROERECHE (2012).

<sup>5</sup> SUN (2011).

<sup>6</sup> FORD (2011).

<sup>7</sup> ARRIOLA (2010).

<sup>8</sup> MOVVA (2013).

<sup>9</sup> MUKAMAL (2005a).

<sup>10</sup> JIMÉNEZ (2012).

<sup>11</sup> ATHYROS (2007).

<sup>12</sup> DJOUSSE (2018).

<sup>13</sup> Go (2014).

miento de una dieta saludable, un consumo moderado de alcohol (10-30 g/etanol al día), no fumar, realizar ejercicio físico de forma habitual (andar > 40 min/día y ejercicio > 1 h/ semana) y ausencia de obesidad abdominal<sup>14</sup>. Así, en un reciente estudio sueco que incluyó a cerca de 50.000 varones, aquellos que tenían los 5 hábitos saludables tenían un riesgo de sufrir un infarto de miocardio un 80 % menor que aquellos que no tenían ningún hábito saludable<sup>14</sup>. Parece, pues, que el estilo de vida y dentro de este los hábitos alimentarios son una pieza clave en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y también de muchas otras enfermedades degenerativas. En este contexto, se han analizado los efectos de diferentes patrones alimentarios y todos coinciden en que el patrón de dieta mediterránea es el que reúne mayores evidencias científicas de su efecto protector sobre estas enfermedades<sup>15</sup>.

La dieta mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia y sur de Italia y España) de finales de la década de los 50 y principios de los 60. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes: a) un alto consumo de grasas (incluso superior al 40 % de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20 % de la energía total); b) un elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco; e) un bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) un consumo moderado de vino con las comidas<sup>16</sup>. Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestra gráficamente en forma de una «pirámide alimentaria» que se va actualizando (Figura 1). Merece destacarse que en esta pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir la mesa con familiares y amigos.

En un estudio sobre los efectos de los distintos alimentos característicos de la dieta mediterránea realizado con la cohorte EPIC-Grecia que reunió a 23.349 participantes seguidos una media de 8,5 años, se observó que un incremento en dos puntos en una escala de adherencia a la dieta mediterránea se asociaba a una reducción del 14 % en la mortalidad total. Y un 23,5 % de este efecto se atribuyó a un consumo moderado de vino<sup>17</sup>.

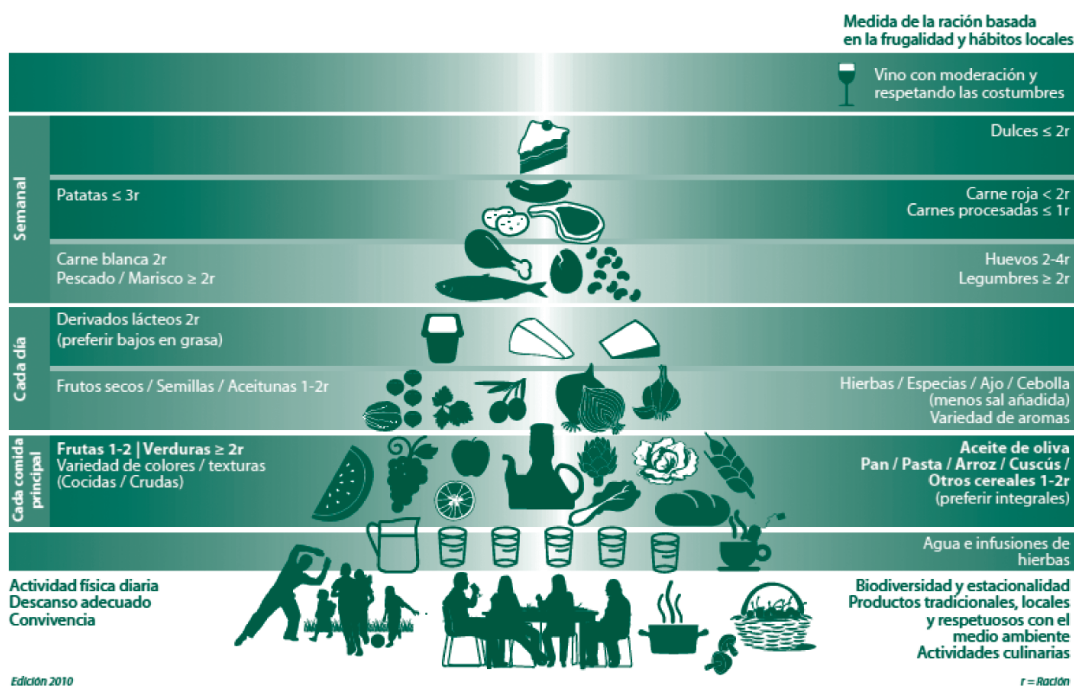
<sup>14</sup> AKESSON (2014).

<sup>15</sup> MENTE (2009).

<sup>16</sup> SERRA-MAJEM (2006).

<sup>17</sup> TRICHOPOULOU (2009).

Figura 1. Pirámide de la dieta mediterránea



Fuente: Fundación de la Dieta Mediterráneo (Barcelona).

