

COLABORACIÓN ESPECIAL

PRINCIPALES DAÑOS SANITARIOS Y SOCIALES RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL (*)

Ana Sarasa-Renedo (1), Luis Sordo*(2,3,4), Gemma Molist(2,4), Juan Hoyos (2,4), Anna M. Guittart (5,6) yGregorio Barrio (7).

(1) Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC). Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

(2) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

(3) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

(4) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.

(5) Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

(6) Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau). Barcelona.

(7) Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

(*) Los autores agradecen la ayuda económica del Plan Nacional sobre Drogas que ha contribuido a su funcionamiento (órdenes SSI 2800/2012 y 131/2013). La elaboración de este trabajo ha contado también con la financiación de la Red de Trastornos Adictivos-RTA- (RD06/0001/1018 y RD12/0028/0018) del Plan Nacional Sobre Drogas (2011/059) y de la Acción Estratégica en Salud (PI11/01396).

RESUMEN

El alcohol afecta al cerebro y a la mayoría de los órganos y sistemas y se relaciona con numerosos problemas sanitarios, incluyendo enfermedades mentales, neurológicas, digestivas, cardiovasculares, endocrinas y metabólicas, perinatales, cáncer, infecciones y lesiones intencionadas y no intencionadas. Los mecanismos fisiopatológicos aún no se comprenden bien, aunque se ha postulado toxicidad directa del etanol y de sus metabolitos, déficits nutricionales y absorción de endotoxinas microbianas intestinales, todo modulado por los patrones de consumo y factores genéticos y ambientales. A nivel individual no puede predecirse con precisión quién tendrá o no problemas. A nivel poblacional para muchos problemas, como varios tipos de cánceres, hepatopatías, lesiones y probablemente conductas de riesgo, como relaciones sexuales sin protección, se suele observar una relación dosis respuesta lineal o exponencial. Para otros, como mortalidad general en mayores de 45 años, enfermedades isquémicas o diabetes mellitus la relación es en forma de J. Su impacto sobre la carga global de enfermedad es enorme, incluso después de descontar los efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular, con diferencias importantes según país, edad, género, posición socioeconómica y otros factores. Buena parte de los daños se relacionan con su capacidad para producir dependencia y con la intoxicación aguda. A menudo genera también consecuencias negativas para otras personas (violencia, incumplimiento de responsabilidades familiares o laborales, molestias) que no suelen considerarse al evaluar la carga de enfermedad.

El objetivo de este trabajo es describir los principales daños sociales y sanitarios relacionados con el consumo de alcohol y los mecanismos que los generan a partir de fuentes secundarias.

Palabras clave: Bebidas alcohólicas. Mortalidad prematura. Trastornos relacionados con alcohol. Heridas y traumatismos. Violencia. Problemas sociales. Carga de enfermedad. Coste de enfermedad. Literatura de revisión. España.

Correspondencia

Luis Sordo del Castillo
Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III
Monforte de Lemos, 5. Pabellón 12
28029 Madrid
España
lsordo@isciii.es

ABSTRACT

Health and Social Harm Related Alcohol

Alcohol affects the brain and most organs and systems, and its use is related to a large number of health problems. These include mental, neurological, digestive, cardiovascular, endocrine, metabolic, perinatal, cancerous, and infectious diseases, as well as intentional and non-intentional injuries. Physiopathological mechanisms still remain unraveled, though direct toxicity of ethanol and its metabolites, nutritional deficit and intestinal microbial endotoxin absorption have been suggested, all of which would be further modulated by use patterns and genetic and environmental factors. Individually it is difficult to precisely predict who will or will not suffer health consequences. At population level several disorders show a linear or exponential dose-response relationship, as is the case with various cancer types, hepatopathies, injuries, and probably risky behaviors such as unsafe sex. Other health problems such as general mortality in people above 45 years of age, ischemic disease or diabetes mellitus show a J-shaped relationship with alcohol use. The overall effect of alcohol on the global burden of disease is highly detrimental, despite the possible beneficial effect on cardiovascular disease. Large differences are found by country, age, gender, socioeconomic and other factors. Disease burden is mostly related with alcohol's capacity to produce dependence and with acute intoxication. Often alcohol also produces negative consequences for other people (violence, unattended family or work duties, etc) which are generally not taken into account when evaluating burden of disease.

The aim of this study was to describe the main alcohol-related social and health harms, as well as their generating mechanisms, using secondary data sources.

Keyword: Alcoholic beverages. Premature mortality. Burden of illness. Cost of illness. Alcohol-related disorders. Injuries. Violence. Social Problems. Review Literature.

INTRODUCCIÓN

El consumo de bebidas alcohólicas está extendido en muchos países del mundo, afectando a personas de un amplio rango de razas, culturas, y perfiles sociodemográficos. Se asocia con muchos aspectos de la vida social y cultural, formando parte de los rituales de celebración festiva y de socialización. A menudo se concibe como una actividad placentera, con efectos a corto plazo que son valorados positivamente, como alegría, euforia, relajación, desinhibición y mejora del humor. Además, en épocas recientes los resultados de algunos estudios han permitido que se extienda la idea de que el consumo regular de cantidades moderadas disminuye el riesgo de muerte y enfermedad coronaria. En este contexto, se han levantado muchas voces recordando que el alcohol no es una mercancía ordinaria, sino un producto tóxico, que puede producir dependencia y que es uno de los principales factores de riesgo de mortalidad y morbilidad en la población mundial, estando implicado en más de 60 problemas de salud diferentes. Tiene un gran impacto sobre la carga global de enfermedad, incluso después de descontar los efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular¹. Es importante resaltar que las consecuencias negativas del alcohol aparecen no solo en las personas con dependencia alcohólica o trastorno por uso de alcohol (TUA) o en los consumidores excesivos sino también en otros grupos de consumidores y que, a menudo, también las padecen las personas que se relacionan con ellos y la sociedad en general. Estos efectos para terceras personas, entre ellos el insuficiente cumplimiento de los roles familiares o laborales²⁻⁶, a menudo no se consideran al evaluar la carga de enfermedad. Además, globalmente el alcohol genera muchos efectos económicos negativos. La relación entre el consumo y algunas consecuencias perjudiciales, como las lesiones o algunos cánceres, por ejemplo,

son prácticamente incontestables, pero en otros casos los resultados son inconsistentes o se sustentan en estudios que generan evidencias de menor calidad. No hay apenas trabajos experimentales en seres humanos centrados en los daños sociales y sanitarios del alcohol, por lo que la mayor parte de las evidencias proceden de estudios observacionales.

Los objetivos de este trabajo son describir los daños sociales y sanitarios relacionados con el consumo de alcohol y los mecanismos que los generan.

Esto puede ayudar a la población a hacer elecciones adecuadas para reducir los daños sociales y sanitarios asociados con el consumo de alcohol y a los profesionales, organizaciones sociales y administraciones públicas a plantear mejores intervenciones a nivel individual y poblacional para abordar estos problemas.

EFFECTOS DEL ALCOHOL

Tras su ingesta el alcohol carece de un proceso digestivo por lo que alcanza el torrente circulatorio sin ser modificado. Aproximadamente el 20% se absorbe en el estómago y el 80% en el intestino delgado. Los factores que disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico, como beber con la comida, disminuirán o retardarán la absorción, la concentración de alcohol en sangre (CAS) y los efectos agudos del alcohol. Sin embargo, tomar café, ducharse con agua fría, vomitar o hacer ejercicio no reduce la CAS. Se distribuye en los tejidos en proporción a su contenido en agua, por lo que a igual cantidad consumida se alcanza mayor concentración en los tejidos de las mujeres que de los hombres. Atraviesa la barrera hemato-encefálica y la placenta y se secreta a la leche materna. Además pasa a los pulmones desde donde se elimina en forma de vapor mezclado con el aire espirado a velocidad constante. El 95-98% del alcohol ingerido se metabo-

liza y una pequeña proporción se elimina sin transformar por la orina, heces, sudor y aire espirado.

La mayor parte se metaboliza en el hígado, merced a diferentes enzimas, principalmente la alcohol deshidrogenasa (ADH), aldehído deshidrogenasa y citocromo microsomal CYP2E1^{7,8}. El consumo de altas cantidades en poco tiempo provoca altas CAS porque la tasa de metabolismo hepático es relativamente independiente de la cantidad consumida. Generalmente, se tarda una hora en aclarar una unidad de bebida estándar (UBE), aunque esto puede variar dependiendo del volumen hepático, peso, composición de la masa corporal, tolerancia al alcohol y variaciones en la expresión de los genes que codifican las enzimas metabólicas. Hay factores, como los azúcares, que pueden acelerar la eliminación y otros, como los anovulatorios orales, que la pueden retardar⁹. Aunque habitualmente el alcohol es considerado un depresor del sistema nervioso central (SNC), tiene simultáneamente efectos estimulantes (aumento de la frecuencia cardíaca y conductas agresivas) y depresores (enlentecimiento motor, déficits cognitivos, efectos ansiolíticos)¹⁰. Cuando se consume una UBE (10 g alcohol) generalmente los efectos cerebrales comienzan a los cinco minutos y alcanzan el máximo a los 30-45. Los efectos inmediatos más evidentes son sensación de relajación, bienestar y desinhibición. Sin embargo, a medida que el consumo aumenta, estos efectos son contrarrestados por otros desagradables, como reducción de las capacidades cognitivas (pensamiento), sensoriales (audición, visión) y motoras (habla, destrezas motoras finas, lentitud de reacción, debilidad muscular), vértigo, desequilibrio, náuseas y vómitos, pudiendo llegar a la pérdida de conciencia y al coma^{8,11,12}. El alcohol afecta también a los patrones de sueño, produciendo un rápido inicio, un aumento del sueño de ondas lentas (SWS) en la primera mitad de la noche y, a dosis moderadas o altas un retardo del inicio

del sueño REM y una disminución de su duración¹³. Sin embargo, los alcohólicos crónicos tienen un retardo en el inicio del sueño¹⁴.

