



**Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Escuela de Salud Pública Salvador Allende G.**

**INEQUIDAD DE LA MORTALIDAD ATRIBUIBLE AL
CONSUMO DE ALCOHOL EN CHILE: ESTUDIO
ECOLÓGICO DEL PERÍODO 2004-2009**

Tesis para optar al grado de Doctor en Salud Pública

ÁLVARO CASTILLO CARNIGLIA

Director de tesis: Dr. Jay S. Kaufman
Co-directora de tesis: Dra. Paulina Pino Z.

Santiago, Chile
2013

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	10
Medición de consumo de alcohol	14
<i>Medidas de trago y consumo intenso</i>	17
Impacto del consumo de alcohol	18
<i>Violencia y delitos</i>	18
<i>Impacto sanitario del alcohol</i>	19
Mortalidad atribuible al alcohol	27
Mortalidad y nivel socioeconómico	28
<i>Mortalidad y nivel socioeconómico a nivel ecológico</i>	31
Mortalidad atribuible al alcohol y nivel socioeconómico	32
Consumo de alcohol, nivel socioeconómico y morbimortalidad	33
Desafíos metodológicos	35
<i>Estimación de tasas de mortalidad</i>	35
<i>Consideraciones adicionales del análisis espacial</i>	37
HIPÓTESIS	40
OBJETIVOS	40
Objetivo general	40
Objetivos específicos	40
MÉTODOS	41
Diseño	41
Población	41
Período de tiempo y unidades territoriales a estudiar	41
Variables de exposición	42
<i>Nivel socioeconómico</i>	42
Variable dependiente: mortalidad atribuible al consumo de alcohol	42
<i>Volumen de consumo de alcohol</i>	42
<i>Causas de muerte relacionadas al consumo de alcohol</i>	45
<i>Efecto del alcohol sobre el riesgo de muerte</i>	48

<i>Estimación de la fracción atribuible poblacional</i>	48
Plan de análisis	49
<i>Análisis bayesiano espacial</i>	49
SÍNTESIS METODOLÓGICA	54
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	55
BIBLIOGRAFÍA	56
RESULTADOS	74
Alcohol-attributable mortality and years of potential life lost in Chile in 2009	75
Geographical distribution of alcohol attributable mortality in Chile: a Bayesian spatial analysis	107
Small area associations between social context and alcohol-attributable mortality in a middle income country	142
DISCUSIÓN	168
Comparación con otros estudios	169
Fortalezas	173
Limitaciones	175
Implicancias	180
Desarrollo de futuras líneas de investigación	181
Bibliografía	185

SIGLAS UTILIZADAS EN EL PROYECTO

AMR-B	Países de la región americana con baja mortalidad infantil y general
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AVE	Accidente Vascular Encefálico
AVISA	Años de Vida Saludables
BYM	Modelos Besag, York y Mollié
CAMH	Center for Addiction and Mental Health
CAR	Conditional Autoregressive
CASEN	Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10
CIE-9	Clasificación Internacional de Enfermedades versión 9
CIUO	Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones
CONACE	Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes
CONASET	Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito
DEIS	Departamento de Estadísticas e Información de Salud
DIC	Deviance Information Criterion
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, versión IV
EAH	Enfermedad Alcohólica del Hígado
ECV	Enfermedad Cardiovascular
ENS	Encuesta Nacional de Salud
FA	Fracción Atribuible
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDH	Índice de Desarrollo Humano
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MINSAL	Ministerio de Salud
NSE	Nivel Socioeconómico
OH	Alcohol
OIT	Organización Internacional del Trabajo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PNUD	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
RME	Razón de Mortalidad Estandarizada
RR	Riesgo Relativo

RESUMEN

Antecedentes: El consumo de alcohol es una importante causa de mortalidad en Chile, pero se conoce poco respecto a su distribución espacial y socioeconómica.

Objetivo: Estimar la mortalidad atribuible al consumo de alcohol en Chile entre 2004-2009, su distribución comunal y su asociación con nivel socioeconómico (NSE) a nivel ecológico.

Métodos: Se estimaron muertes directas e indirectas atribuibles a alcohol según sexo, edad y región. El NSE comunal consideró ingreso promedio y nivel de educación. El riesgo de mortalidad a nivel comunal se estimó con un modelo jerárquico bayesiano (BYM), generando mapas descriptivos de riesgo.

Resultados: El 9,8% (IC95%: 7,0%-13,0%) del total de muertes y el 21,5% (IC95%: 18,1%-25,0%) de los años de vida potenciales perdidos en 2009 fueron atribuibles al consumo de alcohol. Las comunas de regiones centro-sur y sur presentaron un riesgo de mortalidad elevado y una asociación negativa con ingreso y educación para el total de causas, y para el grupo de cardiovasculares, lesiones intencionales y accidentales y neuro-psiquiátricas.

Conclusiones: El consumo de alcohol es responsable de 1 de cada 10 muertes en Chile y el riesgo de mortalidad presenta una concentración geográfica asociado a factores socioeconómicos, evidenciando inequidades en su distribución a nivel comunal.

ABSTRACT

Background: Alcohol consumption is a leading cause of mortality in Chile, however little is known about his spatial and socioeconomic distribution.

Objective: To estimate the alcohol-attributable mortality in Chile in 2004-2009, its municipal distribution and the association with socioeconomic variables at the ecological level.

Methods: We estimate direct and indirect death attributable to alcohol by sex, age and region. The area-based socioeconomic level was characterized according to its average income and education attainment. Municipal mortality risk estimates was performed using a Bayesian hierarchical model (BYM), generating descriptive risk maps.

Results: The 9.8% (95%CI: 7.0%-13.0%) of all deaths and 21.5% (95%CI: 18.1%-25.0%) of the years of potential life lost in 2009 were attributable to alcohol consumption. Municipalities in central-south and south zones presented high mortality risk and a negative association with income and education for all causes, and for the group of cardiovascular disease, intentional and unintentional injuries and neuro-psychiatric disorders.

Conclusions: Alcohol consumption is responsible for 1 in 10 deaths in Chile and mortality risk presents geographic concentration associated to socioeconomic factors, highlighting the area-level inequities in the country.

INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol es un problema global de salud pública y su relación con los aspectos sociales es compleja. Esta relación puede ser entendida desde múltiples dimensiones, sean estas psiquiátricas o psicológicas, socio-culturales, bioquímicas y genéticas o en la interrelación de todas ellas, siendo los factores sociales y económicos de especial relevancia (1-3). Esto ha sido ilustrado a través de múltiples modelos como el biopsicosocial que considera la interrelación de todos estos factores (biológicos, psicológicos y sociales) o el modelo de factores de riesgo y protección (4).

La evidencia muestra que el consumo de alcohol se relaciona causalmente con más de 60 eventos de salud (5) y es una de las principales causas de muerte evitable (6). Por ejemplo, en Escocia se estimó que el 5% del total de muertes pueden ser atribuibles al alcohol (7), en Sudáfrica el 7,1% (8), mientras que en el Estado de Alaska supera el 10% (9). En términos globales, se ha estimado que la carga total de enfermedad atribuible al alcohol en países en vías de desarrollo supera el 6%, porcentaje que llega a más del 9% en países desarrollados (10).

Es por esto que la evaluación de la carga de enfermedad y mortalidad atribuible a su consumo requiere actualizaciones periódicas a fin de ir precisando las estimaciones de los indicadores sanitarios utilizados. Además, la desagregación de los indicadores sanitarios en subunidades administrativas más pequeñas ha sido de gran importancia por su utilidad para la comparación de realidades particulares (11, 12). Sin embargo, la desagregación de los indicadores sanitarios es algo complejo e implica tomar una serie de consideraciones metodológicas que permitan obtener estimaciones robustas que reflejen de mejor manera la realidad que se desea estudiar.

En el caso específico de la mortalidad relacionada al alcohol, las principales dificultades son la identificación de causas de muerte vinculadas al consumo, la recopilación de información (nivel de consumo en la población, efecto del alcohol sobre cada causa de muerte) y la combinación de esta información para obtener estimaciones sensibles. Parte de este trabajo fue realizado previamente en Chile en el Estudio de

Carga de Enfermedad y Carga Atribuible (13); no obstante, en dicho estudio no se utilizó información nacional de consumo para la estimación de la carga de enfermedad y muertes, además de no proveer resultados desagregados a nivel regional o comunal.

La estimación precisa de la mortalidad en unidades geográfico-administrativas menores, permite plantearse interrogantes en cuanto a eventuales diferencias. Puesto que el consumo problemático y los trastornos por consumo de alcohol son mayores en la población de menor nivel socioeconómico (14, 15), cabe postular la hipótesis que en las comunas con peores indicadores socioeconómicos, la mortalidad por consumo de alcohol será mayor.

Algunos estudios han desagregado la mortalidad atribuible al alcohol según zona o región del mundo e incluso países, lo cual permite comparar realidades y contextos diferentes (10). Otros estudios han analizado la asociación entre las muertes relacionadas al consumo de alcohol (aquellas en que el código de clasificación incluye al alcohol como causa básica o subyacente) y variables socioeconómicas a nivel individual, identificando una gradiente según nivel de educación, ingreso o posición ocupacional (16, 17). Sin embargo, a la fecha, y según la literatura revisada en esta tesis, no existen estudios previos que hayan analizado la distribución de la mortalidad atribuible al alcohol en unidades geográfico-administrativas menores que consideren causas total y parcialmente atribuibles, ni estimado la asociación a nivel ecológico del efecto del nivel socioeconómico sobre la mortalidad total.

La elección de este diseño metodológico se sustenta en la dificultad de estimar la mortalidad total atribuible al alcohol a nivel individual, puesto que un número importante de causas de muerte sólo tienen un porcentaje atribuible al consumo y que individualmente no puede ser analizado (10).

En función de lo anterior, se propuso estudiar la distribución de las muertes atribuibles al alcohol a nivel comunal entre los años 2004 y 2009 y posteriormente estimar la asociación con aspectos socioeconómicos, utilizando como unidad de análisis las comunas. Para realizar esto, el trabajo que se desarrolló tuvo varias etapas. La

primera de estas consistió en la estimación del volumen de consumo de alcohol en la población, triangulando la distribución de consumo medido en las Encuestas Nacionales de Drogas en Población General de CONACE, con las estadísticas de volumen reportadas por la Organización Mundial de la Salud, las que a su vez son proporcionadas por la Oficina de Estudios y Políticas Agrarias del Ministerio de Agricultura (18). La segunda, consistió en la construcción de la fracción atribuible para cada causa de muerte relacionada al consumo de alcohol en Chile y para cada región en particular, utilizando la información de los riesgos relativos del consumo sobre cada causa de muerte. La tercera, se basó en la estimación de las muertes total y parcialmente atribuibles al consumo en cada comuna, utilizando la fracción atribuible población de cada región. Finalmente, se analizó la mortalidad atribuible al alcohol en función de características socioeconómicas de cada comuna con un análisis espacial que considere el anidamiento de los casos de muerte y la influencia de las áreas geográficas adyacentes.

El detalle de cada una de las etapas y de los supuestos asumidos se revisa en el marco teórico presentado a continuación.

MARCO TEÓRICO

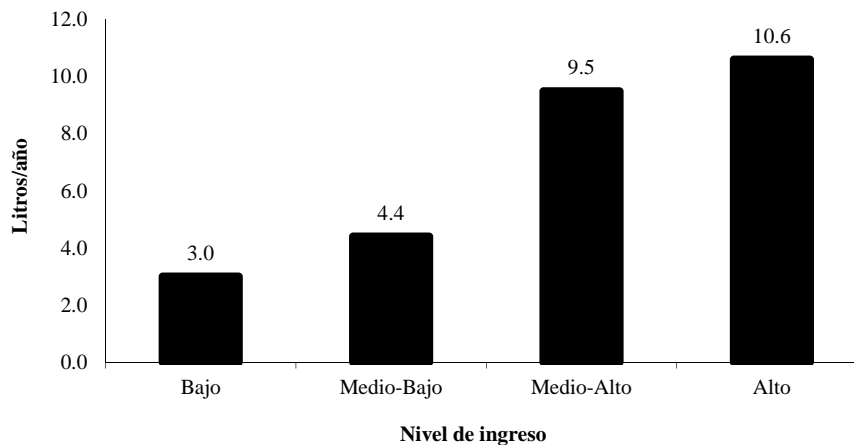
El consumo de alcohol ha sido estudiado de diferentes formas y desde múltiples disciplinas. Esto ha generado en más de una ocasión debates en torno a este tema, por ejemplo, entre aquellos que han orientado el estudio hacia la aparente función social del alcohol -donde el consumo puede ser interpretado como un acto social constructivo y coherente en el contexto en el cual se realiza- y aquellos con una mirada más sanitaria que critican el escaso énfasis que se hace respecto a los daños y costos asociados a su ingesta (19).

En términos del nivel de consumo, existen reportes que muestran que entre los años 1961 y 1980, el consumo promedio de alcohol en el mundo tuvo un incremento, después una leve disminución, para luego estabilizarse en torno a los 5 litros de alcohol puro per cápita (20). Ahora bien, cuando se examina esta tendencia por región, las diferencias son abismantes. Esto es particularmente evidente cuando se compara el volumen de consumo entre los países de oriente medio, donde el promedio per cápita de alcohol puro consumido al año es de 0,65 litros, mientras que en Europa llega a 12,2 y en las Américas a 8,7 (21).

Lo mismo ocurre cuando se analizan los patrones y las consecuencias derivadas del consumo de alcohol. Por ejemplo, en países mediterráneos como Francia e Italia, el consumo de alcohol es alto en términos de su volumen, sin embargo, este consumo se realiza en gran medida como acompañamiento de comidas o siguiendo patrones menos perjudiciales. Esto queda en evidencia cuando se observan los bajos porcentajes de personas con dependencia al alcohol, en comparación con otros países del mismo continente con niveles de consumo similar (20, 21).

El volumen de consumo tiene, además de un patrón cultural (como por ejemplo, el bajo consumo en los países islámicos), una gradiente según el nivel de ingreso de los países. En el último reporte global de alcohol de la Organización Mundial de la Salud, se muestra una clara gradiente en el volumen promedio de alcohol per cápita según la categoría de ingreso de los países (Figura 1).

Figura 1. Consumo promedio de alcohol puro per cápita según nivel de ingreso de los países



Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011

Por su parte, cuando se analizan realidades más específicas se pueden encontrar situaciones, contextos e historias que llaman la atención en torno al problema. El caso específico de Rusia y los países de la ex Unión Soviética es particularmente interesante por el alto volumen de consumo de alcohol y la forma en que éste ha evolucionado en el tiempo. Por ejemplo, se ha planteado que los cambios en la legislación productiva y de expendio de licores, los hitos sociopolíticos ocurridos con el inicio de las guerras mundiales y la caída del muro de Berlín (22-24), tuvieron efectos notables en los patrones de consumo de alcohol y en las consecuencias asociadas a él, aumentando de forma considerable los niveles de dependencia y de muertes relacionadas al alcohol.

Pero además de los aspectos sociales, culturales o económicos, estudios han mostrado que existen factores genéticos relacionados con el metabolismo del alcohol y, por consiguiente, en los efectos que éste produce en la salud humana. Un ejemplo de esto es que los portadores del polimorfismo glu487lys del aldehido dehidrogenasa 2 (ALDH2), producen mayores concentraciones de acetaldehído con la ingesta de alcohol y, por consiguiente se ruborizan más y tienen un mayor probabilidad de desarrollar asma inducido por alcohol (25). También se ha descrito que los individuos portadores del

polimorfismo 487gly tienen menor probabilidad de desarrollar consumo problemático de alcohol y que dicho polimorfismo es más frecuente en la población asiática y está casi ausente entre las personas caucásicas. Otros estudios desarrollados en población japonesa sugieren que la variante ADH1B se asocia a un mayor riesgo de cáncer colorrectal, el que a su vez se relaciona con el consumo de alcohol (26). Como éstos hay varios estudios y modelos animales que han mostrado que ciertos polimorfismos interactúan con el alcohol protegiendo o aumentando el riesgo de desarrollar algunas enfermedades, y que dichas variantes genéticas están concentradas en distintos grupos étnicos del mundo (25, 26).

En cuanto a la realidad chilena, el estudio epidemiológico del consumo de alcohol tiene una historia reciente, aunque con un amplio desarrollo en el contexto latinoamericano. Hacia mediados de los años 50 y fines de los 60 se habían realizado tres estudios sobre esta materia (27) en Chile¹. Estas primeras encuestas incluyeron a población urbana de Santiago y midieron diferentes formas de consumo, siendo sorprendente que, con excepción de la categoría de “abstemios”, las demás categorías serían consideradas actualmente como consumidores “problemáticos”. Con tales categorías, los resultados encontrados en población trabajadora de los suburbios, se destaca la prevalencia de 4,2% de alcoholismo (8,3% en hombres y 0,6% en mujeres), 28% de hombres con consumo excesivo y un 22% de hombres que reconocieron consumir alcohol diariamente antes del desayuno (27).

En un estudio representativo de la población chilena de 15 años y más, realizado por Vicente et al., se evaluó la proporción de personas con abuso y dependencia al alcohol mediante la entrevista CIDI 1.0 y 1.1, basado en la tercera versión del Manual

¹ La mayoría de los estudios realizados en los años 50 y 60 en Latinoamérica utilizaron las categorías propuestas por Marconi, quien definió a los abstemios como “personas que en ningún momento consumieron bebidas alcohólicas o que lo hicieron en una cantidad pequeña durante menos de cinco días en el curso del año anterior a la encuesta”, a los bebedores moderados como “individuos que pueden ingerir bebidas alcohólicas con cierta frecuencia, pero que no suele consumir más de 100 ml de alcohol absoluto por día y que sufren menos de 12 episodios de embriaguez por año” a los bebedores excesivos como “las personas que ingieren bebidas alcohólicas de manera habitual (más de 3 días por semana) y suelen consumir más de 100 ml de alcohol absoluto por día o sufren 12 o más episodios de embriaguez por año” y a los alcohólicos como “aquellos que tienen incapacidad para abstenerse o detener su consumo” (17).

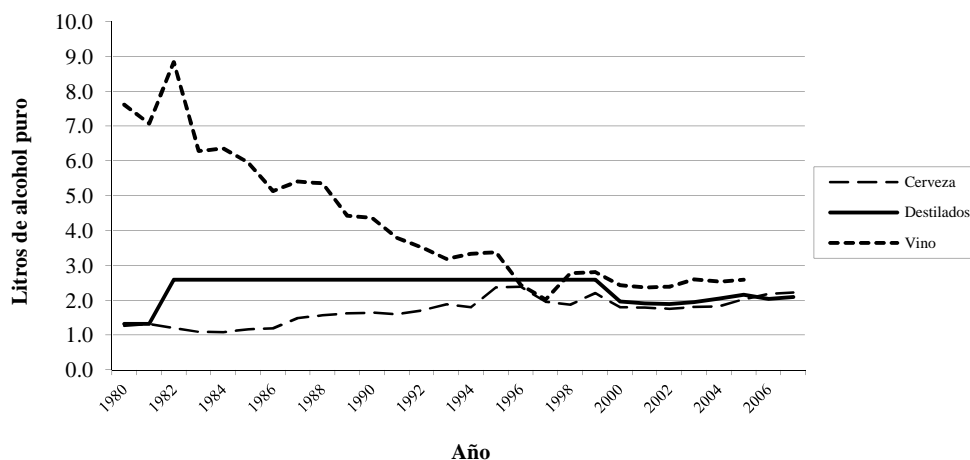
Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM III) (28). En este estudio, cuyo levantamiento en terreno se realizó entre 1992 y 1999, se observó que el 3,6% de la población presentó abuso de alcohol alguna vez en la vida y el 6,4% dependencia. También se observaron diferencias regionales en la prevalencia (dentro de las cuatro regiones incluidas en el estudio), siendo la región de Tarapacá la que presentó la prevalencia de abuso más alta (16,9%), seguido por Araucanía (7,2%). En cuanto a la dependencia al alcohol, la región de Bio-Bio tuvo el porcentaje más alto con un 7%, seguido por la Región Metropolitana con un 6,4% (29).

Más recientemente, un estudio del Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE) del año 2008, realizado en población general, reportó que el 49,8% de la población chilena entre 12 y 64 años reconoce consumir al menos una vez al mes alguna bebida alcohólica, siendo el grupo entre 19 a 34 años el que presenta la mayor prevalencia (60%) (30). En términos de la tendencia, la prevalencia declarada de consumo en el último mes creció fuertemente desde el año 1994 hasta el año 2002 (punto más alto de la tendencia), para estabilizarse posteriormente. En cuanto a la medida de abuso, utilizando los criterios del DSM-IV, el 10,5% de los que reportaron consumo en el último año presentan probable abuso de alcohol, cifra que se eleva a casi el doble en personas de entre 19 y 25 años (14). Asimismo, en la Segunda Encuesta Nacional de Salud 2009, se registró una prevalencia de consumo de riesgo (8 o más puntos AUDIT) de 10,9% en población mayor de 15 años (31). En población escolar de Octavo Básico a Cuarto año Medio, el indicador de consumo problemático, definido como el consumo de seis o más vasos en una salida de sábado por la noche, tuvo una prevalencia del 10,1%, yendo de un 3,0% en escolares de Octavo Básico, al 16,4% en escolares de Cuarto Medio (32).

En términos del volumen, en Chile se ha disminuido de forma importante el consumo de vino entre los años ´80 y 2000, manteniéndose relativamente estable en la última década (Figura 2). Por su parte, el consumo de cerveza ha aumentado en este período, mientras que el consumo de destilado se ha mantenido relativamente estable. Lamentablemente, es difícil contrastar la información de volumen con la de patrones de

consumo o con trastornos psiquiátricos por consumo de alcohol –abuso, dependencia– puesto que esta última información ha sido medida en estudios nacionales sólo en los últimos 10 o 15 años.

Figura 2. Tendencia de consumo de alcohol puro per cápita en personas de 15 años y más, según tipo de bebida alcohólica en Chile, 1980-2007



Elaboración propia. Fuente: The Global Information System on Alcohol and Health

Estos datos muestran que el consumo de alcohol es una conducta habitual en Chile, tanto en población adulta como escolar, y que la medición del consumo ha experimentado importantes variaciones en el tiempo, muchas de las cuales requieren de una análisis más detenido y profundo.

Medición de consumo de alcohol

Existen diversos instrumentos para medir el consumo de alcohol, así como varios indicadores de los patrones y del volumen de consumo. Tradicionalmente, se han utilizado las medidas de volumen a través de cuestionarios de frecuencia de consumo. Si bien son una buena forma de estudiar el impacto del alcohol en enfermedades cuyo desarrollo es lento y son producto de una exposición prolongada, dichos cuestionarios no son tan apropiados para el estudio de eventos agudos como los accidentes de tránsito, para lo cual son los patrones de consumo los que permiten identificar de mejor forma a los grupos en riesgo (33, 34). Recientemente, nuevas medidas de consumo se utilizan en los estudios epidemiológicos, con el objetivo de evaluar de forma más precisa el

volumen de alcohol y los patrones de consumo que permitan predecir, y por tanto prevenir, de mejor manera algunos problemas de salud (35).

Medidas de consumo: volumen vs. patrones de consumo

En una revisión de la literatura científica, Rehm et al. (1999) encontraron diferencias importantes en la ocurrencia de eventos agudos y crónicos de salud de acuerdo a la utilización del método de medición del consumo de alcohol (36). De acuerdo con estos autores, la medición a través del número de ocasiones que un individuo ha bebido una cantidad de alcohol (ocasiones que bebió 12 tragos en el último año; ocasiones que bebió entre 8 y 11, y así sucesivamente), detecta un mayor volumen comparado con las medidas de frecuencia de consumo promedio y ocasiones de consumo en la última semana. Este indicador también detecta mayores asociaciones con los eventos de salud estudiados (36).

Otros estudios compararon diferentes formas de medir el consumo a través de la combinación de preguntas sobre el volumen total y sobre los patrones de consumo (37). Estos métodos apuntan a disminuir el sub reporte en el consumo promedio y a la limitada utilidad de una medida promedio auto reportada de consumo. Para ciertos objetivos, es relevante distinguir entre individuos que consumen pequeñas cantidades diarias o casi diarias de alcohol, versus los que consumen grandes cantidades de forma esporádica. Estas diferencias tienen repercusiones importantes, por ejemplo, si se quiere estudiar el impacto del consumo o identificar poblaciones específicas en riesgo, habitualmente, adolescentes y adultos jóvenes.

Entre los métodos desarrollados para estimar el volumen total y evaluar diferentes patrones de consumo, se ha diseñado instrumentos como el *Cognitive Lifetime Drinking History*, el cual pregunta por las actividades en que usualmente se bebe alcohol, además de un conjunto de preguntas detalladas acerca del consumo en esas ocasiones (37). Dentro del detalle de las preguntas, se hace la distinción del tipo de bebida (cerveza, vino, licores y, en ocasiones, se incluye la categoría “*wine cooler*”), lo

que según se ha registrado, incrementaría el reporte en un 19%, comparado con aquellos cuestionarios que preguntan por medidas estándar (38).

Rehm et al. analizaron el efecto del volumen y los patrones de consumo observando que, quienes registran episodios agudos de consumo, duplican su riesgo de muerte respecto a aquellos que no los tienen, independientemente del volumen promedio consumido. Si bien este resultado sólo fue estadísticamente significativo para hombres, la tendencia fue similar en las mujeres. En este sentido, los patrones de consumo, más que una medida de ajuste para estimar el volumen total, pueden ser una forma distinta e independiente de explicar un resultado, en este caso particular, el de mortalidad (39).

En el caso de Chile, la medición del consumo de alcohol ha evolucionado desde formas centradas en la prevalencia de consumo y en los componentes psicopatológicos de éste, hacia mediciones que permiten estimar el volumen consumido. Afortunadamente, en Chile contamos, a partir de 1994, con mediciones sistemáticas del consumo de alcohol en población general entre 12 y 65² años, realizadas por CONACE cada dos años y con representación nacional y regional. Sin embargo, la medición del consumo en estas encuestas no ha sido medida con el mismo instrumento todos los años. En los estudios nacionales de los años 2002, 2004 y 2006 (40-42) se incluyeron tres preguntas que permiten cuantificar el consumo de alcohol. La primera hace referencia a la regularidad del consumo, la segunda, a la cantidad promedio consumida en cada ocasión y la tercera a la frecuencia de episodios intensos de consumo (5 o más tragos).

En la encuesta del año 2008 (14) se incluyó el cuestionario AUDIT, desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (43), validado en Chile por Alvarado et al. (44). El cuestionario AUDIT tiene 10 ítems y mide consumo riesgoso, consumo problemático y síntomas de dependencia. Los tres primeros ítems del test miden la frecuencia de consumo, el volumen promedio por vez típica y la frecuencia de episodios agudos de consumo (definido como el consumo de 6 tragos o más en una ocasión). Esto permite, al igual que los tres ítems preguntados en las encuestas del 2002 al 2006,

² El estudio se realiza en población de 12 a 65 años, no obstante los resultados se presentan en población de 12 a 64 para efectos de tener un reporte comparable a nivel internacional.

obtener una medida del volumen promedio de consumo de cada individuo (45). El uso del AUDIT para la estimación del volumen total de consumo se ha hecho anteriormente en estudios que han estimado la mortalidad atribuible al consumo de alcohol (46).

La estimación del volumen diario promedio de alcohol puede ser ajustado o triangulado utilizando los episodios agudos de consumo, como lo muestra Stahre et al. (45) o utilizando las estadísticas de venta de alcohol en el país, como se hizo en el estudio de Rey et al. (46). En ambos casos, pero particularmente triangulando los datos con las estadísticas de venta, la estimación del consumo promedio aumenta de forma importante, puesto que existen antecedentes que muestran que el consumo de alcohol auto reportado a través de encuesta subestima el volumen total de consumo (47).

Medidas de trago y consumo intenso

No existe una definición única de trago o de medida estándar de alcohol. Por ejemplo, en el cuestionario AUDIT se define como trago la medida que contiene 13 gramos de alcohol puro³. Esta medida es equivalente a aproximadamente una lata de cerveza de 333 ml (4,8°) o una copa de vino de 140 ml (12°) o un vaso de destilado de 40 ml (40°) (37). Si bien la medida de trago utilizada en Chile es similar a la utilizada en Estados Unidos, Canadá y otros países europeos -en torno a los 9,2 y 12 gramos (48)-, en países como Japón es más del doble (23,5g) (48).

Según lo observado en la Segunda Encuesta Nacional de Salud, en la que se aplicó el cuestionario AUDIT, además de una serie de preguntas orientadas a cuantificar el consumo, el contenido promedio de alcohol puro estimado fue de 16g/día. Esto es superior al contenido teórico de 13g, lo cual está dado principalmente por el tamaño de los vasos (principalmente de los tragos combinados) y la cantidad de alcohol en cada trago.

Otro aspecto que está siendo discutido tiene que ver con la medida de consumo intenso o, en inglés, *binge drinking* (33). Este tipo de consumo ha sido estudiado en múltiples ocasiones, observándose una fuerte asociación con algunos de los problemas

³ La densidad del alcohol es de 789g/dl³, es decir, 100 ml de alcohol puro equivales a 78,9 g.

sanitarios y sociales mencionados más arriba, tales como accidentes y actos violentos, principalmente en la población de jóvenes (49, 50). Además, el consumo intenso de alcohol en adolescentes ha sido fuertemente asociado con otros factores de riesgo y es un predictor de usos problemáticos de esta y otras sustancias en edades posteriores (51). El consumo intenso de alcohol se define, en países como Estados Unidos (52), Canadá y gran parte de Europa, como el consumo de 5 o más tragos por ocasión para los hombres y de 4 o más para las mujeres, en un período de dos horas, correspondiente a un contenido de alcohol en sangre de 0,8 g/l.

Impacto del consumo de alcohol

Violencia y delitos

Los actos violentos son hechos que tienen gran repercusión a nivel sanitario y social en tanto contribuyen a la carga de enfermedad y mortalidad, especialmente en población joven, generando inseguridad en la población, además de consecuencias psicológicas (53). El consumo de alcohol, particularmente el consumo agudo, tiene consecuencias fisiológicas y psicofarmacológicas en el organismo, tales como desinhibición, problemas de comunicación o dificultades en la interpretación de códigos sociales producto de la disminución del rendimiento cognitivo (49). El consumo y la facilidad de acceso al alcohol han sido reconocidos como factores que inciden en la comisión de crímenes violentos como homicidios, asaltos, robos y violencia sexual (54, 55).

En el caso de Chile y Latinoamérica existen reportes acerca de la comisión de delitos en función del consumo de alcohol y otras drogas, así como el ingreso a servicios de urgencia debido a actos violentos. En un estudio publicado el año 2010, cuyo objetivo fue estimar la fracción de delitos atribuibles al consumo o abuso de alcohol y otras drogas en población adolescente y adulta, se observó que el 37% de los delitos (sistémico, económico-adquisitivo y psicofarmacológico⁴) tienen alguna relación con el

⁴ El estudio fue realizado bajo el modelo tripartito de Goldstein, el cual reconoce tres modalidades: la atribución sistémica (delitos que ocurren al interior del mercado ilegal de drogas), la atribución psicofarmacológica (delitos que

consumo de drogas en población adulta, mientras que en los adolescentes llega al 21%. Sin embargo, cuando se estima en relación al consumo de drogas y/o alcohol, los porcentajes aumentan a 57% y 32% respectivamente, lo que evidencia que la contribución del alcohol en este tipo de acciones es de gran importancia

Por otro lado, en un estudio que evaluó la presencia de consumo de alcohol y otras drogas en personas ingresadas a servicios de urgencia, se observó que de los 2.963 participantes en 6 países latinoamericanos (Chile, Argentina, Bolivia, Perú, Uruguay y Colombia), 231 pacientes ingresaron por violencia, donde la prevalencia de consumo de alcohol llegó al 46% (n=106). Para el caso específico de Chile, de 56 pacientes ingresados por violencia de algún tipo, un 39% (vs. un 12% en la muestra total) lo hizo con presencia de alcohol en aliento (56).

Impacto sanitario del alcohol

En términos sanitarios, el consumo de alcohol es un importante factor de riesgo de morbimortalidad. Se estima que el 4% de la carga mundial de enfermedad es atribuible al consumo alcohol, el cual se eleva en los países desarrollados donde alcanza un 12% (53).

En Chile, el Segundo Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible del Ministerio de Salud, concluyó que el alcohol es la primera causa de pérdida de AVISA (13). De acuerdo a estimaciones propias realizadas en base a las estadísticas chilenas de mortalidad del año 2008, aproximadamente el 4% del total de muertes anuales son completamente atribuibles al alcohol⁵. Este resultado concuerda con lo observado en países como Irlanda y Portugal, donde la mortalidad totalmente atribuible al alcohol alcanzó 4,4% y 3,8%, respectivamente (57, 58). Además, otros estudios han demostrado que la inclusión de muertes parcialmente atribuibles eleva el porcentaje prácticamente al

se cometen bajo la influencia de las drogas) y la atribución económica-compulsiva (delitos que se comenten con el propósito de conseguir droga).

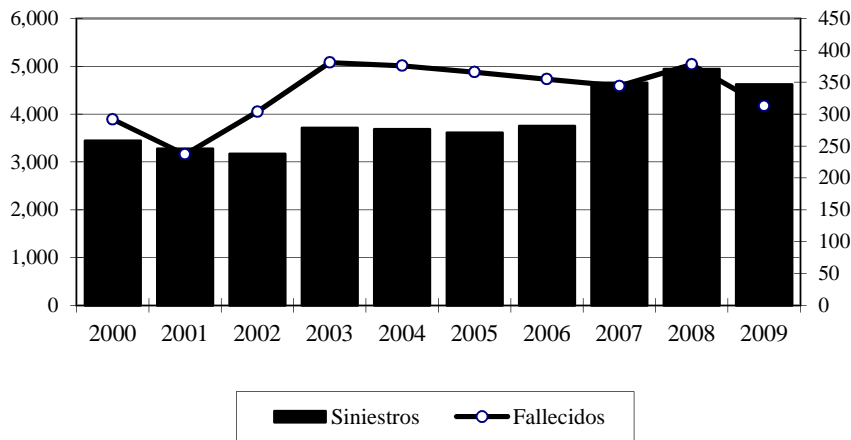
⁵ Elaboración propias a partir de las bases de mortalidad del año 2008 disponibles en deis.minsal.cl y según la definición de mortalidad relacionada al alcohol de la Oficina de Estadísticas Nacionales del Reino Unido <http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=14496>

doble (7). Dentro de las enfermedades asociadas al alcohol, podemos mencionar algunos tipos de cáncer (por ejemplo hígado, esófago), enfermedad hepática, enfermedad cardiovascular (accidentes cerebrovasculares, enfermedad isquémica del corazón), desórdenes neuropsiquiátricos, entre otros (31, 53). Por otra parte, el consumo de alcohol está fuertemente asociado a los accidentes, actos violentos (32, 59) y a la incidencia de eventos traumáticos (53), que son la principal causa de muerte en Chile en la población joven entre 20 y 44 años, particularmente entre los hombres (60).

Traumas y otros eventos agudos: Los efectos agudos del consumo de alcohol tienen características distintas dependiendo del patrón y volumen de consumo de los individuos. La presencia de alcohol en el organismo y la intoxicación por alcohol han sido asociadas de forma directa con la incidencia de eventos traumáticos con y sin resultado de muerte (50, 61, 62). Por ejemplo, un estudio publicado el año 1999 registró que el 47% de los casos de homicidio tenían alcoholemia positiva y que el 32% de éstos alcanzaba niveles de intoxicación (100mg/dl), mientras que para los suicidios se observó un 29% y un 23%, respectivamente (62). En accidentados, la presencia de alcohol, tanto en accidentes de tránsito como de otro tipo (quemaduras, caídas, ahogos, entre otros), la prevalencia fue de 40% y 39%, respectivamente, mientras que un 33% de los accidentes de tránsito y un 31% de los demás accidentes ocurrieron bajo estado de ebriedad (62).

En relación a la mortalidad por accidentes de tránsito, en Chile, el registro de los fallecidos en accidentes ha mejorado notablemente en los últimos años. Entre los datos disponibles entre el año 2000 y 2009, se observa que el número de personas fallecidas al año se ha mantenido estable en los últimos años, sin embargo el número de siniestros ocurrido con presencia de alcohol ha aumentado (63).

Figura 3. N° de Siniestros y fallecidos con presencia de alcohol en accidentes de tránsito, 2000-2009



Fuente: CONASET. Extraído el 22 de Marzo del 2011

Los datos incluyen conducción bajo la influencia del alcohol, conducción en estado de ebriedad, ebriedad del pasajero y ebriedad del peatón.

La incidencia de otros eventos traumáticos con presencia de alcohol no tiene un registro protocolizado ni ha sido estudiada en muestras representativas o de manera sistemática en el país. No obstante, en un estudio realizado el año 2010, se analizó la presencia de alcohol mediante una prueba de aliento en pacientes ingresados al Hospital de Urgencias Asistencia Pública, incluyéndose a todos los pacientes que aceptaran participar voluntariamente durante un período de 3 semanas continuas, excluyendo a ingresados por gripes y resfríos comunes (56). Se encontró que el 12% tenía resultados positivos de alcohol. Por otro lado, al analizar los resultados por motivo de ingreso, se observó una prevalencia del 11% en los ingresados por accidentes (de tránsito, de trabajo, casero u otro) y un 39% en los ingresados por intento de suicidio, sobredosis/intoxicaciones, síndrome de abstinencia o agitación psicomotora.

Salud mental: El consumo de alcohol es sin duda un problema de salud mental que puede ser estudiado desde diferentes perspectivas. Así, existen los trastornos por consumo de alcohol (abuso, dependencia) y los trastornos que pudieran ser gatillados por el consumo alcohol. Existe evidencia que asocia el consumo de alcohol con depresión, bipolaridad, esquizofrenia y deterioro cognitivo, además de una serie de conductas denominadas de riesgo para la salud, como por ejemplo, comportamiento

sexual sin uso de preservativo, conducción en estado de ebriedad o actos violentos al interior a la familia (64).

La relación entre uso o abuso de alcohol con depresión ha sido un tema ampliamente discutido. Sin embargo, la forma en que interactúa y la dirección del efecto, aún es motivo de debate y se cree que es plausible la hipótesis de una causalidad bidireccional (64). Existen estudios que han observado que la prevalencia de depresión en pacientes en tratamiento por dependencia al alcohol llega a un 67% y que la desintoxicación reduciría los síntomas depresivos en un 13% (64). Estos datos son relevantes para el estudio de la mortalidad, ya que se ha visto que los suicidios y los intentos de suicidio son más frecuentes en las personas con depresión, especialmente en aquellos con cuadros depresivos mayores con presencia de abuso de alcohol.

Por otro lado, la asociación existente entre el consumo de alcohol y los trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia o bipolaridad es más discutida, especialmente cuando se quiere establecer una relación temporal entre el consumo y la enfermedad. Lo cierto es que existen reportes que indican que estos trastornos psiquiátricos tienen una mayor prevalencia entre aquellas personas con consumo problemático de alcohol lo que podría explicarse en parte por el efecto desencadenante que tendría el consumo respecto al inicio de este tipo de trastornos (65).

En cuanto al deterioro cognitivo, existen antecedentes que indicarían una asociación con el consumo de alcohol, donde parte de las habilidades que se verían afectadas estarían en el desempeño neuropsicológico general, particularmente en las habilidades de aprendizaje, memoria, abstracción, solución de problemas, viso-espacial, función motora y procesamiento de información (66).

Enfermedad cardiovascular: Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una relación clara y consistente entre el consumo moderado de alcohol y eventos de salud cardiovascular (67-69). Existen estudios experimentales que han analizado el efecto de un consumo moderado de alcohol, independiente del tipo de bebida alcohólica, sobre algunos marcadores de salud cardiovascular, como colesterol,

triglicéridos o marcadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral, interleukina 6 y proteína C reactiva). En este sentido, un reciente meta-análisis de estudios experimentales encontró que el consumo de alcohol aumenta significativamente los niveles circulatorios de lipoproteína de alta densidad, apolipoproteína A1 y adiponectina, a su vez que disminuye significativamente los niveles de fibrinógeno. Todos estos cambios con efectos cardioprotectores (70).

La relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de accidente vascular encefálico (AVE) también ha sido estudiada y sistematizada en varios meta-análisis de buena calidad metodológica. Uno de ellos es el realizado por Reynolds et al., publicado el año 2003 (71) y que incluyó 19 estudios de cohorte y 16 estudios de caso-control. Aquí se observó que existe una relación en forma de J entre el consumo de alcohol y la probabilidad de accidente vascular isquémico, y una relación lineal con accidentes vasculares hemorrágicos. En ambos casos, el consumo moderado de alcohol (<12 g/d para ambos tipos de AVE y también entre 12-24 g/d para los accidentes vasculares isquémicos) tendría un efecto protector, aunque en el caso de los accidentes vasculares hemorrágicos el intervalo de confianza del efecto conjunto (de 12 estudios) incluye al valor nulo. Para las categorías de mayor consumo (>60g/d) el riesgo de accidentes vasculares isquémicos fue un 69% mayor en relación a los abstemios y de 2,2 veces más alto para los accidentes hemorrágicos.

En un reciente meta-análisis, publicado el año 2010 (72), se analizó el efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de morbimortalidad según tipo de AVE. En esta investigación se observó, al igual que en el estudio anterior, que existe una relación lineal entre el consumo de alcohol y los accidentes vasculares hemorrágicos, mientras que para los accidentes vasculares isquémicos la relación es en forma de J, situación particularmente marcada para mortalidad en mujeres. Dentro de los resultados observados al comparar con el grupos de abstinentes, el riesgo de mortalidad por accidentes vasculares hemorrágicos se elevó en un 12% a partir del consumo de 3 tragos diarios (equivalente a 36g/d de alcohol puro), mientras que el riesgo de mortalidad por accidentes vasculares isquémicos lo hace en un 17% a partir de los 5 tragos al día (60g/d

de alcohol puro). En ambos casos, cuando se desagregan los resultados por sexo, son las mujeres las que tienen mayor riesgo.

En otro reciente meta-análisis (73) se analizó la mortalidad por enfermedad cardiovascular, accidentes vasculares y enfermedad coronaria asociada al consumo de alcohol, además de la incidencia de estas enfermedades. Para esto, se analizaron 21 estudios prospectivos para mortalidad por ECV, 31 para mortalidad por enfermedad coronaria, 10 para mortalidad por AVE y 29 y 17 para incidencia de eventos coronarios y accidentes vasculares cerebrales, respectivamente. El resultado de este meta-análisis apoya la conclusión de un efecto protector del consumo de alcohol para la morbimortalidad cardiovascular (73).