### 3. Nivel de evidencia científica

En el momento de la *Medicina Basada en la Evidencia*, todas las recomendaciones deberían basarse en la «utilización consciente, explícita, y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible». El nivel de evidencia científica más elevado (categoría Ia) se obtiene con ensayos clínicos de distribución aleatoria. Las conclusiones obtenidas de estudios de cohorte tienen menos valor. En este sentido, algunos autores han cuestionado los resultados de los estudios epidemiológicos, ya que los bebedores moderados de vino suelen tener mayor poder adquisitivo, siguen una dieta más sana y equilibrada y realizan más ejercicio, por lo que la menor morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica que presentan los bebedores moderados podría estar influenciada por estos factores de confusión y no depender únicamente del consumo de vino<sup>18</sup>. Por todo ello, para determinar en qué medida el consumo moderado de vino tiene realmente un *efecto protector* sobre la salud deberían realizarse ensayos clínicos aleatorizados en los que se controlen adecuadamente los factores de confusión, especialmente la dieta seguida por los participantes y el ejercicio que realizan. Como todavía no se ha realizado un

<sup>18</sup> BAREFOOT (2002).

estudio aleatorizado de intervención con bebidas alcohólicas que haya analizado los efectos del consumo moderado de estas bebidas sobre «variables duras» como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o mortalidad cardiovascular, las evidencias de que disponemos se basan en estudios de grandes cohortes a los que se les ha controlado tanto la alimentación como la actividad física, o en ensayos clínicos a corto plazo en que se ha analizado los efectos del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre diferentes variables intermedias como presión arterial, glucemia, perfil lipídico y marcadores de oxidación e inflamación.

## 4. Consumo moderado de alcohol

Según los datos disponibles, la clave del efecto protector de las bebidas alcohólicas es el consumo moderado de alcohol. El problema surge cuando se trata de definir qué es consumo moderado de alcohol, ya que su definición varía en función de las sociedades científicas de los distintos países. Así, la cantidad de alcohol que contiene una «copa o unidad de consumo» varía entre 8 g. (10 ml) en Gran Bretaña a 14 g. de etanol (17,5 ml) en Estados Unidos de América, mientras que en otros países como Australia, Francia, Holanda o España consideran que una unidad de bebida contiene 10 g. de alcohol (12,5 ml). En este contexto, el US *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) considera que el consume moderado es el consume de no más de 56 g. (cuatro unidades de bebida) en un día y no más de 196 g. (14 bebidas) a la semana para los varones y no más de 42 g. (tres unidades) en un día y no más de 98 g. (siete unidades) a la semana para las mujeres. En otras palabras, hasta 28 g. (dos unidades) o 14 g. (una unidad) al día para los varones y mujeres respectivamente. A pesar de las diferentes posturas, esta es la más aceptada, entendiendo que una «unidad de bebida» contiene 14 g. de etanol, que es la cantidad de alcohol que contiene una mediana de cerveza (330 mL; 5 % alcohol, ~50g/L), una copa de vino (125 mL; 12 % alcohol, ~120 g/L) o una copa (40 mL) de destilados o licores (40 % alcohol, ~400 g/L).

## 5. Estudios epidemiológicos

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que la relación entre consumo de alcohol y mortalidad sigue una curva en 'J', de modo que los consumidores moderados de alcohol tienen una menor mortalidad que los abstemios y, por supuesto, menor mortalidad que los bebedores excesivos<sup>19,20</sup>. Sería razonable basar todas a las recomendaciones en la relación riesgo/beneficio respecto a mortalidad total, más que en la relación con enfermedades específicas. No obstante, donde se ha hallado un efecto protector ha sido frente a las enfermedades cardiovasculares. Los estudios más recientes<sup>7,8</sup> han confirmado los resultados de los

<sup>19</sup> SAITZ (2005).

<sup>20</sup> RIMM (2007).

numerosos estudios anteriores<sup>21,22,23</sup> en los que se observó una asociación significativa entre consumo moderado de alcohol e incidencia de infarto de miocardio. También se ha observado una relación entre consumo moderado y menor riesgo de muerte súbita, tal vez asociado tanto a una menor incidencia de infarto de miocardio, como de arritmias cardíacas.

El riesgo de accidente vascular cerebral hemorrágico es mayor en los pacientes alcohólicos crónicos, posiblemente por un efecto inhibitorio de alcohol a altas dosis sobre la coagulación sanguínea y posiblemente también por un aumento de presión arterial asociado al consumo excesivo de alcohol e intoxicaciones agudas de alcohol (*binge drinking*). No obstante, también se ha observado una reducción significativa de la incidencia de accidentes vasculares cerebrales de origen isquémico en los bebedores moderados, comparado con los abstemios y los bebedores excesivos. Aunque las enfermedades coronaria y cerebrovascular pueden parecer similares, los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos han sido muy diferentes. El efecto protector del consumo moderado de alcohol es menor frente a los accidentes vasculares cerebrales que frente a los infartos de miocardio y a dosis más bajas. El consumo de más de dos unidades de alcohol al día se asociaba de forma muy significativa con un aumento de la incidencia de ictus<sup>24</sup>. Respecto a la arteriopatía periférica, dos estudios poblacionales realizados en Grecia (n = 4.153)<sup>25</sup> y Escocia (n = 1.592)<sup>26</sup> observaron una menor prevalencia de arteriopatía periférica en los bebedores moderados de alcohol comparado con los abstemios, por lo que en la arteriopatía periférica habría que aplicar las mismas consideraciones que la enfermedad coronaria.