El alcohol produce un deterioro del control ejecutivo que puede conducir a conductas agresivas o conductas sexuales de riesgo. Además reduce la capacidad cognitiva y verbal para resolver conflictos, por lo que aumenta la probabilidad de violencia física (discusiones y peleas)¹⁵⁻¹⁸.

En cuanto a sus efectos sobre la sexualidad, a bajos niveles de consumo puede aumentar la desinhibición y el deseo, pero a mayores niveles se imponen los efectos depresores y provoca disminución de la respuesta sexual¹⁹⁻²².

Los mecanismos de acción del alcohol sobre el cerebro todavía no se comprenden bien. Actúa sobre una gran variedad de receptores de membrana y provoca efectos neurobiológicos en cascada sobre una amplia gama de neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas. Los efectos depresores agudos se explican por su acción sobre diversos neurotransmisores, particularmente activación de los neurotransmisores inhibidores (GABA) y bloqueo de los estimuladores (NMDA glutamato), y los efectos placenteros y euforizantes por la activación de los circuitos dopaminérgicos o serotoninérgicos, la liberación de opioides endógenos y otros factores. La ingesta crónica induce adaptaciones de los neurotransmisores¹².

Finalmente, el alcohol tiene efectos acumulativos a largo plazo debido a toxicidad bioquímica directa sobre órganos y sistemas, por ejemplo, efectos anticoagulantes, toxicidad hepática, pancreática, mucosas del tubo digestivo, sobre el feto, etcétera, o conduce a la dependencia, en función del volumen consumido. Los efectos negativos se observan ya a partir de volúmenes promedio de 10g/día.

DAÑOS EN LA SALUD RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol se relaciona con numerosos problemas de salud, incluyendo enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades endocrinas y metabólicas, mentales, neurológicas, cardiovasculares, digestivas, maternas y perinatales y lesiones intencionadas y no intencionadas (tabla 1). Para muchos problemas, entre ellos varios tipos de cánceres, hepatopatías, lesiones y probablemente relaciones sexuales sin protección, se suele observar una relación dosis-respuesta lineal o exponencial^{17,23-26}. Los mecanismos fisiopatológicos que explican los efectos adversos del alcohol sobre el organismo aún no se comprenden con claridad. Se ha postulado una toxicidad directa del alcohol o de los productos resultantes de su metabolismo oxidativo y no oxidativo (acetaldehído y etilésteres de ácidos grasos). Además, pueden producirse cambios de la expresión génica apareciendo patrones anormales de metilación de ADN (hipometilación) y de la cromatina, seguidos de alteración del metabolismo de los carbohidratos, estrés oxidativo, y formación de radicales libres²⁷. Por otra parte, algunas patologías en los consumidores crónicos se

han relacionado con déficits nutricionales, debido a una dieta desequilibrada o a la interferencia del etanol con la utilización de carbohidratos, lípidos y vitaminas, particularmente la A. De hecho, el etanol inhibe la oxidación del retinol a ácido retinoico (la forma activa de la vitamina) que es esencial para el mantenimiento de los epitelios⁷.

Durante la intoxicación etílica aguda (IEA) el consumo de alcohol puede afectar negativamente tanto a la persona intoxicada como a otras a través de su asociación con lesiones o conductas violentas, infecciones de transmisión sexual y problemas laborales y familiares. Finalmente, la aparición de dependencia o TUA contribuye a mantener el consumo excesivo y por lo tanto la exposición prolongada a los efectos del alcohol.

Los efectos adversos dependen del volumen de alcohol consumido (consumo promedio), de los patrones de consumo (en particular los episodios de consumo intensivo o atracones) y de la interacción con otros factores como el contexto del consumo, calidad de las bebidas, predisposición individual y respuesta social al problema. La relación entre conductas de consumo y problemas es muy compleja, por lo que a nivel individual

Tabla 1
Principales problemas de salud relacionados con el consumo de alcohol

Enfermedades infecciosas	Infección por VIH, infecciones de transmisión sexual, tuberculosis, neumonía adquirida en la comunidad
Cáncer	Cavidad oral, faringe, esófago, colon y recto, hígado, laringe, mama
Enfermedades metabólicas	Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos mentales	Trastorno por uso de alcohol (abuso, uso nocivo, dependencia), intoxicación aguda, psicosis (depresión)
Enfermedades neurológicas	Convulsiones, neuropatías
Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión, arritmias, cardiomiopatía, ictus hemorrágico
Enfermedades gastrointestinales	Cirrosis, pancreatitis, gastritis
Trastornos maternos y perinatales	Síndrome alcohólico fetal, prematuridad, bajo peso al nacer, embarazo no deseado
Lesiones no intencionadas	Accidentes de tráfico, laborales, domésticos, caídas, golpes, quemaduras, etc.
Lesiones intencionadas	Lesiones autoinflingidas (suicidio), agresiones violentas

Fuente: Elaboración propia a partir de varias publicaciones^{3,6,160,222}.

no puede predecirse si un consumidor dado tendrá o no problemas por alcohol, aunque sí hay evidencias de que al aumentar el consumo promedio y la frecuencia de atracones aumenta el riesgo de problemas relacionados con alcohol^{17,23-26}.

El volumen consumido produce sobre todo efectos a largo plazo. En general, el riesgo de problemas aumenta al hacerlo el consumo promedio, por lo que en buena medida su incidencia y prevalencia podrían reducirse con políticas dirigidas a disminuir el consumo. Sin embargo, la mayor parte de las muertes atribuibles al alcohol (80% en hombres y 67% en mujeres) aparecen para promedios altos (>60 g/día, y >40 g/día, respectivamente), por lo que es prioritario intervenir sobre el consumo excesivo.

Los atracones se han relacionado sobre todo con efectos agudos, principalmente intoxicación aguda, enfermedades cardiovasculares (muerte súbita cardíaca, ictus, coronariopatía), lesiones accidentales e intencionadas (suicidio, agresiones), relaciones sexuales no protegidas y problemas sociales. La mala calidad de las bebidas debida a la contaminación con metanol o plomo durante la producción casera o ilegal no tiene apenas importancia como fuente de morbimortalidad en los países desarrollados²⁸.

A continuación se examina más detalladamente la relación del consumo de alcohol con el riesgo de aparición o el pronóstico de diversos problemas de salud.

TRASTORNOS MENTALES

Dependencia o trastorno por uso de alcohol (TUA)

Es una enfermedad crónica y recidivante causada por la acción prolongada del alcohol en el cerebro, donde provoca cambios funcionales y estructurales que persisten después de cesar el consumo. Los cambios

afectan en buena medida al sistema mesolímbico dopaminérgico y circuitos relacionados con la recompensa y el refuerzo. Los mecanismos fisiopatológicos no se conocen con precisión. Se han identificado alteraciones en la estructura de varias áreas cerebrales, particularmente el área prefrontal y el hipocampo, en los receptores neuronales (glutamato y GABA, principalmente), en la respuesta inflamatoria y en la expresión de diversos genes. Los adolescentes con disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal serían más vulnerables a TUA²⁹⁻³². Se expresa por manifestaciones conductuales y cognitivas en las que el uso de alcohol adquiere la máxima prioridad para el individuo. Generalmente, existe *craving* (deseo fuerte y urgente de consumir alcohol) y consumo compulsivo o descontrolado (consumo mayor o más prolongado de lo deseado, con esfuerzos fallidos para reducirlo, empleo de mucho tiempo en actividades relacionadas con la bebida a costa de otras, y mantenimiento de la ingesta pese a la aparición de problemas). A menudo se acompaña de tolerancia (necesidad de aumentar la dosis para lograr el efecto deseado) y síndrome de abstinencia (hiperactividad de las funciones fisiológicas suprimidas por el alcohol al cesar o disminuir de golpe un consumo prolongado)³³. Aunque la dependencia implica cambios neuroadaptativos, el contexto social tiene mucha importancia en el inicio, progreso, cese, recaídas y pautas de consumo. Según la CIE-10 se ha de diagnosticar dependencia de alcohol si son positivos tres o más criterios de una lista de seis³⁴. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) se ha de diagnosticar TUA si son positivos dos o más criterios de una lista de 11, clasificándolo posteriormente en leve, moderado o grave según el número de criterios positivos³⁵ (tabla 2). El DSM-V aún a bajo un solo diagnóstico los de abuso y dependencia del antiguo DSM-IV. La CIE-10 permite también el diagnóstico de uso nocivo o perjudicial cuando no existe dependencia pero sí un consumo que puede acarrear efectos adver-

Tabla 2
Criterios diagnósticos de trastorno por uso de alcohol y dependencia alcohólica

DEPENDENCIA DE ALCOHOL CIE-10*	TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL DSM-V†
1. Disminución de la capacidad para controlar el consumo (empezarlo, terminarlo, cantidad)	1. Uso mayor del deseado (cantidad, tiempo)
	2. Incapacidad para reducir o cesar el consumo
2. Abandono de otras fuentes de placer o diversión a causa del consumo, aumento del tiempo para obtener o ingerir alcohol o recuperarse de sus efectos	3. Mucho tiempo dilapidado en relación con el alcohol (obtención, uso, recuperación de sus efectos)
	4. Reducción de actividades (sociales, laborales, recreativas)
3. Deseo fuerte e intenso de consumir alcohol (craving)	5. Craving
4. Tolerancia	6. Tolerancia
5. Síndrome de abstinencia	7. Síndrome de abstinencia
	8. Uso pese a problemas físicos/psicológicos causados o exacerbados por el alcohol
	9. Uso pese a problemas interpersonales o sociales causados o exacerbados por el alcohol
6. Persistencia en el consumo a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales	10. Uso peligroso: Uso recurrente en situaciones en que es físicamente peligroso (por ejemplo, conduciendo vehículos u operando una máquina bajo sus efectos)
	11. Incumplimiento de obligaciones (trabajo, escuela, hogar)

* Diagnóstico de dependencia si ≥ 3 criterios positivos de los 6 especificados.