Pero a la evidencia mostrada anteriormente es importante añadir que en un reciente artículo se observó que aquellos individuos con episodios agudos de consumo en el pasado o el presente, independientemente del volumen promedio consumido, tienen un riesgo aumentado de enfermedad isquémica al corazón. Esto significa que el efecto protector del consumo de alcohol sobre la salud cardiovascular sólo sería observable entre aquellos que consumen alcohol de forma moderada y sin episodios intensos de consumo, tanto en el presente como en el pasado (74).

Cáncer: en cuanto al efecto carcinogénico del alcohol, existen múltiples estudios, revisiones y meta-análisis que han analizado esta relación. Dentro de los estudios que han sido utilizados como insumo para la construcción de la fracción atribuible en otros trabajos, podemos mencionar el reporte del *International Agency for Research on Cancer* (IARC) del año 1998 (75) y el estudio de Corrao et al. (76), por nombrar sólo un par.

El último reporte del IARC, publicado el año 2010, es producto de la reunión realizada el año 2007 en Lyon, Francia (26). En este reporte de 1.444 páginas se realizó una exhaustiva evaluación de la evidencia disponible, explicitando la calidad metodológica de los estudios incluidos, la forma y tipo de relación existen entre alcohol y cáncer, la presentación por tipo de neoplasia, además de una revisión de los posibles

mecanismos biológicos que explican dichas relaciones. La amplitud de este tema y el gran volumen de información existente dificultan su presentación en términos breves. En nuestro estudio usaremos como referencia la información presentada en la última revisión del IARC, sin perjuicio de que en ciertos casos exista información más actualizada y que podrá ser utilizada como medida de efecto para la estimación de la fracción atribuible para cada tipo de cáncer.

Brevemente, en el informe del IARC se identifica el cáncer de la cavidad oral, faríngeo, laríngeo y de esófago en asociación con el consumo de alcohol. El consumo diario de 50g de alcohol puro aumentaría entre 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar alguno de esos cánceres, en comparación con aquellos que no consumen alcohol (77).

El cáncer de hígado también ha sido asociado al consumo de alcohol de forma consistente en los estudios de casos y controles, no así en los dos estudios de cohorte en población general revisados en el IARC. Pese a que en uno de los dos meta-análisis revisados se determinó que el riesgo relativo (en comparación con abstinentes) fue de 1,2 (IC 95%, 1,1–1,2) para un consumo de 25 g de alcohol al día, de 1,4 (IC 95, 1,2–1,5) para 50 g al día y de 1,9 (IC 95%, 1,5–2,3) para 100 g al día. La conclusión del grupo de expertos fue que es difícil cuantificar una relación dosis-respuesta y evaluar el efecto independientemente de otras patologías hepáticas (hepatitis o cirrosis) y conductas de riesgo (consumo de tabaco) (26, 77).

En relación al cáncer de mamas, se identificaron más de 100 estudios que analizaron la relación con consumo de alcohol. En uno de los dos meta-análisis revisados, se encontró una relación lineal entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mamas (un incremento en el riesgo de 7,1% cada 10g de alcohol) y que a partir de un consumo de 18 gramos al día existe un incremento significativo, en comparación con los no consumidores (26, 77).

El cáncer colorrectal también ha sido ampliamente estudiado en relación al consumo de alcohol en más de 50 estudios prospectivos y de casos y controles. En un meta-análisis de 8 estudios de cohorte se observó un incremento de 1,4 veces en el

riesgo relativo de cáncer colorrectal ante un consumo diario de 50 g de alcohol puro. El efecto observado es similar entre el cáncer de colon y el cáncer de recto (77).

Los tipos de cáncer mencionados previamente son los que fueron identificados por el grupo de expertos del IRAC como causalmente relacionado al consumo de alcohol y, por tanto, incluidos en la estimación de las muertes atribuibles a su consumo.

En Chile el tipo cáncer relacionado al alcohol que ocasionó más muertes es el cáncer de mamas, muertes que se concentran casi exclusivamente en población femenina (Tabla 1). Le siguen el cáncer de colon, hígado y de las vías biliares y esófago. Salvo por cáncer de mamas, las causas que producen la mayor cantidad de muertes son los mismos en hombres y mujeres, pese a ciertas diferencias en algunos tipos de cáncer (colon y esófago).

Tabla 1. Tasa de mortalidad (x 100.000 hab.) por cáncer relacionados al consumo de alcohol en Chile, año 2009, según sexo.

	Total	Hombres	Mujeres
Total Tumores Malignos	133,7	140,3	127,3
Mamas	8,0	0,2	15,7
Colon	7,5	6,6	8,4
Recto	2,5	2,7	2,3
Colorrectal	0,5	0,5	0,5
Laringe	0,9	1,6	0,2
Hígado y de las vías biliares intrahepáticas	5,8	6,2	5,4
Esófago	4,1	5,1	3,1
Oral, faríngeo y labio	0,9	1,2	0,5

Fuente: elaboración propia en base a las estadísticas de mortalidad y a la proyección de la población disponibles en deis.mindal.cl

Enfermedad hepática: dentro de los efectos del consumo de alcohol, el daño hepático es probablemente el más reconocidamente asociado al consumo y es uno de los que produce la mayor carga de enfermedad. El efecto en el hígado tiene que ver con el rol que juega éste en el metabolismo del alcohol y por la toxicidad de algunos metabolitos dentro de este proceso (66). En este sentido, el consumo agudo de alcohol puede inducir a un estado inflamatorio del hígado (hepatitis alcohólica), mientras que el consumo crónico puede producir una fibrosis del hígado (cirrosis) a través de la

estimulación de algunas células hepáticas a la producción de colágeno. A su vez, esto produce cicatrices que van reemplazando tejido sano en el hígado (66) y, por consiguiente, alterando su funcionamiento normal.

En el último meta-análisis publicado donde se analizó el efecto del consumo de alcohol en la morbimortalidad por cirrosis y que incluyó 17 estudios entre 1980 y 2003 (78), se encontró un efecto lineal significativo entre el volumen de consumo de alcohol y morbilidad por cirrosis y un efecto exponencial con mortalidad por esta causa, tanto en mujeres como en hombres. El efecto (RR) en la mortalidad para las mujeres fue de 1,9 para la categoría de consumo de >0–12g/d de alcohol puro (categoría 1), de 5,6 en la categoría de >12–24g/d (categoría 2), de 7,7 para >24–36g/d (categoría 3), de 10,1 para >36–48g/d (categoría 4), de 14,7 para >48–60 (categoría 5) y 22,7 para 60 g/d o más (categoría 6). Para los hombres, el efecto fue de 1,6 a partir de la categoría 2, de 2,8 en la categoría 3, de 5,6 en la categoría 4, de 7,0 en la categoría 5 y de 14,0 en la categoría 6.

Uno de los principales resultados de este artículo tiene que ver con la estimación independiente de los resultados de morbilidad y mortalidad, lo cual es especialmente relevante en tanto el efecto del consumo es mayor en el segundo, lo que tiene un gran impacto en la estimación de la mortalidad atribuible al alcohol (78).

Mortalidad atribuible al alcohol

Actualmente, varios son los países que han incorporado dentro de sus estadísticas de salud la estimación de la mortalidad por alcohol (7, 8, 79-82). En Estados Unidos por ejemplo, el consumo de alcohol se ha identificado como una de las 3 principales causas evitables de muerte y el responsable de aproximadamente 79 mil decesos y 2,3 millones de años de vida potencialmente perdidos durante los años 2001 y 2005 (83). Asimismo, la Organización Mundial de la Salud ha realizado informes mundiales sobre el consumo de alcohol y sus consecuencias en las diferentes regiones del mundo (10, 21, 84), proporcionando información respecto a las diferencias existentes y elaborando sistemas de registro que permiten comparar información de diferentes dimensiones del problema.

En Chile, la información disponible sobre este tema ha sido desarrollada principalmente por los dos estudios de carga de enfermedad de los años 1996 y 2008 (13, 85). En ellos se presentan la cantidad de muertes, de años de vida potencial perdidos y la carga de enfermedad (medida a través de AVISA) por diferentes causas, dentro de las cuales es posible identificar algunas que están vinculadas al consumo de alcohol. Además, en el segundo estudio se estimó la carga de enfermedad atribuible a diferentes causas, entre ellas al consumo de alcohol.

En ese estudio se analizó la carga de enfermedad asociada al alcohol utilizando la metodología del reporte mundial de carga de enfermedad de la OMS (6). Sin embargo, la fracción atribuible utilizada para estimar el total de casos fue la misma que se usó para la zona AMR-B del mismo reporte (países de la región americana con baja mortalidad infantil y general), más un ajuste en el nivel de consumo, definido como un 20% por sobre el promedio de los países de la Región. Este último punto es probablemente uno de los aspectos que produce más ruido cuando se interpretan los resultados de ese estudio, principalmente por la incertidumbre que introduce el nivel de exposición utilizado. En ese estudio se declaró falta de información para estimar el volumen de consumo de alcohol, lo cual no corresponde a la realidad nacional. Por lo tanto, todo esto hace suponer que el nivel de precisión de las estimaciones obtenidas pudiera no ser óptimo.

Por otro lado, existen algunas publicaciones y reportes adicionales que han estudiado algunas causas específicas de muertes en el país, tales como cirrosis (86) o accidentes de tránsito (63), las cuales nos entregan algunas luces respecto a la situación sanitaria local vinculada al consumo de alcohol.

Mortalidad y nivel socioeconómico

La presentación de las estadísticas de mortalidad es algo que todos los países desarrollan como parte de la construcción de sus indicadores sanitarios. Dentro de estos, la mortalidad en grupos específicos de la población o según causas específicas, permite identificar de manera más o menos precisa la situación demográfica y epidemiológica de

un país, así como sus condiciones sanitarias. Por ejemplo, la mortalidad infantil, es un indicador que refleja, entre otras cosas, el grado de desarrollo de los países en términos de saneamiento básico, atención profesional del parto, políticas nutricionales y de inmunización e incluso nivel socioeconómico (87, 88). Lo mismo ocurre cuando se analizan las causas de muerte. Por ejemplo, una alta proporción de muertes por causas infecciosas y parasitarias es un indicador de que se están produciendo muertes en los grupos más vulnerables a este tipo de infecciones, es decir, los grupos de menor edad y adultos mayores. Por el contrario, un aumento en la carga de muerte por enfermedades crónicas como cánceres o enfermedades cardiovasculares, estaría indicando que son los grupos de mayor edad los que se llevan el mayor peso del total de muertes.

Este simple análisis es parte de lo que se ha observado en diferentes procesos de transición epidemiológica y demográfica a nivel global. Si bien existen particularidades locales en estos procesos, como en el caso de Chile, lo cierto es que estas teorías describen razonablemente bien los cambios y etapas a nivel demográficos y epidemiológicos de gran parte del mundo y muestran cómo las condiciones políticas, socioeconómicas o sanitaria, entre otras dimensiones, se relacionan con ellas (89, 90). En el caso específico de Chile, esto ha sido analizado en diferentes publicaciones donde, por ejemplo, la baja en la mortalidad infantil y, por consiguiente, el aumento en la esperanza de vida, se produjeron, en primer lugar, por la disminución de la pobreza y mejoras de las condiciones sanitarias básicas (agua potable, alcantarillado, entre otros factores), y, en segundo lugar, por programas específicamente diseñados para garantizar la salud de los neonatos. Ejemplo de esto último son el aumento (y mejora) en la provisión de programas nutricionales, de tratamiento y cuidado de enfermedades respiratorias agudas o la cobertura universal de los programas de inmunización (91).

En esta misma lógica, es posible encontrar estudios que han examinado el impacto de las condiciones socioeconómicas (definido de diferentes formas y a través de varios indicadores) en la mortalidad por causas específicas. Por ejemplo, Bowd et al. (92) observaron en un estudio longitudinal con una muestra representativa de la población de Estados Unidos, que el ingreso se asocia fuertemente con el riesgo de

muerte asociada a cualquier tipo de causa y que este riesgo se ha incrementado con el tiempo. Además, observaron que el tamaño del efecto era considerablemente más alto en los primeros deciles de la distribución.

En otro estudio, donde se analizaron dos cohortes, una de Francia y otra de Inglaterra, también se observaron diferencias en la mortalidad total a través de distintas categorías, tales como ocupación, educación e ingreso (93). En este estudio, y tras ajustar por sexo, edad y diferentes conductas de salud (tabaco, alcohol, dieta y actividad física), el riesgo instantáneo de muerte en la posición ocupacional más baja (vs. la más alta) fue un 13% mayor en la cohorte inglesa y un 71% en la cohorte francesa. Sin embargo, en el primer resultado los intervalos de confianza incluyen al valor nulo.

En un estudio transversal y representativo a nivel nacional de la India (94), se analizó la disparidad (*odds*) de la mortalidad según casta, ingreso e indicador socioeconómico (compuesto por una batería de bienes, la cual incluye calidad de la vivienda, entre otras dimensiones). Los autores observaron una gradiente según quintil de ingreso, incluso tras ajustar por otras variables socioeconómicas. En el caso de las castas, al controlar por otras variables socioeconómicas, la asociación perdió significación estadística, lo cual indicaría que el efecto está relacionado con las condiciones de vida y acceso a recursos de salud más que al prestigio social de los individuos, aun cuando éste podría ser un eslabón previo en la cadena causal.

Como estos, hay abundantes estudios en diferentes contextos y países con distintos diseños y métodos que muestran diferencias entre los distintos niveles socioeconómicos, sea a través del ingreso, tipo de vivienda, actividad ocupacional, posición laboral, educación, entre otras (95-98).

En Chile existen estudios que han analizado distintas causas de muerte a partir de aspectos socioeconómicos (99). Un ejemplo de esto es un estudio prospectivo realizado por Koch et al., en el cual se analizó la asociación entre la posición socioeconómica (medida a través del ingreso y la educación) y el riesgo de muerte en personas mayores de 20 años (100). En esta investigación, se observó que aquellos individuos con una

posición socioeconómica más baja tienen un riesgo aumentado de muerte de un 23% en el modelo completamente ajustado. En la misma cohorte, se observó que aquellas personas con un mayor nivel de educación tienen un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación a los individuos con menor educación (101). Asimismo, Hertel-Fernandez et al. mostraron que detrás de la mejora de los indicadores nacionales de mortalidad infantil se manifiesta una profunda inequidad cuando se analizan de acuerdo a nivel al socioeconómico de la población (102).

Existen varios factores relacionados con aspectos socioeconómicos que pueden influir en la salud. Uno de estos es la mayor exposición a factores de riesgo, tales como la mala calidad de la vivienda y del trabajo, la poca disponibilidad de redes de apoyo o soporte social, o el escaso acceso a recursos sanitarios como la atención de salud y medicina preventiva (103).

Mortalidad y nivel socioeconómico a nivel ecológico

Cuando analizamos la evidencia en estudios ecológicos con unidades de análisis más o menos pequeñas (y con metodologías similares a la que utilizaremos en la presente investigación), los resultados son consistentes en relación a los ya presentados. España es uno de los países que en los últimos años ha desarrollado con mayor fuerza la estimación de diferentes causas de muerte en áreas geográficas pequeñas a través de modelos estadísticos complejos. Esto puede observarse, por ejemplo, en los atlas de mortalidad y en los múltiples artículos científicos publicados, donde además de describir la diferencia en las tasas de mortalidad entre las áreas geográficas, se estudia el efecto de variables socioeconómicas sobre el riesgo de muerte (12, 104-109). Por ejemplo, en estos estudios se ha descrito el impacto a nivel territorial de variables tales como educación, desempleo y tipo de ocupación a través de la formación de un índice compuesto, el cual fue propuesto inicialmente por Domínguez-Berjón (110). En todas estas investigaciones se observó una gradiente clara y consistente con los estudios a nivel individual comentados anteriormente.

En Chile, a la fecha, existen tres atlas de mortalidad publicados. El primero de ellos, grafica la mortalidad por enfermedad cardiovascular, el segundo, la mortalidad por tumores malignos y el tercero sobre la principales causas de muerte en Chile (111-113). Sólo en el segundo de estos se incluyó una variable socioeconómica comunal, en este caso, el Índice de Desarrollo Humano (IDH) de la comuna, observándose una correlación inversa entre ésta y la mortalidad por tumores malignos (112). Asimismo, Andia et al. analizaron la mortalidad por cáncer de vesícula a nivel comunal entre los años 1985 y 2003, observando una asociación directa, entra otras variables, con pobreza de la comuna, bajo acceso a atención hospitalaria y urbanización (114).

Mortalidad atribuible al alcohol y nivel socioeconómico

En relación específicamente a la mortalidad por alcohol, la evidencia es menos abundante, aunque hay varias investigaciones que han analizado su asociación con dimensiones socioeconómicas. Mäkela, por ejemplo, observó claras diferencias en el riesgo de mortalidad por alcohol (por causas crónicas y agudas) según nivel de educación, estatus ocupacional o tenencia del hogar (dueño, arrendatario, otros) (17, 115). Otros estudios han mostrado diferencias según nivel socioeconómico en causas específicas como enfermedad del hígado o cirrosis, donde una vez más son los sectores de menor nivel socioeconómico los que tienen el mayor riesgo (116, 117).

En este ámbito, la interacción entre otros factores de riesgo -por ejemplo los anteriormente descritos- y los patrones de consumo ha sido planteada como un mecanismo plausible para explicar la mayor ocurrencia de muertes en los sectores de menor nivel socioeconómico (17). Otra hipótesis plantea que los patrones más problemáticos son más frecuentes en los sectores de menor nivel socioeconómico (17, 118) y que estos patrones (episodios agudos, por ejemplo) se relacionan directamente con las medidas de volumen utilizadas para la estimación de las muertes atribuibles al alcohol (119). Esta hipótesis fue estudiada directamente en una investigación longitudinal que evaluó la asociación entre la posición ocupacional y el riesgo de muerte y hospitalización por causas relacionadas al alcohol, controlando por el efecto de los patrones de consumo (16). Sin embargo, los autores observaron que los patrones de

consumo explican solo una pequeña fracción del riesgo, por lo que se requieren de nuevas hipótesis y estudios que ayuden a explicar estas inequidades.

A pesar de los estudios comentados anteriormente, la evidencia específica de mortalidad atribuible al alcohol y nivel socioeconómico es escasa en el mundo y nula en Chile y países en vía de desarrollo, pese a que actualmente contamos con datos que permiten estudiar esta asociación.

Consumo de alcohol, nivel socioeconómico y morbimortalidad

Como vimos, en Chile son consistentes los resultados que muestran que en los niveles socioeconómicos más altos la prevalencia de consumo son mayores, no obstante, cuando se analizan otros indicadores, como patrones de consumo intenso, abuso o dependencia, o consecuencias sociales asociadas al consumo de alcohol, son los sectores de menor nivel socioeconómico los que presentan las mayores prevalencias (3, 14, 40-42). Ahora bien, estos resultados no son iguales en todas las regiones o países del mundo. Por ejemplo, Almeida-Filho observó que en Brasil tanto la prevalencia de consumo como los indicadores de uso problemático de alcohol son mayores en la población con menor educación (120). Asimismo, en un estudio realizado en 10 países (8 europeos y 2 latinoamericanos) se observaron resultados similares a los observados en Chile, es decir, que la prevalencia de abstinentes es menor en los sectores de menor NSE, no así los indicadores de consumo intenso o de consumo riesgoso (121). Los autores de este último artículo destacan que en los países donde las diferencias sociales son menos marcadas, principalmente en los países nórdicos, efectivamente la gradiente social es menos pronunciada e incluso inexistente (121).

Cuando se discuten las causas que pretenden explicar estos resultados no existen ideas únicas, sino más bien hipótesis que tratan de poner en contexto las realidades nacionales y las políticas públicas existentes en torno al alcohol. Por ejemplo, las mayores prevalencias de consumo de alcohol (de último año o mes) en los sectores de mayor NSE podrían ser explicadas en parte por una alta valoración del consumo de alcohol y un mayor acceso a él. Por otro lado, las mayores prevalencias de trastornos por

consumo de alcohol en los sectores de menor NSE podrían ser entendidas en referencia a patrones más riesgosos de consumo, es decir, a menores episodios pero de mayor intensidad o a la calidad del alcohol consumido (122). A su vez, existen factores familiares y sociales que han sido asociados a patrones riesgosos de consumo, y que a su vez se vinculan al NSE, como posiciones laborales bajas, trabajos asociados a actividad manual o la calidad y seguridad del entorno (123-125). En un análisis en el que se utilizó la información del Octavo Estudio de Drogas en Población General de Chile se encontró que la percepción de la calidad y seguridad del barrio se asociaba significativamente con un consumo riesgoso de alcohol (126).

Ahora bien, las consecuencias sanitarias y sociales asociadas al consumo dependen no sólo de un mayor consumo sino también de otros determinantes, como aspectos biológicos que pudieran aumentar o disminuir la susceptibilidad de los individuos en el desarrollo de enfermedades, o las posibilidades de prevenir o tratar dichas consecuencias (4). Varias de las enfermedades asociadas al consumo de alcohol están a su vez asociadas a otros factores como aspectos nutricionales, consumo de tabaco u otras sustancias, y al acceso a elementos de seguridad en automóviles, el hogar y el entorno en general (127, 128). Además, todas las enfermedades tienen posibilidades de tratamiento más o menos efectivos, pero que necesariamente requiere de una pesquisa en etapas tempranas o intermedias y del acceso a alternativas terapéuticas y farmacológicas que posibiliten la recuperación. En países como Chile, donde el acceso a la salud está fuertemente determinado por las posibilidades económicas de la población, uno esperaría que las diferencias derivadas de un mayor consumo perjudicial, con mayores factores de riesgo y con un menor acceso y calidad de la atención de salud, la incidencia de enfermedades, y por sobre todo de muertes asociadas al consumo de alcohol, fueran mayores que en los sectores de menores ingresos.

La interacción de estos factores en diferentes niveles y tiempos configuran los escenarios que pretendemos evidenciar en este estudio, es decir, que existe inequidad en el consumo de alcohol y, finalmente, en la mortalidad asociada a éste.

Desafíos metodológicos

Estimación de tasas de mortalidad

La heterogeneidad en la estructura demográfica de la población pudiera significar que las diferencias en las tasas de mortalidad estén confundidas por variables como el sexo o la edad y, por tanto, cualquier hipótesis respecto a la influencia de otros factores (como aspectos socioeconómicos) no podrán ser adecuadamente estudiadas. Por ejemplo, en el caso de la mortalidad por eventos agudos asociados al alcohol, existen reportes que indican que es mayor en la población masculina (129) adulta y adulta joven (8). Esto es relevante en la medida que, si una comuna o región tuviera una mayor proporción de hombres entre 25 y 45 años, probablemente su tasa de mortalidad por estas causas sería mayor que la del resto de las comunas, lo que no significaría necesariamente una mayor incidencia de casos. Es por esto que existen procedimientos para estandarizar las tasas en relación a aquellas variables que conceptualmente sean relevantes para el estudio, típicamente, edad y sexo.

Uno de estos procedimientos es la estandarización directa, la cual consiste en aplicar una misma estructura poblacional al conjunto de conglomerados o poblaciones analizadas. Lo más usual es utilizar la distribución por edad y sexo de Chile para ponderar las tasas de mortalidad por alcohol en cada región o comuna. Este ajuste implica asumir que cada región o comuna tiene la misma distribución de sexo y edad que el país en su conjunto, lo que hace que cada unidad territorial sea comparable a la otra. En términos interpretativos, este método permite, independientemente de la composición demográfica de la población, comparar las tasas de mortalidad por alcohol y concluir que son diferentes (o iguales) entre las regiones. Sin embargo, la estandarización directa no es adecuada cuando el número de casos es bajo o cuando las unidades territoriales son pequeñas, ya que las tasas se ven fuertemente influidas por las variaciones o la ocurrencia de unos pocos casos (130). Para ejemplificar esto, podemos plantear el siguiente escenario: si tenemos 1.000 observaciones y tenemos 50 conglomerados iguales en habitantes, las estimaciones que se hagan a nivel comunal se harán sobre 20 observaciones ($1.000/50=20$). Esto significa que si estamos analizando a

nivel comunal una prevalencia que a nivel nacional es del 10%, la ocurrencia de un caso alteraría la prevalencia en 5 puntos porcentuales, es decir, pasaría de una prevalencia del 10% a una del 15%.

Otro procedimiento es la estandarización indirecta que tiene como resultado una Razón de Mortalidad Estandarizada (131). La estandarización indirecta, a diferencia de la directa que pondera las tasas (de mortalidad) específicas por estrato con la distribución poblacional de una población estándar, pondera la distribución poblacional del área específica con la tasa por estrato de la población estándar. Esto permite tener los casos esperados de muerte que serán utilizados como el valor de referencias en la estimación del riesgo en el área específica. La ventaja de este método es que mejora algunos problemas relativos a la inestabilidad de las tasas directamente estandarizadas, aunque tiene la desventaja de ser un indicador no comparable entre las áreas específicas (132). Sin embargo, cuando se analizan áreas pequeñas o cuando las causas son poco frecuentes, la estandarización indirecta tampoco soluciona por completo la inestabilidad de las tasas. Por lo mismo, si queremos analizar una serie de tiempo o si queremos comparar conglomerados entre sí (a través de una medida relativa por ejemplo), la aparición de sólo un caso (o un pequeño número de casos) en un conglomerado pequeño (o en una enfermedad rara) alteraría de forma importante los resultados. Ante estos escenarios, se han planteado algunas alternativas metodológicas para “suavizar” las tasas y los cambios que pudieran ocurrir en ellas en dos o más periodos de tiempo.

Una de las aproximaciones más utilizadas en epidemiología espacial es la que genéricamente se denomina “completamente bayesiana”. La gran ventaja de los modelos bayesianos es que es posible especificar un término aleatorio que capture la información de vecindad de las unidades geográficas analizadas además de un término aleatorio que considere el anidamiento de los casos en un mismo territorio. Esto permite, en definitiva, considerar la particular estructura de los datos que con otros modelos no puede ser tomada en cuenta en su totalidad; nos referimos a la dependencia espacial entre las unidades geográficas (133).

Dependiendo del resultado que se pretenda obtener –riesgo relativo o tasa de mortalidad- el suavizamiento logrado a partir de los modelos bayesianos deben incorporar una variable denominada comúnmente *offset*, que será el denominador del resultado estimado. Por ejemplo si el objetivo es presentar la tasa estandarizada de mortalidad (x 100.000 habitantes, por ejemplo) como resultado, el *offset* será la población estandarizada mediante el método directo; si por el contrario el objetivo es presentar un riesgo relativo, el *offset* serán los casos esperado de muerte obtenida a través del método indirecto de estandarización. Esta última es la que ha sido más utilizada en los atlas de mortalidad y análisis de área pequeñas, principalmente porque su interpretación es simple, tiene una dispersión menor que las tasas específicas y porque permite saber si un área determinada presenta un riesgo elevado en relación al riesgo promedio en la población de referencia (134, 135).

Consideraciones adicionales del análisis espacial

Al igual que los análisis a nivel individual, el concepto de confusión es aplicable a datos agregados, es decir, que tanto la exposición como el resultado están asociados a una tercera (o más) variable que “confunde” la asociación entre ambos. Siguiendo la línea explicativa de Rothman, Greenland y Lash (136), la confusión de un efecto se da porque el escenario contrafactual (por ejemplo, la tasa de mortalidad por alcohol en una comuna si tuviera un mejor [o peor] indicador socioeconómico) no se cumple dado que existe una tercera variable asociada a la exposición y al resultado que queremos observar. En la realidad, especialmente en estudios observacionales, el escenario contrafactual nunca es observable por lo que el modelo conceptual desarrollado debiese ser lo suficientemente robusto para que la asociación observada (o la ausencia de esta) pueda ser interpretada en términos causales. Además de esto, en los estudios ecológicos existen dos consideraciones adicionales que deben ser tomadas en cuenta. La primera de ellas es la interpretación de los resultados a nivel individual, es decir, la inferencia de los resultados a las unidades menores de análisis. La interpretación de los resultados en estos términos es lo que se denomina una “falacia ecológica” (137). La segunda consideración conceptual es la posibilidad de un sesgo ecológico. Existen varias fuentes

posibles de sesgos en este tipo de estudios. Una de ellas es la distribución de una tercera variable dentro de los conglomerados, es decir, la distribución desigual de una co-variable a través de los estratos de la exposición o el resultado (138). A nivel individual, el ajuste de estas variables confusoras no tiene mayor complejidad, sea incluyéndola dentro de un modelo o estratificando por ella. En los estudios ecológicos, sin embargo, la posibilidad de ajustar o estratificar es muchas veces imposible, dado que no se cuenta con información suficiente o desagregada a través de los estratos que permita balancear el o los confusores en los conglomerados.

Otra fuente de sesgo son los errores de medición, por ejemplo, en la identificación adecuada del código de cada causa de muerte o de la comuna de residencia del fallecido, lo cual, en nuestro caso, tiene que ver específicamente con la calidad de las estadísticas utilizadas para el análisis.

Finalmente, la imposibilidad de medir o de contar con todos los factores que pudieran estar confundiendo el efecto que buscamos, es una posibilidad real y habitual en este tipo de estudios (139). Las variables no observadas pueden sesgar las estimaciones a través del enmascaramiento de una asociación real, potenciándola o induciendo una correlación espacial entre los conglomerados (139).

En los análisis espaciales, el último escenario descrito es el más habitual. En términos simples, la situación es que cada unidad territorial tiene uno o más vecinos con los que comparte características (están correlacionados entre sí), las que a su vez pueden ser compartidas entre otros vecinos y los vecinos de éste. Por lo tanto, tenemos unidades que están correlacionadas con las unidades más próximas, pero no lo están necesariamente con otras unidades territoriales más lejanas. En definitiva, nos encontramos ante una estructura de correlación espacial que es inversamente proporcional a la distancia espacial de las unidades de análisis (140).

Hasta la fecha no existen estudios en Chile, y hasta donde sabemos en el mundo, que hayan analizado la mortalidad por alcohol considerando causas total y

parcialmente atribuibles desagregándola por unidades territoriales más pequeñas, ni se ha estimado la asociación con aspectos socioeconómicos a nivel ecológico. Es por ello que nos propusimos estimar la mortalidad atribuible al alcohol no sólo a nivel nacional, sino que desagregada geográficamente, y analizar su asociación con factores socioeconómicos, específicamente con las dimensiones de ingreso y educación del Índice de Desarrollo Humano.

HIPÓTESIS

Existe inequidad en la distribución comunal de la mortalidad atribuible al alcohol en Chile, de tal forma que las comunas con indicadores socioeconómicos más desfavorables presentan mayores tasas de mortalidad atribuibles al alcohol.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar y describir la mortalidad atribuible al alcohol a nivel nacional y comunal en Chile (2004-2009), y analizar su asociación con un indicador socioeconómico a nivel local.

Objetivos específicos

- Estimar el volumen de consumo promedio de alcohol por región, sexo y edad.
- Estimar la fracción atribuible poblacional del alcohol respecto a cada causa de muerte relacionada a su consumo.
- Estimar la mortalidad atribuible al alcohol en Chile y a nivel comunal en el período 2004-2009.
- Estimar la asociación entre la mortalidad por alcohol y aspectos socioeconómicos comunales.

MÉTODOS

Diseño

El presente estudio corresponde a un diseño ecológico que utiliza como unidad de análisis a las comunas de Chile entre los años 2004 y 2009.

Población

La población comprende a las personas de 15 años y más de todo el país, restricción etaria determinada por la disponibilidad de los datos de volumen de alcohol consumidos, pero que conforma una población comparable con la de otros estudios. Tomando como referencia el primer y último año de la serie de tiempo que estudiaremos, la población chilena de 15 y más años corresponde a 11.269.314 en 2004 y a 13.066.251 en 2009 (141).

Período de tiempo y unidades territoriales a estudiar

En este estudio consideramos el período que va del año 2004 al año 2009. Esto permite presentar resultados provenientes de un mismo sistema de clasificación de causas de muerte (CIE-10). Además, en el año 2001 se detectó que aproximadamente un 5% de los certificados de defunción señalaban a la comuna de ocurrencia de la muerte y no la comuna de residencia, lo cual subestimaba las muertes ocurridas en comunas sin hospital (principalmente rurales) y sobreestimaba las muertes en las comunas han mejorado con centros hospitalarios y/o Servicio Médico Legal⁶. A partir del año 2004 se adopta un procedimiento manual de verificación de la comuna de residencia del fallecido.

En relación a la calidad de las estadísticas de mortalidad en Chile, Estudios han mostrado que han mejorado en la últimas décadas, especialmente en relación al porcentaje de causas con certificación médica en zonas rurales (que se correlaciona fuertemente con el porcentaje de causas mal definidas) (142). En términos comparativos, las estadísticas vitales Chilenas son consideradas de buena calidad (143), pese a que la certificación de algunas causas ha sido demostrada como deficiente (144).

⁶ Información proporcionada por Dra. Danuta Rajs

Variables de exposición

Nivel socioeconómico

Para caracterizar el nivel socioeconómico a nivel comunal utilizamos las dimensiones de ingreso y educación del IDH del año 2003, desarrollado por el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) y el Ministerio de Desarrollo Social de Chile (145). El índice global considera tres dimensiones -salud, educación e ingreso- ponderadas igualmente. La dimensión salud está representada por la tasa de años de vida potenciales perdidos por 1.000 habitantes; la dimensión educación incluye el porcentaje de analfabetismo en mayores de 24 años, el promedio de años de escolaridad, y la cobertura educacional (pre-escolar, básica, media y superior), y la dimensión de ingresos incluye el promedio del ingreso per cápita de los hogares y el promedio del ingreso per cápita de los hogares corregido por pobreza. El valor mínimo y máximo teórico del IDH y de cada una de sus dimensiones va entre cero y uno, respectivamente.

Dado que el IDH incluye los AVPP a nivel comunal y a que esto pudiera ocasionar un sesgo de tipo endógeno en la asociación entre la mortalidad por alcohol y el nivel socioeconómico (medido a través del IDH), se optó por trabajar solamente con las dimensiones de salud e ingreso por separado.

Variable dependiente: mortalidad atribuible al consumo de alcohol

La mortalidad atribuible al alcohol se define como todas aquellas muertes que son completa o parcialmente atribuibles al consumo de alcohol. La estimación de estas muertes requirió de varias etapas, las cuales serán presentadas a continuación.

Volumen de consumo de alcohol

El volumen de consumo se define como el promedio de gramos de alcohol puro consumidos en un día. Según diferentes reportes, la mejor fuente de información para la estimación del volumen de alcohol en la población son las estadísticas de consumo extraídas a partir de los datos de producción, importaciones, exportaciones y ventas, más

una estimación del alcohol no registrado (146)⁷. La fuente a utilizar para esto es el *Global Information System on Alcohol and Health* de la Organización Mundial de la Salud⁸. La limitación de esta información es que sólo se encuentra agregada a nivel nacional, lo cual impide conocer directamente la distribución por sexo, edad o zona geográfico-administrativa. Para conocer esta distribución es necesario utilizar información de otras fuentes que hayan medido el consumo a nivel regional, según sexo y edad, y que permita construir pesos que ponderen las estadísticas globales de volumen de alcohol, para que de esta forma se obtenga una distribución de la misma.

La construcción de estos pesos se realizó estimando el volumen de consumo de alcohol puro por región, sexo y edad a través de esta segunda fuente de información, que para el caso de Chile fue la Octava Encuestas Nacional de Drogas en Población General de CONACE. La triangulación de ambas fuentes de información responde a las limitaciones de ambas: por un lado tenemos una fuente óptima para conocer el volumen de alcohol total consumido en un país, pero cuyo nivel de desagregación es nulo; y por otro, fuentes ricas para conocer la distribución del consumo en la población, no así el volumen total de éste que tiende a ser subestimado a través del auto reporte.

La estimación de los pesos que permitan conocer la distribución del volumen de alcohol en Chile, se realizó mediante la siguiente formula:

$$T_0 = F_1 * Q$$

⁷ El alcohol no registrado se define como el consumo de alcohol en personas de 15 años y más, en un año calendario y que no ha sido registrado por las vías anteriormente mencionadas. Este tipo de alcohol circula fuera del sistema tributario o del control gubernamental, como por ejemplo el alcohol de producción casera, de contrabando o comprado fuera de las fronteras del país 147. Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):426-36.. La estimación se realiza a través de tres fuentes de información: la primera es de datos provenientes de encuestas, la segunda es investigación empírica del tema y la tercera es la opinión de expertos.

⁸ Este sistema de información se alimenta a partir del *Global Survey on Alcohol and Health*, entregado a los estados miembros de la OMS a través de las oficinas regionales. En este sistema de información se presentan datos de políticas de alcohol en cada país (el año 2009 162 países habían respondido el cuestionarios, incluido Chile), consumo de alcohol y otros indicadores de alcohol y salud. El registro del volumen se realiza a través de las estadísticas de producción, importación, exportación y ventas, habitualmente vía pago de impuestos por cada tipo de alcohol consumido. La estimación del volumen considera una graduación alcohólica de 5° para cerveza, 12° para vino, y 40° para licores.

donde T_0 es el total de tragos consumidos al mes, F_1 es la frecuencia de consumo mensual⁹ y Q es cantidad de tragos en un día típico de consumo¹⁰. A fin de considerar adecuadamente los episodios de consumo agudo en la distribución del volumen total, se corrigió la estimación de éste a través de una tercera variable que mide la cantidad de días al mes en que la persona ha bebido 5, 6 o más tragos en un sola ocasión¹¹ (*binge drinking*), siguiendo la propuesta de Stahre et al. (45). Para ello, se restaron los días con episodios agudos (F_2) del total de días de consumo (F_1), y se reestimó el volumen.

$$T_1=(F_1- F_2)*Q$$

Luego, se multiplicaron los 5 (o 6) tragos por el número de días de consumo agudo (A)

$$T_2=A*6$$

La suma del volumen 1 y 2 corresponde al total de tragos consumidos, corregido por consumo agudo. La división del total de tragos al mes por 30, permitió conocer el promedio de tragos consumidos al día

$$T_{tot} = (T_1+T_2) / 30$$

Finalmente, la multiplicación del promedio de tragos diarios de consumo por el contenido de alcohol puro de cada trago (13g según versión original del AUDIT y 16g según ENS 2009), permitió conocer el volumen promedio de consumo de alcohol puro al día

$$V_{tot} = T_{tot} * 13$$

⁹ Medido a través de la pregunta: “Piense solamente en los últimos 30 días, ¿Cuántos días ha tomado algún tipo de alcohol durante los últimos 30 días?” (respuesta: 0 a 30).

¹⁰ Medido a través de la pregunta: “¿Cuántos tragos suele tomar usted en un día típico de consumo de alcohol?” (respuesta: 0-2, 3-4, 5-6, 7-9, 9 o más). Para la cuantificación del volumen e alcohol se consideró el valor medio de las primeras cuatro categorías de respuesta. La para categoría “9 o más” se consideraron 9 tragos.

¹¹ Medido a través de la pregunta: “Qué tan seguido toma usted 5 o más tragos en una sola ocasión” (respuesta: de 5 alternativas que va de “Nunca” a “Todos o casi todos los días”).

Estimado el volumen de consumo, se obtuvo la proporción de hombres y mujeres en cada categoría de edad (15-29; 30-44; 45-59 y; 60 y más) y categoría de consumo, asignándose a éstas los valores promedio definidos en estudios previos que han estimado la mortalidad atribuible al alcohol (Tabla 2) (10).

Tabla 2. Consumo promedio de alcohol puro (g) al día para hombres y mujeres, según categorías de consumo

	Mujeres	Hombres
Abstinencia	0 g/día	0 g/día
Categoría 1	0,1 - 19,9 g/día	0,1 – 39,9 g/día
Categoría 2	20 - 39,9 g/día	40 - 59,9 g/día
Categoría 3	≥ 40 g/día	≥ 60 g/día

La triangulación de la información de ambas fuentes se realizó ponderando el volumen total de consumo obtenido a través de las estadísticas provistas por la OMS y los pesos construidos con las encuestas de CONACE.

$$V_{aj} = V_{encuesta} * R$$

donde V_{aj} es el volumen de alcohol per cápita triangulado, $V_{encuesta}$ es volumen de alcohol per cápita consumido estimado a partir de la Encuesta Nacional de Droga en Población General (ENPG) y R es un ponderador obtenido a partir del inverso del nivel de cobertura de la encuesta, es decir, obtenido a partir de la división entre el volumen de alcohol consumido según la encuesta ENPG y el volumen de alcohol estimado a partir de las estadísticas de producción, importación y exportación de alcohol en Chile (reportado por OMS). Adicionalmente, al volumen per cápita reportado por OMS se aplicó un factor de 0,9, ya que se considera que un 10% del alcohol disponible no es consumido, por ejemplo, porque se derrama o se bota (47).

Causas de muerte relacionadas al consumo de alcohol

En la tabla 3 se presenta un listado de causas que han sido relacionadas al consumo de alcohol y que han sido utilizadas en estudios similares (5, 7). Se

identificaron todas aquellas causas que por definición son completamente atribuibles al alcohol (fracción atribuible = 1) y aquellas causas que son parcialmente atribuibles (fracción atribuible <1).