En este contexto, merece señalarse que numerosos estudios epidemiológicos han evaluado los efectos de los diferentes tipos de bebidas alcohólicas (vino, cerveza y destilados) sobre el sistema cardiovascular. Algunos como el *Copenhagen City Heart Study*<sup>21</sup> o el realizado en el sudeste de Francia<sup>27</sup> han observado que un mayor efecto protector del consumo moderado de vino que el de la cerveza o los destilados, mientras que otros estudios como el del *Nurses' Health Study*<sup>28</sup> y el del *Health Professionals Follow-up Study*<sup>9</sup> no hallaron diferencias entre los efectos de los distintos tipos de bebida. En este contexto, en el meta-análisis publicado en *Circulation* en 2002<sup>29</sup>, Castenuovo A y colaboradores concluyeron que el consumo moderado de vino reducía en un 32 % el riesgo cardiovascular (Odds Ratio [OR] 0.68; Intervalos de Confianza [IC] del 95 %, 0,59-0,77), mientras que la cerveza lo reducía en un 22 % (OR 0,78; IC 0,70-0,86). No obstante, en el último meta-análisis realizado en 2011<sup>23</sup>, los efectos protectores del vino y la cerveza se igualaban, con una reducción máxima del riesgo vascular de un 33 % a la dosis de 25 g/día de alcohol. A luz de los resultados de los estudios epidemiológicos, no puede concluirse que un determinado tipo de bebida alcohólica tenga un efecto

<sup>21</sup> GRØNBAEK (2000).

<sup>22</sup> CASTELNUOVO (2006).

<sup>23</sup> COSTANZO (2011).

<sup>24</sup> MUKAMAL (2005b).

<sup>25</sup> ATHYROS (2007).

<sup>26</sup> JEPSON (1995).

<sup>27</sup> RENAUD (1999).

<sup>28</sup> FUCHS (1995).

<sup>29</sup> DI CASTELNUOVO (2002).

protector superior a otra, aunque algunas evidencias apuntan que el vino y la cerveza tendrían un mayor efecto protector que los destilados, efecto diferencial que se atribuye a su mayor contenido en polifenoles (véase más adelante).

No obstante, en los estudios epidemiológicos no se puede controlar adecuadamente todos los posibles factores de confusión, de ahí que el nivel de evidencia científica alcanzado es solo intermedio. Puede que los bebedores moderados de determinados tipos de bebida mantengan estilos de vida diferentes o incluso difieran en la frecuencia de determinados polimorfismos genéticos<sup>30</sup>, por lo que sería necesario realizar estudios aleatorizados a largo plazo con diferentes tipos de bebidas alcohólicas para poder contestar a estas preguntas.

## 6. Ensayos clínicos

Al no poder realizar estudios a largo plazo sobre los efectos del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre diferentes órganos y sistemas, se ha optado por analizar los efectos de estas bebidas sobre variables intermedias relacionadas con la enfermedad cardiovascular y otras entidades. En este contexto se han realizado numerosos estudios aleatorizados a corto plazo, cuyos resultados añaden plausibilidad a las conclusiones obtenidas de los estudios epidemiológicos. La Tabla 1 detalla los posibles mecanismos de los efectos beneficiosos de consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre el sistema cardiovascular. Hasta el momento, la mayoría de estudios se han centrado en los efectos del consumo de alcohol sobre las lipoproteínas y la coagulación. Clásicamente se ha considerado que el mayor efecto protector del alcohol sobre la arteriosclerosis está mediado por el efecto del etanol sobre el HDL-colesterol y sobre la fibrinólisis<sup>31</sup>. Estos efectos beneficiosos del consumo de alcohol también se ha atribuido a su capacidad de inhibir/reducir la oxidación del LDL-colesterol. No obstante, los estudios realizados hasta el momento en este sentido han mostrado resultados dispares. Algunos grupos observaron que el consumo de vino tinto reducía la resistencia a la oxidación *ex vivo* de las LDL, mientras que otros no encontraron ningún efecto antioxidante *in vivo*, ni tras el consumo de vino blanco ni de vino tinto dealcoholizado, por lo que los efectos antioxidantes del vino lo atribuyeron a su contenido alcohólico. En un estudio realizado por el grupo del Hospital Clínic de Barcelona se observó que el consumo moderado de alcohol, tanto en forma de ginebra como de vino, reducía la tasa de oxidación de las LDL y la formación de conjugados dienes, pero la peroxidación de las lipoproteínas evaluada por la cantidad de malondialdehído en plasma y en las partículas de LDL solo disminuyó tras el consumo moderado de vino<sup>32</sup>, por lo que el vino podría tener un efecto protector superior al otras bebidas alcohólicas. También merece destacarse el estudio realizado por Shai y colaboradores<sup>33</sup> en Israel que analizaron los efectos protectores del consumo moderado de vino a los tres meses en pacientes diabéticos y comprobaron una reducción significativa de la glicemia basal tras el consumo de vino compa-

<sup>30</sup> LINDBERG (2008).

<sup>31</sup> BRIEN (2011).

<sup>32</sup> ESTRUCH (2011).