† Patrón maladaptativo de uso de alcohol con deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por ≥ 2 de los 11 síntomas o criterios mencionados en 12 meses. Especificadores de gravedad: No diagnóstico: 0-1 criterios positivos; leve: 2-3 criterios +; moderado: 4-5 criterios +; grave: 6 o más criterios +; Especificadores de evolución: Remisión temprana ($\geq 3 < 12$ meses sin criterios de trastorno de uso de la sustancia, excepto craving). Remisión sostenida (≥ 12 meses sin criterios, excepto craving).

Elaboración propia a partir de varias publicaciones^{34,35}

sos, daño a la salud o malestar clínicamente significativos. El riesgo de TUA suele aumentar linealmente al hacerlo el consumo promedio diario y la frecuencia de atracones^{36,37} así como en quienes tienen historia familiar de TUA³⁸ o en fumadores de tabaco³⁹.

En Europa se ha estimado una prevalencia anual de TUA en la población de 15 años y más del 6,1% en hombres y del 1,1% en mujeres, habiendo importantes diferencias geográficas y una importante repercusión en la mortalidad atribuible al alcohol y sobre todo en la carga de enfermedad. La gran mayoría de las personas con TUA no estaban recibiendo tratamiento⁴⁰.

El TUA aumenta la probabilidad de muerte y otros trastornos físicos y psíquicos y el uso de servicios sanitarios⁴¹⁻⁴⁶. En las

muestras epidemiológicas de personas con TUA se encuentra un exceso de mortalidad con respecto a la población general de su misma edad y sexo de 3,4 veces en hombres y 4,6 veces en mujeres (8,1 en el caso de España) y en las personas con TUA de la población general cifras algo menores. La sobremortalidad es causada sobre todo por patologías como cirrosis hepática, trastornos mentales y lesiones, aunque también existe para cáncer o enfermedades cardiovasculares^{43,47}. La sobremortalidad en menores de 40 años es bastante más elevada (9 veces en hombres y 13 veces en mujeres. En España, pacientes con TUA en tratamiento ambulatorio es 11,2 veces en hombres y 24 veces en mujeres)^{42,43}. Se ha estimado que en Europa en 2004 este trastorno supuso el 71% de la mortalidad total atribuible a alcohol entre 15 y 64 años⁴⁰.

Además el TUA se asocia a menudo con otros trastornos mentales, especialmente depresión y suicidio^{33,48-54} y puede interferir con el funcionamiento familiar, escolar, laboral o social. En Estados Unidos se estima que puede ser responsable de la mitad de los problemas sociales, legales e interpersonales relacionados con alcohol².

Intoxicación etílica aguda (IEA)

Es uno de los problemas más frecuentes. Sus manifestaciones clínicas se deben sobre todo al efecto depresor del alcohol sobre el SNC y dependen de la CAS, velocidad de absorción del alcohol, nivel de tolerancia y consumo concomitante de otros depresores (hipnosedantes, opioides, etc.). Con una CAS de 0,5-1 g/l hay deterioro de las funciones cognitivas y rendimiento psicomotor y a partir de 1 g/l aparece disartria, descoordinación, marcha inestable y nistagmus. Los casos más graves pueden llegar a estupor y coma³³. La muerte es rara, pero puede ocurrir, sobre todo si hay consumo concomitante de otros depresores o cocaína. Un desenlace dramático puede producirse tras sofocación por inhalación del vómito. Las complicaciones más frecuentes son lesiones accidentales e intencionadas, las conductas violentas o agresivas, incluyendo un mayor riesgo de suicidio⁵⁵⁻⁶⁰. Sin embargo, también puede aparecer hipotermia, aumento de las relaciones sexuales no deseadas o no protegidas^{61,62} y aumento del riesgo de infecciones. Además la IEA complica el tratamiento de algunas lesiones accidentales, particularmente los traumatismos craneocefálicos^{63,64}. Entre los jóvenes, sobre todo adolescentes, los que tienen frecuentes atracones de alcohol concentran la mayor parte de los problemas relacionados con esta sustancia⁶⁵. La resaca posterior a la IEA, atribuida a la deshidratación, alteraciones hormonales, desregulación de la respuesta inflamatoria y efectos tóxicos, es responsable de absentismo laboral y escolar^{66,67}.

Otros trastornos mentales

Además de TUA e IEA, el alcohol puede inducir o aumentar el riesgo de otros trastornos mentales como depresión, ansiedad o esquizofrenia. El consumo de alcohol se relaciona con peores resultados en el tratamiento de los trastornos mentales, especialmente depresión y esquizofrenia⁶⁸⁻⁷⁰. Además, puede interactuar con los medicamentos utilizados⁷¹. Estos problemas pueden relacionarse con las alteraciones funcionales y estructurales del alcohol en el cerebro desde el embrión a la etapa adulta.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Se ha sugerido que el consumo excesivo y prolongado de alcohol puede producir daño cerebral y mayor riesgo de demencia. Aunque la mayoría de las personas alcohólicas tienen trastornos cognitivos (de memoria y aprendizaje) aún se debate el papel de la toxicidad del alcohol y de la deficiencia de tiamina en estos problemas, en particular en la demencia relacionada con alcohol y en el síndrome de Wernicke-Korsakoff. En este sentido, los modelos animales muestran que los problemas relacionados con alcohol pueden ser parcialmente reversibles pero no los debidos a deficiencia de tiamina^{72,73}. No hay evidencias de que el consumo ligero o moderado aumente el riesgo de demencia e incluso es posible que lo disminuya⁷⁴⁻⁷⁷.

En adolescentes con consumo excesivo de alcohol se encuentra un rendimiento cognitivo menor (memoria, atención, función ejecutiva) y alteraciones cerebrales que podrían desembocar en problemas de aprendizaje y mayor riesgo de futuro TUA, aunque aún no se ha aclarado suficientemente el papel causal del alcohol y de otros factores^{10,30,78-80}. Estas alteraciones pueden ser total o parcialmente reversibles, dependiendo de los patrones de consumo, factores genéticos y de otro tipo. La patogénesis de las neuritis y neuropatías periféricas asociadas al alcohol tampoco está bien establecida⁸¹.

El alcohol puede inducir convulsiones durante el síndrome de abstinencia o fuera de él. Hay evidencias de que el uso de alcohol aumenta el riesgo de epilepsia independiente del síndrome de abstinencia (RR=2) de forma dosis dependiente sin que pueda identificarse un umbral claro. La mayor parte de quienes presentan convulsiones cumplen criterios de TUA. Para explicar la epileptogénesis se ha propuesto la atrofia y cambios de la estructura cerebral, hipoxia, descenso del umbral de convulsiones debido a episodios repetidos de abstinencia o cambios en el metabolismo y los neurotransmisores, en particular una reducción de la sensibilidad de los receptores gabaérgicos⁸².

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

Hepatopatías

Se suele observar una relación lineal o exponencial entre la cantidad promedio de alcohol consumida y el riesgo de cirrosis y cáncer hepático^{17,23-26}. Además, el alcohol empeora el pronóstico de las hepatopatías⁸³. La aparición de fibrosis hepática podría estar mediada por cambios epigenéticos, alteraciones metabólicas (aumento de ácidos grasos y estrés oxidativo que produce radicales libres, deficiencia de folato, etcétera), alteraciones de la respuesta inflamatoria (que podría ser inducida directamente por los metabolitos del etanol, principalmente acetaldehído, o por endotoxinas bacterianas del intestino)^{7,84-86}.

Pancreatitis

Se encuentra una fuerte asociación positiva entre la cantidad de alcohol consumida y el riesgo de muerte por pancreatitis^{87,88}. Este efecto podría deberse al daño directo en las células acinares producido por el acetaldehído y los etil-ésteres de ácidos grasos generados en los procesos de metabolización oxidativa y no oxidativa del etanol y con cambios en las reacciones redox,

los cuales inducirían cambios en los enzimas digestivos pancreáticos, en particular en la tripsina, que contribuirían al desarrollo de la pancreatitis⁸⁹⁻⁹¹.

Otras enfermedades del tracto digestivo

El consumo excesivo de alcohol puede producir esofagitis por reflujo que se puede complicar con neumonía por aspiración debido a trastornos de la motilidad esofágica. Igualmente puede producir gastritis o gastralgias por aumento de la acidez y de la permeabilidad de la mucosa gástrica, diarrea por aumento de la motilidad intestinal y malabsorción, malnutrición, alteraciones de la flora intestinal y aumento de la absorción de toxinas microbianas que pueden alcanzar el hígado. En cambio el consumo moderado podría jugar un papel positivo en la gastritis y colelitiasis⁹²⁻⁹⁴.