Tabla 3. Causas relacionadas al consumo de alcohol y código CIE-10

Causas	Código CIE-10
Enfermedades neuro-psiquiátricas	
Trastornos mentales y del comportamiento debido al alcohol	F10
Degeneración del sistema nervioso debida al alcohol	G312
Epilepsia	G40-G41
Polineuropatía alcohólica	G621
Enfermedad cardiovascular	
Enfermedad cardíaca hipertensiva	I10-I15
Enfermedades isquémicas del corazón	I20-I25
Cardiomiopatía alcohólica	I426
Fibrilación y aleteo auricular	I48x
Enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas	I60-I62
Enfermedades cerebrovasculares Isquémicas	I63-I66
Neoplasias	
Tumores malignos de labio de la cavidad bucal y de la faringe	C00-C14
Tumor maligno del esófago	C15
Tumor maligno del colon	C18
Tumor maligno de la unión rectosigmoidea	C19X
Tumor maligno del recto	C20
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	C22
Tumor maligno de la laringe	C32
Tumor maligno de la mama	C50
Enfermedades infecciosas	
Tuberculosis	A15-A19
Neumonía	J12-J18
Otras enfermedades	
Gastritis alcohólica	K292
Enfermedad alcohólica del hígado y fibrosis y cirrosis del hígado	K70, K74
Pancreatitis crónica y aguda	K85, K860, K861
Diabetes mellitus no insulino dependiente	E11
Lesiones accidentales	
Envenenamiento accidental por, y exposición al alcohol	X45
Accidentes de transporte	a
Envenenamiento accidental	X40, X46-X49
Caídas	W00-W19
Exposición al fuego humo y llamas	X00-X09
Ahogamiento y sumersión accidentales	W65-W74
Intervención legal	Y35
Envenenamiento por, y exposición al alcohol, de intención no determinada	Y15
Otras lesiones de intención no determinada	b
Lesiones intencionales y con intención no determinada	
Lesiones autoinfligidas intencionalmente	X60-X64, X66-X84, Y87.0
Envenenamiento autoinfligido intencionalmente por, y exposición al alcohol	X65
Agresiones	X85-Y09, Y87.1

a V021-V029, V031-V039, V041-V049, V092, V093, V123-V129, V133-V139, V143-V149, V194-V196, V203-V209, V213-V219, V223-V229, V233-V239, V243-V249, V253-V259, V263-V269, V273-V279, V283-V289, V294-V299, V304-V309, V314-V319, V324-V329, V334-V339, V344-V349, V354-V359, V364-V369, V374-V379, V384-V389, V394-V399, V404-V409, V414-V419, V424-V429, V434-V439, V444-V449, V454-V459, V464-V469, V474-V479, V484-V489, V494-V499, V504-V509, V514-V519, V524-V529, V534-V539, V544-V549, V554-V559, V564-V569, V574-V579, V584-V589, V594-V599, V604-V609, V614-V619, V624-V629, V634-V639, V644-V649, V654-V659, V664-V669, V674-V679, V684-V689, V694-V699, V704-V709, V714-V719, V724-V729, V734-V739, V744-V749, V754-V759, V764-V769, V774-V779, V784-V789, V794-V799, V803-V805, V811, V821, V830-V833, V840-V843, V850-V853, V860-V863, V870-V878, V892

b W20-W64, W 75-W99, X10-X39, X50-X59, Y40-Y86, Y88, Y89 y serie V MENOS **a**

Efecto del alcohol sobre el riesgo de muerte

El efecto atribuible al consumo de alcohol fue extraído de aquellas fuentes que efectivamente permitan estimar el riesgo. En este trabajo incorporamos las últimas revisiones y meta-análisis publicados.

Dado que en la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de una enfermedad o evento de muerte existen otras variables que pueden estar confundiendo la relación, se consideraron sólo los efectos independientes, es decir, sólo de aquellos meta-análisis o estudios que explícitamente hayan ajustado por potenciales variables confusoras. Esto es algo que en la investigación epidemiológica se realiza de forma rutinaria, particularmente el ajuste por sexo y edad (cuando no se estratifica por alguna de estas características). Pero además, el ajuste por consumo de tabaco y otros factores de riesgo (Índice de Masa Corporal, sedentarismo, por ejemplo) son comunes en estudios epidemiológicos y son considerados como parte de la evaluación metodológicas en las revisiones sistemáticas y meta-análisis de buena calidad, como los que incluimos en esta tesis (72, 78, 148, 149).

Estimación de la fracción atribuible poblacional

La fracción atribuible se sustenta en dos parámetros: el efecto¹² de la exposición que deseamos estudiar (habitualmente riesgos relativos) y las prevalencias en cada categoría de volumen de consumo, ambos para cada estrato de edad y sexo.

Siguiendo a otros estudios similares al nuestro (7, 10), utilizamos la siguiente fórmula para estimar la fracción atribuible poblacional

$$FA_l = \frac{p_l(RR_l - 1)}{\sum_{l=0}^k p_l(RR_l - 1) + 1}$$

¹² En la estimación de la fracción atribuible se asumen que las medidas de efecto son insesgadas, es decir, que no están confundidas ni han sido modificadas a partir de una tercera (o cuarta) variable (123). Autores como Rehm (6) han utilizado criterios causales similares a los propuestos por Bradford Hill, para definir causalidad, poniendo especial atención a los criterios de temporalidad, plausibilidad biológica, consistencia y fuerza de la asociación.

donde p_l es la prevalencia de la exposición en el estrato l , y RR_l es el riesgo en el mismo estrato l en relación a los no expuestos (habitualmente la categoría de abstinentes; $l=0$: abstinente).

El producto de la fracción atribuible por número de muertes (de la misma causa) dió como resultado el número de muertes atribuibles a una causa determinada.

Mortalidad en Chile: fuentes de información y clasificación de las causas de muerte

Para este estudio utilizamos las bases de datos de mortalidad desde el año 2004 hasta el año 2009, todas ellas validadas por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud. Todas las bases tienen información básica del fallecido, como edad, sexo, estado civil, ocupación y comuna de residencia, además de la causa básica y externa de muerte. Los criterios de clasificación de las causas de muerte son CIE-10. Las estadísticas de mortalidad en el periodo de 2004 al 2009 están disponibles en el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud.

Plan de análisis

Análisis bayesiano espacial

Como se mencionó previamente, la sola estandarización directa e indirecta de tasas tiene algunas limitaciones cuando se trabaja con unidades relativamente pequeñas o cuando el conteo de casos es bajo, como es el caso de esta tesis. En este estudio, se propuso un modelamiento de tasas a través de métodos que permiten tomar en cuenta las características de las unidades geográficas estudiadas y, por tanto, superar problemas relacionadas con la heterogeneidad de las comunas en Chile, sea en el tamaño, densidad poblacional, estructura demográfica de la población o acceso a centros de salud u hospitales de mayor complejidad.

En términos simples, en los modelos bayesianos, además de la especificación del modelo estadístico, se especifica una distribución a priori para los parámetros incluidos. La elección de las distribuciones a priori es un punto importante dentro del

modelamiento, especialmente cuando las áreas son pequeñas o cuando se trabaja con eventos poco frecuentes (150, 151), ya que el peso de estas distribuciones a priori será mayor cuando la cantidad de información empírica utilizada para la estimación de cada parámetro (distribuciones a posteriori) es baja.

Para la especificación de las distribuciones a priori es importante la experiencia de trabajos anteriores y del conocimiento que se tenga del problema a estudiar. Así, por ejemplo, es de consenso en este tipo de estudios (134, 135, 152) que el modelamiento de la mortalidad supone una distribución,

$$O_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\mu_i = E_i \theta_i$$

donde O_i son los casos observados de muerte en la unidad territorial i , E_i son los casos esperados de muerte y θ_i es el riesgo relativo en la misma unidad territorial.

Una de las consideraciones a tener en el modelamiento de los riesgos relativos es que en los modelos espaciales de áreas pequeñas la posibilidad de una sobredispersión o una variabilidad extra Poisson, es alta (137, 153). Esta situación viola el supuesto de igualdad entre la esperanza y la varianza del modelo Poisson y, por lo tanto, las estimaciones derivadas del modelo estadístico estarían sesgadas si no se toman en cuenta ciertas consideraciones analíticas.

Una de las alternativas propuestas para tomar en cuenta la sobredispersión es la introducción de la suma de dos efectos espaciales aleatorios. Este modelo fue propuesto por Besag, York y Mollié (BYM) en 1991 y es uno de los más utilizados en este tipo de estudios (137, 154). El modelo BYM supone que, al introducir dos efectos aleatorios espaciales, se está introduciendo un efecto no estructurado que toma en cuenta la heterogeneidad entre las unidades territoriales, y otro término estructurado que considera el anidamiento de los casos en torno a cierta área (139).

El modelo simple con los parámetros mencionados anteriormente puede ser notado como

$$O_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\mu_i = E_i \theta_i$$

$$\theta_i = e^{\beta_0 + u_i + v_i}$$

donde la distribución a priori de los parámetros es

$$\theta_i \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta)$$

$$\beta_0 \sim \text{uniforme}(-\infty, \infty), \text{ no informativo}$$

$$u_i \sim \text{Normal}(0, \sigma_u^2)$$

$$v_i \sim \text{CAR.normal}(\sigma_v^2)$$

$$\sigma_u^2 \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta)$$

$$\sigma_v^2 \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta)$$

donde u_i es el efecto aleatorio espacial estructurado que supone una distribución normal con media cero y varianza σ_u^2 . La distribución de la varianza σ_u^2 puede ser especificada como una distribución plana o uniforme Gamma (α , β) siguiendo la propuesta de Bernardinelli et al (150). Por su parte, v_i es el efecto no estructurado que recoge la variabilidad espacial en un modelo condicional autorregresivo (CAR) (153), es decir, captura la información de vecindad o adyacencia de las unidades territoriales, controlando el efecto aleatorio en las unidades territoriales.

Para el caso de la estructura espacial de los datos, la no consideración de esta dependencia generaría ruido en la estimación de las tasas estandarizadas de mortalidad. Además, en cada modelo es posible introducir los casos esperados de muerte a modo de *offset*, lo que permite que el resultado del modelo pueda ser interpretado como un riesgo relativo para cada área.

A partir de esta información, el modelo espacial más simple para la construcción del riesgo relativo en cada unidad territorial será

$$O_{it} \sim \text{Poisson}(E_t \theta_i)$$

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + (u_i + v_i)$$

Una vez especificado el modelo espacial, tomando en cuenta la heterogeneidad no estructurada espacial y el anidamiento (heterogeneidad estructurada) de los eventos de muerte, es posible introducir una variable independiente al modelo para conocer su efectos sobre la mortalidad modelada. Este nuevo parámetro es un efecto fijo -en nuestro caso el Índice de desarrollo Humano- con el que se desea explicar parte de la variabilidad del riesgo relativo en cada una de las áreas geográficas.

La inclusión del efecto aleatorio no estructurado (v_i) dentro de este modelo es equivalente a ajustar el efecto que se desea conocer por la heterogeneidad no observada (139). En este sentido, no es necesario incluir nuevos términos fijos al modelo (como variables de ajuste, por ejemplo) salvo que tengamos la sospecha fundada de una interacción entre variables que sea necesario incluir.

En esta etapa, la hipótesis estadística que antecede al modelo bayesiano con el que respondimos nuestra pregunta principal de investigación es:

H_0 : No hay asociación entre el nivel socioeconómico de la comuna y la ocurrencia de casos de muertes atribuibles al alcohol

H_1 : Hay asociación entre el nivel socioeconómico de la comuna y la ocurrencia de casos de muertes atribuibles al alcohol

Para probar a hipótesis, la forma final del modelo fue

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + \sum_{m=1}^k \beta_1 X_m + (u_i + v_i)$$

siendo X_m el valor de la variable independiente en cada unidad territorial, y β_1 el coeficiente que, como en cualquier otro modelo bayesiano, debe ser estimado asumiendo una distribución a priori (154).

En los métodos bayesianos complejos, como los descritos en este capítulo, las estimaciones de cada uno de los parámetros requiere de un proceso de simulación de los cuales las cadenas de Markov (MCMC) son una posibilidad. En nuestra tesis utilizamos

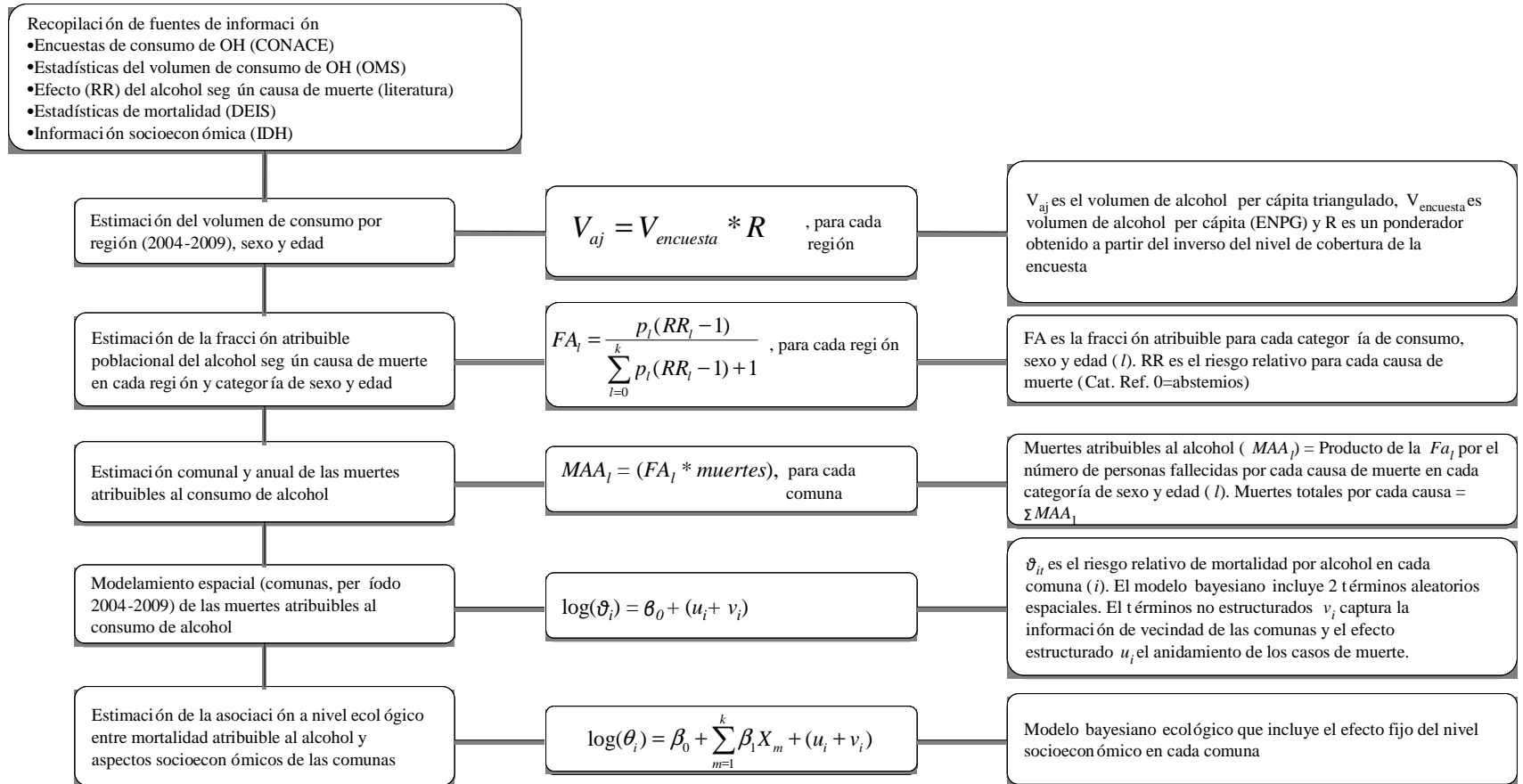
MCMC específicamente a través del algoritmo denominado *Gibbs sampling* (135), lo cual puede ser realizado a través del programa de libre acceso WinBUGS.

En estos procedimientos, la convergencia de los modelos es clave para la validez de los resultados. Esta depende en gran medida del número de simulaciones y el número de cadenas utilizadas en cada uno. Como procedimiento definimos 2 cadenas independientes con 125.000 muestras¹³. En cada proceso de simulación descartamos 25.000 muestras, proceso denominado *burn-in*, que es necesario para mejorar la convergencia de los parámetros en la distribución posterior de interés. Para considerar la posible autocorrelación de las muestras simuladas (137), seleccionamos 1 de cada 10, obteniendo en total 10.000 muestras para cada resultado.

Finalmente, la convergencia de cada uno de los modelos se evaluó gráficamente a través del método de Gelman-Rubin y la comparación de los distintos modelos considerados a través del *Deviance Information Criterion* (155).

¹³ Este número fue definido en base a lo conversado con Francisco Torres-Avilés de la Universidad de Santiago.

SÍNTESIS METODOLÓGICA



CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

El proyecto descrito anteriormente contempla el análisis de información secundaria a partir de diferentes fuentes de información, entre las que se encuentran las estadísticas de mortalidad en Chile, las bases de datos de los estudios de drogas en población general, las estadísticas sobre producción, venta, importación y exportación de alcohol, así como información socioeconómica de encuestas poblacionales.

Toda la información utilizada proviene de fuentes oficiales de organizaciones nacionales e internacionales (Registro Civil/Ministerio de Salud/Instituto Nacional de Estadísticas, Ministerio de Planificación, Consejo Nacional para el Control de Estupeficientes, Organización Mundial de la Salud), algunas de las cuales provee información agregada, sea a nivel nacional, regional o comunal, mientras que otras permiten un análisis a nivel individual. Ahora bien, ninguna de las bases de datos utilizadas en este estudio se trabajará con identificadores que permita vincular bases de datos o que permita identificar a personas de acuerdo a su nombre, dirección u otras variables que vulnere la confidencialidad de los individuos o sus familiares. Asimismo, toda la información será analizada y presentada de forma agregada de modo que en ningún caso sea posible identificar personas o direcciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kohn R, Vicente B, Saldivia S, Rioseco P, Torres S. Psychiatric epidemiology of the elderly population in Chile. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2008;16(12):1020-8.
2. Vicente B, Valencia DG, Perez-Serrano M, Lazaro R, Mateos GG. The effects of feeding rice in substitution of corn and the degree of starch gelatinization of rice on the digestibility of dietary components and productive performance of young pigs. *Journal of animal science*. 2008;86(1):119-26.
3. van Oers JA, Bongers IM, van de Goor LA, Garretsen HF. Alcohol consumption, alcohol-related problems, problem drinking, and socioeconomic status. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(1):78-88.
4. Sussman S, Ames SL. *Drug abuse: concepts, prevention, and cessation*. New York: Cambridge University Press; 2008.
5. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. 2003;98(9):1209-28.
6. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. *Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization; 2004.
7. Grant I, Springbett A, Graham L. Alcohol attributable mortality and morbidity: alcohol population attributable fractions for Scotland. In: Division IS, editor. *Edinburgh: ISD Scotland Publications, NHS National Services Scotland*; 2009.
8. Schneider M, Norman R, Parry C, Bradshaw D, Pluddemann A. Estimating the burden of disease attributable to alcohol use in South Africa in 2000. *S Afr Med J*. 2007;97(8 Pt 2):664-72.

9. Naimi TS, Cobb N, Boyd D, Jarman DW, Brewer R, Nelson DE. Alcohol-Attributable Deaths and Years of Potential Life Lost Among American Indians and Alaska Natives: United States, 2001–2005. *MMWR*. 2008;57(34):938-41.
10. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, et al. Alcohol use. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, editors. Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
11. Vicente B, Kohn R, Levav I, Espejo F, Saldivia S, Sartorius N. Training primary care physicians in Chile in the diagnosis and treatment of depression. *Journal of affective disorders*. 2007;98(1-2):121-7.
12. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortes JM, Sanchez-Cantalejo C, Toro-Cardenas S, Fernandez-Ajuria A, Mendez-Martinez C. Atlas interactivo de mortalidad en Andalucía (AIMA). *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(4):379-94.
13. Ministerio de Salud de Chile. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile, 2008.
14. Consejo Nacional para el Control de Estupefacentes (CONACE). Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General. Santiago - Chile 2008.
15. Zhao Q, Gu D, Chen J, Bazzano LA, Rao DC, Hixson JE, et al. Correlation between blood pressure responses to dietary sodium and potassium intervention in a Chinese population. *Am J Hypertens*. 2009;22(12):1281-6.
16. Mäkelä P, Paljarvi T. Do consequences of a given pattern of drinking vary by socioeconomic status? A mortality and hospitalisation follow-up for alcohol-related causes of the Finnish Drinking Habits Surveys. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(8):728-33.

17. Mäkelä P. Alcohol-related mortality as a function of socio-economic status. *Addiction*. 1999;94(6):867-86.
18. Todorovic T, Dozic I, Vicente-Barrero M, Ljuskovic B, Pejovic J, Marjanovic M, et al. Salivary enzymes and periodontal disease. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2006;11(2):E115-9.
19. Gefou-Madianou D, editor. *Alcohol, gender and culture*. New York, NY: Routledge; 2002.
20. Heath DB. History of drinking (international). In: Korsmeyer P, Kranzler HR, editors. *Encyclopedia of Drugs, Alcohol, & Addictive Behavior*. 3rd ed. Farmington Hills, MI: Macmillan Reference; 2009. p. 90-6.
21. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health*. Geneva: World Health Organization, 2011 Contract No.: 9789241564151.
22. Pridemore WA, Chamlin MB. A time-series analysis of the impact of heavy drinking on homicide and suicide mortality in Russia, 1956-2002. *Addiction*. 2006;101(12):1719-29.
23. Pridemore WA, Kim SW. Research Note: Patterns of Alcohol-Related Mortality in Russia. *J Drug Issues*. 2006;36(1):229-47.
24. Stickley A, Razvodovsky Y, McKee M. Alcohol mortality in Russia: a historical perspective. *Public Health*. 2009;123(1):20-6.
25. Linneberg A, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Jorgensen T, Fenger M, Hansen T, et al. Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):123-30.

26. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Alcohol beverage consumption and ethyl carbamate (urethane). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
27. Caetano R. Problemas relacionados con el consumo de alcohol en América Latina: Revisión bibliográfica. *Bol Of Sanit Pan Am* 1984;97(6):497-525.
28. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile psychiatric prevalence study. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(8):1362-70.
29. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Navarrette G, Veloso P, et al. Regional differences in psychiatric disorders in Chile. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(12):935-42.
30. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). *Estrategia Nacional de Drogas y Alcohol 2011-2014*. Santiago 2011.
31. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010;105(5):817-43.
32. Resko SM, Walton MA, Bingham CR, Shope JT, Zimmerman M, Chermack ST, et al. Alcohol Availability and Violence among Inner-City Adolescents: A Multi-Level Analysis of the Role of Alcohol Outlet Density. *Am J Community Psychol*. 2010.
33. Naimi TS, Brewer RD, Mokdad A, Denny C, Serdula MK, Marks JS. Binge drinking among US adults. *JAMA*. 2003;289(1):70-5.
34. Rehm J, Gmel G. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and mortality among young Europeans in 1999. *Addiction*. 2002;97(1):105-9.

35. Usinger L, Jensen LT, Flambard B, Linneberg A, Ibsen H. The antihypertensive effect of fermented milk in individuals with prehypertension or borderline hypertension. *J Hum Hypertens*. 2010;24(10):678-83.
36. Rehm J, Greenfield TK, Walsh G, Xie X, Robson L, Single E. Assessment methods for alcohol consumption, prevalence of high risk drinking and harm: a sensitivity analysis. *Int J Epidemiol*. 1999;28(2):219-24.
37. McCann SE, Marshall JR, Trevisan M, Russell M, Muti P, Markovic N, et al. Recent alcohol intake as estimated by the Health Habits and History Questionnaire, the Harvard Semiquantitative Food Frequency Questionnaire, and a more detailed alcohol intake questionnaire. *Am J Epidemiol*. 1999;150(4):334-40.
38. Feunekes GI, van 't Veer P, van Staveren WA, Kok FJ. Alcohol intake assessment: the sober facts. *Am J Epidemiol*. 1999;150(1):105-12.
39. Rehm J, Greenfield TK, Rogers JD. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the US National Alcohol Survey. *Am J Epidemiol*. 2001;153(1):64-71.
40. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Séptimo Estudio Nacional de Drogas en Población General. Santiago - Chile 2006.
41. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Sexto Estudio Nacional de Drogas en Población General. Santiago - Chile 2004.
42. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Quinto Estudio Nacional de Drogas en Población General. Santiago - Chile 2002.
43. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.

44. Alvarado ME, Garmendia ML, Acuna G, Santis R, Arteaga O. Validez y confiabilidad de la versión chilena del Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Rev Med Chil.* 2009;137(11):1463-8.
45. Stahre M, Naimi T, Brewer R, Holt J. Measuring average alcohol consumption: the impact of including binge drinks in quantity-frequency calculations. *Addiction.* 2006;101(12):1711-8.
46. Rey G, Boniol M, Jougl E. Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006. *Addiction.* 2010;105(6):1018-29.
47. Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Stinson F, Grant B, Gmel G. Statistical modeling of volume of alcohol exposure for epidemiological studies of population health: the US example. *Popul Health Metr.* 2010;8:3.
48. Turner C. How much alcohol is in a 'standard drink'? An analysis of 125 studies. *Br J Addict.* 1990;85(9):1171-5.
49. Brewer RD, Swahn MH. Binge drinking and violence. *JAMA.* 2005;294(5):616-8.
50. Naimi TS, Nelson DE, Brewer RD. Driving after binge drinking. *Am J Prev Med.* 2009;37(4):314-20.
51. Thuesen BH, Husemoen LL, Ovesen L, Jorgensen T, Fenger M, Linneberg A. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *Br J Nutr.* 2010;103(8):1195-204.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol and Public Health 2004 [cited 2011 06 Jun]. Available from: <http://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm#bingeDrinking>.

53. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet*. 2005;365(9458):519-30.
54. Zhu L, Gorman DM, Horel S. Alcohol outlet density and violence: a geospatial analysis. *Alcohol Alcohol*. 2004;39(4):369-75.
55. Roizen J. Epidemiological issues in alcohol-related violence. *Recent Dev Alcohol*. 1997;13:7-40.
56. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Estudio sobre drogas en consultantes de salas de urgencia - Chile. Santiago: Área de Evaluación y Estudios, 2010.
57. Martin J, Barry J, Goggin D, Morgan K, Ward M, O'Suilleabhain T. Alcohol-attributable mortality in Ireland. *Alcohol Alcohol*. 2010;45(4):379-86.
58. Cortez-Pinto H, Gouveia M, dos Santos Pinheiro L, Costa J, Borges M, Vaz Carneiro A. The burden of disease and the cost of illness attributable to alcohol drinking-results of a national study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(8):1442-9.
59. Zaleski M, Pinsky I, Laranjeira R, Ramisetty-Mikler S, Caetano R. Intimate partner violence and alcohol consumption. *Rev Saude Publica*. 2010;44(1):53-9.
60. Defunciones según grupo de edad, por región, gran grupo de causas de muerte y sexo [Internet]. Ministerio de Salud de Chile. 2008. Available from: deis.minsal.cl.
61. Flowers NT, Naimi TS, Brewer RD, Elder RW, Shults RA, Jiles R. Patterns of alcohol consumption and alcohol-impaired driving in the United States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(4):639-44.
62. Smith GS, Branas CC, Miller TR. Fatal nontraffic injuries involving alcohol: A metaanalysis. *Ann Emerg Med*. 1999;33(6):659-68.

63. Comisión Nacional de Seguridad de Tránsito. Siniestros de tránsito y consecuencias según Causa 2000-2010 [cited 2011 06 Jun]. Available from: http://www.conaset.cl/images/doc/Causas_desgregadas_conaset_carabineros2000_2010.xls.
64. Sampson HH, Sutherland NL. Alcohol: psychological consequences of chronic abuse. In: Korsmeyer P, Kranzler HR, editors. *Encyclopedia of Drugs, Alcohol, & Addictive Behavior*. 3rd ed. Farmington Hills, MI: Macmillan Reference; 2009. p. 102-4.
65. Alcoholism. In: Gwinnell E, Adamec C, editors. *The Encyclopedia of Drug Abuse*. 1st ed. New York: Facts On File; 2008. p. 28-31.
66. Brick J, editor. *Handbook of the medical consequences of alcohol and drug abuse*. Binghamton, NY: The Haworth Press; 2004.
67. Djousse L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2009;120(3):237-44.
68. Marques-Vidal P, Montaye M, Arveiler D, Evans A, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease: differential effects in France and Northern Ireland. The PRIME study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(4):336-43.
69. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Chen J, Wu X, Chen CS, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol*. 2009;135(1):78-85.
70. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.

71. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(5):579-88.
72. 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.
73. Ronksley 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.
74. Roerecke M, Greenfield TK, Kerr WC, Bondy S, Cohen J, Rehm J. Heavy drinking occasions in relation to ischaemic heart disease mortality-- an 11-22 year follow-up of the 1984 and 1995 US National Alcohol Surveys. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1401-10.
75. IARC. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Alcohol drinking. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.
76. 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(10):1551-73.
77. Perez Del Villar L, Vicente B, Galindo-Villardón P, Castellanos A, Perez-Losada J, Muro A. *Schistosoma mansoni* experimental infection in *Mus spretus* (SPRET/EiJ strain) mice. *Parasite*. 2013;20:27.
78. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, 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(4):437-45.
79. Sjogren H, Eriksson A, Brostrom G, Ahlm K. Quantification of alcohol-related mortality in Sweden. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(6):601-11.

80. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol-Attributable Deaths and Years of Potential Life Lost Among American Indians and Alaska Natives - United States, 2001--2005. *MMWR*. 2008;57(34):938-41.
81. Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Canada 2001: implications for prevention and policy. *Addiction*. 2006;101(3):373-84.
82. John U, Hanke M. Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(6):581-5.
83. Kanny D, Liu Y, Brewer RD. Binge drinking - United States, 2009. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60 Suppl:101-4.
84. World Health Organization. Global status report on alcohol. Geneva: World Health Organization, 2004.
85. Ministerio de Salud de Chile. La carga de enfermedad en Chile. Santiago: Ministerio de Salud de Chile, 1996.
86. Alonso FT, Garmendia ML, de Aguirre M, Searle J. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Rev Med Chil*. 2010;138(10):1253-8.
87. Bassani DG, Kumar R, Awasthi S, Morris SK, Paul VK, Shet A, et al. Causes of neonatal and child mortality in India: a nationally representative mortality survey. *Lancet*. 2010;376(9755):1853-60.
88. Feinleib M. The epidemiologic transition model: accomplishments and challenges. *Ann Epidemiol*. 2008;18(11):865-7.

89. de la Barra FE, Vicente B, Saldivia S, Melipillan R. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *Attention deficit and hyperactivity disorders*. 2013;5(1):1-8.
90. Jefferis BJ, Nazareth I, Marston L, Moreno-Kustner B, Bellon JA, Svab I, et al. Associations between unemployment and major depressive disorder: evidence from an international, prospective study (the predict cohort). *Soc Sci Med*. 2011;73(11):1627-34.
91. Ramos Macias A, Bueno Yanes J, Bolanos Hernandez P, Lisner Contreras I, Osorio Acosta A, Vicente Barrero M, et al. [Temporal paragangliomas. A 12-year experience]. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2011;62(5):375-80.
92. Dowd JB, Albright J, Raghunathan TE, Schoeni RF, Leclere F, Kaplan GA. Deeper and wider: income and mortality in the USA over three decades. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):183-8.
93. Stringhini S, Dugravot A, Shipley M, Goldberg M, Zins M, Kivimaki M, et al. Health behaviours, socioeconomic status, and mortality: further analyses of the British Whitehall II and the French GAZEL prospective cohorts. *PLoS Med*. 2011;8(2):e1000419.
94. Po JY, Subramanian SV. Mortality burden and socioeconomic status in India. *PLoS One*. 2011;6(2):e16844.
95. Banks J, Muriel A, Smith JP. Disease prevalence, disease incidence, and mortality in the United States and in England. *Demography*. 2010;47 Suppl:S211-31.
96. Donyavi T, Naieni KH, Nedjat S, Vahdaninia M, Najafi M, Montazeri A. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction: a study from Iran. *Int J Equity Health*. 2011;10(1):9.

97. Major JM, Doubeni CA, Freedman ND, Park Y, Lian M, Hollenbeck AR, et al. Neighborhood socioeconomic deprivation and mortality: NIH-AARP diet and health study. *PLoS One*. 2010;5(11):e15538.
98. Crombie IK, Precious E. Changes in the social class gradient of cirrhosis mortality in England and Wales across the 20th century. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(1):80-2.
99. Sanchez H, Albala C. Desigualdades en salud: mortalidad del adulto en comunas del Gran Santiago. *Rev Med Chil*. 2004;132(4):453-60.
100. Koch E, Romero T, Manriquez L, Paredes M, Ortuzar E, Taylor A, et al. Desigualdad educacional y socioeconomica como determinante de mortalidad en Chile: analisis de sobrevivencia en la cohorte del proyecto San Francisco. *Rev Med Chil*. 2007;135(11):1370-9.
101. Koch E, Romero T, Romero CX, Aguilera H, Paredes M, Vargas M, et al. Early life and adult socioeconomic influences on mortality risk: preliminary report of a 'pauper rich' paradox in a Chilean adult cohort. *Ann Epidemiol*. 2010;20(6):487-92.
102. Shahin M, Martin Illana E, Vicente Bartulos A. [Duodenal fistula after cholecystectomy]. *Cirugia espanola*. 2012;90(7):e26.
103. Hoffmann R. Socioeconomic Differences in Old Age Mortality. Land KC, editor: Springer; 2008.
104. Borrell C, Mari-Dell'olmo M, Serral G, Martinez-Beneito M, Gotsens M. Inequalities in mortality in small areas of eleven Spanish cities (the multicenter MEDEA project). *Health Place*. 2010;16(4):703-11.
105. Nolasco A, Melchor I, Pina JA, Pereyra-Zamora P, Moncho J, Tamayo N, et al. Preventable avoidable mortality: evolution of socioeconomic inequalities in urban areas in Spain, 1996-2003. *Health Place*. 2009;15(3):702-11.

106. Ocaña-Riola R, Saurina C, Fernandez-Ajuria A, Lertxundi A, Sanchez-Cantalejo C, Saez M, et al. Area deprivation and mortality in the provincial capital cities of Andalusia and Catalonia (Spain). *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(2):147-52.
107. Dominguez-Berjon MF, Borrell C, Lopez R, Pastor V. Mortality and socioeconomic deprivation in census tracts of an urban setting in southern Europe. *J Urban Health*. 2005;82(2):225-36.
108. Puigpinos-Riera R, Mari-Dell'Olmo M, Gotsens M, Borrell C, Serral G, Ascaso C, et al. Cancer mortality inequalities in urban areas: a Bayesian small area analysis in Spanish cities. *Int J Health Geogr*. 2011;10:6.
109. Barcelo MA, Saez M, Saurina C. Spatial variability in mortality inequalities, socioeconomic deprivation, and air pollution in small areas of the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Sci Total Environ*. 2009;407(21):5501-23.
110. Dominguez-Berjon MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarin MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22(3):179-87.
111. Icaza G, Núñez L, Diaz N, Varela D. Atlas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Chile 1997 - 2003. Talca2006.
112. Icaza G, Nunez L, Torres-Avilés F, Diaz N, Varela D. Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estomago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. *Rev Med Chil*. 2007;135(11):1397-405.
113. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel J, Soto A, et al. Atlas de mortalidad en Chile, 2001 - 2008. Talca: Editorial Universidad de Talca; 2013.
114. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(6):1411-6.

115. Mäkelä P, Valkonen T, Martelin T. Contribution of deaths related to alcohol use to socioeconomic variation in mortality: register based follow up study. *BMJ*. 1997;315(7102):211-6.
116. Crombie IK, Precious E. Changes in the social class gradient of cirrhosis mortality in England and Wales across the 20th century. *Alcohol Alcohol*. 2010;46(1):80-2.
117. Jung-Choi K, Khang YH, Cho HJ. Socioeconomic differentials in cause-specific mortality among 1.4 million South Korean public servants and their dependents. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(7):632-8.
118. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE). Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile. Santiago 2008.
119. Skog OJ. The collectivity of drinking cultures: a theory of the distribution of alcohol consumption. *Br J Addict*. 1985;80(1):83-99.
120. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhaes L, Araujo MJ, Aquino E, James SA, et al. Social inequality and alcohol consumption-abuse in Bahia, Brazil-- interactions of gender, ethnicity and social class. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40(3):214-22.
121. Bloomfield K, Grittner U, Kramer S, Gmel G. Social inequalities in alcohol consumption and alcohol-related problems in the study countries of the EU concerted action 'Gender, Culture and Alcohol Problems: a Multi-national Study'. *Alcohol Alcohol Suppl*. 2006;41(1):i26-36.
122. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Noveno Estudio Nacional de Drogas en Población General. Santiago - Chile 2010.

123. Roxburgh S. Gender differences in the effect of job stressors on alcohol consumption. *Addict Behav.* 1998;23(1):101-7.
124. Fujishiro K, Xu J, Gong F. What does "occupation" represent as an indicator of socioeconomic status?: exploring occupational prestige and health. *Soc Sci Med.* 2010;71(12):2100-7.
125. Halonen JI, Kivimaki M, Oksanen T, Virtanen P, Virtanen MJ, Pentti J, et al. Waterborne outbreak of gastroenteritis: effects on sick leaves and cost of lost workdays. *PLoS One.* 2012;7(3):e33307.
126. Ansoleaga E, Castillo-Carniglia A. Associations among Social Vulnerability, Employment Conditions and Hazardous Alcohol Consumption in Chile. 2011, Enviado a publicar.
127. Sehat M, Naieni KH, Asadi-Lari M, Foroushani AR, Malek-Afzali H. Socioeconomic Status and Incidence of Traffic Accidents in Metropolitan Tehran: A Population-based Study. *Int J Prev Med.* 2012;3(3):181-90.
128. Belon AP, Barros MB, Marin-Leon L. Mortality among adults: gender and socioeconomic differences in a Brazilian city. *BMC Public Health.* 2012;12:39.
129. Emslie C, Mitchell R. Are there gender differences in the geography of alcohol-related mortality in Scotland? An ecological study. *BMC Public Health.* 2009;9:58.
130. Schoenbach V. Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text 2000. Available from: <http://www.epidemiolog.net/evolving/FundamentalsOfEpidemiology.pdf>.
131. A dictionary of epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2008. Standardization.

132. Ocaña-Riola R. Common errors in disease mapping. *Geospatial health*. 2010;4(2):139-54.
133. Rabe-Hesketh S, Skrondar A. *Multilevel and longitudinal modeling using Stata*. 2nd ed. College Station, Texas Stata Press; 2008.
134. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortes JM. Spatio-temporal trends of mortality in small areas of Southern Spain. *BMC Public Health*. 2010;10:26.
135. Barcelo MA, Saez M, Cano-Serral G, Martinez-Beneito MA, Martinez JM, Borrell C, et al. Métodos para la suavización de indicadores de mortalidad: aplicación al análisis de desigualdades en mortalidad en ciudades del Estado español (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22(6):596-608.
136. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
137. Lawson AB, Browne WJ, Vidal Rodeiro CL. *Disease Mapping with WinBUGS and MLwiN*. Chichester, Eng: John Wiley & Sons; 2003.
138. Greenland S. Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1343-50.
139. Lawson AB. Bayesian disease mapping: hierarchical modeling in spatial epidemiology. Keiding N, Morgan BJT, Wikle CK, van der Heijden P, editors. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2008.
140. Pfeiffermann D. Small area estimation: new developments and directions. *Int Stat Rev*. 2002;70(1):125-43.
141. Instituto Nacional de Estadísticas - Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. Chile: proyecciones y estimaciones de población. Total país 1950-2050. Santiago2004. 103 p.

142. Núñez L, Icaza G. Calidad de las estadísticas de mortalidad en Chile, 1997-2003. *Rev Méd Chile*. 2006;134(9):1191-6.
143. Mahapatra P, Shibuya K, Lopez AD, Coullare F, Notzon FC, Rao C, et al. Civil registration systems and vital statistics: successes and missed opportunities. *Lancet*. 2007;370(9599):1653-63.
144. Antini C. Mortalidad atribuida a insuficiencia cardiaca: Calibración de la certificación y codificación de causa de muerte: Universidad de Chile; 2013.
145. United Nations Development Programme, Ministerio de Desarrollo Social. Las trayectorias del desarrollo humano en las comunas de Chile (1994-2003). Santiago: 2006.
146. Rehm J, Klotsche J, Patra J. Comparative quantification of alcohol exposure as risk factor for global burden of disease. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16(2):66-76.
147. Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):426-36.
148. 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(5):613-9.
149. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012.
150. Bernardinelli L, Clayton D, Montomoli C. Bayesian estimates of disease maps: how important are priors? *Stat Med*. 1995;14(21-22):2411-31.
151. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 1995;14(21-22):2433-43.

152. Torres-Avilés F, Carrasco E, Icaza G, Perez-Bravo F. Clustering of cases of type 1 diabetes in high socioeconomic communes in Santiago de Chile: spatio-temporal and geographical analysis. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):251-7.
153. Clayton DG, Bernardinelli L, Montomoli C. Spatial correlation in ecological analysis. *Int J Epidemiol.* 1993;22(6):1193-202.
154. Ocaña-Riola R. The misuse of count data aggregated over time for disease mapping. *Stat Med.* 2007;26(24):4489-504.
155. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van Der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology).* 2002;64(4):583-639.

RESULTADOS

Los resultados de la presente tesis se presentan en tres artículos. El primero es de tipo descriptivo e incluye la estimación de la mortalidad por alcohol en Chile según causa de muerte y la cuantificación de acuerdo a tres medidas: en términos del porcentaje de muertes atribuibles al alcohol, número de casos de muerte atribuibles y los años de vida potencialmente perdidos. El segundo artículo consiste en un análisis espacial de la mortalidad atribuible al alcohol, el cual incluye la predicción de la mortalidad en cada una de las 345 comunas residenciales de Chile. El tercero es un análisis ecológico en el que se analiza la asociación entre las muertes atribuibles al consumo de alcohol con factores socioeconómicos a nivel comunal.

Published in: Alcohol & Alcoholism. 2013; 48(6):729-36, doi: 10.1093/alcalc/agt066

Alcohol-attributable mortality and years of potential life lost in Chile in 2009

Álvaro Castillo-Carniglia^{1,2*}, Jay S. Kaufman³, Paulina Pino⁴

¹ Doctoral Program in Public Health, University of Chile

² Research Department, National Service for Prevention and Rehabilitation of Drug and Alcohol (SENDA).

³ Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University

⁴ Epidemiology Division, School of Public Health, University of Chile

* Correspondence to

Álvaro Castillo-Carniglia
School of Public Health, University of Chile
Av. Independencia 939. Santiago, Chile
Fone: 52 2 5100879
e-mail: alvacasti@gmail.com

Running title: Alcohol-attributable mortality in Chile

Funding: This work was supported by the National Commission for Scientific and Technological Research of Chile (CONICYT). JSK received support from the Canada Research Chairs program.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions: ACC, JSK and PP were involved in the design, interpretation of results and final revision of the article. ACC performed the data analysis and wrote the manuscript.

Word count (manuscript): 4353

Word count (abstract): 216

Abstract

Aims: To estimate mortality and years of potential life lost (YPLL) attributable to alcohol consumption in 2009 in Chile. **Methods:** The population considered for this study included those 15 years and over. Exposure to alcohol in the population was estimated by triangulating the records of alcohol per capita consumption in Chile with information from the Eighth National Study of Drugs in the General Population (2008). The effect of alcohol consumption on each cause of death (relative risk) was extracted from previously published meta-analyses. With this information we estimated the alcohol attributable fraction (AAF) and deaths and YPLL due to alcohol consumption. The confidence intervals for the AAF were estimated with Monte Carlo sampling using the estimated variances of the exposure prevalence and relative effect. **Results:** The estimated total number of deaths attributable to alcohol consumption was 8,753 (95% CI: 6,257, 11,584) corresponding to 9.8% (95% CI: 7.01%, 12.98%) of all deaths in Chile in 2009. The total estimated YPLL attributable to alcohol were 195,475 (95% CI: 164,287, 227,726), corresponding to 21.5% (95% CI: 18.1%, 25.0%) of total YPLL for that year in Chile. **Conclusions:** Alcohol consumption is a major risk factor and accounts for nearly one of ten deaths in Chile. These results may be used to guide the design of public health policies and evaluations.