<sup>33</sup> SHAI (2007).

rado con un grupo control. Otros autores han obtenido resultados similares con vino blanco fermentado en presencia de sus hollejos o con diversos polifenoles contenidos en el vino tinto como quercetina, epicatequina, transresveratrol. Por otra parte, el efecto antioxidante sobre las partículas de LDL por parte de las bebidas alcohólicas también se ha relacionado con un incremento de actividad de la enzima paraoxonasa, que es una esterasa asociada a las partículas de HDL-colesterol. Todos estos datos parecen indicar que el efecto antioxidante del vino podría ser debido tanto al etanol que contiene como a sus componentes no alcohólicos.

Tabla 1. Mecanismos de los efectos beneficiosos del consumo moderado

Prevención de lesiones arteriales:
1. Reducción de la presión arterial
2. Aumento del HDL-colesterol
3. Disminución de la oxidación de las partículas de LDL colesterol
4. Cambios en el endotelio vascular
5. Reducción de la homocisteinemia
Prevención de la trombosis arterial
1. Disminución de la agregación plaquetaria
2. Inhibición de la formación del coágulo
3. Activación del sistema fibrinolítico

Como el síndrome coronario agudo, la principal manifestación de la arteriosclerosis, suele deberse a una trombosis vascular sobre lesiones arterioscleróticas previas, también se han estudiado los efectos del consumo moderado de alcohol sobre las funciones hemostáticas y fibrinolíticas. Numerosos estudios han demostrado que, tanto el alcohol como el vino, tienen un efecto antiagregante plaquetario y anticoagulante al inhibir determinados factores de la coagulación, además de favorecer la fibrinólisis, que facilitaría la disolución de los posibles coágulos. No obstante, también en este campo todavía es necesario realizar nuevos estudios para determinar si efecto del vino sobre la hemostasis y la fibrinólisis es superior al de los licores y destilados.

## 7. Otros mecanismos protectores

### 7.1. Efecto antiinflamatorio

Desde hace años la arteriosclerosis ya no se considera una enfermedad debida a una simple acumulación de lípidos en la pared arterial, sino que se trataría de un *proceso inflamatorio* con respuestas celulares y moleculares específicas sobre la pared vascular, diferentes a las enfermedades vasculares inflamatorias más tradicionalmente conocidas como vasculitis. Esta respuesta inflamatoria estaría mediada por un grupo de moléculas especializadas denominadas *moléculas*



*de adhesión* que se expresan en las membranas celulares como respuesta a diversos estímulos y que posibilitan la interacción y paso de los leucocitos circulantes al endotelio vascular. Esta «hipótesis inflamatoria» de la arteriosclerosis viene avalada por numerosas evidencias experimentales. Los animales carentes de una o varias moléculas de adhesión (ICAM-1, CD-11, P-selectina) presentan menos lesiones arterioscleróticas que los animales control. Asimismo, anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversas moléculas de adhesión ( $\beta$ 2-integrinas, ICAM\_1, P-selectina) inhiben la adhesión de los monocitos a las placas de ateroma humana *in vitro*. También se ha comprobado que la interacción de la molécula endotelial VCAM-1 con la molécula VLA-4 de monocitos y linfocitos T se acompaña de una acumulación de estas células en los modelos experimentales de arteriosclerosis. Por último, se ha observado un incremento de la expresión de ICAM-1 en la superficie luminal de las placas de ateroma humanas, lo que sugiere que esta molécula es responsable del reclutamiento de las células mononucleares (monocitos y linfocitos T) en las lesiones arterioscleróticas. Asimismo, los pacientes con factores clásicos de riesgo vascular como hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo presentan un incremento de las moléculas de adhesión endoteliales. Existen, pues, múltiples evidencias de que las moléculas de adhesión endotelial y de sus contra-receptores en las células mononucleares circulantes participarían en las fases iniciales de la arteriosclerosis facilitando la adhesión y posterior migración de los monocitos al espacio subendotelial.

Estudios recientes han sugerido que el alcohol podría ejercer un efecto anti-inflamatorio (inmunomodulador) y de esta forma frenar o incluso impedir la aparición y/o desarrollo de la arteriosclerosis. Así, la liberación local de alcohol o el consumo moderado de alcohol reduce la hiperplasia de la neointima tras una lesión inducida por balón en las arterias coronarias del cerdo y en la aorta abdominal de conejos. En humanos sanos, se ha referido que el vino tinto inhibe la activación del factor nuclear  $\kappa$ B, en células mononucleares de sangre periférica de varones sanos<sup>34</sup>. Este factor transcripcional es fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleuquinas que participan en las primeras fases de la arteriosclerosis. En este mismo sentido, Imhof A. *et al.*<sup>35</sup> han observado una relación en ‘U’ entre el consumo diario de alcohol y diversos marcadores sistémicos de inflamación. En nuestro grupo se ha comprobado que el consumo de dosis moderadas de bebidas alcohólicas (20-40 g al día) reduce la concentración de sICAM-1 y sVCAM-1, comparado con varones abstemios totales (consumo de menos de 20 g al mes) y dos grupos de pacientes alcohólicos crónicos (consumo entre 80 y 150 g de alcohol al día y más de 150 g al día), lo que sugiere que la curva de la relación entre concentración sérica de moléculas solubles de adhesión endotelial y el consumo de alcohol sigue la forma de una ‘J’<sup>36</sup>.

<sup>34</sup> BLANCO-COLIO (2007).

<sup>35</sup> IMHOLF (2004).