CÁNCER

Muchos tipos de cáncer se relacionan con el alcohol y el riesgo de mortalidad por cáncer aumenta de forma lineal o exponencial al hacerlo el volumen promedio consumido, en particular los cánceres del tracto aerodigestivo superior (orofaringe, laringe y esófago), intestino grueso, hígado y mama^{17,23-26}. Sin embargo, algunos autores encuentran una curva en J entre el volumen de alcohol consumido y la mortalidad global por cáncer⁹⁵.

La evidencia sugiere que incluso las dosis bajas (≤ 10 g/día) pueden aumentar el riesgo de cáncer faríngeo y esofágico, sin que parezca existir un efecto umbral. El riesgo de cáncer de mama empezaría a aumentar a partir de 30 g/día y el de laringe, colorrectal y pancreático a partir de 10 g/día. La asociación del alcohol con el cáncer de cabeza y cuello parece independiente de la exposición al tabaco⁹⁶.

Aunque no se conocen los mecanismos exactos, los estudios experimentales sugie-

ren que el consumo crónico de alcohol es carcinógeno en seres humanos. Se ha implicado al acetaldehído y a la formación de radicales libres. El acetaldehído que se produce en el tracto digestivo superior e inferior se une al ADN y a las proteínas, destruye el folato, produce otras deficiencias de vitaminas y minerales y da lugar a hiperproliferación celular secundaria. Otros mecanismos alternativos son cambios epigenéticos como la inducción de patrones anormales de metilación del ADN. En el cáncer de mama puede jugar un papel importante el aumento de los estrógenos mediado por el alcohol. En cualquier caso, los factores genéticos pueden explicar las diferencias individuales⁹⁷⁻¹⁰⁰.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La cantidad de alcohol consumida suele mostrar una relación en J con el riesgo de muerte por enfermedad coronaria e ictus isquémico, lo que significa que los bajos niveles de consumo reducen el riesgo, aunque todavía se discute la magnitud de la reducción, si se mantiene después de los 75 años y los niveles con máxima reducción (aproximadamente 20 g/día en hombres y 10 g/día en mujeres)¹⁰¹⁻¹⁰⁶. En general los efectos beneficiosos aparecen a partir de los 45 años en los bebedores regulares moderados. Parece que los atracones de alcohol anularían los efectos protectores, lo que es consistente con los estudios biológicos sobre el efecto del alcohol sobre lípidos sanguíneos y coagulación^{6,107,108}. Al menos la mitad del efecto parece producirse a corto plazo (por ser anticoagulante), por lo que el consumo irregular generaría pocos beneficios¹⁰⁹. El riesgo de coronariopatía es mayor en los consumidores irregulares que en los regulares moderados¹¹⁰ y, en general, el riesgo aumenta al hacerlo la frecuencia de atracones, incluso tras ajustar por consumo promedio. Por otra parte, el riesgo de hipertensión arterial e ictus hemorrágico aumenta con el volumen promedio y el riesgo de cardiomiopatía y arritmias es mayor en los

consumidores excesivos, incluidos los episódicos^{5,6,109,111}. El efecto arritmogénico (arritmias auriculares) aparece sobre todo durante los atracones y en los consumidores crónicos puede ser potenciado por el síndrome de abstinencia, alteraciones electrolíticas y otros factores. La cardiomiopatía parece que se debe a la disminución de la contractilidad miocárdica por efecto tóxico directo del alcohol sobre los miocitos durante la ingesta aguda. Finalmente, los bajos niveles de consumo aumentan los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y tiene efectos anticoagulantes moderados, lo que puede reducir el riesgo de arteriosclerosis y enfermedades isquémicas. Al contrario, los altos niveles de consumo mantenidos pueden activar la formación de placas arterioscleróticas vía metabolismo oxidativo y formación de radicales libres¹¹².

LESIONES Y CONDUCTAS VIOLENTAS RELACIONADAS CON ALCOHOL

La implicación del alcohol en las lesiones es muy frecuente. En un metaanálisis de estudios publicados entre 1975 y 1995 se encontró una CAS \geq 1 g/l en el 31,5% de las muertes por homicidio, en el 22,7% de los suicidios y en el 31,0% de las producidas en accidentes no de tráfico¹¹³. Hay muchas evidencias de que el consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de lesiones accidentales e intencionadas^{63,114-117}, la mayor parte de ellas procedentes de estudios transversales, casos y controles o casos cruzados (*case crossover*) realizados sobre lesionados fallecidos o atendidos en servicios de urgencias¹¹⁶⁻¹²⁰. Los estudios de urgencias sugieren que el uso de alcohol aumenta el riesgo de lesiones en las seis horas siguientes 2,1-2,4 veces cuando se usan diseños de casos y controles y 5,2-6,8 veces cuando se usan diseños de casos cruzados, que el riesgo es mayor para lesiones intencionadas que accidentales y para accidentes de tráfico que para los que no son de tráfico y que existe una relación dosis-respuesta, con un aumen-

to del riesgo al aumentar la CAS^{116,120-122}. En cuanto al riesgo de lesiones de tráfico se ha encontrado una curva dosis-respuesta lineal o exponencial al aumentar la CAS o la cantidad de alcohol consumida en las 3-6 horas previas al accidente, existiendo ya un riesgo aumentado para CAS de 0,1-0,2 g/^{123,118-120,123-127}. El riesgo es mayor para los menores de 21 años^{124,127}. Se ha estimado que con una CAS de 0,8 g/l el riesgo de morir por accidente de tráfico es unas 13 veces mayor que con una CAS de cero¹²⁶. Las evidencias apuntan a que también existe una relación dosis-respuesta para accidentes no de tráfico, especialmente para lesiones intencionadas en las que se encuentra una curva con mayor pendiente que para lesiones accidentales^{23,120,128-130}. La cantidad consumida en cada ocasión se asocia a mayor riesgo de lesiones tras controlar por el consumo promedio^{131,132}. Aunque algunos estudios sugieren que el consumo de alcohol y el nivel CAS se asocia a mayor gravedad de las lesiones, sobre todo en las lesiones de tráfico, otros no encuentran evidencias claras¹³³⁻¹³⁸.

El mayor riesgo de lesiones es consistente con las limitaciones cognitivas (control de impulsos, memoria, procesamiento de información) y psicomotoras (focalización visual, atención, tiempo de reacción, coordinación ojo-mano-pie) y la consiguiente dificultad para realizar tareas complejas asociadas al consumo de alcohol¹³⁹⁻¹⁴⁴. En las lesiones intencionadas puede influir también el aumento de agresividad y menor aversión al riesgo provocados por el alcohol^{16,145,146}. La heterogeneidad geográfica de los efectos puede deberse a los patrones y contextos en que se bebe. Por ejemplo, es más probable que el consumo excesivo provoque conductas violentas si se produce por la noche en un bar lleno de gente que en una fiesta privada o en casa con la familia^{57,120}.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Diabetes mellitus

Hay evidencias de que el consumo moderado puede ser un factor de protector para la diabetes mellitus tipo 2, aunque el consumo excesivo puede ser un factor de riesgo^{105,147,148}. Por otra parte, el consumo excesivo puede complicar el manejo de la diabetes porque aumenta el riesgo de hipoglucemia^{149,150}.

Sobrepeso/obesidad

No hay evidencias de que el consumo moderado se asocie con sobrepeso, aunque sí podría hacerlo el consumo excesivo¹⁵¹⁻¹⁵³.

Fracturas por baja densidad ósea

El consumo excesivo se ha asociado con mayor riesgo, pero el consumo moderado podría ser protector¹⁵⁴⁻¹⁵⁸.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de tuberculosis. Además, puede empeorar su pronóstico y disminuir el cumplimiento terapéutico^{159,160}. Con respecto a la infección por VIH, aunque se encuentra una asociación positiva con consumo excesivo de alcohol, no hay evidencia de que sea causal. Parece que dicho consumo empeora el pronóstico de la enfermedad y disminuye la adherencia al tratamiento^{161,162}. También hay evidencias de que el alcohol aumenta el riesgo de neumonía¹⁶³⁻¹⁶⁵ y podría aumentar el de infecciones de transmisión sexual. De hecho, hay evidencias de que el consumo de alcohol aumenta la probabilidad de implicarse en conductas sexuales de riesgo^{17,18}.

En el aumento del riesgo de infecciones pueden estar implicados múltiples mecanismos, entre ellos las alteraciones inmunológicas producidas por el alcohol¹⁶⁶.

PROBLEMAS PERINATALES

Aunque el consumo excesivo de alcohol durante la gestación puede causar una variedad de daños al feto, incluido el síndrome alcohólico fetal (SAF) y tener efectos cognitivos, conductuales y emocionales a largo plazo, aún existe mucha incertidumbre sobre la intensidad y el tiempo de la exposición al alcohol necesarios para producir los distintos daños^{109,167}. Hay evidencias de aumentos lineales del riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer a partir de consumos promedio de la madre de 10-15 g/día¹⁶⁸. Otras investigaciones, sin embargo, no han encontrado evidencias convincentes de que la exposición a niveles bajos o moderados de alcohol durante la gestación aumente el riesgo global de efectos adversos como aborto involuntario, muerte fetal, limitación del crecimiento intrauterino, prematuridad, bajo peso al nacer, defectos congénitos o SAF¹⁶⁹ o problemas del lenguaje¹⁷⁰. En cambio el consumo excesivo podría asociarse con alteraciones del desarrollo neurológico¹⁷¹ y de la función motora¹⁷². Por su parte los estudios experimentales sugieren que el alcohol causa alteraciones estructurales irreversibles sobre el cerebro en formación, afectando a mecanismos genéticos, moleculares y celulares¹⁷³⁻¹⁷⁵.