Keywords: Alcohol consumption, relative risk, attributable fraction; mortality; years of potential life lost

Background

Alcohol consumption is a global public health problem and is a major cause of morbidity and mortality worldwide (World Health Organization, 2011). According to the World Report on Alcohol and Health of the World Health Organization, alcohol causes about 2.5 million deaths each year and 4.5% of the global burden of disease (World Health Organization, 2011). Many causes of death have been related to alcohol consumption. Among these, there are diseases where alcohol is a necessary cause, which the literature has defined as “wholly attributable to alcohol” (Rehm *et al.*, 2010d). For other diseases, alcohol consumption is a sufficient component cause, meaning that these are diseases that are causally affected by alcohol but for which alcohol explains only some fraction of the events (Rehm *et al.*, 2010d). In both cases, the estimation of alcohol-attributable mortality assumes that in the counterfactual scenario the proportion of deaths attributable to alcohol would be null (Steenland *et al.*, 2006).

The relationship between consumption and the occurrence of a disease (and later death) depends on several factors, including the amount of alcohol consumed, the patterns of consumption and the quality of alcohol consumed (Rehm *et al.*, 2010d; Rehm *et al.*, 2010b). The interaction of these elements becomes clear when we analyze the volume and temporal patterns of consumption in some countries. For example, in some Mediterranean countries where the volume of alcohol consumed is high, the prevalence of alcohol dependence is relatively low, which contrasts with other countries with similar amounts of alcohol consumed but with higher rates of dependence (Heath, 2009; World Health Organization, 2011). Health and social consequences associated with

alcohol consumption depend not only on the level of consumption or the presence of hazardous patterns, but also on biological aspects of the drinker that could increase or decrease individual susceptibility (IARC, 2010; Linneberg *et al.*, 2010), or the possibility to prevent or treat alcohol-related health consequences (Sussman *et al.*, 2008). In this sense, the effect of similar levels and patterns of consumption may have different results depending on economic development, and even within countries the results may vary based on racial, cultural and access to quality health care differences (Mäkelä *et al.*, 1997; Maki *et al.*, 2009; Nolasco *et al.*, 2009).

In Chile, the reported last month prevalence of any alcohol consumption in 2008 was 49.8% among people of 12 to 64 years, with the group between 19 and 34 reporting the highest percentage (60.8%). In terms of the long-term time trend, the last month prevalence increased from 1994 until 2002 (from 40.4% to 59.6%, the highest point of the trend) but then declined to current levels (Consejo Nacional para el Control de Estupeficientes, 2008). Regarding alcohol abuse, in the Eighth National Drug Survey (DSM-IV criteria), 10.5% of people who reported consumption in the past year have probable alcohol abuse, a percentage that doubles in people between 19 and 25 years (Consejo Nacional para el Control de Estupeficientes, 2008). In addition, in the Second National Health Survey of 2009, the prevalence of hazardous alcohol consumption (8 or more points in the Alcohol Use Disorders Identification Test (Gmel *et al.*, 2005)) was 10.9% in the population over 15 years of age (Ministerio de Salud, 2009-2010).

Despite these conditions, there is still scarce information in Chile and other middle-income countries generally regarding the health and social consequences of

alcohol consumption, which limits the development of policies and programs and their evaluation. Mortality has been a key indicator for different organizations, such as the Panamerican Health Organization, the Inter-American Drug Abuse Control Commission and the Cooperation Program between Latin America and the European Union on Drug Policies. Nevertheless, only a few countries in the region have reported improvements in this field. For example, Argentina (Barriviera *et al.*, 2012) has estimates of alcohol and other drug attributable mortality, but the estimates in other countries only consider causes completely attributable, which only explains a small fraction of the total alcohol burden.

In Chile there is a 2008 government study that analyzed alcohol mortality and burden of disease, but there are some issues that can be substantially improved. For example, there has been extensive publication in the past few years that summarizes the epidemiological evidence regarding the effect of alcohol consumption and mortality (see Table 2). Additionally, the 2008 study did not include some important causes of death related to alcohol such tuberculosis, pneumonia, pancreatitis and laryngeal, colon, rectal and colorectal cancers. And it only included aggregated Latin American statistics for alcohol consumption instead of actual Chilean data (Ministerio de Salud, 2008).

The aim of the current study was to estimate the total mortality and years of potential life lost (YPLL) attributable to alcohol consumption, using the latest information available. With this article we expect to contribute to the generation of national policies based on evidence that show the health impact of alcohol consumption in a middle income country such as Chile.

Methods

Population

We use as the reference population for this study people 15 years of age and over, based on the information available for alcohol per capita consumption in Chile. For 2009, this corresponds to 13,066,251 people (Instituto Nacional de Estadísticas, 2010).

Estimated Volume of alcohol consumption in Chile

To determine the level of alcohol exposure, four categories of volume in grams/day of ethanol for men and women were constructed (see Table 1). It has been suggested that the best source of information for the population consumption is the volume of alcohol per capita estimated from statistics of production, imports and exports in each country, plus an estimate of unrecorded alcohol or alcohol produced outside of the legal system (Rehm *et al.*, 2005b; Rehm *et al.*, 2010a) available at the Global Information System on Alcohol and Health of the World Health Organization for the population ages 15 and over (Rehm *et al.*, 2007b). However, this information is only available at the national level as a per capita average consumption (in Chile, 8.81 litres per capita of pure alcohol estimated for 2008), which prevents us from knowing the distribution by sex or age of the volume consumed (World Health Organization, 2013). Thus, to estimate this distribution we used the Eighth National Drug Survey in General Population (NDS-VIII).

The NDS-VIII has been conducted every two years since 1994, and it represents the urban population (communities greater than 30,000 inhabitants) between 12 to 65 years of age at the national and regional levels. This is a three stage randomly sampled

study, with face-to-face interviews carried out on 2008 and with a response rate of 77%. Methodological details and main results of the survey can be found elsewhere (Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes, 2008). For the purposes of this article, we included only people between 15 and 65 years of the NDS-VIII, corresponding to 16,422 observations, of which 12,757 answered all the items used to estimate the daily volume of alcohol. Since the survey does not include those 65 years and over, we extrapolated the prevalence of the people between 60 and 65, to people of 65 and over. In the Second Chilean National Health Survey the weekly alcohol prevalence and volume observed in the group 45 to 64 years old were similar to the group of 65 and over, which supports the assumption we made with the NDS-VIII (Ministerio de Salud, 2009-2010).

To estimate the volume of alcohol consumption with the survey information we followed the method proposed by Stahre *et al.* which includes an adjustment for binge drinking (Stahre *et al.*, 2006). To estimate the number of drinks from typical days of consumption we use the formula $VI_i = (F1_i - F2_i) \times Q_i$ where VI is the number of days consumed in a typical month, $F1$ is the number of days in the last month with alcohol consumption, $F2$ is the number of days with binge drinking episodes (third item of the Alcohol Use Disorder Identification Test [AUDIT]) and Q is the amount of drinks consumed in a typical day (second item of AUDIT). The subscript i denotes each observation in the survey ($i \dots 12,757$).

To consider the number of drinks from binge episodes we use the formula $V2_i = F2_i \times 6$. The sum of VI and $V2$ divided by 30 is equal to the average number of drinks per day. This, multiplied by 13 or 16, depending on the assumption of alcohol per

drink, is the volume of alcohol consumption per day, in grams (V_{survey}). For the triangulation of both sources, we use the following formula $V_{triangulated} = V_{survey} \times P$ where P is a weighting factor obtained from the inverse of the coverage rate of the survey. The coverage rate is the proportion of the per capita consumption, considering a 10% factor of spilled or wasted alcohol following the recommendation of Rehm *et al.*, measured by the survey (Rehm *et al.*, 2010a). In the case of NDS-VIII this percentage ranged from 17.7%, when the content of a standard drink was defined as 13 grams of pure alcohol, to 21.8% when 16 grams were assumed as recommended by the Ministry of Health of Chile. The alcohol categories defined for the alcohol attributable fraction (AAF) estimation are presented in Table 1 and were selected to be consistent with previous studies (Grant *et al.*, 2009; Rehm *et al.*, 2004).

[Insert table 1 about here]

Alcohol effect

The effect of alcohol consumption for each cause of death (relative risks for all causes except for tuberculosis, for which the pooled estimates were odds ratios) was provided by the Department of Social and Epidemiological Research of the Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) in Canada. Each relative risk (RR) was estimated from the quantitative synthesis of available evidence and estimated as a function of risk for each cause of death, sex and volume of alcohol consumed (Table 2). Since in this article we follow a categorical approach for estimating the alcohol attributable fraction (AAF), we

extracted from the continuous RR function for each cause of death the median for each exposure category, except for category 3, where we used as a point estimate 1.5 times the amplitude of the previous range (70 grams/day for women and 90 grams/day for men) (Rehm *et al.*, 2007a).

The criteria to select the causes of death were based on causal criteria of temporality, consistency, strength of the association and biological plausibility (Rehm *et al.*, 2010d). The causes that included “alcohol” or “alcoholic” in their ICD-10 description were classified as wholly attributable to alcohol (AAF=1). The partially attributable causes of death (AAF<1), their respective ICD-10 codes and the source references of their RR’s are presented in Table 2.

[Insert table 2 about here]

Estimating the alcohol-attributable fraction and 95% confidence intervals

The AAF was estimated for each cause of death and separately for men and women in four age categories (15-29, 30-44, 45-59 and 60 and over). The formula used for this was

$$AAF = \frac{\sum_{i=0}^k p_i (RR_i - 1)}{\sum_{i=0}^k p_i (RR_i - 1) + 1}$$

where p is the prevalence for each category of alcohol consumption ($i=0 \dots 3$) and RR_i is the relative risk for each level of exposure, relative to abstainers (0=abstainers) (Fischer

et al., 2005). This scheme was the same for all causes of death except for ischemic heart disease (IHD), which included the proportion of people who reported binge drinking in the past year, defined as the consumption of six or more drinks in one occasion. This was done because the relative risk for IHD has a J-shaped function. However when people have heavy episodes of alcohol consumption, even at moderate levels of average consumption, this function becomes linear (Roerecke *et al.*, 2011).

Years of potential life lost (YPLL) were estimated using the formula $\sum_i^k (reference_age - age_at_death)$ with i to k being the number of deaths attributable to alcohol consumption in people equal or younger to the reference life expectancies at birth in Chile in 2005-2010, which is 75.5 years for men and 81.5 for women (Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS)).

To estimate the 95% confidence intervals (95% CI) of the AAF we used the estimated standard errors (SE) of the prevalence and RR estimates. The SE of the prevalences were directly estimated from the database of the NDS-VIII considering the sample design of the survey. The SE of the RR were extracted from the log-transformed 95% confidence intervals available for each RR in the published literature. With this information, we used Monte Carlo sampling of 10,000 AAF for each cause of death and for each sex and age category, from which we extracted the median as a point estimate and the 2.5 and 97.5 percentiles as empirical confidence limits.

All analyses were conducted in Stata 11.2 (StataCorp, 2009).

Results

Table 3 shows the crude and triangulated prevalences and the 95% confidence intervals for each category of alcohol consumption by age and sex. The prevalence of consumption is highest in men and generally follows a decreasing trend with age. In the highest category of consumption, relative differences between men and women increase, and they are more than four times higher in the group between 45 and 59 years of age.

[Insert table 3 about here]

The total number of deaths attributable to alcohol in Chile in 2009 was 8,753 (95% CI: 6,257-11,584) corresponding to 9.8% (95% CI: 7.01-12.98) of the total deaths in that year. Table 4 shows the number of deaths by cause, sex and age group. The largest number of attributable deaths occurred in men, mainly due to injury and cirrhosis. In the younger age groups in both men and women, self-inflicted injuries, traffic accidents and homicide contributed almost all of the deaths. In the older age groups deaths by cirrhosis were considerably more common, as were deaths from ischemic heart disease, hypertension and some types of cancers. For diabetes in men and ischemic stroke in women there were 21 and 30 prevented deaths by alcohol consumption, respectively.

[Insert table 4 about here]

In terms of percentages, deaths attributable to alcohol showed a clear decrease with age and a significant difference between men and women (Figure 1). For men between 15 and 29 years of age, alcohol-attributable deaths are almost 50% of all deaths in that group, almost entirely explained by traffic accidents and other intentional and accidental injuries.

[Insert figure 1 about here]

Finally, total YPLLs attributable to alcohol were 195,475 (95% CI: 164,287-227,726), corresponding to 21.5% (95% CI: 18.1-25.0) of total YPLL for that year in Chile. When we stratified the results by gender, we found that men had the greatest number of YPLL with 167,300 (95% CI: 144,881-189,139), corresponding to 31.4% (95% CI: 27.2-35.5) of the total male YPLL, whereas women reached 28,175 (95% CI: 19,405-38,587), corresponding to 7.5% (95% CI: 5.1-10.2).

Discussion

Alcohol-attributable deaths for 2009 in Chile totaled 8,753, corresponding to 9.8% of all deaths for that year. The proportion of deaths was greater in men, especially in younger age groups. The cause of death that contributes the largest number of cases was cirrhosis, followed by self-inflicted injuries and motor vehicle accidents. These results confirm the great effect of alcohol consumption in Chile and the need to reinforce public health policies aimed at reducing alcohol consumption and its adverse consequences.

Comparing these results with those estimated for other countries, the percentage of alcohol-attributable deaths in Chile was higher than most of the other settings. Grant *et al.* estimated that 5% of all deaths in Scotland were attributable to alcohol (6.8% in men and 3.3% in women) and found that in young adults this estimate was 24% (Grant *et al.*, 2009). Schneider *et al.* estimated that alcohol accounted for 7.1% the deaths in South Africa for 2000 (Schneider *et al.*, 2007), while in the native population of Alaska the estimate came to 11.7% (Naimi *et al.*, 2008). In South America, only Argentina has published estimates for alcohol attributable deaths, which account for 2.6% of all deaths (Barriviera *et al.*, 2012). Using a similar methodology to the one used in our study, Rehm and Monteiro found that 4.8% of all deaths in people of 15 years and over in the Americas were attributable to alcohol consumption in 2000 (Rehm *et al.*, 2005a), a bigger percentage than the 3.8% estimated worldwide (World Health Organization, 2009). Recently, Shield *et al.*, following a similar methodology to that used in this article, estimating that 7.7% of deaths were attributable to alcohol in the population between 0 and 64 years of age in Canada (Shield *et al.*, 2012a). Regarding the 2009 Chilean Burden of Disease Study, the number and percentage of deaths attributable to alcohol consumption were similar to our results. In that study, 8,366 deaths, corresponding to 9.7% of all deaths in Chile in 2004 were attributed to alcohol (Ministerio de Salud, 2008).

However, not all studies are strictly comparable, so the differences in percentages do not necessarily respond to greater alcohol consumption in the population or the higher incidence of related deaths. First, there are differences in the populations

included. For example, Shield *et al.* considered people between 0 and 64 years of age, Grant *et al.* included the population aged 16 and over, Schneider *et al.* population aged 15 and over, while the Argentinean study and the Chilean Burden of Disease Study considered all ages (Barriviera *et al.*, 2012; Grant *et al.*, 2009; Ministerio de Salud, 2008; Schneider *et al.*, 2007; Shield *et al.*, 2012a). This can be very important because there are causes that occur more frequently in some age groups, such as motor vehicle accidents, IHD or strokes, so truncating the lower or the upper age limit can significantly impact the final results. Also, there are methodological differences in the AAF estimates, for example modeling the alcohol exposure or including the RR as a continuous function (Shield *et al.*, 2012a). Another element to consider is the set of causes of death included in the analysis. For example, the Argentinean study did not include epilepsy, some types of cancers or tuberculosis (Barriviera *et al.*, 2012); the former Chilean study also did not consider tuberculosis, some types of cancers, pneumonia and pancreatitis, and Grant *et al.* included causes such as Cholelithiasis, Mallory-Weiss syndrome or Wernicke's encephalopathy in the estimation of alcohol-attributable mortality in Scotland, based primarily on clinical criteria (Grant *et al.*, 2009). These last three causes are very rare in Chile, so they would make almost no difference in our estimates. Finally, in our study we included the RR from the latest meta-analysis available, which may not necessarily be the same used in other studies.

Another possible difference between countries is the system of classification of the causes of death or registration procedures and transcription on the death certificates. In Chile, the quality of mortality statistics was studied by Nuñez and Icaza, exploring the

distribution of ill-defined causes (ICD-10 codes R00 - R99) between 1997 and 2003. The authors found that ill-defined causes were strongly correlated with physician-diagnosed causes of death ($r = -0.98$), and this occurred mainly in rural areas and in deaths of people over 75 years of age. The authors concluded that the overall quality of Chilean mortality statistics is reasonably good and has improved over time (Núñez *et al.*, 2006).

Using the same methodology, the 2010 Global Burden of Disease study (GBD) estimated the burden of disease attributable to alcohol for almost 200 countries for 21 regions of the world, finding important differences between them. For example, in Chile more than 6% of total disability adjusted lost years (DALYs) were attributable to alcohol, while in countries with similar epidemiological and demographic profiles such as Uruguay, Cuba or Argentina this percentage is around 3% or 4%, similar to the estimates for Canada, the United States, Italy or Spain (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2013). The GBD provides valuable information that can be compared across countries, but not necessarily with the results of other studies that have estimated the same indicators (Shield *et al.*, 2012b). The reasons for this are diverse and beyond the scope of this article, but are related to methodological differences, the reference population used, data and year considered and the assumptions made to calculate the estimates (Watts *et al.*, 2013).

There are several advances in our estimate in relation to the studies conducted other countries. First, we incorporated into the estimates of AAF all the sampling variability in the RR and the prevalence of consumption. This allowed us to obtain a

distribution of AAF for each cause, by sex and age group, from which we could estimate 95% confidence intervals. Second, we included the most recent information available on the effect of alcohol for each cause of death and exposure category. Finally, the inclusion of the proportion of people who reported binge episodes made it possible to incorporate information on the consumption pattern in the estimation of ischemic heart disease, which corrected the overestimation of preventable deaths and gave more accurate estimation of attributable deaths.

Additional Considerations

The triangulation of the volume of alcohol consumption using the method described in this article assumes that the coverage of the survey is equally distributed throughout the population, which is not necessarily true. Even though we have no reports on this in Chile, it is reasonable to hypothesize that there are groups, such as those with higher alcohol consumption (e.g. young people), which would tend to underestimate the amount and/or frequency of alcohol consumption more than subjects with low or moderate consumption (Shield *et al.*, 2012c). Such difference in reporting could also be influenced by other factors such as age, sex or socioeconomic status. That could be particularly important considering the low coverage rate of the survey used in our study and therefore the impact of triangulation in the estimates of the alcohol consumption prevalences. There are several possible explanations regarding this low coverage rate that has been discussed in previous studies. One is that the population covered by the household surveys like NDS-VIII, excluded heavy drinkers from the estimates (e.g. homeless or people in drug and alcohol treatment) affecting the general

estimates (Mäkelä *et al.*, 2010). For example, in U.S. the top 20% of drinkers account for the 90% of the total alcohol consumed and in Switzerland the top 11% account for the 50% for the total reported alcohol consumption (Gmel *et al.*, 2004). Another explanation is that the questionnaire of the NDS-VIII might not be sensitive enough to provide accurate estimates of daily alcohol consumption. There are different instruments to quantify alcohol consumption which, for example, distinguish between type of alcohol beverage, week days from weekends or days with heavy drinking episodes from typical consumption days, observing significant differences between them (Gmel *et al.*, 2006). Another hypothesis is that the mode of data collection (face-to-face in NDS-VIII compared to self-administered or telephone) differentially misclassify the true level of alcohol consumption. Additionally, the exclusion of the rural population (13% in Chile) from the sample frame could also be consequential, despite the fact that there is no convincing evidence for Chile that indicates higher or lower consumption levels in either group (Ministerio de Salud, 2009-2010). Overall, the coverage rate for most surveys account for around 30% to 60% of the alcohol per capita estimates from sales statistics (Jansen *et al.*, 2008).

Another point to note is that the causal effect estimates used are mainly from studies that were carried out in developed countries. The assumption behind this is that the effect of alcohol consumption can be extrapolated to the Chilean population, which is reasonable for those causes that are the result of prolonged exposure to alcohol, such as cirrhosis or cancer, but not necessarily with other causes such as motor vehicle accidents, as infrastructure standards and security policies of each country are different.

Limitations

This study did not include former alcohol consumers. This means that the overall death rate may be underestimated since the abstinent category includes a proportion of former drinkers whose prior exposure may have increased the risk for certain diseases. Unfortunately we have no information that allows us to estimate the volume consumed in the past. Another limitation is the availability of data on alcohol consumption. The NDS-VIII only includes people up to 65 years of age, thus we extrapolated the prevalence of the group between 60 and 65 to 65 and over. Finally, unlike other similar studies, we did not include perinatal causes of death such fetal alcohol syndrome or low birth weight, because we did not include the population of ages less than 15 years. The reasons for this decision were 1) statistics for per capita consumption were only available for population of 15 years and over and 2) the level of alcohol consumed during pregnancy and lactation -needed for estimating the AAF on perinatal causes- has not been measured in a nationally representative sample in Chile.

Implications

In Chile, the reduction of alcohol consumption is part of the 2011-2014 National Drug and Alcohol Strategy (Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación de Drogas y Alcohol (SENDA), 2011), of the National Alcohol Strategy (Ministerio de Salud, 2010) and of the 2011-2020 National Health Strategy of the Ministry of Health (Ministerio de Salud, 2011). While each of these documents has a specific focus, the main goal is to decrease the burden of death and disease due to alcohol consumption. For this objective there are specific actions designed to reduce alcohol consumption such

as increased taxes on alcoholic beverages and restricting the places and hours for selling. This is combined with strategies for prevention and early detection implemented in various settings, such as workplaces, schools, primary health center and police stations. Also, an amendment to the law that regulates alcohol and driving has recently been approved. This amendment includes lowering the criteria that define driving under the influence of alcohol and drunk driving from 0.5% to 0.3% blood alcohol concentration and 1.0% to 0.8%, respectively. Our method permits accurate assessment of alcohol consumption and its impact on mortality over time, which is necessary for the evaluation of such efforts.

Conclusions

Alcohol is responsible for 1 in 10 deaths in Chile and about 20% of total years of potential life lost. These results confirm that alcohol is a major risk factor, especially in the young male population. These results can be used for the design of public policies based on evidence and as an indicator for retrospective evaluation of existing interventions and policies, which is especially relevant in the context of Latin America and other developing countries.

Acknowledgements

We thank Dr. Jürgen Rehm and Gmel Gerrit from the Department of Social and Epidemiological Research of the Centre Addiction and Mental Health (Canada), for their valuable contribution on the design of this study and the information provided, to Esteban Pizarro from the Research Department, National Service for Prevention and Rehabilitation of Drug and Alcohol (Chile) for his help the statistical programing and to

Richard F. Macle hose from the Division of Epidemiology and Community Health and the Division of Biostatistics, University of Minnesota (USA) for his contribution in the planning.

Bibliography

Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, *et al.* (2009). Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **32**: 2123-32.

Barriviera G, Sisti L, Ahumada G, *et al.* (2012) Mortalidad relacionada al consumo de drogas en Argentina 2004-2010, Buenos Aires, Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico.

Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes. (2008) Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General, Santiago - Chile.

Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, *et al.* (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* **38**: 613-9.

Cruz MF, Patra J, Fischer B, *et al.* (2007). Public opinion towards supervised injection facilities and heroin-assisted treatment in Ontario, Canada. *Int J Drug Policy* **18**: 54-61.

Departamento de estadísticas e información de salud (DEIS). *Esperanza de vida al nacer (en años) por periodo y sexo*. [Online]. Santiago: Ministerio de Salud. Available: http://deis.minsal.cl/deis/ev/esperanza_de_vida/index.asp [Accessed 06-25 2012].

- Fischer B, Rehm J, Brissette S, *et al.* (2005). Illicit opioid use in Canada: comparing social, health, and drug use characteristics of untreated users in five cities (OPICAN study). *J Urban Health* **82**: 250-66.
- Gmel G, Rehm J. (2004). Measuring alcohol consumption. *Contemp. Drug Probs* **31**: 467-540.
- Gmel G, Heeb JL, Rezny L, *et al.* (2005). Drinking patterns and traffic casualties in Switzerland: matching survey data and police records to design preventive action. *Public Health* **119**: 426-36.
- Gmel G, Graham K, Kuendig H, *et al.* (2006). Measuring alcohol consumption--should the 'graduated frequency' approach become the norm in survey research? *Addiction* **101**: 16-30.
- Grant I, Springbett A, Graham L. (2009) Alcohol attributable mortality and morbidity: alcohol population attributable fractions for Scotland, Edinburgh, ISD Scotland Publications, NHS National Services Scotland.
- Heath DB. (2009). History of drinking (international). *In*: Korsmeyer P & Kranzler HR (eds.) *Encyclopedia of Drugs, Alcohol, & Addictive Behavior*. 3rd ed. Farmington Hills, MI: Macmillan Reference.
- IARC. (2010) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Alcohol beverage consumption and ethyl carbamate (urethane). Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. 2013. *Global Burden of Disease: country profiles* [Online]. Seattle, WA. Available:

<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/country-profiles> [Accessed 20/04 2013].

Instituto Nacional de Estadísticas. 2010. *Chile: estimaciones y proyecciones de la población* [Online]. Santiago. Available:

<http://deis.minsal.cl/deis/proyec/menprincok.xls> [Accessed 24 Julio 2011].

Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. (2009). Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP* **10**: 387-92.

Jansen H, Lahaut V, Garretsen H, *et al.* (2008). Measuring the year consumption of alcohol: the development of a questionnaire. *Subst Use Misuse* **43**: 880-94.

Linneberg A, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, *et al.* (2010). Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians. *Clin Exp Allergy* **40**: 123-30.

Lonroth K, Williams BG, Stadlin S, *et al.* (2008). Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health* **8**: 289.

Mäkelä P, Valkonen T, Martelin T. (1997). Contribution of deaths related to alcohol use to socioeconomic variation in mortality: register based follow up study. *BMJ* **315**: 211-6.

Mäkelä P, Huhtanen P. (2010). The effect of survey sampling frame on coverage: the level of and changes in alcohol-related mortality in Finland as a test case. *Addiction* **105**: 1935-41.

- Maki N, Martikainen P. (2009). The role of socioeconomic indicators on non-alcohol and alcohol-associated suicide mortality among women in Finland. A register-based follow-up study of 12 million person-years. *Soc Sci Med* **68**: 2161-9.
- Ministerio de Salud. (2008) Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible, Santiago, Pontificia Universidad Católica de Chile
- Ministerio de Salud. (2009-2010) Segunda Encuesta Nacional de Salud, Santiago, Subsecretaría de Salud Pública.
- Ministerio de Salud. (2010) Estrategia Nacional sobre Alcohol: reducción del consumo de riesgo y sus consecuencias sociales y sanitarias, Santiago, Chile.
- Ministerio de Salud. (2011) Estrategia Nacional de Salud: metas 2011-2020, Santiago, Chile.
- Naimi TS, Cobb N, Boyd D, *et al.* (2008). Alcohol-Attributable Deaths and Years of Potential Life Lost Among American Indians and Alaska Natives: United States, 2001–2005. *MMWR* **57**: 938-41.
- Nolasco A, Melchor I, Pina JA, *et al.* (2009). Preventable avoidable mortality: evolution of socioeconomic inequalities in urban areas in Spain, 1996-2003. *Health Place* **15**: 702-11.
- Núñez L, Icaza G. (2006). Calidad de las estadísticas de mortalidad en Chile, 1997-2003. *Rev Méd Chile* **134**: 1191-1196.
- Patra J, Taylor B, Irving H, *et al.* (2010). Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **10**: 258.

- Rehm J, Room R, Monteiro M, *et al.* (2004). Alcohol use. *In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A & Murray CJL (eds.) Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors.* Geneva: World Health Organization.
- Rehm J, Monteiro M. (2005a). Alcohol consumption and burden of disease in the Americas: implications for alcohol policy. *Rev Panam Salud Publica* **18**: 241-8.
- Rehm J, Room R, van den Brink W, *et al.* (2005b). Alcohol use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *Eur Neuropsychopharmacol* **15**: 377-88.
- Rehm J, Sulkowska U, Manczuk M, *et al.* (2007a). Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe. *Int J Epidemiol* **36**: 458-67.
- Rehm J, Klotsche J, Patra J. (2007b). Comparative quantification of alcohol exposure as risk factor for global burden of disease. *Int J Methods Psychiatr Res* **16**: 66-76.
- Rehm J, Kehoe T, Gmel G, *et al.* (2010a). Statistical modeling of volume of alcohol exposure for epidemiological studies of population health: the US example. *Popul Health Metr* **8**: 3.
- Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. (2010b). Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev* **29**: 426-36.
- Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, *et al.* (2010c). Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* **29**: 437-45.

- Rehm J, Baliunas D, Borges GL, *et al.* (2010d). The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* **105**: 817-43.
- Roerecke M, Rehm J. (2010). Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* **171**: 633-44.
- Roerecke M, Greenfield TK, Kerr WC, *et al.* (2011). Heavy drinking occasions in relation to ischaemic heart disease mortality-- an 11-22 year follow-up of the 1984 and 1995 US National Alcohol Surveys. *Int J Epidemiol* **40**: 1401-10.
- Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. (2010a). Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **17**: 706-12.
- Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. (2010b). Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* **138**: 1789-95.
- Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, *et al.* (2010c). Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* **51**: 1177-84.
- Schneider M, Norman R, Parry C, *et al.* (2007). Estimating the burden of disease attributable to alcohol use in South Africa in 2000. *S Afr Med J* **97**: 664-72.
- Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación de Drogas y Alcohol (SENDA). (2011) Estrategia Nacional de Drogas y Alcohol 2011-2014, Santiago.

- Shield KD, Taylor B, Kehoe T, *et al.* (2012a). Mortality and potential years of life lost attributable to alcohol consumption in Canada in 2005. *BMC Public Health* **12**: 91.
- Shield KD, Kehoe T, Taylor B, *et al.* (2012b). Alcohol-attributable burden of disease and injury in Canada, 2004. *Int J Public Health* **57**: 391-401.
- Shield KD, Gmel G, Patra J, *et al.* (2012c). Global burden of injuries attributable to alcohol consumption in 2004: a novel way of calculating the burden of injuries attributable to alcohol consumption. *Popul Health Metr* **10**: 9.
- Stahre M, Naimi T, Brewer R, *et al.* (2006). Measuring average alcohol consumption: the impact of including binge drinks in quantity-frequency calculations. *Addiction* **101**: 1711-8.
- StataCorp 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP.
- Steenland K, Armstrong B. (2006). An overview of methods for calculating the burden of disease due to specific risk factors. *Epidemiology* **17**: 512-9.
- Sussman S, Ames SL. (2008) Drug abuse: concepts, prevention, and cessation, New York, Cambridge University Press.
- Taylor B, Rehm J, Room R, *et al.* (2008). Determination of lifetime injury mortality risk in Canada in 2002 by drinking amount per occasion and number of occasions. *Am J Epidemiol* **168**: 1119-25; discussion 1126-31.

- Taylor B, Irving HM, Baliunas D, *et al.* (2009). Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction* **104**: 1981-90.
- Taylor B, Irving HM, Kanteres F, *et al.* (2010). 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* **110**: 108-16.
- Watts C, Cairncross S. (2013). Should the GBD risk factor rankings be used to guide policy? *Lancet* **380**: 2060-61.
- World Health Organization. (2009) Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks Geneva, Switzerland, World Health Organization.
- World Health Organization. (2011) Global status report on alcohol and health, Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization. 2013. *Global Health Observatory Data Repository* [Online]. Geneva. Available: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1035?lang=en> [Accessed 01/04 2013].

Table 1. Average consumption of pure alcohol (g) per day for men and women according to consumption categories

	Women	Men
Abstinence	0 g/day	0 g/day
Category 1	0.1 - 19.9 g/day	0.1 - 39.9 g/day
Category 2	20 - 39.9 g/day	40 - 59.9 g/day
Category 3	≥ 40 g/day	≥ 60 g/day

Table 2. Causes related to alcohol consumption and corresponding ICD-10 codes

Causes	ICD-10 Codes
<i>Causes wholly attributable to alcohol (AAF=I)</i>	
Alcoholic cardiomyopathy	I426
Alcoholic gastritis	K292
Alcohol-induced chronic pancreatitis	K860
Degeneration of nervous system due to alcohol	G312
Mental and behavioral disorders due to alcohol	F10
Alcohol polyneuropathy	G621
Intentional self-poisoning by and exposure to alcohol	X65
Accidental poisoning by and exposure to alcohol	X45
Poisoning by and exposure to alcohol, undetermined intent	Y15
<i>Causes partially attributable to alcohol (AAF<I)</i>	
Cardiac arrhythmias (Samokhvalov <i>et al.</i> , 2010a)	I48X
Ischemic stroke (Patra <i>et al.</i> , 2010)	I60-I62
Hemorrhagic and other non-ischemic stroke (Patra <i>et al.</i> , 2010)	I63-I66
Non-insulin-dependent diabetes mellitus (Baliunas <i>et al.</i> , 2009)	E11
Hypertensive disease (Taylor <i>et al.</i> , 2009)	I10-I15
Ischemic heart disease (Roerecke <i>et al.</i> , 2010; Roerecke <i>et al.</i> , 2011)	I20-I25
Mouth and oropharynx cancers (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C00-C14
Laryngeal cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C32
Esophageal cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C15
Breast cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C50
Liver cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C22
Colon cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C18
Rectal cancer (Corrao <i>et al.</i> , 2004)	C20
Colorectal cancer (Cruz <i>et al.</i> , 2007)	C19X
Pneumonia (Samokhvalov <i>et al.</i> , 2010b)	J12-J18
Tuberculosis (Lonnroth <i>et al.</i> , 2008)	A15-A19
Cirrhosis of the liver (Rehm <i>et al.</i> , 2010c)	K70, K74
Acute and chronic pancreatitis (Irving <i>et al.</i> , 2009)	K85, K861
Epilepsy (Samokhvalov <i>et al.</i> , 2010c)	G40-G41
Motor vehicle accidents (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	a
Accidental poisoning (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	X40, X46-X49
Falls (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	W00-W19
Fires (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	X00-X09
Drowning (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	W65-W74
Other Unintentional injuries (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	b
Self-inflicted injuries (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	X60-X64, X66-X84, Y87.0
Homicide (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	X85-Y09, Y87.1
Other intentional injuries (Taylor <i>et al.</i> , 2008; Taylor <i>et al.</i> , 2010)	Y35

a V021–V029, V031–V039, V041–V049, V092, V093, V123–V129, V133–V139, V143–V149, V194–V196, V203–V209, V213–V219, V223–V229, V233–V239, V243–V249, V253–V259, V263–V269, V273–V279, V283–V289, V294–V299, V304–V309, V314–V319, V324–V329, V334–V339, V344–V349, V354–V359, V364–V369, V374–V379, V384–V389, V394–V399, V404–V409, V414–V419, V424–V429, V434–V439, V444–V449, V454–V459, V464–V469, V474–V479, V484–V489, V494–V499, V504–V509, V514–V519, V524–V529, V534–V539, V544–V549, V554–V559, V564–V569, V574–V579, V584–V589, V594–V599, V604–V609, V614–V619, V624–V629, V634–V639, V644–V649, V654–V659, V664–V669, V674–V679, V684–V689, V694–V699, V704–V709, V714–V719, V724–V729, V734–V739, V744–V749, V754–V759, V764–V769, V774–V779, V784–V789, V794–V799, V803–V805, V811, V821, V830–V833, V840–V843, V850–V853, V860–V863, V870–V878, V892

b W20–W64, W 75–W99, X10–X39, X50–X59, Y40–Y86, Y88, Y89 and V series except for the codes listed in footnote a.

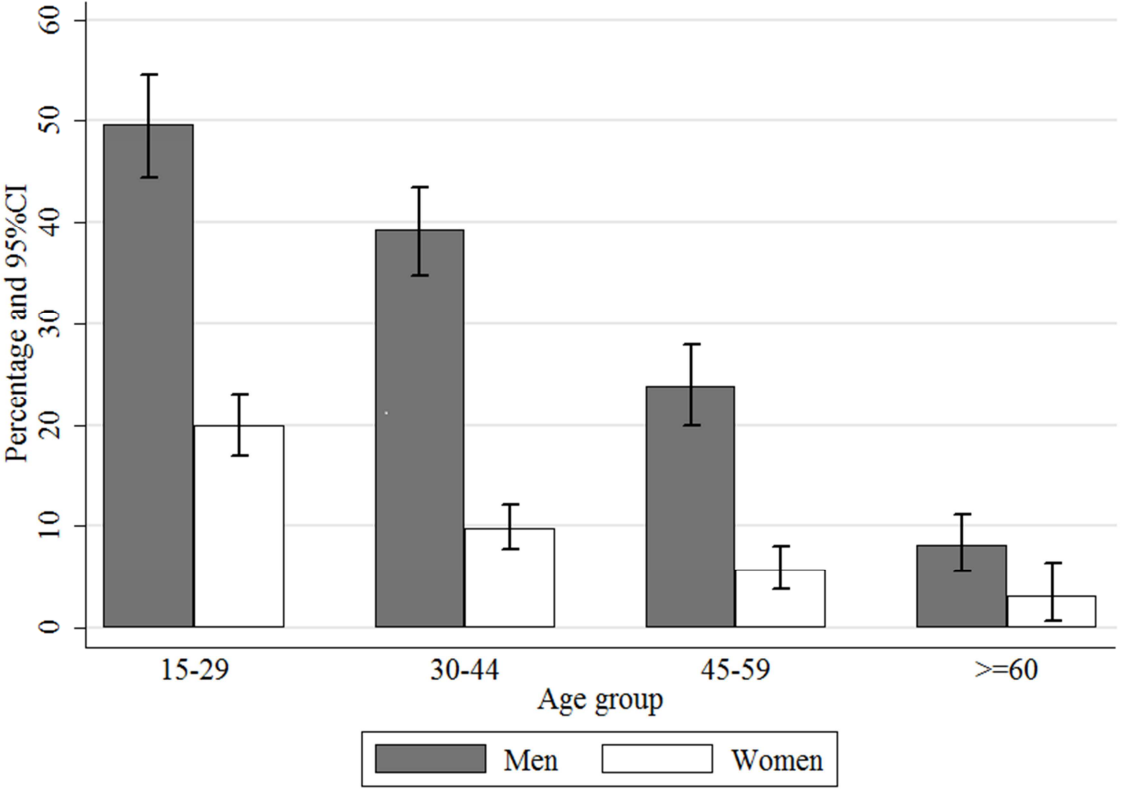
Table 3. Crude and triangulated prevalence of alcohol consumption in Chile by age group, 2009

	15-29 years of age		30-44 years of age		45-59 years of age		60-65 years of age	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
<i>Crude prevalences</i>								
Abstainers								
Men	25.0	(21.0 - 28.9)	20.9	(18.1 - 23.8)	30.0	(24.1 - 35.9)	38.0	(31.6 - 44.5)
Women	39.1	(34.8 - 43.4)	48.0	(44.1 - 51.8)	49.2	(44.6 - 53.7)	62.2	(54.9 - 69.4)
Category 1								
Men	73.9	(69.8 - 77.9)	77.8	(74.9 - 80.7)	67.8	(61.9 - 73.7)	59.9	(53.4 - 66.4)
Women	60.1	(55.8 - 64.4)	51.6	(47.8 - 55.4)	50.6	(46.1 - 55.2)	37.7	(30.5 - 45.0)
Category 2								
Men	0.9	(0.3 - 2.7)	0.9	(0.3 - 1.6)	1.0	(0.4 - 1.7)	0.2	(0.1 - 0.8)
Women	0.2	(0.0 - 0.5)	0.2	(0.0 - 0.4)	0.1	(0.0 - 0.2)	0.0	.
Category 3								
Men	0.3	(0.0 - 0.5)	0.3	(0.1 - 0.5)	1.2	(0.5 - 1.8)	1.8	(0.7 - 4.7)
Women	0.5	(0.0 - 1.1)	0.2	(0.0 - 0.4)	0.1	(0.0 - 0.3)	0.1	(0.0 - 0.7)
<i>Triangulated prevalences</i>								
Abstainers								
Men	25.0	(21.0 - 28.9)	20.9	(18.1 - 23.8)	30.0	(24.1 - 35.9)	38.0	(31.6 - 44.5)
Women	39.1	(34.8 - 43.4)	48.0	(44.1 - 51.8)	49.2	(44.6 - 53.7)	62.2	(54.9 - 69.4)
Category 1								
Men	49.3	(44.8 - 53.9)	56.9	(53.0 - 60.9)	50.9	(44.7 - 57.0)	44.3	(38.0 - 50.6)
Women	45.9	(41.0 - 50.9)	44.3	(40.3 - 48.2)	44.6	(39.8 - 49.4)	32.5	(25.2 - 39.9)
Category 2								
Men	12.0	(8.9 - 15.1)	10.2	(8.0 - 12.4)	9.1	(4.6 - 13.5)	6.3	(3.5 - 9.1)
Women	9.2	(6.8 - 11.5)	4.6	(3.2 - 6.0)	3.8	(2.6 - 5.1)	1.9	(0.8 - 3.1)
Category 3								
Men	13.8	(10.2 - 17.4)	12.0	(9.0 - 14.9)	10.1	(7.1 - 13.1)	11.4	(7.4 - 15.3)
Women	5.8	(4.3 - 7.3)	3.2	(2.1 - 4.4)	2.4	(1.6 - 3.1)	3.4	(1.2 - 5.5)

Table 4. Deaths attributable to alcohol consumption in Chile by sex and age group, 2009

	Men					Women					Row total
	15-29 years	30-44 years	45-59 years	≥60 years	Men total	15-29 years	30-44 years	45-59 years	≥60 years	Women total	
Cardiac arrhythmias	0	0	3	37	40	0	0	0	16	16	56
Hemorrhagic stroke	4	14	50	128	196	3	8	28	97	136	332
Ischemic stroke	0	0	0	2	2	0	-1	-2	-26	-29	-27
Diabetes mellitus	0	0	-3	-17	-20	0	0	-4	7	3	-18
Alcoholic cardiomyopathy	0	1	2	2	5	0	0	0	1	1	6
Hypertensive disease	1	4	16	192	213	0	1	3	121	125	338
Ischemic heart disease	1	9	45	131	186	0	2	20	295	317	503
Mouth and oropharynx cancers	0	1	12	39	52	0	0	1	7	8	60
Laryngeal cancer	0	0	6	37	43	0	0	0	1	1	46
Esophageal cancer	0	1	10	120	131	0	0	2	23	25	155
Breast cancer	0	0	0	0	0	1	7	26	51	85	85
Liver cancer	1	2	12	64	79	0	1	3	18	22	100
Colon cancer	0	1	3	19	23	0	0	1	7	8	33
Rectal cancer	0	0	3	15	18	0	0	1	4	5	23
Colorectal colorectal	0	2	2	10	14	0	0	0	1	1	14
Pneumonia	3	11	19	158	191	0	1	2	52	55	245
Tuberculosis	1	11	14	29	55	0	1	1	6	8	62
Cirrhosis of the liver	6	161	554	782	1503	3	15	55	165	238	1740
Alcoholic gastritis	0	1	3	1	5	0	0	0	0	0	5
Acute and chronic pancreatitis	1	5	8	26	40	0	0	0	4	4	45
Alcohol-induced chronic pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epilepsy	9	12	8	16	45	3	2	2	3	10	55
Degeneration of nervous system due to alcohol	0	1	4	15	20	0	0	0	5	5	25
Mental and behavioural disorders due to alcohol	0	44	87	92	223	0	0	6	13	19	242
Alcohol polyneuropathy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Motor vehicle accidents	235	253	245	214	947	20	10	8	17	55	1002
Intentional self-poisoning by and exposure to alcohol	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Accidental poisoning by and exposure to alcohol	10	48	86	41	185	1	6	13	3	23	208
Poisoning by and exposure to alcohol, undet. intent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Accidental poisoning	13	13	10	13	49	6	3	4	3	16	65
Falls	19	34	54	138	245	2	1	3	119	125	370
Fires	8	12	14	33	67	1	1	4	7	13	80
Drowning	75	57	61	42	235	3	4	4	4	15	250
Other unintentional injuries	102	139	169	238	648	12	13	16	59	100	747
Self-inflicted injuries	356	333	262	197	1148	71	52	41	17	181	1329
Homicide	245	163	87	41	536	15	11	7	4	37	573
Column total	1090	1333	1847	2855	7125	141	137	245	1104	1628	8753

Figure 1. Percentage and 95% CI of deaths attributable to alcohol consumption by age group and sex, Chile 2009



Submitted for publication in BMC Public Health, June 5, 2013

Geographical distribution of alcohol attributable mortality in Chile: a Bayesian spatial analysis

Álvaro Castillo-Carniglia^{1,2*}

*Corresponding autor

Email: alvacasti@gmail.com

Jay S. Kaufman³

Email: jay.kaufman@mcgill.ca

Paulina Pino Zúñiga⁴

Email: ppino@med.uchile.cl

¹ Doctoral Program in Public Health, University of Chile, Av. Independencia 939. Santiago, Chile

² Research Unit, National Service for Prevention and Rehabilitation of Drug and Alcohol consumption (SENDA).

³ Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, 1020 Pine Ave West, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Epidemiology Division, School of Public Health, University of Chile, Av. Independencia 939. Santiago, Chile

Abstract

Background: No previous studies have examined the distribution of alcohol-attributable mortality at regional or municipal levels including fully and partially attributable causes of death. **Objective:** To describe the distribution of alcohol attributable mortality at the local level (345 municipalities), including fully and partially attributable causes, for the period 2004-2009 in Chile. **Methods:** Alcohol attributable mortality was estimated for the population of 15 years and over using per capita alcohol consumption in Chile combined with the Eighth National General Population Study of 2008. The effect of alcohol on each cause of death was extracted from the published scientific literature. We use Bayesian hierarchical models to smooth the standardized mortality ratio (SMR) for each municipality for four groups of causes (total causes, neuro-psychiatric, injuries and other causes). **Results:** The percentage of municipalities with high risk ranges from 0% to 75.9% for total causes, from 0% to 81.5% for neuro-psychiatric causes, from 0% to 84.4% for injuries and 0% to 77.8% for other causes. Municipalities with high risk were concentrated in south-central (Biobío region) and southern (Araucanía, Los Lagos and Aysén region) Chile for all groups of causes related to alcohol. **Conclusions:** Alcohol attributable death shows marked geographic concentrations, mainly in south-central and southern regions of Chile. The factors that explain this excess risk should be analyzed in future studies.

Keywords: Alcohol consumption, mortality, Bayesian hierarchical models, standardized mortality ratio

Background

The impact of alcohol consumption on health has been analyzed in different studies and contexts and is recognized as a global public health problem [1]. In Chile, in the year 2008 the second study of burden of disease was published, which showed the extent of the problem at the national level (9.7% of all deaths were attributable to alcohol consumption in 2004) [2]. Recently, a new study estimated deaths due to alcohol in 2009 in the population aged 15 and over and found similar results [3]. However, at present no studies have yet estimated the distribution of these results across smaller geographic areas, such as regional or municipal levels, making it difficult to design policies with local approaches that take account of the particular expression of the problem, as has been highlighted in the National Strategy on Drug and Alcohol and the Chilean Alcohol Strategy [4, 5].

Chile is a developing country that in the last decades has experienced pronounced economic growth, with a current GDP per capita around USD15,000 [6]. The economy is based primarily on mining (mostly in the northern regions), forestry, agriculture and fisheries [7]. Chile is also a producer of wine and pisco (a distilled spirit made from grapes that contains 35-42% of alcohol) that together make up a market of more than 2.5 billion US dollars annually [8].

The presentation in maps of the spatial distribution of health and related indicators is useful to identify geographic patterns of occurrence of a health event, to identify possible hypotheses to explain the varying incidence rates and for the broad dissemination of this information [9]. This approach has been applied extensively

through the elaboration of mortality atlases for various causes and geographic areas with different sizes around the world [10, 11]. Currently in Chile there are three published mortality atlases. The first one includes cardiovascular mortality [12], the second one mortality from some types of cancer [13] and the third was recently published and analyzes the distribution of the main causes of death in the country [14]. However, no previous studies in developing countries have examined the distribution of alcohol-attributable mortality at regional or municipal levels. Furthermore, of the studies in different parts of the world that have analyzed mortality attributable to alcohol, none has included partially attributable causes (attributable fractions <1) or cases in which alcohol explains only a fraction of the events, such as cirrhosis or epilepsy [15, 16]. The inclusion of partially attributable causes is of great importance since they represent, in some contexts, over 90% of all deaths due to alcohol [3].

The objective of this study is to describe the distribution of alcohol attributable mortality at the local level (345 municipalities), including fully and partially attributable causes, for the period 2004-2009 in Chile.

Methods

Design and population

We conducted an ecological study analyzing mortality attributable to alcohol consumption at the municipal level in Chile. The population is people 15 years and older nationwide between 2004 and 2009.

Sources of information

To estimate alcohol attributable mortality, information was collected from the following sources:

- Global Information System on Alcohol and Health of the World Health Organization to determine the volume of alcohol available in Chile, used as a benchmark to estimate the volume of alcohol [17].
- The effect of alcohol consumption (expressed as relative risks) for each cause of deaths related to alcohol consumption, drawn from different meta-analyses published in the scientific literature (see Additional file 1).
- Mortality statistics from the Ministry of Health of Chile from 2004 to 2009 and corresponding codes from the 10th version of the International Classification of Diseases (ICD-10) to identify the causes of alcohol-related deaths (see Additional file 1)

Estimation of alcohol attributable mortality

The details of the estimated mortality attributable to alcohol have been described previously [3]. In short, to estimate alcohol consumption in the Chilean population we triangulated the volume of alcohol available in the country [18] with the regional distribution of consumption observed in the Eighth National Drug Survey in General Population [19]. Then we modeled consumption levels for each region, sex and age group using the methodology proposed by Rehm et al. which assumes that the volume of consumption in a population follows a Gamma distribution [20]. To model these distributions we considered the percentage of abstainers and the triangulated average

consumption for each category in question, estimating the standard deviation for men and women through the equation $\sigma_{men} = 1.171 \times \mu_{men}$ and $\sigma_{women} = 1.258 \times \mu_{women}$. We use de Levin's formula to estimate the attributable fractions, which combine the alcohol prevalence with the relative risk for each cause of death, sex and level of exposure reported in recent meta-analyses (see Additional file 1). With this information we estimate the alcohol attributable fraction for each cause of death in each region, sex and age category, which was subsequently multiplied by the total number of deaths related to alcohol consumption observed in each municipality in Chile to obtain the number of deaths attributable to alcohol in each of these territorial units.

Smoothing the mortality rate

The estimates of death rates in small geographic units or with low population are inherently imprecise [9] and require consideration of the spatial dependence or autocorrelation of the geographical units for unbiased estimations.

In response to these problem we used Bayesian hierarchical models that, following other studies in this area of application [21-23], assume that the observed number of deaths in each municipality ($i=1\dots345$) follow a Poisson distribution with mean μ_i , where $\mu_i = E_i \theta_i$, E_i is the expected number of deaths, and θ_i the relative risk in the same geographical unit.

To consider simultaneously the clustering of deaths, the autocorrelation of geographical units and the possibility of overdispersion in the Poisson model [24, 25], we follow methods proposed by Besag, York and Mollie (BYM) [25, 26]. The BYM (see Additional file 3) model includes two random effects, one to consider clustering of the deaths

within a defined area (v_i) and the other one being an unstructured effect which takes into account the heterogeneity between these territorial units (u_i) [27].

The model used was $\theta_i = \exp(\beta_0 + v_i + u_i)$ where θ_i is the Standardized Mortality Ratio (SMR) (that can be interpreted as a relative risk taking the Chilean mortality rate as a reference), β_0 is the model intercept with a non-informative prior, v_i are the structured random effects that assume a normal distribution with variance σ_v^2 and u_i are random effects that capture the spatial autocorrelation between municipalities in a Gaussian CAR model with variance σ_u^2 . [24].

We used the Deviance Information Criterion (DIC) to analyze the contribution of spatial effects in the estimation of SMR [28]. The models that include the spatial term had on average about 60 points lower DIC score compared to the models that did not include the random term, which supports the decision to include the random spatial effects in our models. Also, three distributions were analyzed as a sensitivity analyses for the hyperparameters σ_u^2 and σ_v^2 (Gamma [0.5, 0.0005], Gamma [0.001, 0.001] and Gamma [10, 0.35]) and we found no difference in the results or the performance of the models (see Additional file 2). Therefore, a Gamma distribution (0.5, 0.0005) was selected, which provide a plausible range for relative risk and is considered a more conservative distribution for this kind of analysis [29, 30].

The estimates were obtained through Markov Chain Monte Carlo simulation (MCMC) using the WinBUGS program, Version 1.4.3 [31]. We ran two independent chains with different initial values and 125,000 replications, discarding the first 25,000 as burn-in

and saving 1 of 10. Convergence checking was assessed graphically through trace plots and Brooks and Gelman plots [25].

For risk categories, we defined ranges used in a previous study also conducted in Chile [32]. For the probability that the RR is greater than 1 we defined ranges discussed by Richardson et al. where a posterior probability cut-point above 0.8 identifies with adequate sensitivity and specificity the municipalities at elevated risk [33] and 0.95 for the municipalities with significant excess mortality.

To estimate deaths and for management of data we used Stata 11.0 software (College Station, TX). For the presentation of the results in maps we use ArcGis 10 (ESRI, Redlands, CA) with the Chilean shape upgraded by the Ministry of Social Development and adapted by Icaza et al [14].

Results

Population, area, density of population, number of municipalities and the number of municipalities with increased risk for each of the 13 regions in Chile are described in Table 1. The Metropolitan region has the greatest number of people, mostly concentrated in the city of Santiago, which is also the national capital. This is followed by the Biobío and Valparaíso regions, with about 2 million and 1.7 million people, respectively. The two most southern regions (Aysén and Magallanes) are those with the fewest inhabitants despite covering a large geographical area. The greatest density of population is found mainly in the metropolitan area and the region of Valparaíso (central Chile). The last four columns of the table show the number and percentage of municipalities per region which have an increased risk $RR > 1.3$), in relation to the

country as a whole. Biobío has the largest percentage of municipalities with elevated risk for all mortality categories analyzed, followed by Araucanía, Los Lagos, and Aysén for neuropsychiatric causes and injuries.

[Insert Table 1 about here]

Maps showing the geographic distribution of the raw and smoothed SMR and the probability that the RR is greater than one are presented in Figures 1, 2, 3 and 4. Figure 1 shows the SMR from neuropsychiatric causes, concentrating the risk in south-central and southern municipalities with a significantly increased risk (probability > 0.95) mainly concentrated in Biobío, Los Lagos and Araucanía.

The distribution of injury deaths attributable to alcohol is similar to that observed for neuropsychiatric causes, although the extent of the area with high-risk municipalities is higher and extends to the Aysén region in the south.

In relation to other causes of death attributable to alcohol consumption (see Additional file 1), Figure 3 shows the concentration of high-risk municipalities in Biobío, as well as the municipalities of Arica and Iquique, capitals of the two northern regions of Chile, and Punta Arenas, capital of the most southern region of the country.

Finally, the SMRs for total (all-cause) mortality related to alcohol consumption are presented in Figure 4. All three maps show a more or less similar result, concentrating the highest proportion of municipalities with an increased risk in the regions of south-central Chile (Biobío and Araucanía).

Figure 1. Standardized Mortality Ratio (SMR) (a) crude and (b) smoothed from neuropsychiatric deaths attributable to alcohol consumption at the municipal level and (c) probability of SMR> 1, Chile 2004-2009

Figure 2. Standardized Mortality Ratio (SMR) (a) crude and (b) smoothed from injuries attributable to alcohol consumption at the municipal level and (c) probability of SMR> 1, Chile 2004-2009

Figure 3. Standardized Mortality Ratio (SMR) (a) crude and (b) smoothed from other causes of death attributable to alcohol consumption at the municipal level and (c) probability of SMR> 1, Chile 2004-2009

Figure 4. Standardized Mortality Ratio (SMR) (a) crude and (b) smoothed from all causes attributable to alcohol consumption at the municipal level and (c) probability of SMR> 1, Chile 2004-2009

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first published article describing the spatial distribution of deaths attributable to alcohol consumption in small areas that includes deaths from causes that are partially attributable. This is relevant because partially attributable causes represent over 90% of all deaths due to alcohol in Chile [3] according to the definition proposed by Rehm et al. [34]. There are other studies that have analyzed the spatial distribution of mortality from alcohol-related causes and studied the association with contextual factors such as unemployment, education and average income in the territory, but none of these studies included partially attributable causes [16, 35-37]. According to a previous report, 1 of every 10 deaths in Chile in 2009 was attributable to alcohol, 3.7% of these corresponding to neuropsychiatric causes, 52.8% to injuries and 43.5 % to the other causes related to alcohol consumption [3].

The results of this new study indicate that there is not a random distribution of deaths attributable to alcohol consumption in Chile, being that south-central and southern Chile are the zones with greatest proportion of municipalities with high risk (Biobío and Araucanía regions together account for approximately 17.5% of the Chilean population [38]). Nevertheless, according to the alcohol survey used to estimate attributable fractions for this study, regions with municipalities with high risk have similar or even lower prevalence of consumption compared to other regions of Chile. However, this survey (like the surveys in most countries) has limitations mainly regarding the population covered (only from urban centers) and the patterns and types of alcohol that can be measured. For these reasons, we cannot test directly the hypothesis of the different types of alcohol consumed in these areas or the importance of the alcohol produced and consumed outside the legal system.

It is also possible to hypothesize that the concentration of high-risk municipalities could be related to other factors such as rurality, percentage of indigenous population or other dimensions at the ecological level. For example, Araucania is the region of the country with the highest proportion of people under poverty line (27.7% vs. 15.1 in Chile overall [39]) and with the highest proportion of people who recognize themselves as indigenous (23.5%), mainly Mapuche [40]. Several studies have reported highest prevalences of alcohol consumption among the Mapuche population, compared to non-Mapuches from urban centers, with consumption concentrating mainly in the male population [41].

However, a more recent study that assessed the prevalence of psychiatric disorders in Mapuche and non-Mapuche populations, found significantly lower prevalence in drug

dependence and generalized anxiety disorders and lower prevalences of alcohol abuse and dependence in Mapuches [42]. Regarding the hypothesis of rurality as a risk factor, the evidence from other countries is not conclusive, with results that show higher consumption and hazardous drinking among people living in urban centers [43, 44] as well as those living in rural areas [45, 46]. In Chile, the Second National Health Survey from 2009-2010 found no significant differences in hazardous alcohol consumption (Alcohol Use Disorders Identification Test > 8) among respondents from urban and rural areas, and reported a slightly lower prevalence among people living in rural areas [47]. However, the socio-cultural and economic context of rural areas is highly variable along Chile and there may be rural areas with high alcohol prevalence and hazardous patterns and others with mild alcohol consumption.

Another hypothesis is related to socioeconomic characteristics of the municipalities. There is a vast literature in the world that shows an association between alcohol consumption, usage patterns and health -related consequences with socioeconomic variables at the individual or neighborhood levels [48-51]. In Chile, a previous reports shown an increased risk of hazardous alcohol consumption in people who live in neighborhoods with lower socioeconomic status [52]. Other hypotheses that can explain the concentration of high-risk municipalities need to be explicitly analyzed in future studies, considering also the identification of risk factors at the individual level.

It is important to highlight the fact that smoothing of the SMR did not change significantly the distribution of the observed risk, even though municipalities with zero observed cases or very high risk (mostly rural municipalities with low population) had a

greater degree of smoothing (see Additional file 2). This suggests that the data likelihood dominated in the estimation of the posterior distribution in each of the Bayesian hierarchical models.

Recently there have been some criticisms regarding the use of spatial models in the description and analysis of deaths in small areas. Among the questions raised are the overvaluing of the geographic effect (in this case of the municipalities), which may result in excessive smoothing, especially when one has very small areas or a small number of cases [53]. However, as already mentioned, the smoothing produced by spatial models did not substantially change our results, which is consistent with previous studies that have studied the performance spatial models [33].

One of the limitations of the present study is that we could not estimate an attributable fraction for each municipality since there is no representative exposure data at this level. The best alternative was to estimate attributable fractions at the regional level as a way to rescue the greater variability possible with the available outcome data. Another limitation is related to the effect of alcohol on each cause of death included. In the present study the effect of alcohol consumption were assumed to be exchangeable for all regions, differing only in the prevalence of alcohol exposure. This is relevant as it could be that there exist some regional differences in the effects of alcohol, particularly in the acute causes of death. Finally, as mentioned above, with the information currently available we cannot distinguish the volume of alcohol consumed by type or quality of alcohol or reliably estimate the proportion of alcohol consumed outside the production

and distribution system, which could be explaining part of the observed differences at regional and municipal levels.

Conclusions

The regions of south-central and southern Chile had a higher proportion of high-risk municipalities for all groups of causes of death related to alcohol consumption. The factors that explain this excess risk should be analyzed in other studies including designs and methodologies that identify risk factors at the individual level and that enable the design of future prevention programs.

Additional files

Additional file 1: Alcohol-related causes of death and references for obtaining relative risk.

Additional file 2: Bayesian analyses description.

Additional file 3: WinBUGS code for BYM model

Abbreviations

SMR, Standard Mortality Ratio; ICD-10, International Classification of Diseases Related Health Problems 10th Revision; BYM, Besag York & Mollié model; CAR, Conditional Auto-regressive Model; DIC, Deviance Information Criterion; MCMC, Markov Chain Monte Carlo; INE, National Institute of Statistics; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

We thank Drs. Jürgen Rehm and Gmel Gerrit from the Department of Social and Epidemiological Research of the Centre Addiction and Mental Health (Canada) for their contributions to the attributable fraction estimates and to Richard F. Maclehorse, Darin J. Erickson and Bradley P. Carlin from the Division of Epidemiology and Community Health and the Division of Biostatistics, University of Minnesota (USA) and Francisco Torres-Aviles from the Department of Mathematics and Computational Science, University of Santiago for their contributions in planning the analyses.

Funding

This work was funded by the National Commission for Scientific and Technological Research of Chile (CONICYT). JSK was supported by the Canada Research Chairs Program.

Authors' contributions

ACC, JK and PP were involved in the design, interpretation of results and final revision of the article. ACC led the study, performed the data analysis and wrote the initial draft of the manuscript.

Bibliography

1. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, Sempos CT, Frick U, Jernigan D: **Alcohol use**. In: *Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. edn. Edited by Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Ministerio de Salud: **Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible**. In. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile 2008.
3. Castillo-Carniglia A, Kaufman J, Pino P: **Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Chile in 2009**. *Alcohol & Alcohol* 2013, **48**(6): 729-36.
4. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación de Drogas y Alcohol: **Estrategia Nacional de Drogas y Alcohol 2011-2014**. In. Santiago; 2011.
5. Ministerio de Salud: **Estrategia Nacional sobre Alcohol: reducción del consumo de riesgo y sus consecuencias sociales y sanitarias**. In. Santiago, Chile; 2010.
6. World Bank: **Work Databank**. In.; 2011.
7. OECD: **Country statistical profile: Chile 2011**. In: *Country statistical profiles: Key tables from OECD*. 2012.
8. Oficina de Estudios y Políticas Agrarias: **Boletín de vinos y pisco: producción, precios y comercio exterior**. In. Santiago: Ministerio de Agricultura; 2012.
9. Barceló MA, Saez M, Cano-Serral G, Martinez-Beneito MA, Martinez JM, Borrell C, Ocaña-Riola R, Montoya I, Calvo M, Lopez-Abente G *et al*: **[Methods to smooth mortality indicators: application to analysis of inequalities in mortality in Spanish cities [the MEDEA Project]]**. *Gac Sanit* 2008, **22**(6):596-608.
10. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortes JM, Sanchez-Cantalejo C, Toro-Cardenas S, Fernandez-Ajuria A, Mendez-Martinez C: **[Interactive mortality atlas in Andalusia, Spain (AIMA)]**. *Rev Esp Salud Publica* 2008, **82**(4):379-394.

11. Casper ML, Barnett E, Williams GI, Halverson JA, Braham VE, Greenlund KJ: **Atlas of Stroke Mortality: Racial, Ethnic and Geographic Disparities in the United States.** . Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, ; 2003.
12. Icaza G, Núñez L, Diaz N, Varela D: **Atlas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Chile 1997 - 2003.** Talca; 2006.
13. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilez F, Diaz N, Varela D: **Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estomago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004.** *Rev Med Chil* 2007, **135**(11):1397-1405.
14. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel J, Soto A, Correa G: **Atlas de mortalidad en Chile, 2001 - 2008.** Talca: Editorial Universidad de Talca; 2013.
15. Cayotte E, Buchow H: **Who dies of what in Europe before the age of 65.** In: *Population and social conditions.* Eurostat; 2009.
16. Rosicova K, Geckova AM, Rosic M, Speybroeck N, Groothoff JW, van Dijk JP: **Socioeconomic factors, ethnicity and alcohol-related mortality in regions in Slovakia. What might a tree analysis add to our understanding?** *Health Place* 2011, **17**(3):701-709.
17. Consejo Nacional para el Control de Estupeficientes: **Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General.** In. Santiago - Chile; 2008.
18. **Global Information System on Alcohol and Health** [<http://apps.who.int/ghodata/?theme=GISAH>]
19. Consejo Nacional para el Control de Estupeficientes (CONACE): **Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General.** In. Santiago - Chile; 2008.
20. Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Stinson F, Grant B, Gmel G: **Statistical modeling of volume of alcohol exposure for epidemiological studies of population health: the US example.** *Popul Health Metr* 2010, **8**:3.
21. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortes JM: **Spatio-temporal trends of mortality in small areas of Southern Spain.** *BMC Public Health* 2010, **10**:26.

22. Torres-Avilés F, Carrasco E, Icaza G, Perez-Bravo F: **Clustering of cases of type 1 diabetes in high socioeconomic communes in Santiago de Chile: spatio-temporal and geographical analysis.** *Acta Diabetol* 2010, **47**(3):251-257.
23. Barceló MA, Saez M, Cano-Serral G, Martinez-Beneito MA, Martinez JM, Borrell C, Ocaña-Riola R, Montoya I, Calvo M, Lopez-Abente G *et al*: **Métodos para la suavización de indicadores de mortalidad: aplicación al análisis de desigualdades en mortalidad en ciudades del Estado español (Proyecto MEDEA).** *Gac Sanit* 2008, **22**(6):596-608.
24. Clayton DG, Bernardinelli L, Montomoli C: **Spatial correlation in ecological analysis.** *Int J Epidemiol* 1993, **22**(6):1193-1202.
25. Lawson AB, Browne WJ, Vidal Rodeiro CL: **Disease Mapping with WinBUGS and MLwiN.** Chichester, Eng: John Wiley & Sons; 2003.
26. Besag J, York J, Mollié A: **Bayesian image restoration with applications in spatial statistics.** *Ann Inst Math Stat* 1991, **43**:1-20.
27. Lawson AB: **Bayesian disease mapping: hierarchical modeling in spatial epidemiology.** Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2008.
28. Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, Van der Linde A: **Bayesian measures of model complexity and fit.** *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2002, **64**:583-639.
29. Bernardinelli L, Clayton D, Montomoli C: **Bayesian estimates of disease maps: how important are priors?** *Stat Med* 1995, **14**(21-22):2411-2431.
30. Pascutto C, Wakefield JC, Best NG, Richardson S, Bernardinelli L, Staines A, Elliott P: **Statistical issues in the analysis of disease mapping data.** *Stat Med* 2000, **19**(17-18):2493-2519.
31. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, Lunn D: **Winbugs user manual, Version 1.4.** In. Cambridge, UK; 2002.

32. Icaza G, Nunez L, Torres-Avilés F, Diaz N, Varela D: **Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estomago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004.** *Rev Med Chil* 2007, **135**(11):1397-1405.
33. Richardson S, Thomson A, Best N, Elliott P: **Interpreting posterior relative risk estimates in disease-mapping studies.** *Environ Health Perspect* 2004, **112**(9):1016-1025.
34. Rehm J, Patra J, Popova S: **Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Canada 2001: implications for prevention and policy.** *Addiction* 2006, **101**(3):373-384.
35. Eurostat: **Health statistics – Atlas on mortality in the European Union.** In. Luxembourg; 2009.
36. Breakwell C, Baker A, Griffiths C, Jackson G, Fegan G, Marshall D: **Trends and geographical variations in alcohol-related deaths in the United Kingdom, 1991-2004.** *Health Stat Q* 2007(33):6-24.
37. Dietze PM, Jolley DJ, Chikritzhs TN, Clemens S, Catalano P, Stockwell T: **Income inequality and alcohol attributable harm in Australia.** *BMC Public Health* 2009, **9**:70.
38. **Chile: estimaciones y proyecciones de la población** [<http://deis.minsal.cl/deis/proyec/menprincok.xls>]
39. Ministerio de Desarrollo Social: **Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional.** In. Santiago; 2009.
40. Instituto Nacional de Estadísticas: **Estadísticas Sociales de los pueblos indígenas en Chile, Censo 2002.** In. Santiago: Instituto Nacional de Estadísticas, Ministerio de Desarrollo Social y Banco Interamericano de Desarrollo, ; 2005.
41. Caetano R: **Manifestations of alcohol-related problems in Latin America: a review.** *Bull Pan Am Health Organ* 1984, **18**(3):258-280.
42. Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Saldivia S, Torres S: **Psychiatric disorders among the Mapuche in Chile.** *Int J Soc Psychiatry* 2005, **51**(2):119-127.

43. Inder KJ, Handley TE, Fitzgerald M, Lewin TJ, Coleman C, Perkins D, Kelly BJ: **Individual and district-level predictors of alcohol use: cross sectional findings from a rural mental health survey in Australia.** *BMC Public Health* 2012, **12**:586.
44. Foulger L, Page RM, Hall PC, Crookston BT, West JH: **Health risk behaviors in urban and rural Guatemalan adolescents.** *Int J Adolesc Med Health* 2013:1-9.
45. Donath C, Grassel E, Baier D, Pfeiffer C, Karagulle D, Bleich S, Hillemacher T: **Alcohol consumption and binge drinking in adolescents: comparison of different migration backgrounds and rural vs. urban residence--a representative study.** *BMC Public Health* 2011, **11**:84.
46. Coomber K, Toumbourou JW, Miller P, Staiger PK, Hemphill SA, Catalano RF: **Rural adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use: a comparison of students in Victoria, Australia, and Washington State, United States.** *J Rural Health* 2011, **27**(4):409-415.
47. Ministerio de Salud: **Segunda Encuesta Nacional de Salud.** In. Santiago: División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública; 2009-2010.
48. Mäkelä P: **Alcohol-related mortality as a function of socio-economic status.** *Addiction* 1999, **94**(6):867-886.
49. Cerdá M, Johnson-Lawrence VD, Galea S: **Lifetime income patterns and alcohol consumption: investigating the association between long- and short-term income trajectories and drinking.** *Soc Sci Med* 2011, **73**(8):1178-1185.
50. Cerda M, Diez-Roux AV, Tchetgen ET, Gordon-Larsen P, Kiefe C: **The relationship between neighborhood poverty and alcohol use: estimation by marginal structural models.** *Epidemiology* 2010, **21**(4):482-489.
51. Mulia N, Karriker-Jaffe KJ: **Interactive influences of neighborhood and individual socioeconomic status on alcohol consumption and problems.** *Alcohol Alcohol* 2012, **47**(2):178-186.

52. Ansoleaga E, Castillo-Carniglia A: **Associations between social vulnerability, employment conditions and hazardous alcohol consumption in Chile.** *Drug Alcohol Rev* 2013, **32**(3):254-61.
53. Merlo J, Ohlsson H, Chaix B, Lichtenstein P, Kawachi I, Subramanian SV: **Revisiting causal neighborhood effects on individual ischemic heart disease risk: a quasi-experimental multilevel analysis among Swedish siblings.** *Soc Sci Med* 2013, **76**(1):39-46.

Table 1. Population, area, density and number of high-risk municipalities, by region of Chile ^{a,b}

	Regional demographic information			High-risk municipalities by group of causes and region. N (%)				
	Population ^c	Area (Km ²) ^d	Density (hab./km ²)	Municipalities by region ^d	Neuro- psychiatric.	Other causes	Injuries	Total causes
Tarapacá	478,763	59,099.0	8.1	11 (3.2)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antofagasta	551,353	126,049.1	4.4	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Atacama	273,419	75,176.2	3.6	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coquimbo	682,480	40,579.9	16.8	15 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Valparaíso	1,689,381	16,396.1	103.0	38 (11.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
Metropolitana	6,644,544	15,403.2	431.4	52 (15.1)	3 (5.8)	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (5.8)
Lib. B. O'Higgins	853,399	16,387.0	52.1	33 (9.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maule	979,320	30,296.1	32.3	30 (8.7)	8 (26.7)	0 (0.0)	9 (30.0)	6 (20.0)
Biobío	1,989,374	37,068.7	53.7	54 (15.7)	44 (81.5)	42 (77.8)	38 (70.4)	41 (75.9)
Araucanía	941,402	31,842.3	29.6	32 (9.3)	21 (65.6)	0 (0.0)	27 (84.4)	19 (59.4)
Los Lagos	1,174,205	67,013.0	17.5	42 (12.2)	31 (73.8)	0 (0.0)	24 (57.1)	7 (16.7)
Aysén	100,970	108,494.4	0.9	10 (2.9)	7 (70.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (40.0)
Magallanes	156,767	132,297.2	1.2	10 (2.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country total	16,515,374	756,102.4	21.8	345 (100)	118 (34.2)	50 (14.5)	106 (30.7)	80 (23.2)

a. Ordered from North to South, according the political-administrative division of 2004.

b. Number of municipalities with RME > 1.3 by region. The percentage is relative to number of municipalities by region.

c. Median of the population in the period 2004-2009, estimated by the National Statistical Institute (INE) using 2002 Census records.

d. Excludes overseas islands and Chilean Antarctic Territory

Figure 1.

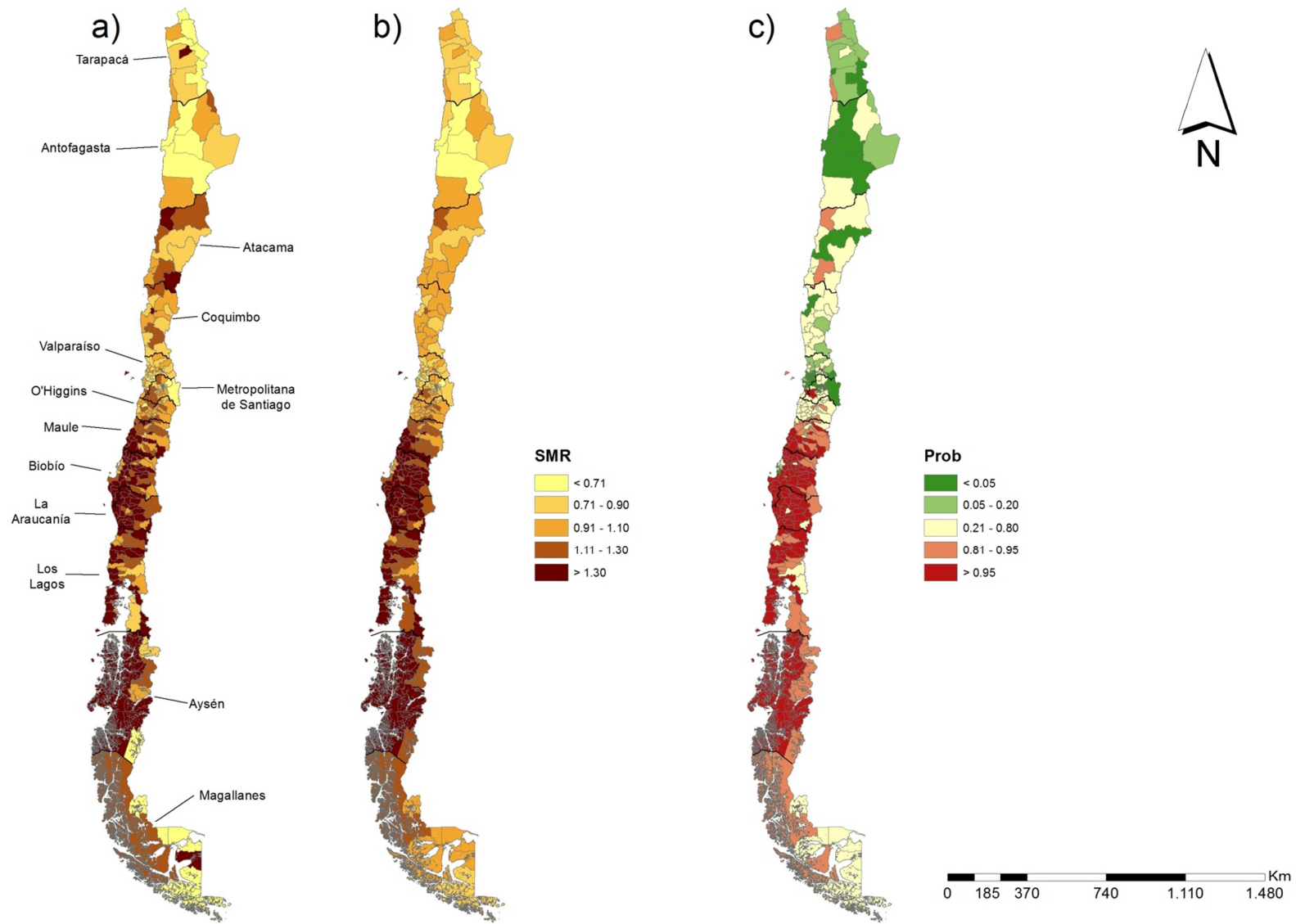


Figure 2.

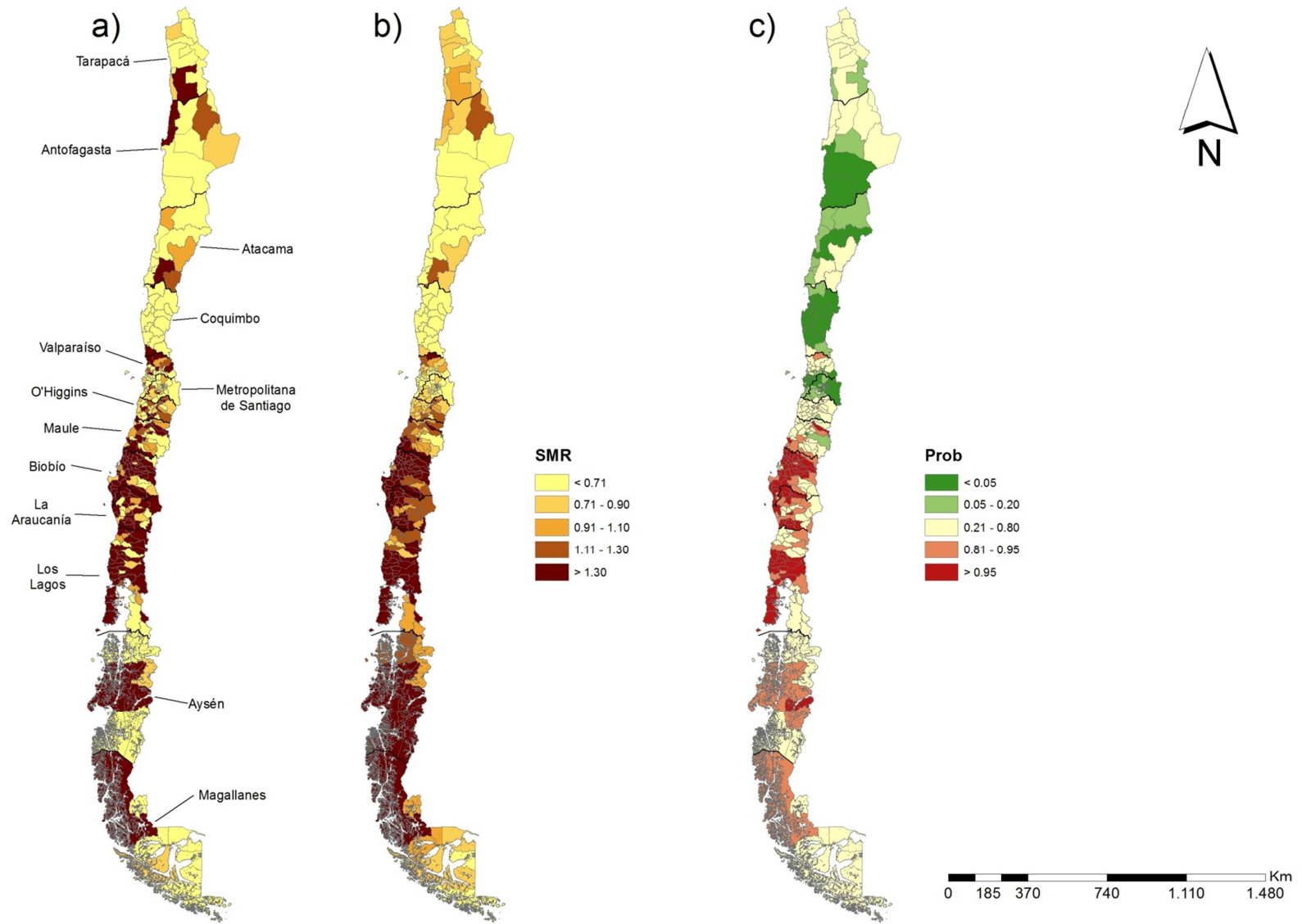


Figure 3.