<sup>36</sup> SACANELLA (2002).

## 7.2. Efectos sobre la función vascular

La disfunción endotelial, secundaria a estrés oxidativo y otras causas, parece jugar un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de sus manifestaciones clínicas. En un estudio clásico se determinó la velocidad del flujo sanguíneo coronario antes y después de la ingesta de vino tinto, vino blanco y vodka. El flujo sanguíneo coronario solo aumentó de forma significativa tras la ingesta de vino. Es interesante subrayar que la ingesta de mosto también mejoró de forma significativa el flujo coronario en 15 pacientes afectados de una cardiopatía coronaria, lo que sugiere que este efecto de estas bebidas sobre la función vascular se debe más a su contenido no alcohólico, principalmente polifenoles, que el alcohol que contiene. La función endotelial también puede valorarse de forma no invasiva en la circulación periférica, ya que la medida ecográfica de la función endotelial en la arteria braquial se correlaciona con la de las arterias coronarias. Varios estudios han analizado los efectos de la administración aguda de vino y mosto en series cortas de pacientes, y algunos, pero no todos, han observado una mejoría de la función endotelial a las 6 horas de la intervención.

Por otra parte, la administración de resveratrol y quercitina, dos polifenoles del vino, causa una vasodilatación de la aorta aislada, posiblemente al estimular la producción de óxido nítrico, pero también a través de mecanismos independientes de esta sustancia. Como el resveratrol tiene una estructura similar a ciertos estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol, no extraña que sus efectos sean similares a los de los estrógenos sobre el sistema circulatorio como, por ejemplo, relajar los vasos constreñidos, inhibir la entrada de calcio, estimular la síntesis de prostaciclina y aumentar la expresión de la sintasa de óxido nítrico. También se ha referido que el extracto de vino reduce la síntesis de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, en cultivos de células endoteliales de aorta de bovinos. Son muchos, pues, los posible mecanismos mediante los que el vino induce cambios positivos sobre la función vascular<sup>37</sup>.

## 8. Efectos diferenciales de los componentes del vino: etanol y/o polifenoles

El vino contiene agua, etanol, ácidos orgánicos, aldehídos, cetonas, ésteres y numerosos compuestos fenólicos. La biodisponibilidad del etanol se conoce bien, y la de los diferentes compuestos fenólicos también ha sido ampliamente estudiada, pero todavía no se ha relacionado con los efectos saludables o perjudiciales del vino.

### 8.1. Etanol

El consumo excesivo de etanol tiene efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular y causa hipertensión arterial, arritmias cardíacas, muerte súbita y una afectación del miocardio

<sup>37</sup> MERCKEN (2010).

que se conoce como miocardiopatía alcohólica. El consumo excesivo de alcohol no produce los mismos efectos sobre todos los pacientes, de modo que algunos sujetos parecen ser más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol como las mujeres o los familiares de pacientes con miocardiopatía alcohólica. No obstante, como se ha señalado anteriormente, muchos estudios epidemiológicos han observado un efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la mortalidad por cualquier causa y también la incidencia de numerosas enfermedades crónicas, principalmente las relacionadas con el sistema vascular, pero como muchos de estos estudios epidemiológicos no hallan diferencias entre los efectos de las distintas bebidas alcohólicas, los efectos protectores observados se han atribuido al etanol que contienen estas bebidas. Otro argumento a favor del protector del etanol es el resultados de estudios genéticos en los que han observado que los bebedores moderados homocigóticos para el alelo  $\gamma_2$  de la ADH<sub>3</sub> (metabolizadores lentos del etanol que mantienen cifras de alcoholemia más alta) tenían un riesgo sustancialmente menor de sufrir un infarto de miocardio, que los «metabolizadores rápidos».

## 8.2. Polifenoles

Los polifenoles contenidos en el vino se dividen en: 1) no flavonoides, que incluye hidroxicanamidas, ácidos hidroxibenzoicos y estilbenos, con el resveratrol como máximo representante; y 2) flavonoides, que incluyen flavanoles (catequina y proantocianidina), flavonoles (quercitina, kaempferol y myrecitina) y antocianos. Estos productos proceden de la piel de la uva y tienen gran importancia enológica al dar el color, esencia y sabor al vino. Desde el punto de vista biológico, se ha comprobado en estudios tanto *in vitro* como *ex vivo* que los polifenoles tienen un efecto antioxidante muy superior a la vitamina E. Por esto, se ha sugerido que las propiedades antioxidantes de los polifenoles podrían retrasar el inicio de la aterogénesis al reducir la oxidación de las partículas de LDL, un paso fundamental en la aterogénesis. En este mismo sentido, se ha observado que el consumo moderado de vino en humanos o la administración de polifenoles a animales de experimentación retrasa la oxidación de las LDL, reduce la concentración de malon dialdehído en plasma y en las propias partículas de LDL (un parámetro muy sensible de medida del estado de oxidación), e incluso reduce la progresión de distintos aspectos de la arteriosclerosis aórtica en animales extremadamente sensibles a esta enfermedad (deficientes de apoE).

Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los compuestos fenólicos *in vivo* dependen de su absorción, metabolismo y capacidad de excreción en el organismo. Todavía se conoce poco sobre la biodisponibilidad de los fenoles de la dieta y su absorción por el organismo para ejercer su acción protectora donde sea necesario. Los polifenoles, que han demostrado un papel fisiológico, en estudios llevados a cabo *in vitro*, solo podrán ser verdaderamente efectivos si pueden llegar a los tejidos en concentraciones suficientes que den lugar a un efecto biológico. Por consiguiente, es esencial conocer mejor la absorción, el metabolismo y acumulación de estos polifenoles del vino en el organismo humano y estudiar las bases científicas que sustenten los mecanismos implicados en su potencial beneficio para la salud así como en la prevención de enfermedades, mediante estudios de biodisponibilidad *in vivo*. El resveratrol es uno de los

compuestos fenólicos más ampliamente estudiado, ya que se considera el principal responsable de los efectos beneficiosos del vino en la salud humana. Muchos estudios han demostrado su actividad antioxidante, su habilidad para reducir la síntesis de sustancias proateroscleróticas, su actividad preventiva del cáncer, su papel neuroprotector y más recientemente su acción inhibidora sobre el sistema de la sirtulinas, siete familias de genes reguladores relacionados con múltiples enfermedades crónicas e incluso con la longevidad. Pocos autores, sin embargo, han estudiado su perfil metabólico. La caracterización de los metabolitos del resveratrol *in vivo* y específicamente en humanos, nos ayudará a conocer específicamente qué formas metabólicas pueden interaccionar y producir una señal, o alcanzar los órganos diana y por lo tanto ser los responsables de su beneficio en la salud.

También se han estudiado los efectos de las bebidas alcohólicas sobre el componente inflamatorio de la arteriosclerosis. Se analizaron los efectos de una dosis moderada de vino tinto (30 gramos al día durante 1 mes) y de la misma cantidad de etanol en forma de ginebra (bebida alcohólica con un contenido indetectable de polifenoles) en 40 varones sanos. En este estudio se comprobó que el consumo de ginebra se acompañó de aspectos positivos (reducción de la tensión arterial y la concentración de fibrinógeno, aumento del HDL, reducción de la velocidad de oxidación de las LDL y disminución de la IL-1 sérica), pero también negativos (reducción del ácido fólico sérico y aumento de la expresión de determinadas moléculas de adhesión LFA-1, VLA-4 e ICAM-1). En cambio, después del consumo del vino tinto solo se apreciaron cambios positivos para el sistema cardiovascular (reducción del fibrinógeno, aumento del HDL-colesterol, disminución del estado de oxidación sérica, aumento del tiempo de latencia, reducción de la velocidad de oxidación de las LDL, disminución de la expresión de las moléculas de adhesión en los monocitos y disminución de ICAM-1 e IL-1 en suero<sup>38,39</sup>). Estos resultados sugieren que el vino podría tener un mayor efecto protector sobre el sistema cardiovascular al reducir la expresión de las moléculas de adhesión monocitarias y endoteliales relacionadas con las primeras etapas de la arteriosclerosis. En este mismo estudio, se ha podido comprobar una mayor reducción de la adhesión de los monocitos extraídos de varones sanos a una monocapa de células endoteliales (línea Ea.hy926), después de consumo de 30 g al día de vino durante un mes, que tras el consumo de una bebida alcohólica con una concentración indetectable de polifenoles (ginebra)<sup>40</sup>. Asimismo, se ha observado que el vino tinto inhibe la activación del factor nuclear  $\kappa\beta$  en las células mononucleares circulantes<sup>34</sup>, que es factor transcripcional fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleuquinas que participan en las primeras fases de la arteriosclerosis. Los efectos del vino blanco sobre las moléculas de adhesión celulares y endoteliales relacionadas con la aparición y progreso de la arteriosclerosis también han resultado ser superiores a los del etanol<sup>41</sup>. El consumo moderado de vino parece tener, pues, un efecto antiinflamatorio sobre el sistema cardiovascular, que se debe tanto al etanol, como a los compuestos fenólicos que contiene. En este mismo sentido, los resultados de estudios más recientes sugieren que el contenido fenólico del vino modula las

<sup>38</sup> ESTRUCH (2004).

<sup>39</sup> BALESTRIERI (2008).

<sup>40</sup> BADIA (2004).

<sup>41</sup> SACANELLA (2007).

moléculas de adhesión leucocitarias, mientras que tanto el etanol como los polifenoles modulan los mediadores inflamatorios solubles<sup>42</sup>. Merece, finalmente, destacarse que la fracción no alcohólica del vino tinto (polifenoles y otros compuestos bioactivos) aumenta la sensibilidad a la insulina, con la consiguiente protección sobre el desarrollo de diabetes<sup>43</sup>, y reduce la presión arterial, al disminuir la síntesis endógena de óxido nítrico<sup>44</sup>. Es posible, pues, que los efectos de los distintos tipos de vino sobre el sistema cardiovascular sean diferentes en función de su contenido y tipo de polifenoles, por lo que sería interesante estudiar los efectos de vinos con composiciones diferentes y poder perfilar mejor qué tipo de vino puede ejercer un mayor efecto protector sobre determinadas enfermedades.