OTROS PROBLEMAS DE SALUD

Psoriasis

El alcohol podría ser un factor de riesgo de padecer psoriasis, pero no hay suficientes evidencias para establecerlo con claridad¹⁷⁶. Por otra parte, el consumo excesivo de alcohol complica el tratamiento de esta enfermedad¹⁷⁷.

Interacciones con otras drogas y medicamentos

El consumo de alcohol junto con otras drogas puede modificar sus efectos y tener consecuencias peligrosas o letales. Por

ejemplo el riesgo de muerte por depresión respiratoria aumenta al mezclar alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, como opioides¹⁷⁸. La combinación de alcohol y cannabis potencia las limitaciones del rendimiento psicomotor y la percepción con lo que puede aumentar el riesgo de accidentes de tráfico¹⁷⁹. Por otra parte el consumo concurrente de alcohol y estimulantes (cocaína, anfetaminas o éxtasis) es arriesgado y cualquier beneficio aparente queda neutralizado por el mayor riesgo de deshidratación, arritmias cardíacas y convulsiones. La combinación de alcohol y cocaína conduce a la formación de cocaetileno, que es más cardiotoxico que cada una de las drogas aisladas. El alcohol interactúa con otros muchos medicamentos y preparados de herboristería modificando su absorción, metabolismo o interfiriendo en las dianas de acción¹⁸⁰, por lo que puede ser necesaria la abstinencia o la reducción del consumo temporal o permanente mientras duran los tratamientos. Entre estos medicamentos están: benzodiazepinas, barbitúricos, opioides, analgésicos y antiinflamatorios, antidepresivos, antibióticos, antihistamínicos e hipoglucemiantes. Estas interacciones pueden tener implicaciones importantes cuando se realizan actividades peligrosas como conducir vehículos de motor.

DAÑOS SOCIALES Y A OTRAS PERSONAS

Además de problemas de salud, el consumo de alcohol se relaciona con problemas familiares (malas relaciones de pareja, violencia doméstica, maltrato infantil, negligencia de cuidados), escolares, laborales (absentismo laboral, baja productividad), económicos y comunitarios (ruidos, molestias, robos, conductas sexuales violentas y no protegidas, peleas, etcétera.), que afectan tanto al consumidor como a otras personas^{61,62,181-184}. Estas consecuencias despiertan preocupación, aunque las relaciones causales no están bien establecidas, debido a las deficiencias de los diseños de investigación y a que el alcohol es una parte más

de una red causal compleja en la que interactúan muchos otros factores, a menudo dependientes del contexto cultural y social^{40,109}.

En Noruega la prevalencia anual de personas perjudicadas por el uso de alcohol de otras (interrupción de sueño, acoso, amenazas, daños a pertenencias, lesiones) fue del 40%⁴. En 2001-2005 en Estados Unidos el 12% de los estudiantes de 18-24 años habían sufrido lesiones y el 2% violencia sexual por estudiantes bajo los efectos del alcohol¹⁸⁵. La principal causa de daño a otros atribuible a alcohol son los accidentes de transporte, seguidos por las agresiones¹⁸⁶. Estos problemas se asocian más fuertemente con los atracones y las IEA¹⁸¹. Se ha estimado que en Europa en 2010 el daño a otros atribuible a alcohol representó al menos el 9,9% de las muertes por lesión atribuidas a esta sustancia (30,2% en mujeres y 7,9% en hombres)⁴⁰.

Finalmente, los problemas por alcohol implican unos costes económicos importantes. Se estima que en los países ricos representan el 1-3% del producto interior bruto, la mayor parte debidos a pérdidas de productividad^{5,6}. En 2010 en Europa este coste supuso el 1,3% del PIB (unos 155.000 millones €), en su mayor parte atribuible a dependencia alcohólica (0,8% del PIB)⁴⁰. Una revisión de estudios referidos al período 1990-2007 en 12 países lo estima en 0,5-5,4% del PIB¹⁸⁷.

MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS Y CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD ATRIBUIBLE AL ALCOHOL

En menores de 45 años hay una relación lineal entre el volumen de alcohol consumido y el riesgo de mortalidad (RR=1,09 para >10g/día). En personas mayores de 45 años aparece una curva en J con un riesgo menor de uno en comparación con los abstemios para un consumo menor de 40 g/día (hombres) y 24-30 g/día (mujeres), sobre todo si

es regular¹⁸⁸. En general las mujeres experimentan efectos perjudiciales a menores niveles de consumo que los hombres. Esta curva en J podría explicarse por el efecto benéfico sobre la enfermedad coronaria e ictus isquémico y el efecto perjudicial sobre otras condiciones de salud. Se considera que habría que intervenir sobre las personas que sobrepasan dichos promedios, aunque hay grupos y situaciones en que hay que rebajarlos o recomendar no consumir en absoluto¹⁸⁹. En 2004 se estimó que en todo el mundo se produjeron 2,25 millones de muertes atribuibles al alcohol (3,8% de la mortalidad total, 6,2% en hombres y 1,1% en mujeres). El impacto fue mayor en los jóvenes siendo el principal factor de mortalidad en varones de 15-59 años. Ese mismo año el 4,5% de la carga global de enfermedad, medida como años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) fue atribuible al alcohol (7,4% en hombres y 1,4% en mujeres), siendo uno de los cinco principales factores de riesgo²⁸. En general, las enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo el TUA, son las responsables de la mayor proporción de carga de enfermedad atribuible al alcohol (36,4%).

DESIGUALDADES SOCIALES EN LOS DAÑOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

La distribución poblacional de los daños relacionados con alcohol no es homogénea, observándose desigualdades según país, edad, género, posición socioeconómica y otras variables. En cuanto a las desigualdades geográficas las tasas más altas de mortalidad y carga global de enfermedad atribuible a alcohol se encuentran en Europa (sobre todo en los países de la antigua Unión Soviética) y en América⁵. El impacto negativo del alcohol es más alto en las personas y grupos con peor posición socioeconómica^{107,190-193}. En Francia, España o Suiza el consumo de alcohol explica, por ejemplo, la mayor prevalencia de los cánceres del tracto aerodigestivo superior en clases bajas¹⁹⁴. El

impacto negativo del alcohol es mayor en jóvenes, debido sobre todo a las lesiones accidentales e intencionadas, por lo que en general solo puede recomendarse el consumo regular y moderado a partir de los 45-55 años^{5,195}. Existen además considerables diferencias por género^{5,191,196,197}. Globalmente el alcohol causa mucho más daño en hombres que en mujeres. En Europa en 2004 en la población de 15-64 años la razón hombre/mujer era de 3,7 para las muertes atribuibles a alcohol y de 4,9 para los AVAD⁴⁰. Aunque hay diferencias entre países, la razón hombre/mujer para la prevalencia de los distintos problemas sociosanitarios relacionados con alcohol suele estar entre 2 y 6. El mayor impacto negativo en hombres se debe a su mayor exposición al alcohol¹⁹⁸. De hecho, aunque hay ciertas diferencias por sexo en los efectos fisiológicos del alcohol¹⁹⁹⁻²⁰², las diferencias en el riesgo relativo para problemas de salud concretos no son grandes e incluso para algunos problemas el riesgo es mayor para mujeres^{3,42,192,203-214}. Los efectos protectores para coronariopatía, mortalidad general y otros problemas de salud aparecen a dosis más bajas en mujeres que en hombres y lo mismo sucede con los efectos negativos^{95,104,215}. Los efectos de la IEA sobre las conductas violentas o la conducción parecen mayores en mujeres^{201,204}. Recientemente se observó que las mujeres con TUA tenían un riesgo relativo de muerte significativamente mayor que los hombres, aunque las diferencias no eran grandes⁴². Otro estudio encontró que el número autoinformado de diferentes conductas peligrosas o violentas no era más alto en hombres que en mujeres tras controlar por consumo promedio y patrones de consumo, aunque sí lo era en los jóvenes en relación a los mayores²¹⁶. Por otra parte la desigualdad por género en el consumo excesivo de alcohol (particularmente atracones) se está reduciendo en muchos países, sobre todo en los jóvenes²¹⁷ y algo parecido sucede con los problemas relacionados con alcohol, aunque hay excepciones^{197,217-221}.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado en el marco del Grupo de Trabajo sobre Alcohol de la Sociedad Española de Epidemiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roerecke M, Rehm J. Alcohol intake revisited: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14:556-562.
2. Caetano R, Cunradi C. Alcohol dependence: a public health perspective. *Addiction.* 2002; 97:633-645.
3. Rehm J, Gmel G, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health.* 2003; 27:39-51.
4. Rossow I, Hauge R. Who pays for the drinking? Characteristics of the extent and distribution of social harms from others' drinking. *Addiction.* 2004; 99:1094-1102.
5. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009; 373:2223-2233.
6. Rehm J. The Risks Associated With Alcohol Use and Alcoholism. *Alcohol Res Health.* 2011; 34:135-143.
7. Gemma S, Vichi S, Testai E. Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects. *Ann Ist Super Sanita.* 2006; 42:8-16.
8. Pascual F. Conceptos y diagnóstico del alcoholismo. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Sociodrogalcohol; 2012. p. 121-142.
9. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health.* 2007; 30:5-13.
10. Hermens DF, Lagopoulos J, Tobias-Webb J, De RT, Dore G, Juckes L, et al. Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: a review. *Cortex.* 2013; 49:3-17.
11. Climent B, Gago N, Llerena G, González V. Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Sociodrogalcohol; 2012. p. 181-218.
12. Espert R, Gadea M. Neurobiología del alcoholismo. Bases bioquímicas y neurobiológicas de la adicción al alcohol. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Sociodrogalcohol; 2012. p. 75-120.

13. Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, Fenwick PB. Alcohol and sleep I: effects on normal sleep. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37:539-549.
14. Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health.* 2001; 25:110-125.
15. Haggard-Grann U, Hallqvist J, Langstrom N, Moller J. The role of alcohol and drugs in triggering criminal violence: a case-crossover study. *Addiction.* 2006; 101:100-108.
16. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, Sterzer P, Heinz A. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12:400-413.
17. Rehm J, Shield KD, Joharchi N, Shuper PA. Alcohol consumption and the intention to engage in unprotected sex: systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Addiction.* 2012; 107:51-59.
18. Vagenas P, Lama JR, Ludford KT, Gonzales P, Sanchez J, Altice FL. A systematic review of alcohol use and sexual risk-taking in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2013; 34:267-274.
19. Zaazaa A, Bella AJ, Shamloul R. Drug addiction and sexual dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42:585-592.
20. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs.* 2001; 33:223-232.
21. Crowe LC, George WH. Alcohol and human sexuality: review and integration. *Psychol Bull.* 1989; 105:374-386.
22. Arackal BS, Benegal V. Prevalence of sexual dysfunction in male subjects with alcohol dependence. *Indian J Psychiatry.* 2007; 49:109-112.
23. Taylor B, Irving HM, Kanteres F, Room R, Borges GL, Cherpitel CJ, et al. The more you drink, the harder you fall: a systematic review and meta-analysis of how acute alcohol consumption and injury or collision risk increase together. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 110:108-116.
24. Li Y, Mao Y, Zhang Y, Cai S, Chen G, Ding Y, et al. Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014; 50:269-275.
25. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving HM, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29:437-445.
26. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol.* 2010; 46:497-503.
27. Guo R, Ren J. Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7:1285-1301.
28. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. Geneva: WHO; 2011. Disponible en: http://www.who.int/entity/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf.
29. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol.* 2010; 44:15-26.
30. Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9:703-721.
31. Welch KA, Carson A, Lawrie SM. Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol.* 2013; 48:433-444.
32. Schepis TS, Rao U, Yadav H, Adinoff B. The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the development of alcohol use disorders in youth. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:595-605.
33. Malone D, Friedman T. Drunken patients in the general hospital: their care and management. *Postgrad Med J.* 2005; 81:161-166.
34. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios diagnósticos de investigación. Madrid: Meditor; 1994.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. Disponible en: <http://dsm.psychiatryonline.org>
36. Caetano R, Tam T, Greenfield T, Cherpitel C, Mida-nik L. DSM-IV alcohol dependence and drinking in the U.S. population: a risk analysis. *Ann Epidemiol.* 1997; 7:542-549.
37. Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29:902-908.

38. Capone C, Wood MD. Density of familial alcoholism and its effects on alcohol use and problems in college students. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008; 32:1451-1458.
39. Gruzza RA, Bierut LJ. Co-occurring risk factors for alcohol dependence and habitual smoking: update on findings from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2006; 29:172-178.
40. Rehm JT, Shield KD, Rehm MX, Gmel G, Frick U. Alcohol consumption, alcohol dependence and attributable burden of disease in Europe. Potential gains from effective interventions for alcohol dependence. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health (CAMH); 2012. Disponible en: http://amphoraproject.net/w2box/data/AMPHORA%20Reports/CAMH_Alcohol_Report_Europe_2012.pdf.
41. Rossow I, Amundsen A. Alcohol abuse and mortality: a 40-year prospective study of Norwegian conscripts. *Soc Sci Med*. 1997; 44:261-267.
42. Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2013; 108:1562-1578.
43. Guitart AM, Espelt A, Castellano Y, Bartroli M, Villalbi JR, Domingo-Salvany A, et al. Impacto del trastorno por consumo de alcohol en la mortalidad: ¿hay diferencias según la edad y el sexo? *Gac Sanit*. 2011; 25:385-390.
44. Campos J, Roca L, Gude F, Gonzalez-Quintela A. Long-term mortality of patients admitted to the hospital with alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35:1180-1186.
45. Mattisson C, Bogren M, Ojehagen A, Nordstrom G, Horstmann V. Mortality in alcohol use disorder in the Lundby Community Cohort--a 50 year follow-up. *Drug Alcohol Depend*. 2011; 118:141-147.
46. Fudalej S, Bohnert A, Austin K, Barry K, Blow F, Ilgen M. Predictors of injury-related and non-injury-related mortality among veterans with alcohol use disorders. *Addiction*. 2010; 105:1759-1766.
47. Roerecke M, Rehm J. Cause-specific mortality risk in alcohol use disorder treatment patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;
48. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 76 Suppl:S11-S19.
49. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;28-37.
50. Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study. *J Affect Disord*. 2007; 101:27-34.
51. Flensburg-Madsen T, Mortensen EL, Knop J, Becker U, Sher L, Gronbaek M. Comorbidity and temporal ordering of alcohol use disorders and other psychiatric disorders: results from a Danish register-based study. *Compr Psychiatry*. 2009; 50:307-314.
52. Briere FN, Rohde P, Seeley JR, Klein D, Lewinsohn PM. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry*. 2013; 55:526-533.
53. Oquendo MA, Currier D, Liu SM, Hasin DS, Grant BF, Blanco C. Increased risk for suicidal behavior in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:902-909.
54. Caputo F, Vignoli T, Leggio L, Addolorato G, Zoli G, Bernardi M. Alcohol use disorders in the elderly: a brief overview from epidemiology to treatment options. *Exp Gerontol*. 2012; 47:411-416.
55. Nilsen P, Holmqvist M, Nordqvist C, Bendtsen P. Frequency of heavy episodic drinking among nonfatal injury patients attending an emergency room. *Accid Anal Prev*. 2007; 39:757-766.
56. Rossow I, Pape H, Wichstrom L. Young, wet & wild? Associations between alcohol intoxication and violent behaviour in adolescence. *Addiction*. 1999; 94:1017-1031.
57. Bye EK, Rossow I. The impact of drinking pattern on alcohol-related violence among adolescents: An international comparative analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29:131-137.
58. Siciliano V, Mezzasalma L, Lorenzoni V, Pieroni S, Molinaro S. Evaluation of drinking patterns and their impact on alcohol-related aggression: a national survey of adolescent behaviours. *BMC Public Health*. 2013; 13:950.
59. Rossow I, Groholt B, Wichstrom L. Intoxicants and suicidal behaviour among adolescents: changes in levels and associations from 1992 to 2002. *Addiction*. 2005; 100:79-88.

60. Rossow I, Ystgaard M, Hawton K, Madge N, van HK, de Wilde EJ, et al. Cross-national comparisons of the association between alcohol consumption and deliberate self-harm in adolescents. *Suicide Life Threat Behav.* 2007; 37:605-615.
61. Castilla J, Barrio G, Belza MJ, de la Fuente L. Drug and alcohol consumption and sexual risk behaviour among young adults: results from a national survey. *Drug Alcohol Depend.* 1999; 56:47-53.
62. Lavikainen HM, Lintonen T, Kosunen E. Sexual behavior and drinking style among teenagers: a population-based study in Finland. *Health Promot Int.* 2009; 24:108-119.
63. Golan JD, Marcoux J, Golan E, Schapiro R, Johnston KM, Maleki M, et al. Traumatic brain injury in intoxicated patients. *J Trauma.* 2007; 63:365-369.
64. Bilello J, McCray V, Davis J, Jackson L, Danos LA. Acute ethanol intoxication and the trauma patient: hemodynamic pitfalls. *World J Surg.* 2011; 35:2149-2153.
65. Danielsson AK, Wennberg P, Hibell B, Romelsjö A. Alcohol use, heavy episodic drinking and subsequent problems among adolescents in 23 European countries: does the prevention paradox apply? *Addiction.* 2012; 107:71-80.
66. Penning R, Veldstra JL, Daamen AP, Olivier B, Verster JC. Drugs of abuse, driving and traffic safety. *Curr Drug Abuse Rev.* 2010; 3:23-32.
67. Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. *Ann Intern Med.* 2000; 132:897-902.
68. Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry.* 2014; 29:117-124.
69. Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettinen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 120:85-96.
70. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med.* 2005; 118:330-341.
71. Loxley W, Toumbourou JW, Stockwell T, Haines B, Scott K, Godfrey C, et al. The prevention of substance use, risk and harm in Australia. A review of the evidence. Canberra: National Drug Research Institute and the Centre for Adolescent Health; 2004. Disponible en: https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pubhlth-publicat-document-mono_prevention-cnt.htm.
72. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5:3.
73. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 96:596-608.
74. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17:542-555.
75. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Lorusso M, et al. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis.* 2009; 17:7-31.
76. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health.* 2013; 17:133-146.
77. Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, et al. Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8:520-542.
78. Heffernan TM. The impact of excessive alcohol use on prospective memory: a brief review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008; 1:36-41.
79. Peeters M, Vollebergh WA, Wiers RW, Field M. Psychological changes and cognitive impairments in adolescent heavy drinkers. *Alcohol Alcohol.* 2014; 49:182-186.
80. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clin EEG Neurosci.* 2009; 40:31-38.
81. Kucera P, Balaz M, Varsik P, Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy. *Bratisl Lek Listy.* 2002; 103:26-29.
82. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2010; 51:1177-1184.
83. Marcellin P, Peignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008; 48:200-207.