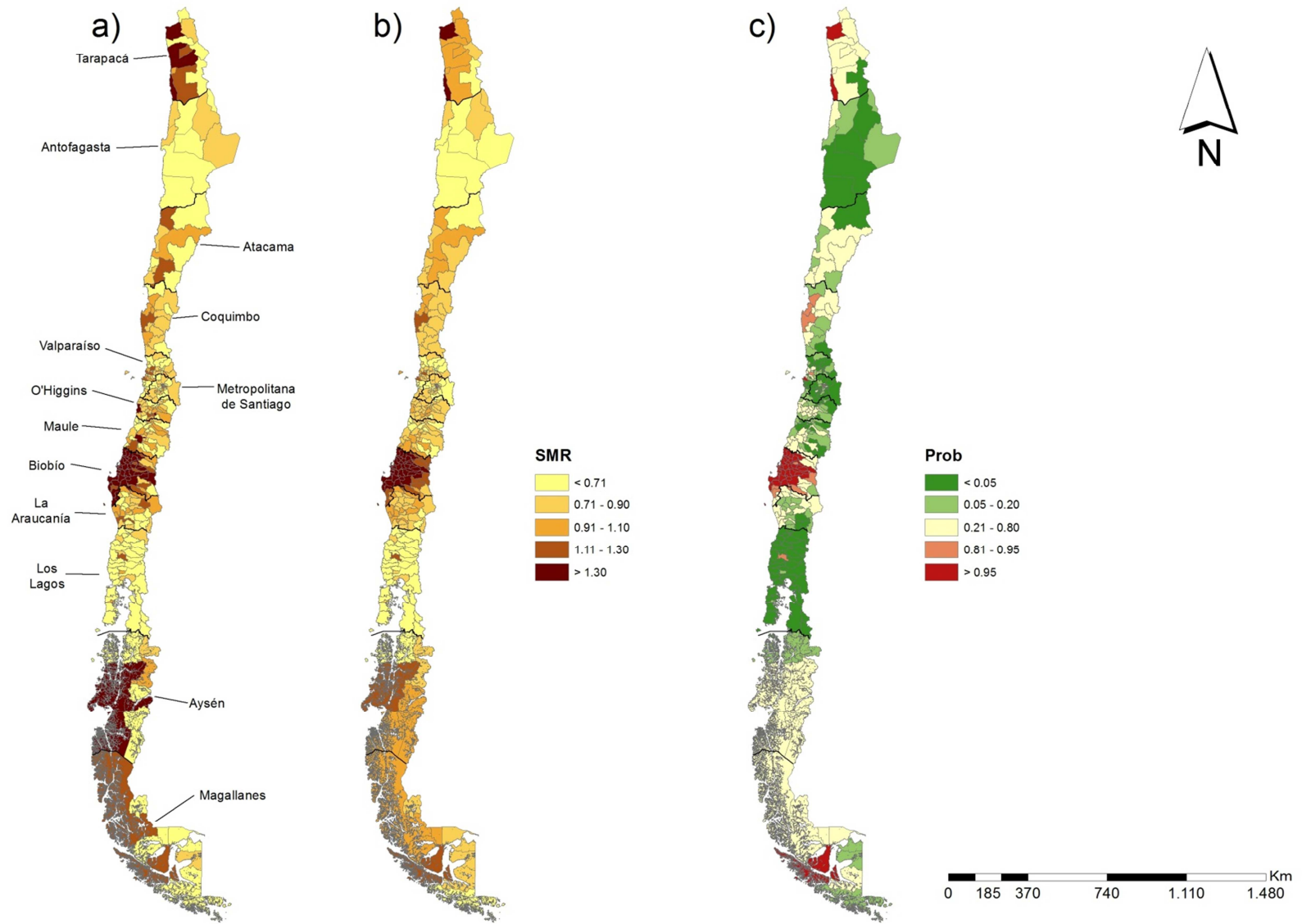
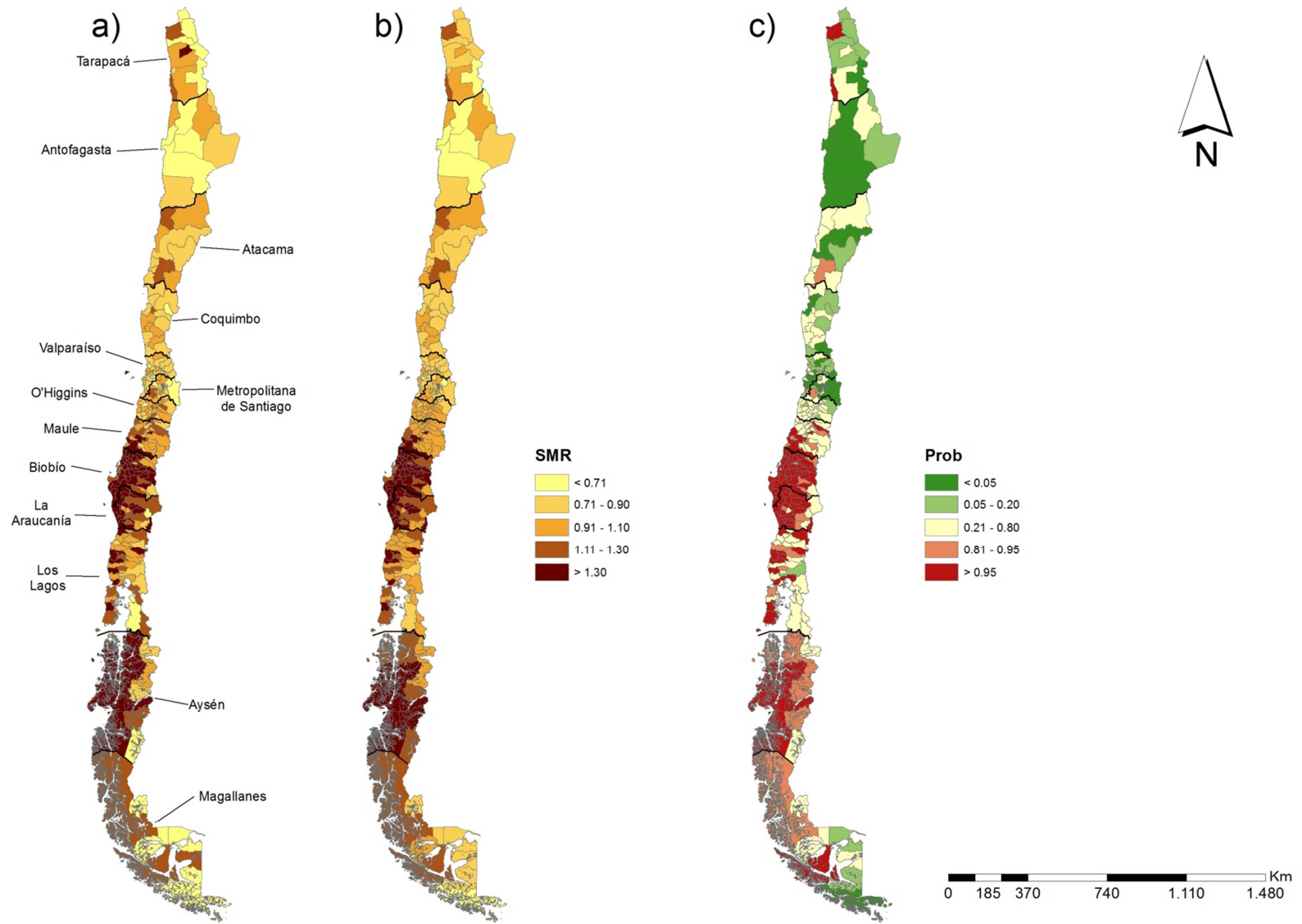


Figure 4.



Additional file 1: Alcohol-related causes of death and references for obtaining relative risk.

Additional Table A.1. Alcohol-related causes, relative risk references and ICD-10 codes

Causes	Reference	ICD-10 Code
<i>Neuro-psychiatric</i>		
Mental and behavioural disorders due to alcohol	Attributable fraction =1	F10
Degeneration of nervous system due to alcohol	Attributable fraction =1	G312
Epilepsy	[1]	G40-G41
Alcohol polyneuropathy	Attributable fraction =1	G621
<i>Other causes attributable to alcohol</i>		
Hypertensive disease	[2]	I10-I15
Ischemic heart disease	[3, 4]	I20-I25
Alcoholic cardiomyopathy	Attributable fraction =1	I426
Cardiac arrhythmias	[5]	I48X
Hemorrhagic and other non-ischemic stroke	[6]	I60-I62
Ischemic stroke	[6]	I63-I66
Alcohol-induced chronic pancreatitis	Attributable fraction =1	K860
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	[7]	E11
Mouth, oropharynx and laryngeal cancer	[8]	C00-C14
Esophageal cancer	[8]	C15
Colon cancer	[8]	C18
Colorectal colorectal	[9]	C19X
Rectal cancer	[8]	C20
Liver cancer	[8]	C22
Tumor maligno de la laringe	[8]	C32
Breast cancer	[8]	C50
Tuberculosis	[10]	A15-A19
Pneumonia	[11]	J12-J18
Alcoholic gastritis	Attributable fraction =1	K292
Cirrhosis of the liver	[12]	K70, K74
Acute and chronic pancreatitis	[13]	K85, K861
<i>Injuries</i>		
Intentional self-poisoning by and exposure to alcohol	Attributable fraction =1	X65
Accidental poisoning by and exposure to alcohol	Attributable fraction =1	X45
Poisoning by and exposure to alcohol, undetermined intent	Attributable fraction =1	Y15
Motor vehicle accidents	[14, 15]	a
Accidental poisoning	[14, 15]	X40, X46-X49
Falls	[14, 15]	W00-W19
Fires	[14, 15]	X00-X09
Drowning	[14, 15]	W65-W74
Other Unintentional injuries	[14, 15]	b
Self-inflicted injuries	[14, 15]	X60-X64, X66-X84, Y87.0
Homicide	[14, 15]	X85-Y09, Y87.1
Other intentional injuries	[14, 15]	Y35

a V021–V029, V031–V039, V041–V049, V092, V093, V123–V129, V133–V139, V143–V149, V194–V196, V203–V209, V213–V219, V223–V229, V233–V239, V243–V249, V253–V259, V263–V269, V273–V279, V283–V289, V294–V299, V304–V309, V314–V319, V324–V329, V334–V339, V344–V349, V354–V359, V364–V369, V374–V379, V384–V389, V394–V399, V404–V409, V414–V419, V424–V429, V434–V439, V444–V449, V454–V459, V464–V469, V474–V479, V484–V489, V494–V499, V504–V509, V514–V519, V524–V529, V534–V539, V544–V549, V554–V559, V564–V569, V574–V579, V584–V589, V594–V599, V604–V609, V614–V619, V624–V629, V634–V639, V644–V649, V654–V659, V664–V669, V674–V679, V684–V689, V694–V699, V704–V709, V714–V719, V724–V729, V734–V739, V744–V749, V754–V759, V764–V769, V774–V779, V784–V789, V794–V799, V803–V805, V811, V821, V830–V833, V840–V843, V850–V853, V860–V863, V870–V878, V892

b W20–W64, W 75–W99, X10–X39, X50–X59, Y40–Y86, Y88, Y89 and serie V MINUS a

Bibliography

1. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J: **Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis.** *Epilepsia* 2010, **51**(7):1177-1184.
2. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J: **Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis.** *Addiction* 2009, **104**(12):1981-1990.
3. Roerecke M, Greenfield TK, Kerr WC, Bondy S, Cohen J, Rehm J: **Heavy drinking occasions in relation to ischaemic heart disease mortality-- an 11-22 year follow-up of the 1984 and 1995 US National Alcohol Surveys.** *Int J Epidemiol* 2011, **40**(5):1401-1410.
4. 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**(6):633-644.
5. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J: **Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010, **17**(6):706-712.
6. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J: **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.
7. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J: **Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.** *Diabetes Care* 2009, **32**(11):2123-2132.
8. 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**(5):613-619.
9. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E: **Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies.** *Int J Cancer* 2007, **120**(3):664-671.
10. Lonnroth 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.
11. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J: **Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis.** *Epidemiol Infect* 2010, **138**(12):1789-1795.
12. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M: **Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis.** *Drug Alcohol Rev* 2010, **29**(4):437-445.
13. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J: **Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis.** *JOP* 2009, **10**(4):387-392.
14. Taylor B, Irving HM, Kanteres F, Room R, Borges G, Cherpitel C, Greenfield T, Rehm J: **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**(1-2):108-116.
15. Taylor B, Rehm J, Room R, Patra J, Bondy S: **Determination of lifetime injury mortality risk in Canada in 2002 by drinking amount per occasion and number of occasions.** *Am J Epidemiol* 2008, **168**(10):1119-1125; discussion 1126-1131.

Additional file 2: Bayesian analyses description.

The smoothing of the standardized mortality ratios (SMR) were performed by using a Bayesian hierarchical approach, specifically through the Besag, York and Mollie model (BYM) [1]. This model includes a structured random term that takes into account the effect of clustering within the geographical units and follows a normal distribution, and an unstructured random term that captures the effect of the geographical adjacency between the units through a conditional autoregressive model (CAR).

All models were run with 125,000 simulated samples in two separate chains, discarding the first 25,000 and selecting 1 in 10. The final results were computed with 10,000 samples. Table A.2 presents the model indicators for comparison using three different priors. In the case of models 2.0.1, 2.0.2 and 2.0.3, the exclusion of the random spatial terms ($\tau.u$) was also tested, however, for all models DIC was about 60 points higher (indicating a statistical disadvantage of these models), which was taken as the criterion to include the adjacency information (CAR.Normal) in the following models.

Additional Table A.2. Comparison of different prior distributions for estimating SMR for the four groups of causes studied

	Tau.v	Tau.u	θ_{p95}/θ_{p5}	DIC
<i>2.0 Total causes attributable to alcohol</i>				
Model 1	140.2	6.8	2.74	2569.78
Model 2	91.8	7.6	2.74	2569.26
Model 3	37.5	14.4	2.74	2571.14
<i>2.1 Neuro-psychiatric causes</i>				
Model 1	357.9	1.6	6.68	1495.54
Model 2	77.5	1.7	6.67	1494.29
Model 3	21.1	3.1	6.10	1495.30
<i>2.2 Other causes related to alcohol (21 causes)</i>				
Model 1	484.5	3.8	3.80	1987.44
Model 2	140.9	4.0	3.82	1986.62
Model 3	32.2	7.0	3.79	1986.43
<i>2.3 Injuries</i>				
Model 1	66.4	9.3	2.61	2384.12
Model 2	59.5	9.7	2.62	2383.86
Model 3	34.6	17.6	2.62	2384.39

Model 1: Prior Gamma (0.5, 0.0005)

Model 2: Prior Gamma (0.001, 0.001)

Model 3: Prior Gamma (10, 0.35)

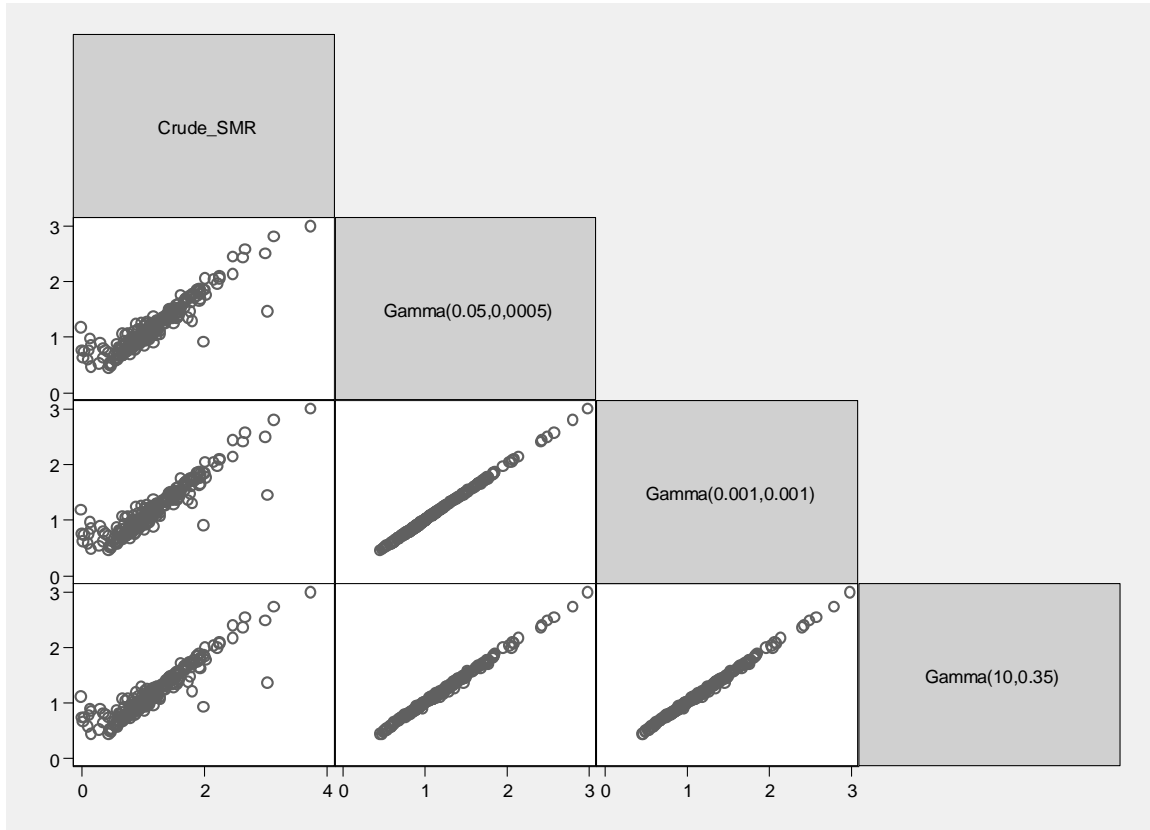
Having compared some indicators for each model using three different priors, we analyzed the results that were incorporated into the results maps. While the models that included the hyperpriors with a Gamma(10, 0.35) distribution performed graphically better through the inspection of history, autocorrelation and Brooks and Gelman convergence plots (mainly for the standard deviation of the random terms σ_u and σ_v) [2],

the theoretical constraint of the designated distribution (ratio of the $RR \approx 1.85$) does not hold for our data [3].

Meanwhile models with $\text{Gamma}(0.5, 0.0005)$ and $\text{Gamma}(0.001, 0.001)$ distributions were virtually identical in their performance and results. Overall, standard deviation of the CAR component was quite similar between these two models, but not for the structured random term which was very sensitive to the choice of either distribution (Table A.2). The indicator of variability for the SMR (θ_{p95}/θ_{p5} or ratio between RR_{p95} and RR_{p5}) was not altered by the choice of one or other hyperprior distribution. DIC also showed no difference of more than 3 to 5 points, commonly used as a criterion to select one model over another [4].

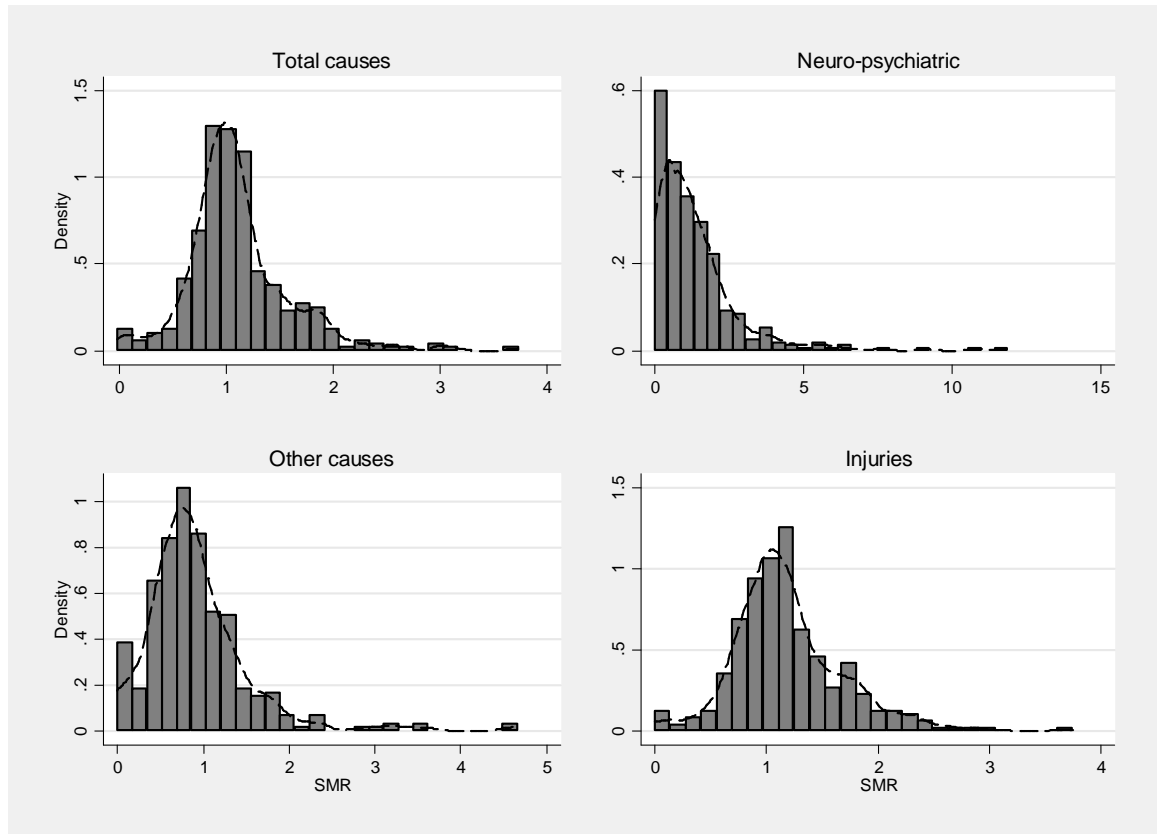
When we analyzed the SMR we observed no differences between any of the three prior distributions. Indeed, the Pearson correlation between the results was higher than 0.99 in all cases, indicating that the results were practically identical for all models, confirming that the data likelihood had dominating influence on the estimates of the posterior distribution in each of the models (Figure 1).

Figure A.1. Graph matrix between crude and smoothed SMR using three different priors



The first set of histograms (Figure A.2) shows the distribution of crude SMR for the four groups of causes and demonstrates a wide spread, particularly for the neuro-psychiatric causes, where a large proportion of municipalities presented zero risk. This is because in several municipalities there were no observed cases of death from a given set of causes, a common problem in small area estimations.

Figure A.2. Crude SMR for the four groups of causes



The following groups of histograms (Figure A.3) show the distribution of smoothed SMR for the same group of causes presented before. Here it can be seen that the proportion of cases with extreme risk is diminished as well as the range of values. In general the distribution has a rather more pronounced tail toward the right, which is reasonable considering the log normality of relative indicators such as SMR.

Figure A.3. Smooth SMR for the four groups of causes studied

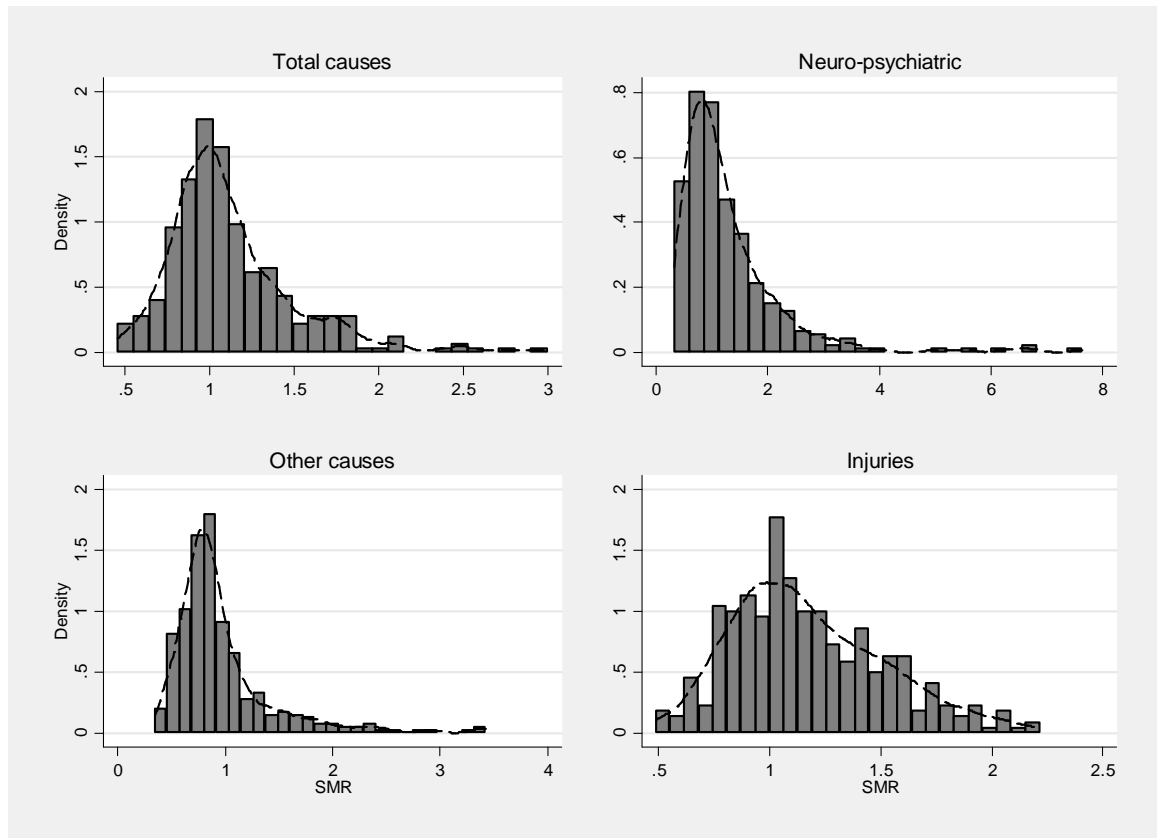
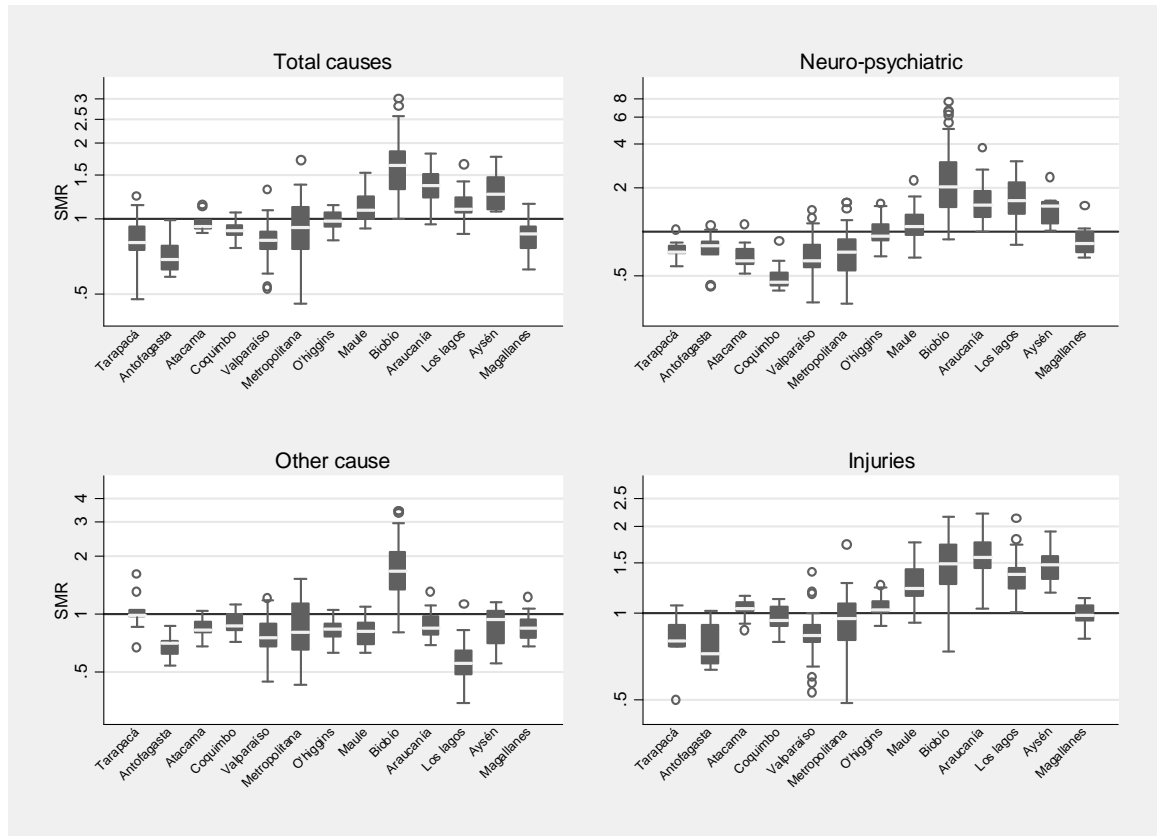


Figure A.4 describes the smooth SMR over the 13 region in 2004. The graphs show that some regions have elevated risks for only some of the causes analyzed (Atacama and Maule for example), while others show an elevated risk for all sets of causes (Biobío and Araucanía). In general, the total mortality related to alcohol, neuro-psychiatric and injuries had an increased risk in central south and southern municipalities of Chile, with the largest risk in the Biobío region.

Figure A.4. Smooth standardized mortality ratio for the four groups of causes by region.



Bibliography

1. Besag J, York J, Mollié A: **Bayesian image restoration with applications in spatial statistics.** *Ann Inst Math Stat* 1991, **43**:1-20.
2. Brooks SP, Gelman A: **General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations.** *J Comput Graph Stat* 1998, **7**(4):434-455.
3. Pascutto C, Wakefield JC, Best NG, Richardson S, Bernardinelli L, Staines A, Elliott P: **Statistical issues in the analysis of disease mapping data.** *Stat Med* 2000, **19**(17-18):2493-2519.
4. Spiegelhalter D, Best N, Carlin B, Van der Linde A: **Bayesian measures of model complexity and fit.** *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 2002, **64**:583-639.

Additional file 3: WinBUGS code for BYM model

```
model
{
  for (i in 1 : municipalities)
  {
#BYM Model
    O[i] ~ dpois(mu[i])
    log(mu[i]) <- log(E[i]) + alpha + u[i] + v[i]
#Standardized Mortality Ratio or Relative Risk
    theta[i] <- exp(alpha + u[i] + v[i])
#Probability of RR>1
    prob[i] <- step(theta[i]-1)
#Structured random effects distribution
    v[i] ~ dnorm(0, tau.v)
  }
#Unstructured random effects distribution
  u[1:regions] ~ car.normal(adj[], weights[], num[], tau.u)
#Weights
  for(k in 1: sumNumNeigh)
  {
    weights[k] <- 1
  }
#Prior distribution for alpha, tau.u and tau.v
  alpha ~ dflat()
  tau.u ~ dgamma(0.5, 0.0005)
  tau.v ~ dgamma(0.5, 0.0005)
}
```

Submitted for publication in Drug and Alcohol Dependence, September 24, 2013

Small area associations between social context and alcohol-attributable mortality in a middle income country

Álvaro Castillo-Carniglia^{a,b*}, Jay S. Kaufman^c, Paulina Pino^d

^a Doctoral Program in Public Health, University of Chile, Av. Independencia 939. Santiago, Chile

^b Research Department, National Service for Prevention and Rehabilitation of Drug and Alcohol Consumption (SENDA).

^c Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 1020 Pine Ave West, Montreal, Quebec, Canada

^d Epidemiology Division, Salvador Allende School of Public Health, University of Chile, Av. Independencia 939. Santiago, Chile

* Corresponding author:

Álvaro Castillo-Carniglia

Salvador Allende School of Public Health, University of Chile

Av. Independencia 939. Santiago, Chile

Fone: 52 2 5100879

e-mail: alvacasti@gmail.com

Text Word count: 3596

Abstract Word count: 188

Abstract

Background: Little is known about the association between alcohol-attributable mortality and small area socioeconomic variables when considering causes both wholly and partially attributable to alcohol.

Methods: An ecological study was conducted of the entire Chilean population aged 15 and older in 345 municipalities nationwide between 2004 and 2009. Deaths were attributed to alcohol consumption either wholly or partially, along with the attributable fractions for each specified cause. Each municipality was characterized according to its average income and educational attainment. Estimates of the ecological associations were produced using a hierarchical Bayesian model, separating out deaths caused by alcohol and dividing them into seven groups of causes.

Results: Alcohol-attributable mortality risk showed an inverse association with income and education at the ecological level. A one-quintile increase in income was associated with an average decrease in risk of 10% (95% CI: 10% – 20%) in the cardiovascular group, 8% (6% – 10%) for intentional injuries and 7% (3% – 11%) for unintentional injuries. No association was found between the groups of cancers and other causes with income and education.

Conclusions: Municipalities with lower income and education have higher risk of alcohol-attributable mortality in Chile.

Key words: Mortality; alcohol; income; education; Bayesian hierarchical models

1. Introduction

Globally, alcohol consumption is responsible for 3.8% of all deaths, 4.6% of lost disability-adjusted life-years (DALY's), and is a leading risk factor for morbidity and mortality in developing countries (Rehm et al., 2009; World Health Organization, 2009). In Chile, alcohol consumption represents the third most important cause of avoidable death and the principal cause of loss of DALY's, corresponding to 12.4% of the national total (Ministerio de Salud, 2008). While these figures provide a general picture of the problem, they offer little information about the differential impact within countries and the relationship between alcohol consumption and social and economic factors, primarily in countries with low- to middle-income levels.

Most of the currently available information refers to the level and pattern of consumption and its association with various socioeconomic characteristics. Studies have shown that at higher levels of socioeconomic development, there is a greater prevalence of alcohol consumption (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2008; van Oers, Bongers, van de Goor and Garretsen, 1999), a correlation that has also been observed at an ecological level with respect to the volume of alcohol consumed in countries and their per capita incomes (World Health Organization, 2011b). However, when the focus is on patterns of consumption with negative health and social consequences, it is those sectors with lower socioeconomic levels that show the highest intensity of consumption (Cerdá, Diez-Roux, Tchetgen, Gordon-Larsen and Kiefe, 2010; Le, Ahern and Galea, 2010; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2008; van Oers, et al., 1999). An example is the study by Bloomfield et al. (2006) which analyzed information from 10 countries (8 European and 2 Latin American) and revealed that the rate of current consumption (in the last month) is lower in those sectors with lower socioeconomic development, while the opposite occurs for indicators of high consumption and hazardous consumption.

Similarly in Chile, the prevalence of any alcohol consumption in the last month is 12 percentage points higher in the highest socioeconomic stratum compared with the lowest, whereas the prevalence of probable abuse is two percentage points lower in the group with the highest income. This finding is consistent across the sequence of nationally representative surveys in Chile (Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol, 2010).

Different social factors have been associated with these patterns of harmful consumption, which in turn are related to socioeconomic levels: low-paying jobs, manual labour, or the quality and safety of the environment (Fujishiro, Xu and Gong, 2010; Roxburgh, 1998). Cerdá et al. (2011) observed in a longitudinal study that people living in low-income neighbourhoods had an increased likelihood of both abstinence and hazardous alcohol consumption, compared with wealthier areas.

With respect to the consequences of alcohol consumption, including hazardous consumption patterns, studies have consistently observed higher rates of negative health consequences in the most vulnerable sectors. (Kovacs, 2008; Mulia and Karriker-Jaffe, 2012). Mäkelä et al. (1999; 2008) studied mortality as it relates to alcohol consumption as a basic or underlying cause along with socioeconomic variables at the individual level. They identified a clear gradient—differentiated by gender—according to education level, income, and job category: men in the lowest income decile had a risk of mortality up to eight times higher than those in the highest decile, while for women the risk was five times higher. Other studies have also shown a similar relationship with these and other socioeconomic indicators. (Erskine, Maheswaran, Pearson and Gleeson, 2010; Harrison and Gardiner, 1999; Hemstrom, 2002; Huisman et al., 2005).

The studies described above used the number of deaths directly or wholly attributable to alcohol consumption as their indicator of alcohol-related mortality, i.e., the description of their code includes the word “alcohol”. Nevertheless, other studies have estimated attributable mortality using indirect methods as well (Grant, Springbett and Graham,

2009; Rehm et al., 2007; Schneider, Norman, Parry, Bradshaw and Pluddemann, 2007; Shield, Taylor, Kehoe, Patra and Rehm, 2012); in other words, including causes partially attributable to alcohol consumption (Rehm, Baliunas, et al., 2010). These methods have the advantage of including among the causes of death certain types of cancer, cardiovascular disease, diabetes or epilepsy, for which alcohol had not previously been considered a contributing factor. The impact of these different methodologic approaches is not completely known, although logically the relative weight of illnesses such as cirrhosis and mental and behavioral disorders due to alcohol would be reduced if the more common partially attributable deaths were also included. In Chile, for example, only 6% of alcohol-attributable deaths are the result of causes defined as completely attributable. (Castillo-Carniglia, Kaufman and Pino, 2013a).

Moreover, the separating out of mortality and other health indicators by geographic zone or region means we can compare one event in different contexts and generate or test explanatory hypotheses about why these differences occur (Icaza, Nunez, Torres-Avilés, Diaz and Varela, 2007; Ocaña-Riola and Mayoral-Cortes, 2010). In the case of alcohol mortality, there are a few studies that have analyzed the distribution of mortality rates in small areas; however, almost none of them included partially attributable deaths (Cayotte and Buchow, 2009; Rosicova et al., 2011). Up to now, insofar as we are aware, there exists only one study that has disaggregated data on alcohol-attributable mortality in small geographic areas and that has also included deaths considered partially attributable. That study was descriptive in nature and did not include variables that could explain the concentration of risk in certain areas of the country (Castillo-Carniglia, Kaufman and Pino, 2013b). For this reason, in the current study we propose to estimate the association between total alcohol mortality (partially and wholly attributable) and socioeconomic variables in 345 municipalities in Chile.

2. Methods

2.1. Design and population

We used an ecological design for which the unit of analysis is the municipality in Chile, the smallest political and administrative unit of the country, between the years 2004 and 2009. Antarctic Chile was excluded because it is not a residential municipality. The Chilean population ages 15 years and older grew from 11,269,314 in 2004 to 13,066,251 in 2009 (Instituto Nacional de Estadísticas - Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía, 2004) .

2.2. Dependent variable

Detailed calculations for the estimate of alcohol-attributable mortality can be found in a previous article (Castillo-Carniglia, et al., 2013a). Briefly, we first established a definition of the causes of death wholly or partially related to alcohol consumption (Table 1); next, we defined categories of consumption based on what had been reported in similar studies (0; >0-19,9; 20-39,9 and; ≥ 40 grams of pure alcohol per day for women and 0; >0-39,9; 40-59,9 and; ≥ 60 for men) (Rehm et al., 2004). Alcohol consumption was estimated by triangulating the volume of alcohol consumed per capita in the country for the population aged 15 years or more (World Health Organization, 2011a) with the distribution of consumption in the Chilean population as observed in the Eighth National Study of Drugs (NSD-2008) in the General Population, 2008 (Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes, 2008). The NSD-2008 used face-to-face interviews, with clustered random sampling in three stages (sampling strata, households, and individuals) and had a response rate of 77%. To model alcohol consumption volume by region, gender, and age category we used the methodology proposed by Rehm et al. (2010), which assumes that population volume of alcohol exposure follows a Gamma distribution. One hundred and four distributions of alcohol consumption were modeled (2 gender categories \times 4 age categories \times 13 regions), yielding the estimated prevalences for the four categories of consumption previously defined in each region and gender and age category in the study.

Finally, using the published scientific literature, the relative risk associated with specific volumes of alcohol consumption was assigned for each identified cause of death by gender group (Table 1).

Using the two estimates (relative risk and triangulated prevalence), the population attributable fraction due to alcohol consumption was calculated for each cause of death, region, gender and age category, according to Levin's formula as modified by Walter for multiple categories of exposure (Walter, 1976).

2.3. Exposure variable

In order to characterize socioeconomic status at the municipal level, we used average income and education measures separately. Education includes the percentage of illiterate adults aged 24 or more, the mean years of schooling and the percentage of the population between 4 and 25 years of age attending to some educational establishment (preschool, primary, secondary and post-secondary). Income includes the average per capita income of households and the average per capita income for households adjusted for poverty. The value of each of the two indices lies between a theoretical minimum of 0 and maximum of 1 (United Nations Development Programme and Ministerio de Desarrollo Social, 2006).

2.4. Ecological analysis

The Stata 13.0 statistical analysis program was used to analyze and consolidate the statistics on alcohol consumption and mortality. First we estimated the standardized mortality rate using the direct method and the standardized mortality ratio (SMR) for each municipality, using as a reference population the annual population projections established by the National Institute of Statistics of Chile (Instituto Nacional de Estadísticas - Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía, 2004). The SMR can be interpreted as a relative risk, using as the reference the cause-specific mortality rate at the national level (Pascutto et al., 2000).

To model the SMR in each municipality in relation to the income and education indices, Bayesian hierarchical analyses were used, which take into account the spatial structure of the geographical units and the clustering of mortality by municipality. We assumed that the observed number of deaths in each municipality ($i = 1 \dots 345$) follows a Poisson distribution and that the SMR can be modeled as $\theta_i = \exp(X_i' \beta + u_i + v_i)$, where X_i represents the four quintile dummy variables (taking the highest income and educated quintile as the reference) and β represents a vector of the estimated slope coefficients associated with each non-referent quintile. To avoid mathematical inconsistencies, for those municipalities in which the net number of deaths was negative, in other words, when the number of deaths avoided by alcohol consumption was greater than the number caused by alcohol, a value of zero was imputed (Lago Verde, Aysén and Puerto Cisnes with annual rates of -6.3, -1.3 and -0.3 per 100,000 inhabitants, respectively). The relative risk for each exposure quintile is therefore $\exp(\beta)$. The terms u_i and v_i represent the clustering of deaths and the spatial dependence of the geographic units, respectively, where u_i is the random structured spatial effect that follows a normal distribution with a mean of zero and a variance of $\sigma^2 u$, and v_i is the unstructured effect that takes into account the autocorrelation of the territorial units through a conditional autoregressive model (Besag, York and Mollié, 1991; Clayton, Bernardinelli and Montomoli, 1993). The a priori distributions of the hyperparameters $\sigma^2 v$ and $\sigma^2 u$ were defined for all the models as $\text{Gamma}(0.5, 0.0005)$, following the approach proposed by Kelsall and Wakefield (1999). In addition, we examined evidence in favour of a linear dose-response gradient with the income and education quintiles for each of the eight groups of causes of death.

All models were estimated with WinBUGS 1.4 (Lunn, Spiegelhalter, Thomas and Best, 2009), which uses the Markov Chain Monte Carlo (MCMC) algorithm. Two independent chains were run with a total of 125,000 replications. In each simulation, the initial 25,000 samples were discarded and 1 out of 10 was retained, for a total of 10,000

samples. Convergence checking for the models was assessed through graphical inspection of the parameters (Lawson, 2008; Lawson, Browne and Vidal Rodeiro, 2003).

3. Results

Table 2 shows the average and range of the alcohol-attributable mortality rates for every 100,000 inhabitants as well as the mean and range of each socioeconomic index quintiles. The average mortality rate declines as the income and education levels in municipalities increase; for income the lowest and highest quintiles yield rates of 72 and 42 per 100,000 inhabitants, respectively, and for education 68 and 41 per 100,000 inhabitants. The value of the socioeconomic indices by quintile ranges between 0.37 and 1.0 for income and 0.57 and 0.94 for education, with 60% of municipalities falling between 0.54 and 0.66, and 0.64 and 0.75, respectively.

Table 3 shows the relationships between income and education and the estimated risk of alcohol-attributable deaths for different groups of causes. For income, a decreasing monotonic trend in risk was observed for intentional injuries, unintentional injuries and cardiovascular events. Of these causes, the cardiovascular group had the most pronounced gradient with an average decrease in risk of 15% (CI 95%: 10% – 20%) for a one income quintile increase. This is followed by unintentional injuries at 8% (CI 95%: 6% – 10%) and by intentional injuries at 7% (CI 95%: 3% – 11%). For infections, neuropsychiatric and all causes there was an increased risk for municipalities with lower income.

For education, similar results were found, but no monotonic trends were observed. The strongest association was for cardiovascular causes, follow by intentional injuries, neuropsychiatric disorders, unintentional injuries and all causes combined. No association was found for the group of cancers (p for trend = 0.80), infection ($p = 0.07$) and other causes ($p \geq 0.99$).

Figures 1 and 2 are box plots showing the smoothed posterior probability that the standardized mortality ratio (SMR) in each municipality is greater than 1 by income and education quintile. In general, the observed trends confirm the results presented in Table 3; however, the cardiovascular group is more dispersed and its trend is less clear when compared with the two groups of injuries and with infections.

4. Discussion

The current study analyzes the ecological association between alcohol-attributable mortality and two socioeconomic indicators among municipalities in Chile. An inverse relation was observed between these variables, being particularly evident for cardiovascular causes, injuries, and neuropsychiatric disorders, with the first group showing the most pronounced socioeconomic gradient. These results confirm the general pattern of association observed in other studies, both at an ecological and an individual level. (Mäkelä, 1999; Rosicova, et al., 2011). Nevertheless, this is the first study to include indirect estimates of alcohol-attributable deaths, a factor that is relevant given that deaths that are wholly attributable to alcohol consumption (alcohol as a necessary and sufficient cause) represent less than 10% of all deaths attributable to alcohol consumption in Chile (Castillo-Carniglia, et al., 2013a).