## 9. Conclusiones

La mayor evidencia científica de los efectos del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre la salud es su efecto protector sobre la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular. De hecho, su efecto protector contra la cardiopatía coronaria es comparable al observado con las estatinas. No obstante, merece destacarse que los efectos protectores de las bebidas alcohólicas no se limitan al sistema cardiovascular, sino que también se han referido efectos positivos sobre diabetes mellitus, osteoporosis, artritis reumatoide, demencias y algunos tipos de cáncer. Como el consumo moderado de bebidas alcohólicas no requiere prescripción médica, es más barato que los fármacos, no tiene sus efectos secundarios y es, por supuesto, mucho más gratificante, parece que su consumo debería recomendarse de forma generalizada a toda la población. No obstante, como estos efectos beneficiosos se tornan perjudiciales cuando el consumo de alcohol es excesivo, las recomendaciones deben ser siempre individualizadas y en su valoración siempre debe tenerse en cuenta tanto el historial clínico como los antecedentes genéticos de cada persona. En este sentido, resulta evidente que a los bebedores excesivos se les debe recomendar que reduzcan su consumo hasta los niveles del consumo moderado. A los que ya consumen una cantidad moderada de alcohol, se les debería recomendar que la mantengan. No obstante, respecto a los abstemios, hasta ahora la posición más extendida es indicarles que siguieran sin consumir de ninguna cantidad de alcohol, pero ya empiezan a aparecer opiniones científicas que tras analizar los riesgos y beneficios del consumo moderado del alcohol, señalan que sería razonable que los no bebedores mayores de 40 años se relajaran y se tomaran una copa al día, preferentemente con la cena, ya que el riesgo persona que empieza a beber a esta edad se convierte en un alcohólico es prácticamente nulo<sup>45</sup>.

<sup>42</sup> CHIVA-BLANCH (2012a).

<sup>43</sup> CHIVA-BLANCH (2013).

<sup>44</sup> CHIVA-BLANCH (2012b).

<sup>45</sup> RUBIN (2015).

## Referencias bibliográficas

- ARRIOLA, L.; MARTINEZ-CAMBLOR, P.; LARRANAGA, N. *et al.* (2010): «Alcohol intake and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study»; *Heart* (96); pp. 124-130.
- AKESSON, A.; LARSSON, S. C.; DISCACCIATI, A. y WOLK, A. (2014): «Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men»; *Journal of the American College of Cardiology* (64); pp.1299-1306.
- ATHYROS, V. G.; LIBEROPOULOS, E. N.; MIKHAILIDIS, D. P. *et al.* (2007): «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* (58); pp. 689-97.
- BALESTRIERI, M. L.; SCHIANO, C.; FELICE, F. *et al.* (2008): «Effect of low doses of red wine and pure resveratrol on circulating endothelial progenitor cells»; *Journal of Biochemistry* (143); pp. 179-186.
- Barefoot, J. C.; GRØNBÆK, M.; FEAGANES, J. R.; MCPHERSON, R. S.; WILLIAMS, R. B. y SIEGLER, I. C. (2002): «Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study»; *American Journal of Clinical Nutrition* (76); pp. 466-72.
- BLANCO-COLIO, L. M.; MARTÍN-VENTURA, J. L.; MUÑOZ-GARCÍA, B. *et al.* (2007): «Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis»; *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* (27); pp. 916-922.
- BRIEN, S. E.; RONKSLEY, P. E.; TURNER, B. J.; MUKAMAL, K. J. y GHALI, W. A. (2011): «Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of intervention studies»; *British Medical Journal* (342); pp. e636.
- CASTELNUOVO, A.; ROTONDO, S.; DONATI, M. B.; IACOVIELLO, L. y DE GAETANO, G. (2002): «Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk»; en *Circulation* (105); pp. 2836-2844.
- CASTELNUOVO, A.; COSTANZO, S.; BAGNARDI, V.; DONATI, M. B.; IACOVIELLO, L. y GAETANO, G. (2006): «Alcohol dosing and total mortality in men and women. An updated meta-analysis of 34 prospective studies»; en *Archives of Internal Medicine* (166); pp. 2437-45.
- CHIVA-BLANCH, G.; URPI-SARDÁ, M.; LLORACH, R. *et al.* (2012a): «Different effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial»; *American Journal of Clinical Nutrition* (95); pp. 326-334.