84. Medici V, Halsted CH. Folate, alcohol, and liver disease. *Mol Nutr Food Res*. 2013; 57:596-606.
85. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease--pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:1151-1161.
86. Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29:166S-171S.
87. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004; 38:613-619.
88. Ramstedt M. Alcohol and pancreatitis mortality at the population level: experiences from 14 western countries. *Addiction*. 2004; 99:1255-1261.
89. Jelski W, Kutylowska E, Szmikowski M. The role of ethanol in pathogenesis of pancreatitis. *Pol Merkuri Lekarski*. 2011; 30:66-68.
90. Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium*. 2009; 45:634-642.
91. Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. *Physiol Rev*. 2009; 89:649-705.
92. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Jonkers DM. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutr Rev*. 2013; 71:483-499.
93. Rajendram R, Preedy VR. Effect of alcohol consumption on the gut. *Dig Dis*. 2005; 23:214-221.
94. Taylor B, Rehm J. Moderate alcohol consumption and diseases of the gastrointestinal system: a review of pathophysiological processes. *Dig Dis*. 2005; 23:177-180.
95. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, et al. Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013; 24:807-816.
96. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011; 63:983-990.
97. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007; 8:292-293.
98. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP. Alcoholic beverages and carbonated soft drinks: consumption and gastrointestinal cancer risks. *Cancer Treat Res*. 2014; 159:97-120.
99. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004; 39:155-165.
100. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013; 35:25-35.
101. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26:833-850.
102. Ronsley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:d671.
103. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010; 10:258.
104. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012; 107:1246-1260.
105. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32:2123-2132.
106. 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*. 2007; 17:S16-S23.
107. Anderson P. The impact of alcohol in health. En: *Alcohol in the European Union Consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2012. p. 5-9. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/160680/e96457.pdf.
108. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2010; 171:633-644.

109. Organización Panamericana de la Salud. El alcohol: un producto de consumo no ordinario. Investigación y políticas públicas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2010. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/EI_alcohol-producto_de_consumo_no_ordinario.pdf
110. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2008; 62:615-619.
111. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Silversides CK, et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am J Epidemiol.* 2002; 155:242-248.
112. Carnevale R, Nocella C. Alcohol and cardiovascular disease: still unresolved underlying mechanisms. *Vascu Pharmacol.* 2012; 57:69-71.
113. Smith GS, Branas CC, Miller TR. Fatal nontraffic injuries involving alcohol: A metaanalysis. *Ann Emerg Med.* 1999; 33:659-668.
114. Zeisser C, Stockwell TR, Chikritzh T, Cherpitel C, Ye Y, Gardner C. A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and injury risk as a function of study design and recall period. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37 Suppl 1:E1-E8.
115. Devries KM, Child JC, Bacchus LJ, Mak J, Falder G, Graham K, et al. Intimate partner violence victimization and alcohol consumption in women: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2014; 109:379-391.
116. Ye Y, Cherpitel CJ. Risk of injury associated with alcohol and alcohol-related injury. En: *Alcohol and injuries. Emergency department studies in an international perspective*. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 3-13. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcinuries.pdf.
117. Borges G, Orozco R, Monteiro M, Cherpitel C, Then EP, Lopez VA, et al. Risk of injury after alcohol consumption from case-crossover studies in five countries from the Americas. *Addiction.* 2013; 108:97-103.
118. Cherpitel CJ, Bond J, Ye Y, Borges G, Macdonald S, Stockwell T, et al. Alcohol-related injury in the ER: a cross-national meta-analysis from the Emergency Room Collaborative Alcohol Analysis Project (ER-CAAP). *J Stud Alcohol.* 2003; 64:641-649.
119. Connor J, Norton R, Ameratunga S, Jackson R. The contribution of alcohol to serious car crash injuries. *Epidemiology.* 2004; 15:337-344.
120. Borges G. Variation in alcohol-related injury by type and cause of injury. En: *Alcohol and injuries. Emergency department studies in an international perspective*. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 15-25. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcinuries.pdf.
121. Cherpitel CJ. Alcohol and violence-related injuries in the emergency room. *Recent Dev Alcohol.* 1997; 13:105-118.
122. Macdonald S, Cherpitel CJ, Borges GL, Desouza A, Giesbrecht N, Stockwell T. The criteria for causation of alcohol in violent injuries based on emergency room data from six countries. *Addict Behav.* 2005; 30:103-113.
123. Hurst PM, Harte D, Frith WJ. The Grand Rapids dip revisited. *Accid Anal Prev.* 1994; 26:647-654.
124. Zador PL, Krawchuk SA, Voas RB. Alcohol-related relative risk of driver fatalities and driver involvement in fatal crashes in relation to driver age and gender: an update using 1996 data. *J Stud Alcohol.* 2000; 61:387-395.
125. Blomberg RD, Peck RC, Moskowitz H, Burns M, Fiorentino D. The Long Beach/Fort Lauderdale relative risk study. *J Safety Res.* 2009; 40:285-292.
126. Taylor B, Rehm J. The relationship between alcohol consumption and fatal motor vehicle injury: high risk at low alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36:1827-1834.
127. Voas RB, Torres P, Romano E, Lacey JH. Alcohol-related risk of driver fatalities: an update using 2007 data. *J Stud Alcohol Drugs.* 2012; 73:341-350.
128. Roizen J. An overview of epidemiological emergency room studies of injury and alcohol. En: *Alcohol and injuries. Emergency department studies in an international perspective*. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 55-94. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcinuries.pdf.
129. Kool B, Ameratunga S, Jackson R. The role of alcohol in unintentional falls among young and middle-aged adults: a systematic review of epidemiological studies. *Inj Prev.* 2009; 15:341-347.

130. Thornley S, Kool B, Robinson E, Marshall R, Smith GS, Ameratunga S. Alcohol and risk of admission to hospital for unintentional cutting or piercing injuries at home: a population-based case-crossover study. *BMC Public Health*. 2011; 11:852.
131. Laatikainen T, Manninen L, Poikolainen K, Vartiainen E. Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57:379-384.
132. Paljarvi T, Makela P, Poikolainen K. Pattern of drinking and fatal injury: a population-based follow-up study of Finnish men. *Addiction*. 2005; 100:1851-1859.
133. Phillips DP, Brewer KM. The relationship between serious injury and blood alcohol concentration (BAC) in fatal motor vehicle accidents: BAC = 0.01% is associated with significantly more dangerous accidents than BAC = 0.00%. *Addiction*. 2011; 106:1614-1622.
134. Stubig T, Petri M, Zeckey C, Brand S, Muller C, Otte D, et al. Alcohol intoxication in road traffic accidents leads to higher impact speed difference, higher ISS and MAIS, and higher preclinical mortality. *Alcohol*. 2012; 46:681-686.
135. Cherpitel CJ. Methods of epidemiological studies in the emergency department. En: *Alcohol and injuries. Emergency department studies in an international perspective*. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 107-114. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcinuries.pdf.
136. Plurad D, Demetriades D, Gruzinski G, Preston C, Chan L, Gaspard D, et al. Motor vehicle crashes: the association of alcohol consumption with the type and severity of injuries and outcomes. *J Emerg Med*. 2010; 38:12-17.
137. Mann B, Desapriya E, Fujiwara T, Pike I. Is blood alcohol level a good predictor for injury severity outcomes in motor vehicle crash victims? *Emerg Med Int*. 2011; 2011:616323.
138. Friedman LS. Dose-response relationship between in-hospital mortality and alcohol following acute injury. *Alcohol*. 2012; 46:769-775.
139. Rupp TL, Acebo C, Seifer R, Carskadon MA. Effects of a moderate evening alcohol dose. II: performance. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31:1365-1371.
140. Fillmore MT, Dixon MJ, Schweizer TA. Alcohol affects processing of ignored stimuli in a negative priming paradigm. *J Stud Alcohol*. 2000; 61:571-578.
141. Schweizer TA, Vogel-Sprott M. Alcohol-impaired speed and accuracy of cognitive functions: a review of acute tolerance and recovery of cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008; 16:240-250.
142. Fogarty JN, Vogel-Sprott M. Cognitive processes and motor skills differ in sensitivity to alcohol impairment. *J Stud Alcohol*. 2002; 63:404-411.
143. Ogden EJ, Moskowitz H. Effects of alcohol and other drugs on driver performance. *Traffic Inj Prev*. 2004; 5:185-198.
144. Breitmeier D, Seeland-Schulze I, Hecker H, Schneider U. The influence of blood alcohol concentrations of around 0.03% on neuropsychological functions--a double-blind, placebo-controlled investigation. *Addict Biol*. 2007; 12:183-189.
145. Hoaken PN, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav*. 2003; 28:1533-1554.
146. Bond J. Causality and causal attribution of alcohol injuries. En: *Alcohol and injuries. Emergency department studies in an international perspective*. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 27-39. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/msbalcinuries.pdf.
147. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004; 140:211-219.
148. Seike N, Noda M, Kadowaki T. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17:545-551.
149. Cheyne EH, Sherwin RS, Lunt MJ, Cavan DA, Thomas PW, Kerr D. Influence of alcohol on cognitive performance during mild hypoglycaemia; implications for Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21:230-237.
150. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20:263-267.
151. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Kok FJ, Sierksma A, Raben A, et al. Is beer consumption related to measures of abdominal and general obesity? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013; 71:67-87.
152. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011; 69:419-431.

153. Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005; 42:197-227.
154. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Jr., et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008; 121:406-418.
155. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1861-1870.
156. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005; 16:737-742.
157. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM, et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2009; 20:507-518.
158. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2009; 20:1-21.
159. Lonroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8:289.
160. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9:450.
161. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 112:178-193.
162. Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Baliunas D, Joharchi N, Rehm J. Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS--a systematic review. *Alcohol Alcohol.* 2010; 45:159-166.
163. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2010; 138:1789-1795.
164. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013; 68:1057-1065.
165. Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE, Nelson S. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008; 1:56-67.
166. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009; 33:220-232.
167. Irner TB. Substance exposure in utero and developmental consequences in adolescence: a systematic review. *Child Neuropsychol.* 2012; 18:521-549.
168. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2011; 118:1411-1421.
169. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG.* 2007; 114:243-252.
170. O'Keefe LM, Greene RA, Kearney PM. The effect of moderate gestational alcohol consumption during pregnancy on speech and language outcomes in children: a systematic review. *Syst Rev.* 2014; 3:1.
171. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61:1069-1073.
172. Bay B, Kesmodel US. Prenatal alcohol exposure - a systematic review of the effects on child motor function. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90:210-226.
173. Alfonso-Loeches S, Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011; 48:19-47.
174. Hellemans KG, Sliwowska JH, Verma P, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure: fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34:791-807.
175. Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellemans KG. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20:470-488.

176. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 3:30-35.
177. Farkas A, Kemeny L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013; 26:119-126.
178. Kaye S, Darke S. Non-fatal cocaine overdose among injecting and non-injecting cocaine users in Sydney, Australia. *Addiction*. 2004; 99:1315-1322.
179. Appenzeller BM, Schneider S, Yegles M, Maul A, Wennig R. Drugs and chronic alcohol abuse in drivers. *Forensic Sci Int*. 2005; 155:83-90.
180. Pringle KE, Ahern FM, Heller DA, Gold CH, Brown TV. Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1930-1936.
181. Rehm J, Gmel G. Patterns of alcohol consumption and social consequences. Results from an 8-year follow-up study in Switzerland. *Addiction*. 1999; 94:899-912.
182. Downing J, Hughes K, Bellis MA, Calafat A, Juan M, Blay NT. Factors associated with risky sexual behaviour: a comparison of British, Spanish and German holidaymakers to the Balearics. *Eur J Public Health*. 2011; 21:275-281.
183. Cunradi CB, Caetano R, Schafer J. Alcohol-related problems, drug use, and male intimate partner violence severity among US couples. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26:493-500.
184. McKinney CM, Caetano R, Rodriguez LA, Okoro N. Does alcohol involvement increase the severity of intimate partner violence? *Alcohol Clin Exp Res*. 2010; 34:655-658.
185. Hingson RW, Zha W, Weitzman ER. Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18-24, 1998-2005. *J Stud Alcohol Drugs Suppl*. 2009; 12-20.
186. Shield KD, Kehoe T, Gmel G, Rehm MX, Rehm J. Societal burden of alcohol. En: *Alcohol in the European Union: Consumption, harm and policy approaches*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. p. 10-28. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/160680/e96457.pdf.
187. Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Yothasamut J, Lertpitakpong C, Chaikledkaew U. The economic impact of alcohol consumption: a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2009; 4:20.
188. 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*. 2012; 66:448-456.
189. Rodriguez-Martos A, Rosón B. El consumo de alcohol y sus consecuencias. Definición y terminología. En: *Prevención de los problemas derivados del alcohol. Primera conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. Prevención de los problemas derivados del alcohol*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. p. 61-82. Disponible en: <http://www.msps.es/alcoholJovenes/docs/prevencionProblemasAlcohol.pdf>.
190. Room R. Stigma, social inequality and alcohol and drug use. *Drug Alcohol Rev*. 2005; 24:143-155.
191. Herttua K, Makela P, Martikainen P. Differential trends in alcohol-related mortality: a register-based follow-up study in Finland in 1987-2003. *Alcohol Alcohol*. 2007; 42:456-464.
192. Grittner U, Kuntsche S, Graham K, Bloomfield K. Social inequalities and gender differences in the experience of alcohol-related problems. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47:597-605.
193. Keyes KM, Liu XC, Cerda M. The role of race/ethnicity in alcohol-attributable injury in the United States. *Epidemiol Rev*. 2012; 34:89-102.
194. Menvielle G, Kunst AE, Stirbu I, Borrell C, Bopp M, Regidor E, et al. Socioeconomic inequalities in alcohol related cancer mortality among men: to what extent do they differ between Western European populations? *Int J Cancer*. 2007; 121:649-655.
195. Romelsjo A, Allebeck P, Andreasson S, Leifman A. Alcohol, mortality and cardiovascular events in a 35 year follow-up of a nationwide representative cohort of 50,000 Swedish conscripts up to age 55. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47:322-327.
196. Graham K, Bernards S, Knibbe R, Kairouz S, Kuntsche S, Wilsnack SC, et al. Alcohol-related negative consequences among drinkers around the world. *Addiction*. 2011; 106:1391-1405.
197. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. *Patrones de mortalidad en España, 2010*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/mortalidadESP2010accesible.pdf>.

198. Cherpitel CJ, Ye Y, Bond J. Attributable risk of injury associated with alcohol use: cross-national data from the emergency room collaborative alcohol analysis project. *Am J Public Health.* 2005; 95:266-272.
199. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF. Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:1831-1841.
200. Rickenbacher E, Greve DN, Azma S, Pfeuffer J, Marinkovic K. Effects of alcohol intoxication and gender on cerebral perfusion: an arterial spin labeling study. *Alcohol.* 2011; 45:725-737.
201. Miller MA, Weafer J, Fillmore MT. Gender differences in alcohol impairment of simulated driving performance and driving-related skills. *Alcohol Alcohol.* 2009; 44:586-593.
202. Weafer J, Fillmore MT. Comparison of alcohol impairment of behavioral and attentional inhibition. *Drug Alcohol Depend.* 2012; 126:176-182.
203. McLeod R, Stockwell T, Stevens M, Phillips M. The relationship between alcohol consumption patterns and injury. *Addiction.* 1999; 94:1719-1734.
204. Martin SE, Bryant K. Gender differences in the association of alcohol intoxication and illicit drug abuse among persons arrested for violent and property offenses. *J Subst Abuse.* 2001; 13:563-581.
205. Stockwell T, McLeod R, Stevens M, Phillips M, Webb M, Jelinek G. Alcohol consumption, setting, gender and activity as predictors of injury: a population-based case-control study. *J Stud Alcohol.* 2002; 63:372-379.
206. Wells S, Thompson JM, Cherpitel CJ, Macdonald S, Marais S, Borges GL. Gender differences in the relationship between alcohol and violent injury: an analysis of cross-national emergency department data. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007; 68:824-833.
207. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2009; 104:1981-1990.
208. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer.* 2010; 126:1474-1486.
209. English DR, Holman CD, Milne E, Winter MG, Hulse GK, Codde JP, et al. The quantification of drug caused morbidity and mortality in Australia, 1995. Canberra: Commonwealth Department of Human Services and Health; 1995.
210. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction.* 1999; 94:1551-1573.
211. Ridolfo B, Stevenson C. The quantification of drug-caused mortality and morbidity in Australia, 1998. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare (AIHW); 2001. Disponible en: <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442459309>.
212. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva: WHO; 2004. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/globalstatusreportalcoholchapters/en/index.html.
213. Jones L, Bellis MA, Dedman D, Sumnal H, Tocke C. Alcohol-attributable fractions for England. Alcohol-attributable mortality and hospital admissions. Liverpool: Liverpool John Moores University; 2008. Disponible en: <http://www.nwph.net/nwpho/publications/alcoholattributablefractions.pdf>.
214. Engdahl B, Ramstedt M. Is the population level link between drinking and harm similar for women and men?--a time series analysis with focus on gender-specific drinking and alcohol-related hospitalizations in Sweden. *Eur J Public Health.* 2011; 21:432-437.
215. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2437-2445.
216. Livingston M, Room R. Variations by age and sex in alcohol-related problematic behaviour per drinking volume and heavier drinking occasion. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 101:169-175.
217. Keyes KM, Li G, Hasin DS. Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: a review and synthesis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:2101-2112.
218. Zhang Y, Guo X, Saitz R, Levy D, Sartini E, Niu J, et al. Secular trends in alcohol consumption over 50 years: the Framingham Study. *Am J Med.* 2008; 121:695-701.

219. Rosta J, Aasland OG. Changes in alcohol drinking patterns and their consequences among Norwegian doctors from 2000 to 2010: a longitudinal study based on national samples. *Alcohol Alcohol*. 2013; 48:99-106.
220. de Souza DL, Perez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35:510-514.
221. Steingrimsson S, Carlsen HK, Sigfusson S, Magnusson A. The changing gender gap in substance use disorder: a total population-based study of psychiatric in-patients. *Addiction*. 2012; 107:1957-1962.
222. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving HM, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010; 105:817-843.