There still remain significant differences between the various estimates of alcohol-attributable deaths. In some countries that have adopted a multiple causes of death registration system, mortality attributable to alcohol has been defined as all deaths in which alcohol was registered as at least one of the contributing causes (Herttua, Mäkelä and Martikainen, 2008). This definition implies that some causes could be overestimated and others, such some types of cancers, are underestimated because the consumption of alcohol is less evident or is temporally remote. There are also other differences related to the methodologies used to estimate indirect causes and with the information available to estimate attributable fractions. For example, the decision to adjust the prevalence of consumption from survey data for the availability of alcohol in a given country can

make a difference of up to three-fold in the estimate of attributable deaths (from 4% to 11.3% of total deaths) (Rey, Boniol and Jougl, 2010).

How the causes of death that are related to alcohol consumption are defined and grouped, and the estimated effect of alcohol consumption in each of them is also an important issue. For example, we took a very conservative position on cirrhosis of the liver and listed it as only a partially attributable cause, while other studies have opted to define it as wholly attributable to alcohol (Grant, et al., 2009; Sjogren, Eriksson, Brostrom and Ahlm, 2000). Even though the fraction attributable to this pathology can exceed 65% in those groups with elevated alcohol consumption, the high volume of deaths (3,072 or 3.4% of all deaths in Chile in 2009 [codes K70, K74]) means that whatever choice is made for this attribution will have a significant impact on the number of estimated deaths and, possibly, on their social distribution.

Nonetheless, the differentials observed here are broadly consistent with other published analyses. Various studies have observed that neighbourhoods with the highest poverty levels or the most unfavourable socioeconomic conditions have a higher prevalence of alcohol consumption, problematic consumption, and the negative consequences associated with it (Bryden, Roberts, Petticrew and McKee, 2013; Fone, Farewell, White, Lyons and Dunstan, 2013; Jones-Webb and Karriker-Jaffe, 2013; Mulia and Karriker-Jaffe, 2012). For example, Fone et al. (2013) estimated that people living in areas of greater deprivation showed a prevalence of binge drinking of 6.9 percentage points higher (CI 95%: 6.0 to 7.8) than people in areas of less deprivation. In Chile, the 9th National Study on Drug Use in the General Population (Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol, 2010) found that 57.5% of the population between the ages of 12 and 64 reported having consumed alcohol in the last year (58.8% in the lowest socioeconomic stratum vs. 60.5% in the highest). Of these who responded drinking, 9.1% met at least one abuse criterion, 8.4% of people in the highest socioeconomic categories and 11.3% of those in the lowest.

Some studies have suggested possible explanations for the associations reported between socioeconomic level and alcohol-attributable mortality (Mäkelä, 1999; Martikainen, Kauppinen and Valkonen, 2003). One of them is that, despite a similar prevalence and pattern of alcohol consumption among municipalities, different health consequences can be observed. This could be related to access to health care, the quality of available services, and the lack of more specialized services in the poorest and least populated municipalities. There are also other concomitant risk factors (e.g., poor nutrition, tobacco use, and limited physical activity) that turn up more often and with greater intensity in those segments of the population with lower levels of development; these factors could then interact with the effects of excessive alcohol consumption (Fuentes-Garcia, Sanchez, Lera, Cea and Albala, 2013; Hosseinpoor et al., 2012; Hosseinpoor, Parker, Tursan d'Espaignet and Chatterji, 2012; Rozowski et al., 2001).

Currently there is a great deal of interest in Chile and other countries in the social distribution of health and disease and the potential explanations for these disparities. The Pan American Health Organization (PAHO), the Inter-American Drug Abuse Control Commission (CICAD), and SENDA (Chile's National Service for Prevention and Rehabilitation of Drug and Alcohol consumption) (Castillo-Carniglia, Castillo-Rodriguez, Bruce and Oblitas, 2012; Cuevas Romero, 2006; Suárez, Cheroni, Failache, Méndez and Suarez-Cambón, 2011) are among those organizations that have pushed for more studies on within country social disparities, particularly in order to better understand differences between small areas such as municipalities. This ongoing research will encourage the development of programs and policies geared to specific social and economic conditions, which will have a potentially greater impact than the more traditional national focus of centralized governments such as in Chile.

4.1. Limitations

One of the principal limitations of the study has to do with the lack of direct information on alcohol consumption at the municipal level in Chile. As a result, we had to use

regional data adjusted for per capita consumption in order to estimate the attributable fractions. What this means is that all variability in alcohol-related mortality that was observed within the regions in our models arises from the unequal occurrence of deaths and not from any potential differences in the prevalence of consumption at the local level. Another limitation is the calculation made in the adjustment for alcohol consumption, which assumes that the percentage of coverage (i.e. the proportion of the total volume of alcohol consumed that is successfully measured by a population survey of reported per capita consumption) used to estimate the prevalence of consumption is homogenous across the country at 21.8%, assuming 16 grams of pure alcohol per drink. This is not necessarily the case. Incomplete coverage in the survey may be due to a variety of factors (Gmel and Rehm, 2004), among them: deficiencies in the instrument used, assumptions of the method applied, the part of the population not covered by the study (for example, people institutionalized for drug and alcohol treatment, the homeless, people from rural and outlying areas of the country) as well as cultural issues related to self-reporting of socially sanctioned behaviour (such as frequent or heavy alcohol consumption).

A final consideration is the fact that in modeling the SMR at a municipal level, we assumed a Poisson distribution, which is a standard assumption when working with rates. Nonetheless, it is an assumption best suited to the study of rare and noncontagious illnesses (Mollié, 1996), which, with respect to the infectious causes at least, may not be the most appropriate one.

4.2. Future research on the topic

The work undertaken here can be complemented with new investigations that examine in greater depth other factors at the ecological level that might explain the associations observed. Another important element to consider in future research is the inclusion of a temporal dimension in the analysis, so as to explore simultaneously the spatial and temporal variation in mortality, and the evolution of alcohol consumption and its

squealed as the society evolves economically. Last, all ecological studies should be complemented and furthered by conducting research at multiple levels, so as to deliver new evidence for the development of public policies and programs aimed at reducing the inequities existing between communities as evidenced in this and other investigations.

5. Conclusions

Socioeconomic context of the municipalities of Chile is associated with alcohol-attributable mortality, most notably in the groups of causes identified as cardiovascular, intentional and unintentional injuries and neuropsychiatric disorders. No association was observed for cancers, nor for the remaining group of miscellaneous causes.

Role of Funding Source

ACC receives support from the National Commission for Scientific and Technological Research of Chile (CONICYT). JSK receives support from the Canada Research Chairs Program.

Acknowledgements

We thank Victoria Robertson for her contribution for the English translate of this article.

Contributors

ACC, JSK and PP were involved in the design, interpretation of results, and final revision of the article. ACC performed the data analysis and wrote the initial draft of the manuscript.

Conflicts of interest

No conflict declared.

References

- Besag, J., York, J., Mollié, A., 1991. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics (with discussion). *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 43, 1-51.
- Bloomfield, K., Grittner, U., Kramer, S., Gmel, G., 2006. Social inequalities in alcohol consumption and alcohol-related problems in the study countries of the EU concerted action 'Gender, Culture and Alcohol Problems: a Multi-national Study'. *Alcohol Alcohol Suppl.* 41, i26-36.
- Bryden, A., Roberts, B., Petticrew, M., McKee, M., 2013. A systematic review of the influence of community level social factors on alcohol use. *Health Place*. 21, 70-85.
- Castillo-Carniglia, A., Castillo-Rodriguez, A., Bruce, C., Oblitas, F. 2012. Guía metodológica para la elaboración de diagnósticos comunales sobre la problemática de drogas y alcohol. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol.
- Castillo-Carniglia, A., Kaufman, J.S., Pino, P., 2013a. Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Chile in 2009. *Alcohol Alcohol*. 48, 729-736.
- Castillo-Carniglia, A., Kaufman, J.S., Pino, P., 2013b. Geographical distribution of alcohol attributable mortality in Chile: a Bayesian spatial analyses [Submitted and under review].
- Cayotte, E., Buchow, H. (2009). *Who dies of what in Europe before the age of 65*. Retrieved from http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-SF-09-067/EN/KS-SF-09-067-EN.PDF.
- Cerdá, M., Diez-Roux, A.V., Tchetgen, E.T., Gordon-Larsen, P., Kiefe, C., 2010. The relationship between neighborhood poverty and alcohol use: estimation by marginal structural models. *Epidemiology*. 21, 482-489.

- Cerdá, M., Johnson-Lawrence, V.D., Galea, S., 2011. Lifetime income patterns and alcohol consumption: investigating the association between long- and short-term income trajectories and drinking. *Soc Sci Med.* 73, 1178-1185.
- Clayton, D.G., Bernardinelli, L., Montomoli, C., 1993. Spatial correlation in ecological analysis. *Int J Epidemiol.* 22, 1193-1202.
- Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes. (2008). *Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General.*
- Cuevas Romero, M.H. (2006). Hoja de ruta para contribuir al logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio en los Municipios, Ciudades y Comunidades Saludables Available from http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacg/guialcalde/1salud/d1/078_Hoja_de_ruta/Hoja_de_Ruta_ODM_en_MCS.pdf
- Erskine, S., Maheswaran, R., Pearson, T., Gleeson, D., 2010. Socioeconomic deprivation, urban-rural location and alcohol-related mortality in England and Wales. *BMC Public Health.* 10, 99.
- Fone, D.L., Farewell, D.M., White, J., Lyons, R.A., Dunstan, F.D., 2013. Socioeconomic patterning of excess alcohol consumption and binge drinking: a cross-sectional study of multilevel associations with neighbourhood deprivation. *BMJ Open.* 3.
- Fuentes-Garcia, A., Sanchez, H., Lera, L., Cea, X., Albala, C., 2013. [Socioeconomic inequalities in the onset and progression of disability in a cohort of older people in Santiago (Chile)]. *Gac Sanit.* 27, 226-232.
- Fujishiro, K., Xu, J., Gong, F., 2010. What does "occupation" represent as an indicator of socioeconomic status?: exploring occupational prestige and health. *Soc Sci Med.* 71, 2100-2107.
- Gmel, G., Rehm, J., 2004. Measuring alcohol consumption. *Contemp. Drug Probs.* 31, 467-540.
- Grant, I., Springbett, A., Graham, L. (2009). Alcohol attributable mortality and morbidity: alcohol population attributable fractions for Scotland. Available from

http://www.scotpho.org.uk/downloads/scotphoreports/scotpho090630_alcoholfractitions_rep.pdf

- Harrison, L., Gardiner, E., 1999. Do the rich really die young? Alcohol-related mortality and social class in Great Britain, 1988-94. *Addiction*. 94, 1871-1880.
- Hemstrom, O., 2002. Alcohol-related deaths contribute to socioeconomic differentials in mortality in Sweden. *Eur J Public Health*. 12, 254-262.
- Herttua, K., Mäkelä, P., Martikainen, P., 2008. Changes in alcohol-related mortality and its socioeconomic differences after a large reduction in alcohol prices: a natural experiment based on register data. *Am J Epidemiol*. 168, 1110-1118; discussion 1126-1131.
- Hosseinpoor, A.R., Bergen, N., Kunst, A., Harper, S., Guthold, R., Rekve, D., et al., 2012. Socioeconomic inequalities in risk factors for non communicable diseases in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health*. 12, 912.
- Hosseinpoor, A.R., Parker, L.A., Tursan d'Espaignet, E., Chatterji, S., 2012. Socioeconomic inequality in smoking in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *PLoS One*. 7, e42843.
- Huisman, M., Kunst, A.E., Bopp, M., Borgan, J.K., Borrell, C., Costa, G., et al., 2005. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet*. 365, 493-500.
- Icaza, G., Nunez, L., Torres-Avilés, F., Diaz, N., Varela, D., 2007. Distribución geográfica de mortalidad por tumores malignos de estomago, tráquea, bronquios y pulmón, Chile 1997-2004. . *Rev Med Chil* 135, 1397-1405.
- Instituto Nacional de Estadísticas - Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. (2004). *Chile: proyecciones y estimaciones de población. Total país 1950-2050*.
- Jones-Webb, R., Karriker-Jaffe, K.J., 2013. Neighborhood Disadvantage, High Alcohol Content Beverage Consumption, Drinking Norms, and Drinking Consequences: A Mediation Analysis. *J Urban Health*.

- Kelsall, J.E., Wakefield, J.C. 1999. Discussion on Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data. In J. M. Bernardo, J. O. Berger, A. P. Dawid & A. F. M. Smith (Eds.), *Bayesian Statistics 6* (pp. 151). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Kovacs, K., 2008. Suicide and alcohol-related mortality in Hungary in the last two decades. *Int J Public Health*. 53, 252-259.
- Lawson, A.B. 2008. *Bayesian disease mapping: hierarchical modeling in spatial epidemiology*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group.
- Lawson, A.B., Browne, W.J., Vidal Rodeiro, C.L. 2003. *Disease Mapping with WinBUGS and MLwiN*. Chichester, Eng: John Wiley & Sons.
- Le, F., Ahern, J., Galea, S., 2010. Neighborhood education inequality and drinking behavior. *Drug Alcohol Depend*. 112, 18-26.
- Lunn, D., Spiegelhalter, D., Thomas, A., Best, N., 2009. The BUGS project: Evolution, critique and future directions. *Stat Med*. 28, 3049-3067.
- Mäkelä, P., 1999. Alcohol-related mortality as a function of socio-economic status. *Addiction*. 94, 867-886.
- Mäkelä, P., Paljarvi, T., 2008. Do consequences of a given pattern of drinking vary by socioeconomic status? A mortality and hospitalisation follow-up for alcohol-related causes of the Finnish Drinking Habits Surveys. *J Epidemiol Community Health*. 62, 728-733.
- Martikainen, P., Kauppinen, T.M., Valkonen, T., 2003. Effects of the characteristics of neighbourhoods and the characteristics of people on cause specific mortality: a register based follow up study of 252,000 men. *J Epidemiol Community Health*. 57, 210-217.
- Ministerio de Salud. 2008. *Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible*. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile
- Mollié, A. 1996. Bayesian mapping of disease. In W. R. Gilks, S. Richardson & D. J. Spiegelhalter (Eds.), *Markov Chain Monte Carlo in Practice* (pp. 359-379). London: Chapman & Hall.

- Mulia, N., Karriker-Jaffe, K.J., 2012. Interactive influences of neighborhood and individual socioeconomic status on alcohol consumption and problems. *Alcohol Alcohol.* 47, 178-186.
- Ocaña-Riola, R., Mayoral-Cortes, J.M., 2010. Spatio-temporal trends of mortality in small areas of Southern Spain. *BMC Public Health.* 10, 26.
- Pascutto, C., Wakefield, J.C., Best, N.G., Richardson, S., Bernardinelli, L., Staines, A., et al., 2000. Statistical issues in the analysis of disease mapping data. *Stat Med.* 19, 2493-2519.
- Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G.L., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T., et al., 2010. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction.* 105, 817-843.
- Rehm, J., Kehoe, T., Gmel, G., Stinson, F., Grant, B., Gmel, G., 2010. Statistical modeling of volume of alcohol exposure for epidemiological studies of population health: the US example. *Popul Health Metr.* 8, 3.
- Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., Patra, J., 2009. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet.* 373, 2223-2233.
- Rehm, J., Room, R., Monteiro, M., Gmel, G., Graham, K., Rehn, N., et al. 2004. Alcohol use. In M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers & C. J. L. Murray (Eds.), *Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors.* Geneva: World Health Organization.
- Rehm, J., Sulkowska, U., Manczuk, M., Boffetta, P., Powles, J., Popova, S., et al., 2007. Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe. *Int J Epidemiol.* 36, 458-467.
- Rey, G., Boniol, M., Jouglu, E., 2010. Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006. *Addiction.* 105, 1018-1029.
- Rosicova, K., Geckova, A.M., Rosic, M., Speybroeck, N., Groothoff, J.W., van Dijk, J.P., 2011. Socioeconomic factors, ethnicity and alcohol-related mortality in

- regions in Slovakia. What might a tree analysis add to our understanding? *Health Place*. 17, 701-709.
- Roxburgh, S., 1998. Gender differences in the effect of job stressors on alcohol consumption. *Addict Behav.* 23, 101-107.
- Rozowski, J., Cuevas, A., Castillo, O., Marin, P.P., Strobel, P., Perez, D.D., et al., 2001. [Differences in plasma antioxidants according to socioeconomic level in Chilean women]. *Rev Med Chil*. 129, 43-50.
- Schneider, M., Norman, R., Parry, C., Bradshaw, D., Pluddemann, A., 2007. Estimating the burden of disease attributable to alcohol use in South Africa in 2000. *S Afr Med J*. 97, 664-672.
- Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol. (2010). *Noveno Estudio Nacional de Drogas en Población General*.
- Shield, K.D., Taylor, B., Kehoe, T., Patra, J., Rehm, J., 2012. Mortality and potential years of life lost attributable to alcohol consumption in Canada in 2005. *BMC Public Health*. 12, 91.
- Sjogren, H., Eriksson, A., Brostrom, G., Ahlm, K., 2000. Quantification of alcohol-related mortality in Sweden. *Alcohol Alcohol*. 35, 601-611.
- Suárez, H., Cheroni, S., Failache, F., Méndez, Á., Suarez-Cambón, M. (2011). Elaboración de diagnósticos locales sobre la problemática de consumo de drogas: Guía metodológica de investigación para la acción Available from http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/savia/PDF/GUIA_METODOLOGICA.pdf
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2008). *Results from the 2007 National Survey on Drug Use and Health: National Findings* (No. SMA 08-4343). Rockville, MD: Office of Applied Studies,.
- United Nations Development Programme, Ministerio de Desarrollo Social. (2006). *Las trayectorias del desarrollo humano en las comunas de Chile (1994-2003)*. Santiago.

- van Oers, J.A., Bongers, I.M., van de Goor, L.A., Garretsen, H.F., 1999. Alcohol consumption, alcohol-related problems, problem drinking, and socioeconomic status. *Alcohol Alcohol*. 34, 78-88.
- Walter, S.D., 1976. The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics*. 32, 829-849.
- World Health Organization. 2009. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2011a). *Global Information System on Alcohol and Health*. Retrieved 09/18, 2012, from <http://apps.who.int/ghodata/?theme=GISAH>
- World Health Organization. (2011b). *Global status report on alcohol and health*. Geneva: World Health Organization.

Table 1
Causes related to alcohol consumption and corresponding ICD-10 codes

Causes	ICD-10 codes
Neuropsychiatric	
Mental and behavioral disorders due to alcohol	F10
Degeneration of nervous system due to alcohol	G312
Epilepsy	G40-G41
Alcohol polyneuropathy	G621
Cardiovascular	
Hypertensive disease	I10-I15
Ischemic heart disease	I20-I25
Alcoholic cardiomyopathy	I426
Atrial fibrillation and flutter	I48
Ischemic stroke	I60-I62
Hemorrhagic and other non-ischemic stroke	I63-I66
Cancer	
Mouth and oropharynx cancers	C00-C14
Esophageal cancer	C15
Colon cancer	C18
Colorectal cancer	C19
Rectal cancer	C20
Liver cancer	C22
Laryngeal cancer	C32
Breast cancer	C50
Infections	
Tuberculosis	A15-A19
Pneumonia	J12-J18
Other causes	
Alcoholic gastritis	K292
Cirrhosis of the liver	K70, K74
Alcohol-induced chronic pancreatitis	K860
Acute and chronic pancreatitis	K85, K861
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	E11
Unintentional injuries	
Accidental poisoning by and exposure to alcohol	X45
Motor vehicle accidents	a
Accidental poisoning	X40, X46-X49
Falls	W00-W19
Fires	X00-X09
Drowning	W65-W74
Poisoning by and exposure to alcohol, undetermined intent	Y15
Other Unintentional injuries	b
Intentional injuries	
Self-inflicted injuries	X60-X64, X66-X84, Y87.0
Intentional self-poisoning by and exposure to alcohol	X65
Homicide	X85-Y09, Y87.1
Legal intervention	Y35

a V021–V029, V031–V039, V041–V049, V092, V093, V123–V129, V133–V139, V143–V149, V194–V196, V203–V209, V213–V219, V223–V229, V233–V239, V243–V249, V253–V259, V263–V269, V273–V279, V283–V289, V294–V299, V304–V309, V314–V319, V324–V329, V334–V339, V344–V349, V354–V359, V364–V369, V374–V379, V384–V389, V394–V399, V404–V409, V414–V419, V424–V429, V434–V439, V444–V449, V454–V459, V464–V469, V474–V479, V484–V489, V494–V499, V504–V509, V514–V519, V524–V529, V534–V539, V544–V549, V554–V559, V564–V569, V574–V579, V584–V589, V594–V599, V604–V609, V614–V619, V624–V629, V634–V639, V644–V649, V654–V659, V664–V669, V674–V679, V684–V689, V694–V699, V704–V709, V714–V719, V724–V729, V734–V739, V744–V749, V754–V759, V764–V769, V774–V779, V784–V789, V794–V799, V803–V805, V811, V821, V830–V833, V840–V843, V850–V853, V860–V863, V870–V878, V892

b W20–W64, W 75–W99, X10–X39, X50–X59, Y40–Y86, Y88, Y89 and V series except for the codes listed in footnote a.

Table 2
Alcohol-attributable mortality rate and income and education indices, according to income and education quintile (Q1-Q5)

	Mean AAM Rate ^a	(Range)	Mean value of the index	(Range)
Income				
Q1	72	(1 - 179)	0.51	(0.37 - 0.54)
Q2	62	(29 - 134)	0.56	(0.54 - 0.58)
Q3	53	(0 - 120)	0.60	(0.58 - 0.61)
Q4	50	(12 - 98)	0.64	(0.62 - 0.66)
Q5	42	(0 - 92)	0.72	(0.67 - 1.00)
Education				
Q1	68	(1 - 179)	0.62	(0.57 - 0.64)
Q2	61	(29 - 144)	0.66	(0.64 - 0.67)
Q3	57	(0 - 134)	0.69	(0.67 - 0.70)
Q4	51	(2 - 84)	0.73	(0.71 - 0.75)
Q5	41	(0 - 92)	0.79	(0.75 - 0.94)

AAM: Alcohol-Attributable Mortality

^aDirectly standardized rate per 100,000 inhabitants

Table 3

Relative risk and 95% credible interval for groups of causes related to alcohol consumption according to municipal income and education quintiles (Q1-Q5).

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	<i>p</i> for trend
Income						
All Causes	1.26 (1.14 - 1.40)	1.21 (1.10 - 1.33)	1.14 (1.05 - 1.24)	1.15 (1.07 - 1.25)	Ref.	<0.001
Neuropsychiatric	1.77 (1.36 - 2.27)	1.51 (1.19 - 1.91)	1.36 (1.10 - 1.68)	1.38 (1.15 - 1.66)	Ref.	<0.001
Cardiovascular	1.95 (1.47 - 2.59)	1.69 (1.32 - 2.18)	1.60 (1.26 - 2.01)	1.37 (1.12 - 1.67)	Ref.	<0.001
Cancer	0.97 (0.80 - 1.18)	1.08 (0.92 - 1.26)	1.04 (0.90 - 1.20)	1.10 (0.98 - 1.24)	Ref.	0.381
Infections	1.29 (1.00 - 1.64)	1.23 (1.00 - 1.51)	1.28 (1.06 - 1.53)	1.18 (1.01 - 1.37)	Ref.	0.006
Unintentional injuries	1.43 (1.27 - 1.59)	1.31 (1.19 - 1.45)	1.22 (1.11 - 1.34)	1.17 (1.07 - 1.26)	Ref.	<0.001
Intentional injuries	1.45 (1.22 - 1.72)	1.23 (1.06 - 1.42)	1.22 (1.08 - 1.39)	1.18 (1.05 - 1.32)	Ref.	<0.001
Other causes	0.87 (0.73 - 1.04)	1.02 (0.87 - 1.19)	1.01 (0.87 - 1.16)	1.14 (1.00 - 1.29)	Ref.	0.932
Education						
All Causes	1.23 (1.11 - 1.36)	1.21 (1.10 - 1.33)	1.30 (1.19 - 1.42)	1.15 (1.07 - 1.24)	Ref.	<0.001
Neuropsychiatric	1.54 (1.19 - 1.97)	1.64 (1.31 - 2.06)	1.68 (1.36 - 2.07)	1.33 (1.11 - 1.60)	Ref.	<0.001
Cardiovascular	1.71 (1.29 - 2.27)	1.40 (1.06 - 1.85)	1.54 (1.22 - 1.94)	1.20 (0.99 - 1.46)	Ref.	<0.001
Cancer	0.91 (0.73 - 1.12)	0.92 (0.77 - 1.11)	1.06 (0.91 - 1.22)	1.05 (0.93 - 1.18)	Ref.	0.796
Infections	1.04 (0.80 - 1.35)	1.22 (0.96 - 1.52)	1.24 (1.02 - 1.49)	1.07 (0.91 - 1.25)	Ref.	0.069
Unintentional injuries	1.47 (1.32 - 1.64)	1.35 (1.22 - 1.49)	1.40 (1.28 - 1.52)	1.18 (1.09 - 1.28)	Ref.	<0.001
Intentional injuries	1.59 (1.35 - 1.84)	1.35 (1.17 - 1.55)	1.42 (1.26 - 1.60)	1.29 (1.16 - 1.43)	Ref.	<0.001
Other causes	0.74 (0.62 - 0.89)	0.93 (0.79 - 1.09)	1.10 (0.95 - 1.26)	1.07 (0.95 - 1.21)	Ref.	0.999

Figure 1

Probability that the Smoothed Standardized Mortality Ratio (SMR) in each municipality is greater than 1 for groups of causes, stratified by the income index quintiles (Q1-Q5).

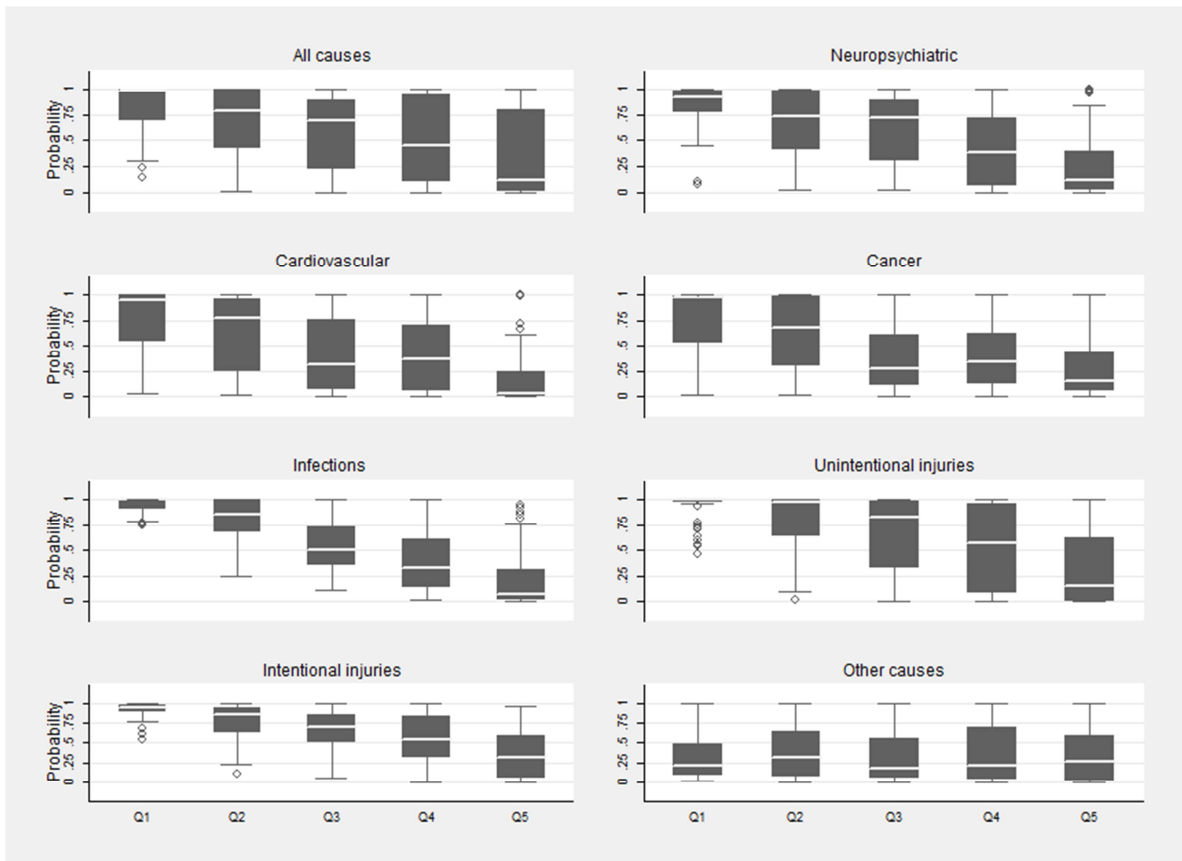
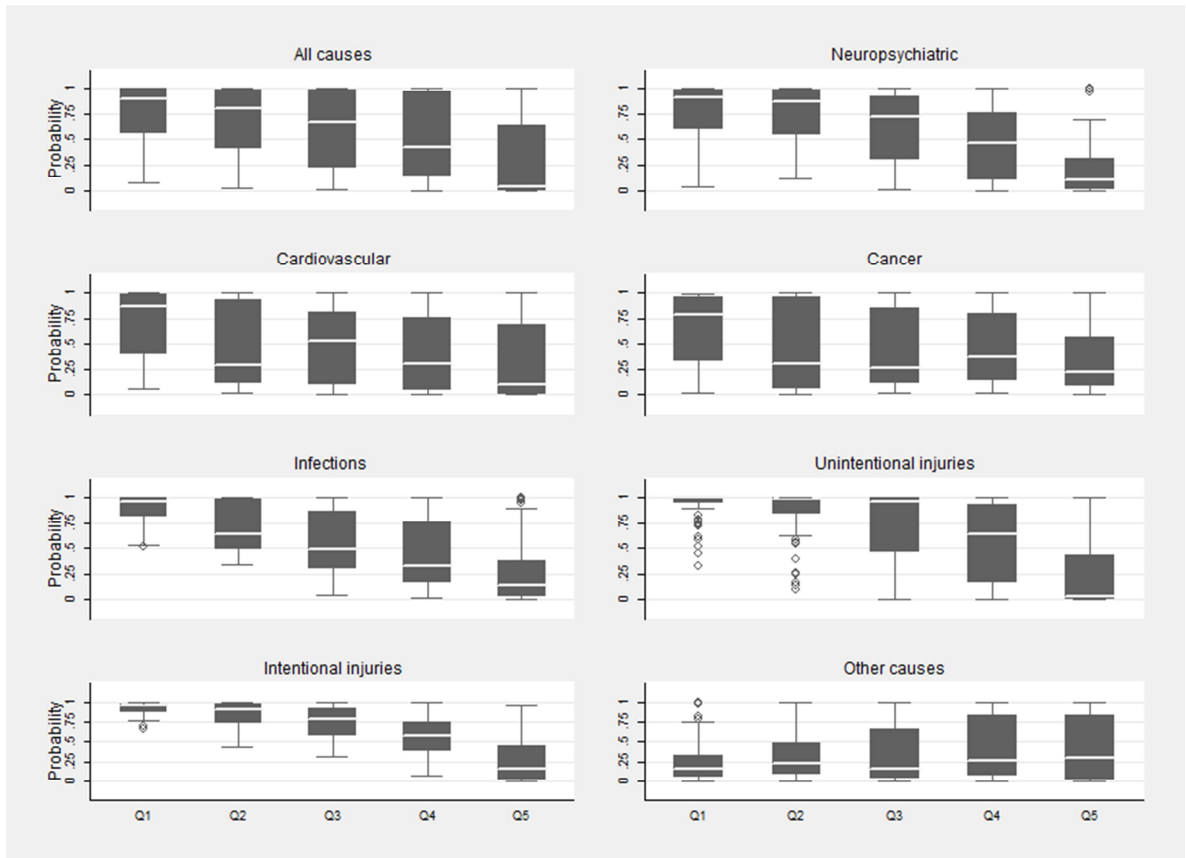


Figure 2

Probability that the Smoothed Standardized Mortality Ratio (SMR) in each municipality is greater than 1 for groups of causes, stratified by the education index quintiles (Q1-Q5).



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la presente tesis confirman la importancia de desagregar los indicadores de salud según edad, sexo y zona geográfica. Anteriormente en Chile sólo contábamos con una estimación global de las muertes atribuibles al consumo de alcohol, lo cual no permitía conocer cómo éstas se distribuían en la población. Queda de manifiesto que ésta no es una ganancia trivial en la medida que la mortalidad atribuible al alcohol en hombres supera en más de cuatro veces la de las mujeres (1) y que se concentra, con casi 50% del total de muertes, en los jóvenes de 15 a 29 años; esto a su vez, explica la alta proporción de años de vida potenciales perdidos en esa población.

Los indicadores a nivel geográfico muestran una situación análoga: la distribución geográfica de la mortalidad por alcohol en Chile (2), evidenció que hay comunas y regiones donde el riesgo es más elevado que a nivel nacional, y que parte de ese mayor riesgo estaría explicado -a nivel ecológico- por el nivel de desarrollo de las comunas (3).

La distribución geográfica de la mortalidad por alcohol mostró resultados sugerentes que ameritan mayor estudio de los posibles mecanismos involucrados en las asociaciones observadas. Hay varias hipótesis que sería estimulante estudiar en el futuro; una de ellas apunta a un consumo diferenciado de alcohol en la población de algunas comunas el cual no está siendo caracterizado adecuadamente en las encuestas nacionales. Otra hipótesis es que la desigual distribución del riesgo a nivel comunal se relacione no sólo con la incidencia de eventos fatales relacionados con el consumo de alcohol sino también con una cobertura, acceso y calidad desigual de los servicios sanitarios que permitan tratar adecuadamente las causas estudiadas. Otra hipótesis tiene

que ver con el registro de las causas de muerte o con procedimientos en el llenado de los certificados de defunción (por ejemplo, en relación a la comuna de residencia), que pudieran estar “inflando” el número de casos observados en las comunas en riesgo. Finalmente, puede haber otros factores contextuales asociados al consumo de alcohol, a la cobertura de servicios de salud o al registro de las causas de muerte que podrían modificar o ayudar a explicar los resultados observados.

Comparación con otros estudios

La Tabla 1 muestra los resultados de 18 publicaciones entre cuyos objetivos se incluyó la estimación de la mortalidad atribuible al consumo de alcohol en diferentes países (1, 4-20). Si bien todos esos estudios utilizaron métodos indirectos para estimar las muertes, hay múltiples diferencias entre ellos que repercuten en los resultados finales y limitan su comparabilidad. Dentro de éstas se encuentran (a) la población incluida, (b) la consideración de muertes evitadas por un eventual efecto protector del alcohol para ciertas causas, (c) la inclusión de ex consumidores, lo cual aumentaría la proporción de la población expuesta y (d) ajustes a las prevalencias de consumo estimadas a partir de las encuestas nacionales (ver tabla 1). Es difícil cuantificar el impacto que tiene la consideración de cada uno de estos elementos. Por ejemplo el impacto del ajuste de la prevalencia de consumo a través del volumen de alcohol per cápita será bajo si el porcentaje de cobertura de la encuesta en relación al alcohol disponible en el país es alto. La consideración de las muertes evitadas por el consumo de alcohol impactará de manera distinta en el total de muertes atribuibles si, por ejemplo, se consideran adultos

mayores en la población o se corrige por el patrón de consumo (como en esta tesis para enfermedad isquémica al corazón). Asimismo, la amplitud del rango de edad también impactará en la proporción de muertes atribuibles, particularmente si se considera a las personas mayores, entre quienes ocurre el mayor número de muertes. Así, por ejemplo, el estudio de Rey *et al.* en Francia, mostró que dependiendo de la población de referencia utilizada, el porcentaje de muertes atribuibles cambia sustancialmente, pasando de un 11,3% si se considera la población de 15 a 75 años a 6,3% si se considera a toda la población de Francia (15).

Uno de los estudios con mayor similitud al nuestro es el de Guérin *et al.* también en Francia. Al igual que nosotros, incluyeron personas de 15 años y más en el año 2009, concordando también en el listado de causas de muerte y en la estimación del volumen de consumo (7). Los autores estimaron en 9,2% el total de defunciones atribuibles al alcohol, similar al 9,8% de nuestro estudio.

Llaman la atención los resultados observados en Suecia y Australia Oeste, donde el número neto de muertes atribuibles al consumo de alcohol fue negativo, es decir, las muertes evitadas habrían superado a las causadas. Finalmente, sólo dos estudios además del nuestro, incluyeron medidas de incertidumbre para sus resultados (16, 17). El primero, realizado en Sudáfrica y el otro en Canadá. Si bien la estimación puntual de ambos estudios fue más o menos parecida (6,5% y 7,7%, respectivamente), la amplitud del intervalo difiere de forma importante entre estos estudios, siendo menor a un punto porcentual en el sudafricano (6,0 a 6,9%) y de algo más de 12 puntos porcentuales en el

canadiense (1,6 a 13,9%). En nuestra investigación llegamos a una situación intermedia entre ambos estudios (7,0 a 13,0%).

La concentración de las muertes en las regiones del sur es concordante con lo observado en un atlas de mortalidad recientemente publicado en Chile (21). Los autores observaron que algunas causas de muerte relacionadas con el consumo de alcohol, como cirrosis y accidentes de tránsito, estaban concentradas mayormente en las comunas de la zona centro sur del país, patrón similar al observado por nosotros al analizar la distribución comunal de las muertes por alcohol (2).

Tabla 1. Comparación de la mortalidad atribuible al consumo de alcohol a través de diferentes estudios publicados

País	Autor y año publicación	Año	Incluye muertes evitadas	Incluye ex consumidores	Incluye volumen de OH ajustado	Población	Muertes (n)	Muertes (%) ^a	Intervalo ^a de confianza del 95%
Italia	Cipriani <i>et al.</i> , 1998	1990	No	No	No	0 y más	18.033	3,3	No
Suecia	Sjögren <i>et al.</i> , 2000	1992-96	Si	No	No	0 y más	-8.313	-1.8	No
Australia (Oeste)	Xiao <i>et al.</i> , 2008	1997-05	Si	No	No	0 y más	-1.003	-1.0 ^d	No
Mundo	Rehm <i>et al.</i> , 2004	2000	Si	No	Si	0 y más	1.804.000	3,2	No
Américas	Rehm <i>et al.</i> , 2005	2000	Si	No	Si	0 y más	279.000	4,8	No
Sudáfrica	Schneider <i>et al.</i> , 2007	2000	Si	No	Si ^b	15 y más	33.699	6,5	6,0 - 6,9
Irlanda	Martin <i>et al.</i> , 2010	2000-04	Si	No	Si	0 y más	2.616	1,8	No
Estados Unidos	CDC, 2004	2001	No	No	No	0 y más	75.766	3,1	No
Suiza	Rehm <i>et al.</i> , 2007	2002	Si	No	Si	0 y más	2.016	3.3	No
Escocia	Grant <i>et al.</i> , 2009	2003	Si	No	No	16 y más	2.882	5,0	No
Chile	Bedregal <i>et al.</i> , 2008	2003	Si	No	Si ^b	0 y más	8.366	9,7	No
Ucrania	Krasovsky, 2009	2004	No	No	Si ^c	0 y más	118.514	15,2 ^e	No
Canadá	Shield <i>et al.</i> , 2012	2005	Si	Si	Si	0-64	3.958	7,7	1,6 - 13,9
Inglaterra	Jones <i>et al.</i> , 2008	2005	Si	No	No	16 y más	14.982	3,1	No
Francia	Rey <i>et al.</i> , 2010	2006	Si	No	Si	15-75	20.255	11,3	No
Francia	Rey <i>et al.</i> , 2010	2006	Si	No	Si	0 y más	33.356	6,3	No
Francia	Guérin <i>et al.</i> , 2013	2009	Si	No	Si	15 y más	49.048	9,2	No
Chile	Castillo-Carniglia <i>et al.</i>, 2013	2009	Si	No	Si	15 y más	8.753	9,8	7,0 - 13,0
Argentina	Barribiera <i>et al.</i> , 2012	2010	No	No	No	0 y más	7.845	2,5	No

^a Porcentaje en relación al total de muertes ocurridas en el año estudiado

^b Se utilizaron las prevalencias de consumo para la región completa (en el caso de Chile para AMR-B y de Sudáfrica para AFR-E).

^c Las estadísticas de consumo per cápita se consideraron poco confiables, por lo que se ajustaron triangulándolas con otras fuentes de información.

^d Estimado en base al número de muertes totales en el período 1997 - 2005 en Australia Oeste reportado en <http://www.bdm.dotag.wa.gov.au/>.

^e Estimado en base al número y porcentaje de muertes por alcohol reportado para hombres y mujeres por separado.

Fortalezas

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio destacamos en primer lugar, la estimación del grado de incertidumbre de las muertes atribuibles al consumo de alcohol. Esta estimación implica gran trabajo, recopilando y combinando distintas fuentes de información. La mayoría de los estudios que han estimado las muertes por alcohol se han preocupado de revisar las causas de muerte, el efecto del consumo de alcohol y las fuentes de información disponibles para determinar el nivel de exposición de la población y de ese modo llegar a estimaciones puntuales válidas (ver Tabla 1). Sin embargo, sólo pocos se han preocupado de añadir a esa ecuación el nivel de incertidumbre de las estadísticas utilizadas (16, 17).

La discusión respecto al efecto protector del consumo de alcohol es una cuestión que genera gran interés y debate, no sólo por cuestiones metodológicas, sino que también por las implicancias que tiene en la salud pública. Recientemente Naimi et al. publicaron un artículo en el cual se compararon los patrones de uso de alcohol entre las personas con consumo “moderado” y “elevado” de acuerdo a las recomendaciones de la guías alimentarias de Estados Unidos (22). En este estudio observaron que en el grupo de personas que en promedio consumen volúmenes moderados de alcohol se distinguen dos grupos: personas que consumen de forma esporádica altos volúmenes y personas que consumen de forma frecuente pero en pequeñas cantidades (uno a dos tragos o unidades estándar). El primer grupo no sólo presentaba patrones más riesgosos de consumo sino también mayor prevalencia de otros factores de riesgo (tabaco, actividad física, sexo, edad, entre otros), sesgando el efecto protector observado en el total de personas

catalogadas como usuarios “moderados” de alcohol. Las implicancias de este problema para la salud pública son cuantiosas si no se distinguen adecuadamente estos patrones de uso, aun entre personas con un consumo promedio, acorde a las recomendaciones alimentarias. La estimación de las muertes por alcohol en nuestro estudio contempló diferentes riesgos para enfermedad isquémica del corazón entre personas con consumo moderado, con y sin patrones de uso intenso (1, 23). Esto significó que el efecto protector del consumo de alcohol sólo fuera asignado a una fracción de la población con consumo moderado, evitando así la sobre estimación de muertes evitadas por el alcohol, como posiblemente ocurrió en varios de los estudios presentado en la Tabla 1, especialmente los de Suecia y Australia (18, 19).