- CHIVA-BLANCH, G.; URPI-SARDÁ, M.; ROS, E. *et al.* (2012b): «Dealcoholized red wine decreases systolic and diastolic blood pressure and increases plasma nitric oxide. A short communication»; *Circulation Research* (111); pp. 1065-1068.
- CHIVA-BLANCH, G.; URPI-SARDÁ, M.; ROS, E. *et al.* (2013): «Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial»; *Clinical Nutrition* (32); pp. 200-206.
- COSTANZO, S.; DI CASTELNUOVO, A.; DONATI, M. B.; IACOVIELLO, L. y DE GAETANO, G. (2011): «Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis»; *European Journal of Epidemiology* (26); pp. 833-850.
- DJOUSSE, L. y GAZIANO, J. M. (2008): «Alcohol consumption and heart failure: a systematic review»; *Current Atherosclerosis Report* (10); pp. 117-20.
- ESTRUCH, R.; SACANELLA, E.; BADIA, E. *et al.* (2004): «Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized cross-over trial»; *Atherosclerosis* (175); pp. 117-123.
- ESTRUCH, R.; SACANELLA, E.; CHIVA-BLANCH, G. *et al.* (2011): «Antioxidant effects of moderate consumption of red wine and spirits. A randomized cross-over trial»; *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease* (21); pp. 46-53.
- FORD, E.; ZHEO, G.; TSAI, J. y LI, C. (2011): «Low-risk lifestyle behaviors and all-cause mortality: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey»; *American Journal of Public Health* (101); pp. 1922-29.
- FUCHS, C. S.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A. *et al.* (1995): «Alcohol mortality among women»; *The New England Journal of Medicine* (332); pp. 1245-1250.
- GO, A. S.; MOZZAFARIAN, D.; ROGER, V.L. *et al.* (2014): «Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association»; *Circulation* (129); pp. e28-292.
- GRØNBAEK, M.; BECKER, U.; JOHANSEN, D. *et al.* (2000): «Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer»; *Annals of Internal Medicine* (133); pp. 411-419.
- GUASCH-JANÉ, M. R.; ANDRÉS-LACUEVA, C.; JÁUREGUI, O. y LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. (2006): «The origin of the ancient Egyptian drink Shedeḥ revealed using LC/MS/MS»; *Journal of Archaeology Science* (33); pp. 98-101.
- IMHOLF, A.; WOODWARD, M.; DOERING, A. *et al.* (2004): «Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three Monica samples (Augsburg, Glasgow, Lille)»; *European Heart Journal* (25); pp. 2092-2100.
- JAYASEKARA, H.; ENGLISH, D.R.; ROOM, R. y MACINNIS, R. J. (2014): «Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis»; *American Journal of Epidemiology* (179); pp. 1049-59.

- JEPSON, R. G.; FOWKES, F. G.; DONNAN, P. T. y HOUSLEY, E. (1995): «Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study»; *European Journal of Epidemiology* (11); pp. 9-14.
- JIMÉNEZ, M.; CHIUVE, S. E.; GLYNN, R. J. *et al.* (2012): «Alcohol consumption and risk of stroke in women»; *Stroke* (43); pp. 939-45.
- LINDBERG, M. L. y AMSTERDAM, E. A. (2008): «Alcohol, wine and cardiovascular health»; *Clinical Cardiology* (31); pp. 347-351.
- MENTE, A.; DE KONING, L.; SHANNON, H. S. y ANAND, S. S. (2009): «A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease»; *Archives of Internal Medicine* (169); pp. 659-669.
- MERCKEN, E. M. y DE CABO, R. (2010): «A toast to your health, one drink at a time»; *American Journal of Clinical Nutrition* (92); pp. 1-2.
- MOVVA, R. y FIGUEREDO, V. M. (2013): «Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain?»; *International Journal of Cardiology* (164); pp. 267-276.
- MUKAMAL, K. J.; ASCHEIRO, A.; MITTLEMAN, M. A. *et al.* (2005a): «Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage»; *Annals of Internal Medicine* (142); pp. 11-19.
- MUKAMAL, K. J.; JENSEN, M. K.; GRONBAEK, M. *et al.* (2005b): «Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men»; *Circulation* (112); pp. 1406-1413.
- RENAUD, S.; GUÉGUEN, R.; SIEST, G. y SALAMON, R. (1999): «Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France»; *Archives of Internal Medicine* (159); pp. 1865-70.
- RIMM, E. y MOATS, C. (2007): «Alcohol and coronary heart disease: drinking patterns and mediators of effect»; *Annals of Epidemiology* (17); pp. S3-S7.
- ROERECKE, M. y REHM, J. (2012): «The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis»; *Addiction* (107); pp. 1246-60.
- RUBIN, E. (2015): «To drink or not to drink: That is the question»; *Alcoholism Clinical and Experimental Research* (38); pp. 2889-2892.
- SACANELLA, E.; BADIA, E.; NICOLÁS, J. M. *et al.* (2002): «Different effects of moderate to heavy alcohol consumption on circulating adhesion molecule levels»; *Thrombosis Haemostasis* (88); pp. 52-55.
- SACANELLA, E.; VÁZQUEZ-AGELL, M.; MENA, M. P. *et al.* (2007): «Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: A randomized trial»; *American Journal of Clinical Nutrition* (86); pp. 1463-1469.



- SAITZ, R. (2005): «Unhealthy alcohol use»; *The New England Journal of Medicine* (352); pp. 596607.
- SERRA-MAJEM, L.; ROMAN, B. y ESTRUCH, R. (2006): «Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review»; *Nutrition Reviews* (64); pp. S27-47.
- SHAI, I.; WAINSTEIN, J.; HARMAN-BOEHM, I. *et al.* (2007): «Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes»; *Diabetes Care*. (30); pp. 3011-3016.
- SUN, Q.; TOWNSEND, M.; OKEREKE, O.; RIMM, E.; HU, F.; STAMPFER, M. y GROSTEIN, F. (2011): «Alcohol consumption in the midlife and successful ageing in women: a prospective cohort analysis of the Nurses' Health Study»; *PLoS Medicine* (8); e1001090.
- TRICHOPOULOU, A.; BAMIA, C. y TRICHOPOULOS, D. (2009): «Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study»; *British Medical Journal* (338); pp. b2337.
- URBANO-MÁRQUEZ, A.; ESTRUCH, R.; NAVARRO-LÓPEZ, F.; GRAU, J. M.; MONT, LL. y RUBIN, E. (1989): «The effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle»; *The New England Journal of Medicine* (320); pp. 409-415.