En nuestro artículo estimamos (1) las prevalencias de consumo de alcohol directamente de la Octava Encuesta Nacional de Drogas en Población General corrigiendo por el porcentaje de cobertura de la encuesta, mientras que en los otros dos artículos las estimamos en base al modelamiento del volumen de consumo (2, 3). Esto último tiene la ventaja de que al usar un método validado y basado en información de distintas partes del mundo (no sólo países desarrollados), es posible obtener distribuciones más estables y plausibles, especialmente cuando las desagregamos a nivel regional, donde el número de casos observados es bajo o nulo (24, 25).

Por último, el modelo BYM (Besag, York y Mollie) utilizado para suavizar la mortalidad a nivel comunal es sólo una alternativa dentro de un conjunto de otros modelos estadísticos, los cuales, dependiendo del problema, tienen desempeños mejores o peores. Para llegar a los resultados probamos una serie de distribuciones a priori

además de probar la inclusión y exclusión del término aleatorio espacial, tras lo cual pudimos concluir que nuestros resultados eran robustos, primando la probabilidad (*likelihood*) de los datos por sobre la información a priori en las distribuciones posteriores estimadas. Si bien nuestro foco no estuvo en el desarrollo de modelos estadísticos, fue necesario revisar de forma exhaustiva las alternativas analíticas que permitían considerar la estructura de los datos con los que trabajaríamos. Los modelos jerárquicos bayesianos (BYM es uno de ellos), son particularmente apropiados para estos propósitos ya que permiten disminuir el “ruido” que se presenta cuando se trabaja con áreas pequeñas o donde el número de casos es bajo. Estos modelos también han sido utilizados en otras áreas de investigación para “suavizar”, por ejemplo, las tasas de pobreza a nivel comunal obtenidas de la encuesta CASEN (26) o para modelar otros resultados tomando en cuenta la vecindad espacial y/o temporal entre unidades geográficas (27, 28).

Limitaciones

Como se mencionó en los artículos derivados de esta tesis, existen limitaciones que deben ser tomadas en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, la información del consumo per cápita de alcohol en Chile es un valor agregado que no permite conocer su distribución según sexo, edad, región o cualquier otra característica que sea de interés. Nuestra respuesta a este problema fue la triangulación con las estadísticas de consumo provenientes de una encuesta nacional de uso de alcohol (y otras drogas), lo cual permitió estimar la distribución del consumo en la población.

Sin embargo, la triangulación supone que la encuesta midió la “real” distribución del consumo de alcohol en la población, lo cual no es necesariamente cierto si consideramos las limitaciones del instrumento (encuesta de hogares) utilizado: consideró sólo 95 comunas del país dentro de su marco muestral, no incluyó población rural y el porcentaje de cobertura en relación al consumo de alcohol per cápita fue bajo (en torno al 20%) (29). Esas limitaciones tienen impactos potenciales diferentes. Existe poca evidencia respecto al consumo de alcohol en zonas rurales de Chile, particularmente de las zonas más aisladas y lejanas a centros urbanos o centros de salud (30). Situación similar ocurre con otros grupos de población, que por cuestiones de diseño están sub representadas o que derechamente no forman parte de los estudios de hogares, típicamente las personas en situación de calle o personas residentes en centros de tratamiento o institucionalizadas, que según estudios de otros países del mundo presentan prevalencias y trastornos por consumo de alcohol y otras drogas muy superiores a los de la población general (29). Esto sin duda impacta en el volumen de alcohol estimado por la encuesta y, por ende, en el porcentaje de cobertura. En este estudio -y hasta donde sabemos en todas las investigaciones que utilizan esta metodología- el ajuste realizado a partir del porcentaje de cobertura se aplica de forma pareja entre los casos prevalentes en el último año y no distingue entre hombres y mujeres, grupo de edad, región o nivel de consumo. Este punto no es menor, ya que asume que el sub reporte del consumo no hace diferencia entre distintos segmentos de la población, lo cual es sin duda un supuesto cuestionable.

Otra consideración tiene que ver con el volumen de alcohol per cápita en Chile estimado a partir de las estadísticas de producción, exportación, importación y ventas de alcohol, más una proporción que se asume como “alcohol no registrado”. El año 2005 esta proporción correspondió a algo más del 25% del alcohol registrado en el sistema formal en Chile (31). Si bien el volumen de alcohol per cápita ha sido considerado en diferentes publicaciones como el mejor valor disponible a nivel país (32), es un valor basado en estimaciones y supuestos difíciles de comprobar empíricamente. En Chile no existen estimaciones robustas respecto al porcentaje de alcohol no registrado, que consideren el alcohol introducido al país de forma legal (por turistas o personas que viajan, por ejemplo), que haya sido producido artesanalmente (chichas, cerveza, vinos, aguardiente, etc.) o que haya sido ingresado por contrabando. Además, esta estimación considera sólo alcohol etílico y no contempla otras formas químicas o aditivos, cuyo potencial tóxico es aún mayor (33).

Otro elemento a tener en cuenta es que no consideramos rezagos entre el consumo de alcohol y sus efectos, al igual que en los 18 estudios presentados en la Tabla 1. Si bien hay estudios que sí lo han hecho (34), en la actualidad es poca la evidencia epidemiológica que existe en relación a los tiempos de exposición necesarios para desencadenar una determinada enfermedad o la muerte (15). En cualquier caso, y salvo que se desee estimar el efecto de una política o de un cambio más o menos agudo en los patrones de consumo de la población (como ocurrió en la ex Unión Soviética en la segunda mitad de la década de los 80 con las campañas anti alcohol de Gorbachev) (35),

los resultados globales de las estimaciones posiblemente no variarán sustancialmente (15).

Una cuestión a considerar es que en nuestro estudio no incluimos a ex consumidores en la estimación de las fracciones atribuibles. Esto quiere decir que el grupo de abstinentes usado como referencia contenía a todas aquellas personas que no reportaron consumo en el último año, lo que sobreestima la proporción de personas abstinentes. La consideración de ex consumidores impactaría al alza en el número total de muertes atribuibles al alcohol. El año 2008, algo menos de un 15% de la población reconoció haber consumido alcohol alguna vez en la vida pero no en el último año, lo que significaría sumar a esta proporción de la población al grupo de expuestos (como ex consumidores) en la estimación de fracciones atribuibles (36). El volumen y los patrones de consumo de este porcentaje, sin embargo, no son conocidos, por lo que su impacto en el resultado final es difícilmente cuantificable.

Puesto que no contamos con información del efecto del consumo de alcohol sobre cada causa de muerte en población chilena, utilizamos riesgos relativos de diferentes meta-análisis, los que combinaron estudios realizados principalmente en países desarrollados. Esto es especialmente relevante para las causas externas de muerte, donde el efecto del consumo pudiera estar interactuando con otras variables contextuales, como la legislación del país en materia de seguridad vial o la capacidad de respuesta del sector salud. Una opción que han seguido otros estudios para estimar las muertes por accidentes de tránsito atribuibles al consumo de alcohol (16), es la de definir como atribuible al alcohol todos los casos en que se haya detectado presencia de alcohol en el

organismo a través de un análisis toxicológico (del conductor u otra de las personas fallecidas). En el caso chileno, esto significaría utilizar las estadísticas reportada por Carabineros a CONASET e informadas anualmente a través de la página web de la institución. Solo a modo de ejemplo, según nuestra estimación, el año 2009 se produjeron 1.002 muertes por accidentes de tránsito atribuibles al consumo de alcohol, mientras que lo reportado por CONASET para el mismo año suma 313¹⁴. La desventaja de las estadísticas reportadas por Carabineros es que no existe un registro del consumo de alcohol en terceras personas (no fallecidas) que pudieran haber participado o causado el accidente y que sólo considera las defunciones ocurridas dentro de las 24 horas siguientes al siniestro.

Finalmente, es necesario tomar en cuenta algunos elementos a la hora de interpretar lo mapas. Una de ellos es que existen comunas con una superficie muy grande pero con una baja población (ej, comunas del extremo sur de Chile) y comunas muy pobladas pero con menos superficie (ej, área metropolitana de Santiago). Esto hace que al interpretar los mapas puedan aparecer grandes zonas con un riesgo alto (o bajo) pero cuya población representada es baja, o pequeñas zonas en riesgo pero densamente pobladas. La escala de los mapas presentados en nuestro segundo artículo (2) tiene la ventaja de mostrar en una sola figura a las 345 comunas de Chile, lo cual se pensó para los lectores que no necesariamente conocen la geografía del país. Sin embargo tiene la desventaja de que no permite distinguir con claridad las comunas más pequeñas -por

¹⁴ Considera a las personas (conductor, pasajero y peatón) fallecidas dentro de las 24 horas ocurridas el siniestro, que estaban bajo la influencia del alcohol o en estado de ebriedad. No incluye el grupo de "lesionados graves" (n=1.025).

ejemplo las de la Región Metropolitana- por lo que optamos por presentar como anexo los mapas a una menor escala (Ver anexo 1). Otra consideración tiene que ver con que las proyecciones de la población utilizadas en la estandarización de tasas son precisamente eso, una proyección, por lo que tienen un error asociado. Recientemente conocimos los resultados iniciales del Censo 2012, los cuales en algunas comunas diferían de forma importante con las proyecciones poblacionales realizadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (37). La dirección e impacto en nuestros resultados de una estimación errada de la población es por ahora incierta.

Implicancias

El consumo de alcohol es reconocido como una de las principales causas de morbimortalidad evitable en el mundo entero (38). Es por esto que la reducción del consumo de riesgo de alcohol y sus consecuencias sanitarias y sociales se ha visto como uno de los temas centrales para la salud pública y es un tema prioritario en la estrategia mundial de alcohol (39) y de las estrategias nacionales de alcohol y drogas de Chile (40, 41).

La evaluación de las políticas implementadas, sin embargo, no es una práctica extendida en nuestro país y en el contexto Latinoamericano, ya sea por cuestiones políticas, de planificación o por la falta de indicadores y metodologías para llevarlas a cabo. La mortalidad atribuible al consumo de alcohol es un indicador que ha sido utilizado para la evaluación de políticas en otros países (42, 43). El uso de esta

metodología nos permitirá evaluar y comparar con otros países, por ejemplo, el impacto de una determinada normativa sobre las muertes o años de vida potenciales perdidos por alcohol o en relación a una causa específica relacionada a su consumo (por ejemplo, accidentes de tránsito).

La desagregación comunal de los resultados es otro punto relevante en el marco de la descentralización de las políticas de salud y focalización de recursos. Uno de los principales problemas para el diseño adecuado de políticas locales es la falta de información a ese nivel, por lo que evidenciar la desigual distribución del riesgo en las comunas de Chile puede orientar la planificación y distribución de la oferta programática o el diseño de intervenciones específicas.

En este contexto, es de esperar que este estudio sea sólo el principio de otras investigaciones en el país y en la región Latinoamericana, que permitan contar con estadísticas e indicadores comparables que contribuyan a tener un panorama más amplio de la realidad sanitaria, particularmente de las consecuencias del consumo de alcohol.

Desarrollo de futuras líneas de investigación

Los objetivos desarrollados en esta tesis son parte de un campo de investigación extenso y con un potencial importante para ser trabajado en los siguientes años, tanto en Chile como en otros países del mundo. Tres artículos derivan de esta tesis, los cuales, si bien constituyen un aporte al conocimiento en el ámbito de la epidemiología del alcohol, representan solo una fracción del potencial a estudiar. Las opciones metodológicas que escogimos pueden ser revisadas o al menos contrastadas con otras alternativas. La

mayoría de estas decisiones se basaron en trabajos previos y en la opinión de expertos, pero no son las únicas disponibles, lo cual abre un abanico de posibilidades metodológicas y, consecuentemente, de nuevos trabajos con resultados potencialmente distintos. Dentro de las alternativas que pudieran ser tomadas en cuenta en futuros estudios se encuentra el uso de otras encuestas para conocer la distribución del consumo de alcohol (ej. Encuesta Nacional de Salud), asumir nuevos supuestos respecto al proceso de triangulación de las estadísticas (ej. porcentajes de cobertura diferenciados por región, sexo, edad y/o patrón de consumo) o asumir otro porcentaje de alcohol no consumido (en nuestro estudio asumimos que un 10% se pierde, se derrama o se usa para fines diferentes al consumo).

En la presente tesis inicialmente planteamos como objetivo la estimación de la mortalidad atribuible al consumo de alcohol a nivel nacional y comunal, incluyendo la dimensión temporal, lo que fue desestimado posteriormente. Ello se debió principalmente a la necesidad de tener un objetivo acotado, abarcable que permitiera seguir escalando en complejidad en el futuro. Así, uno de los primeros análisis a realizar en el futuro es la estimación de las muertes atribuibles al consumo de alcohol a través del tiempo, para ver posibles variaciones o tendencias. Dependiendo del número de años que se quiera incluir, el análisis podría contemplar una comparación de los sistemas de clasificaciones de las causas de muerte y el posible impacto del cambio realizado en 1997 -de CIE 9 a CIE 10- en la estimación de las muertes por alcohol.

La desagregación por sexo y grupos de edad de este y otros análisis es también un objetivo relevante. En la primera parte de nuestro estudio destacamos las diferencias por

sexo y edad que tienen las muertes por alcohol en Chile. La distribución espacial de estas diferencias, así como sus factores asociados, son otra línea de investigación a desarrollar en el futuro.

La dimensión temporal del problema puede ser analizada de forma simultánea a la espacial, por ejemplo, a través de un análisis espacio-temporal con características similares a las utilizadas por nosotros (modelo BYM). Para tal objetivo algunas consideraciones deben ser tomadas en cuenta, particularmente el registro de la comuna de residencia, sesgada, particularmente antes del año 2004, hacia la comuna de ocurrencia de la defunción, principalmente en zonas rurales o comunas sin un hospital o servicio médico legal.

La estimación de indicadores que permiten conocer el efecto de un factor de riesgo en la población es de primera importancia en salud pública. La mortalidad es uno de esos indicadores pero no el único ni necesariamente el más informativo. El impacto de un determinado factor de riesgo sobre la mortalidad no necesariamente refleja el impacto de éste en la morbilidad, discapacidad o calidad de vida. Por lo mismo, avanzar en esta dirección, por ejemplo, con indicadores como los años vida saludable o los años de vida ajustados por discapacidad permitirá identificar causas que el indicador de mortalidad pudiera estar subestimando u ocultando el real impacto en algunos grupos de la población.

Finalmente, hemos reiterado las diferencias y consideraciones metodológicas de nuestro estudio con relación al estudio de carga de enfermedad y carga atribuible en Chile. Si bien estas consideraciones incluyen la estimación de las muertes por alcohol,

son sobre todo aplicables a la estimación de las muertes atribuibles al consumo de otras drogas. En dicho estudio, el total de muertes atribuibles al consumo de drogas ilícitas estimadas fueron 10, correspondientes a menos del 0,001% de las muertes. Esto es mucho menor que los resultados obtenidos en otros países como Estados Unidos o Canadá, donde está en torno al 0,5% del total de muertes (44, 45). Dado que las metodologías diseñadas para estimar la mortalidad por drogas ilícitas se han elaborado en esos países, lógicamente ponen mayor atención a sustancias como heroína o a causas asociadas al uso de drogas inyectables, que en países como el nuestro es casi nulo. En Chile, las muertes indirectas producidas por el consumo de drogas ilícitas debería ser necesariamente mayor si se consideran, por ejemplo, accidentes de tránsito, infarto agudo al miocardio o accidente cerebrovascular (46-48). Además, un sistema de registro de causas múltiples también permitiría avances en este tema, aunque esto no reemplaza la necesidad de crear protocolos específicos que contemplen la realidad y la información de países en vías de desarrollo. Esta línea de trabajo -de la cual esta tesis constituye una primera aproximación- permitirá obtener indicadores más rigurosos y estimar de manera más precisa el real impacto del consumo de alcohol y drogas en Chile

Bibliografía

1. Castillo-Carniglia A, Kaufman J, Pino P. Alcohol-attributable mortality and potential years of life lost in Chile in 2009. *Alcohol Alcohol*. 2013;doi:10.1093/alcalc/agt066.
2. Castillo-Carniglia A, Kaufman J, Pino P. Geographical distribution of alcohol attributable mortality in Chile: a Bayesian spatial analyses 2013;[Submitted and under review].
3. Castillo-Carniglia A, Kaufman J, Pino P. Small area associations between socioeconomic development and alcohol-attributable mortality in a middle income country. 2013;[Submitted and under review].
4. Barriviera G, Sisti L, Ahumada G, Cardello C, Cadenas N, Cuasnicu A. Mortalidad relacionada al consumo de drogas en Argentina 2004-2010. Observatorio Argentino de Drogas, editor. Buenos Aires: Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico; 2012.
5. Cipriani F, Balzi D, Sorso B, Buiatti E. Alcohol-related mortality in Italy. *Public Health*. 1998;112(3):183-8.
6. Grant I, Springbett A, Graham L. Alcohol attributable mortality and morbidity: alcohol population attributable fractions for Scotland. Division IS, editor. Edinburgh: ISD Scotland Publications, NHS National Services Scotland; 2009.
7. Guérin S, Laplanche A, Dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. *Eur J Public Health*. 2013.

8. Junes L, Bellis MA, Dedman D, Sumnal H, Tocque K. Alcohol-attributable fractions for England: alcohol-attributable mortality and hospital admissions. Liverpool, UK: Liverpool John Moores University; 2008.
9. Krasovsky K. Alcohol-related mortality in Ukraine. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(4):396-405.
10. Martin J, Barry J, Goggin D, Morgan K, Ward M, O'Suilleabhain T. Alcohol-attributable mortality in Ireland. *Alcohol Alcohol.* 2010;45(4):379-86.
11. Ministerio de Salud. Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile 2008.
12. Rehm J, Monteiro M. Alcohol consumption and burden of disease in the Americas: implications for alcohol policy. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;18(4-5):241-8.
13. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel G, Graham K, Rehn N, et al. Alcohol use. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, editors. Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
14. Rehm J, Taylor B, Roerecke M, Patra J. Alcohol consumption and alcohol-attributable burden of disease in Switzerland, 2002. *Int J Public Health.* 2007;52(6):383-92.
15. Rey G, Boniol M, Jouglu E. Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006. *Addiction.* 2010;105(6):1018-29.

16. Schneider M, Norman R, Parry C, Bradshaw D, Pluddemann A. Estimating the burden of disease attributable to alcohol use in South Africa in 2000. *S Afr Med J*. 2007;97(8 Pt 2):664-72.
17. Shield KD, Taylor B, Kehoe T, Patra J, Rehm J. Mortality and potential years of life lost attributable to alcohol consumption in Canada in 2005. *BMC Public Health*. 2012;12:91.
18. Sjögren H, Eriksson A, Brostrom G, Ahlm K. Quantification of alcohol-related mortality in Sweden. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(6):601-11.
19. Xiao J, Rowe T, Somerford P, Draper G, Martin J. Impact of alcohol on the population of Western Australia. . Western Australia: Epidemiology Branch, Department of Health; 2008.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost--United States, 2001. *MMWR*. 2004;53(37):866-70.
21. Icaza G, Núñez L, Torres-Avilés F, Díaz N, Villarroel J, Soto A, et al. Atlas de mortalidad en Chile, 2001 - 2008. Talca: Editorial Universidad de Talca; 2013.
22. Naimi TS, Xuan Z, Brown DW, Saitz R. Confounding and studies of 'moderate' alcohol consumption: the case of drinking frequency and implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*. 2013;108(9):1534-43.
23. 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(6):633-44.

24. Kehoe T, Gmel G, Shield KD, Rehm J. Determining the best population-level alcohol consumption model and its impact on estimates of alcohol-attributable harms. *Popul Health Metr.* 2012;10:6.
25. Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Stinson F, Grant B, Gmel G. Statistical modeling of volume of alcohol exposure for epidemiological studies of population health: the US example. *Popul Health Metr.* 2010;8:3.
26. Observatorio Social. Incidencia de la pobreza a nivel comunal, según metodología de estimación para áreas pequeñas. Chile 2009 y 2011. Santiago: Ministerio de Desarrollo Social 2013.
27. Cerda M, Messner SF, Tracy M, Vlahov D, Goldmann E, Tardiff KJ, et al. Investigating the effect of social changes on age-specific gun-related homicide rates in New York City during the 1990s. *Am J Public Health.* 2010;100(6):1107-15.
28. Toomey TL, Erickson DJ, Carlin BP, Lenk KM, Quick HS, Jones AM, et al. The association between density of alcohol establishments and violent crime within urban neighborhoods. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(8):1468-73.
29. Gmel G, Rehm J. Measuring alcohol consumption. *Contemp Drug Probs.* 2004;31:467-540.
30. Ministerio de Salud. Segunda Encuesta Nacional de Salud. División de Planificación Sanitaria, editor. Santiago: Subsecretaría de Salud Pública; 2009-2010.
31. World Health Organization. Global Information System on Alcohol and Health 2011 [cited 2012 09/18]; Available from: <http://apps.who.int/ghodata/?theme=GISAH>.

32. Rehm J. Commentary on Rey et al. (2010): how to improve estimates on alcohol-attributable burden? *Addiction*. 2010;105(6):1030-1.
33. Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):426-36.
34. International Agency for Research on Cancer. *Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000*. Lyon: IARC; 2007.
35. McKee M. Alcohol in Russia. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(6):824-9.
36. Consejo Nacional para el Control de Estupefacentes. *Octavo Estudio Nacional de Drogas en Población General*. Santiago - Chile 2008.
37. Instituto Nacional de Estadísticas - Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. *Chile: proyecciones y estimaciones de población. Total país 1950-2050*. 2004.
38. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
39. World Health Organization. *Global strategy to reduce the harmful use of alcohol*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
40. Ministerio de Salud. *Estrategia Nacional sobre Alcohol: reducción del consumo de riesgo y sus consecuencias sociales y sanitarias*. Santiago, Chile 2010.
41. Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación de Drogas y Alcohol (SENDA). *Estrategia Nacional de Drogas y Alcohol 2011-2014*. Santiago 2011.

42. Campbell CA, Hahn RA, Elder R, Brewer R, Chattopadhyay S, Fielding J, et al. The effectiveness of limiting alcohol outlet density as a means of reducing excessive alcohol consumption and alcohol-related harms. *Am J Prev Med.* 2009;37(6):556-69.
43. Stockwell T, Zhao J, Macdonald S, Vallance K, Gruenewald P, Ponicki W, et al. Impact on alcohol-related mortality of a rapid rise in the density of private liquor outlets in British Columbia: a local area multi-level analysis. *Addiction.* 2011;106(4):768-76.
44. Single E, Robson L, Rehm J, Xie X. Morbidity and mortality attributable to alcohol, tobacco, and illicit drug use in Canada. *Am J Public Health.* 1999;89(3):385-90.
45. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004;291(10):1238-45.
46. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 1999;99(21):2737-41.
47. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e536.
48. Chang TR, Kowalski RG, Caserta F, Carhuapoma JR, Tamargo RJ, Naval NS. Impact of acute cocaine use on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(7):1825-9.

Figura 1. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para causas neuropsiquiátricas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

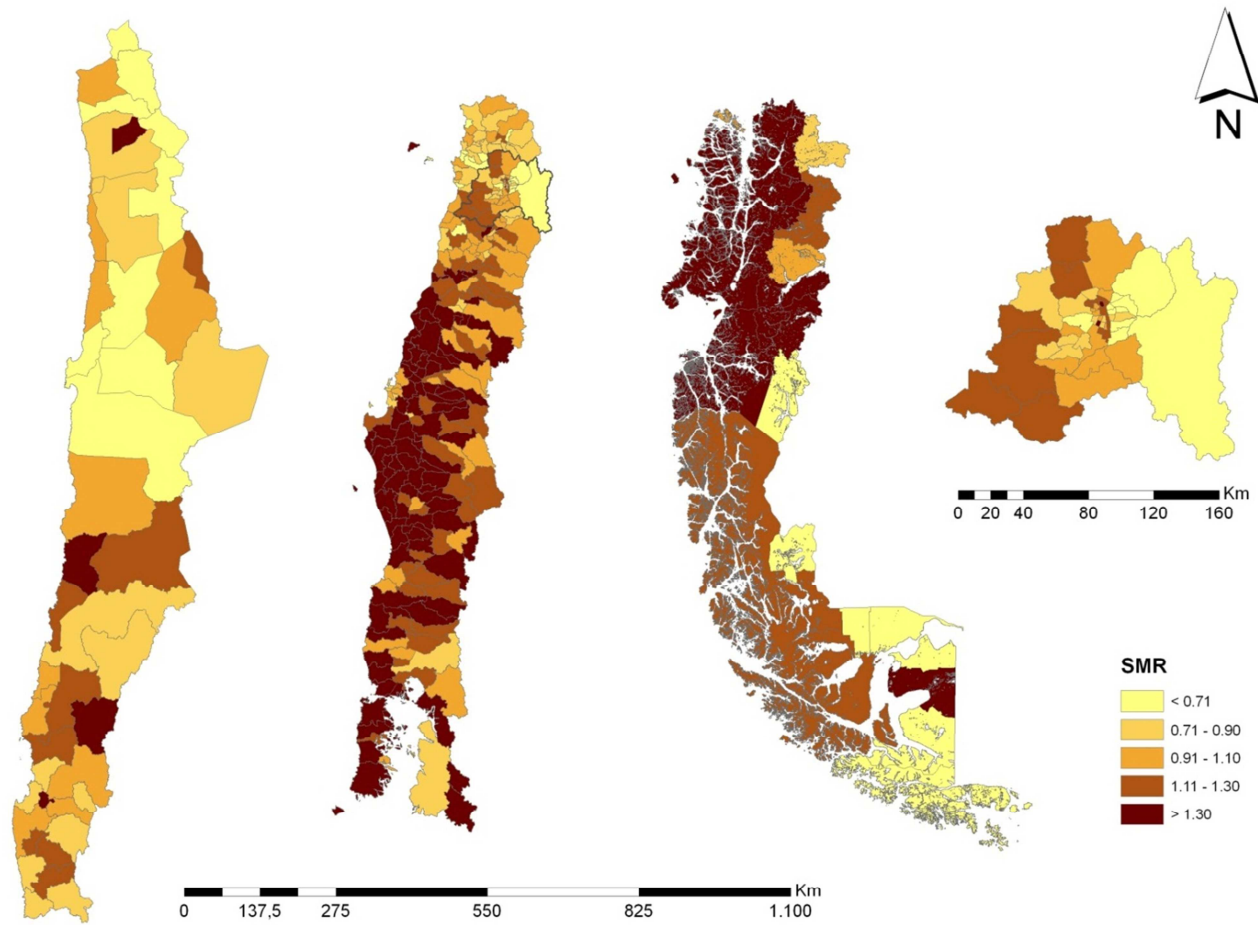


Figura 2. Razón de Mortalidad Estandarizada suavizada (RMEs) para causas neuropsiquiátricas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

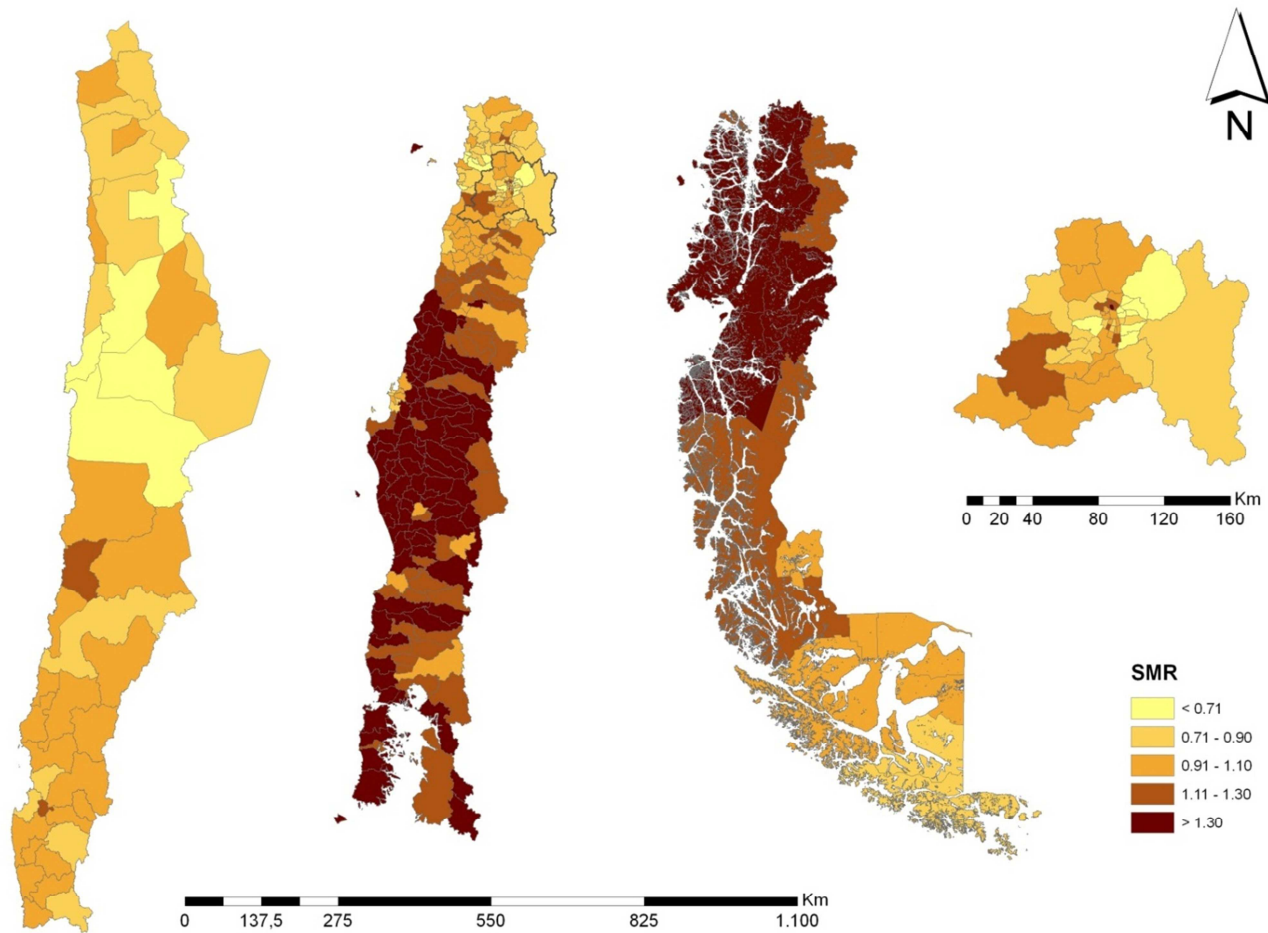


Figura 3. Probabilidad de que RME sea mayor a 1, para causas neuropsiquiátricas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

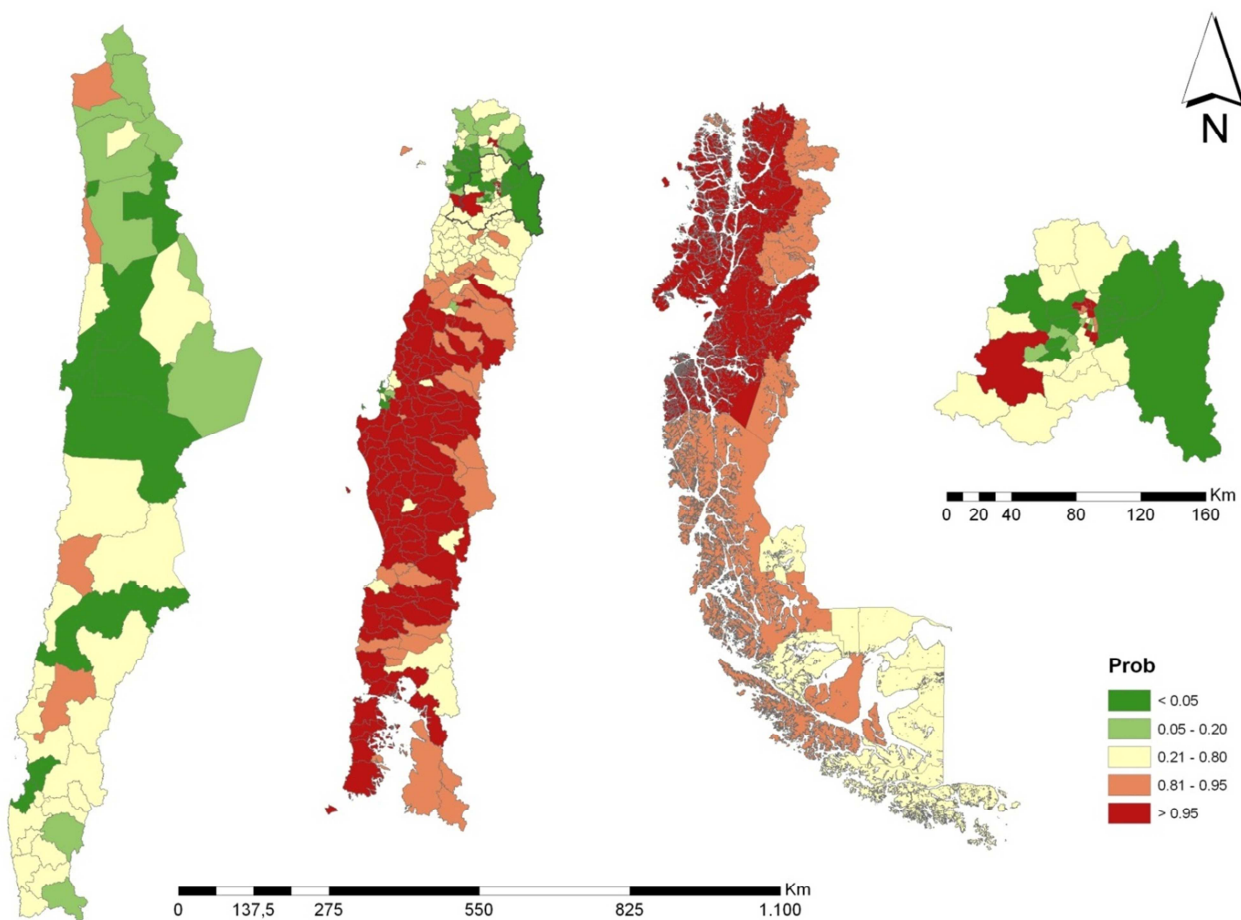


Figura 4. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para lesiones atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

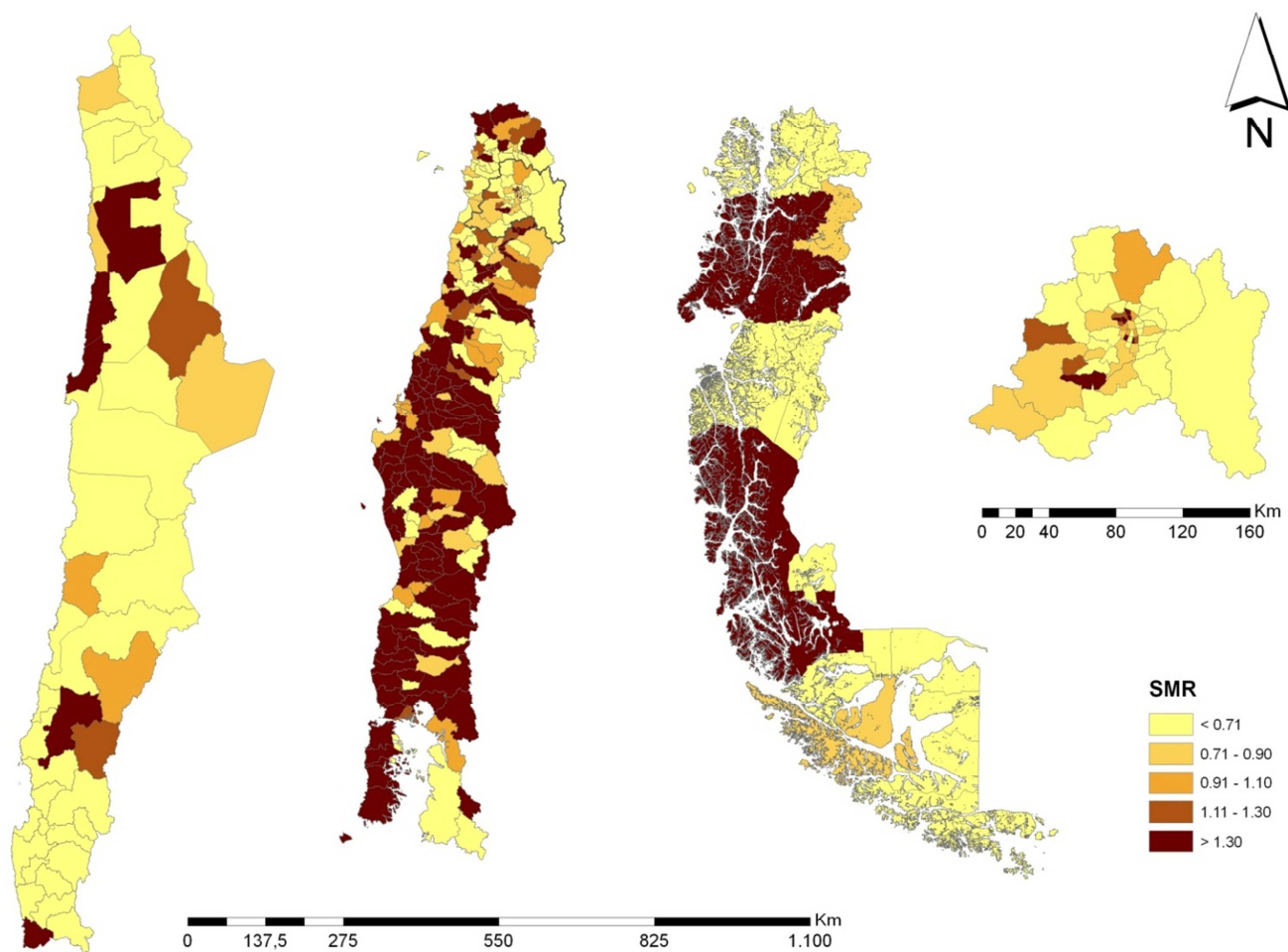


Figura 5. Razón de Mortalidad Estandarizada suavizada (RMEs) para lesiones atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

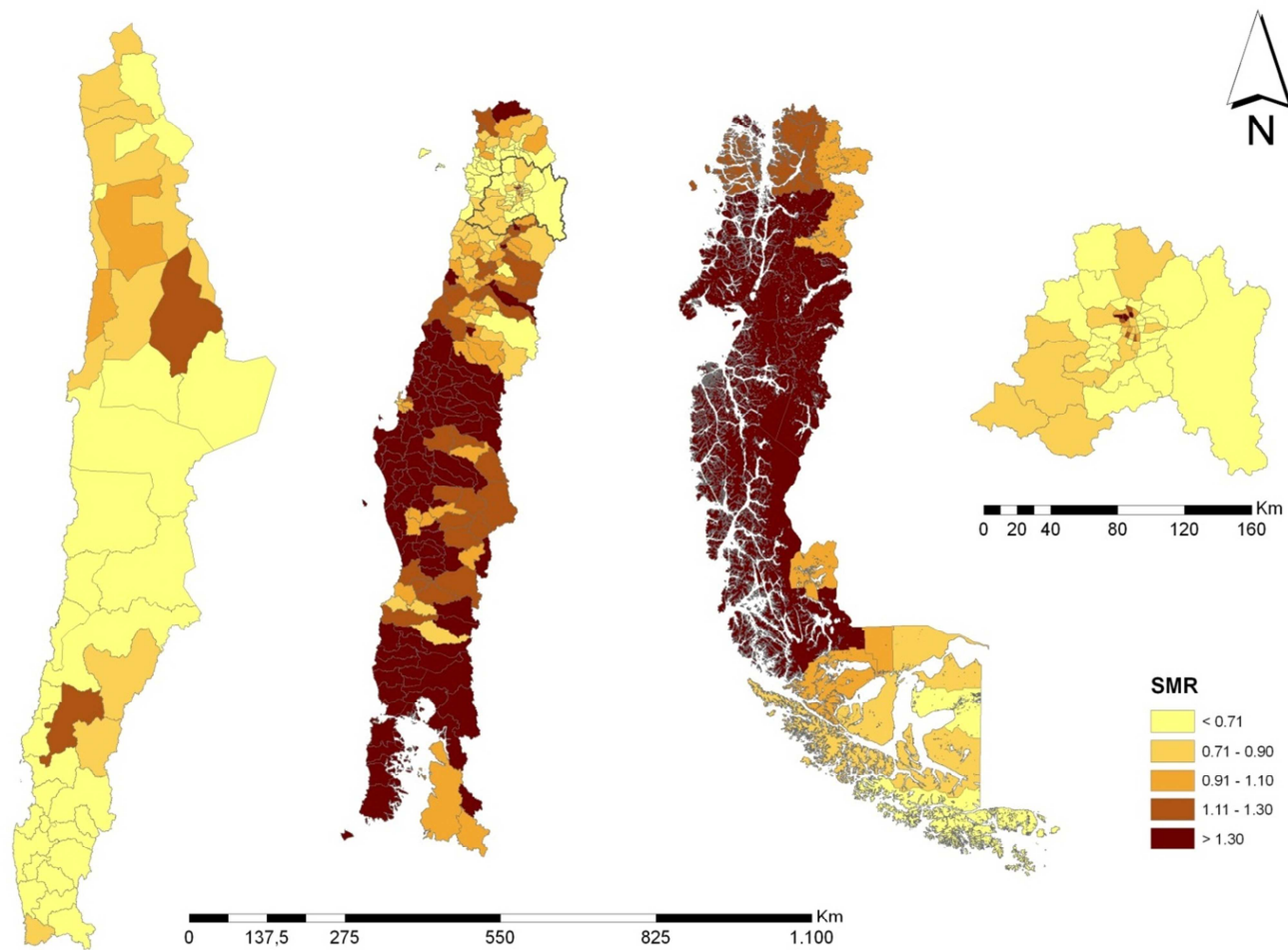


Figura 6. Probabilidad de que RME sea mayor a 1, para lesiones atribuibles al consumo de alcohol alcohol, Chile 2004-2009

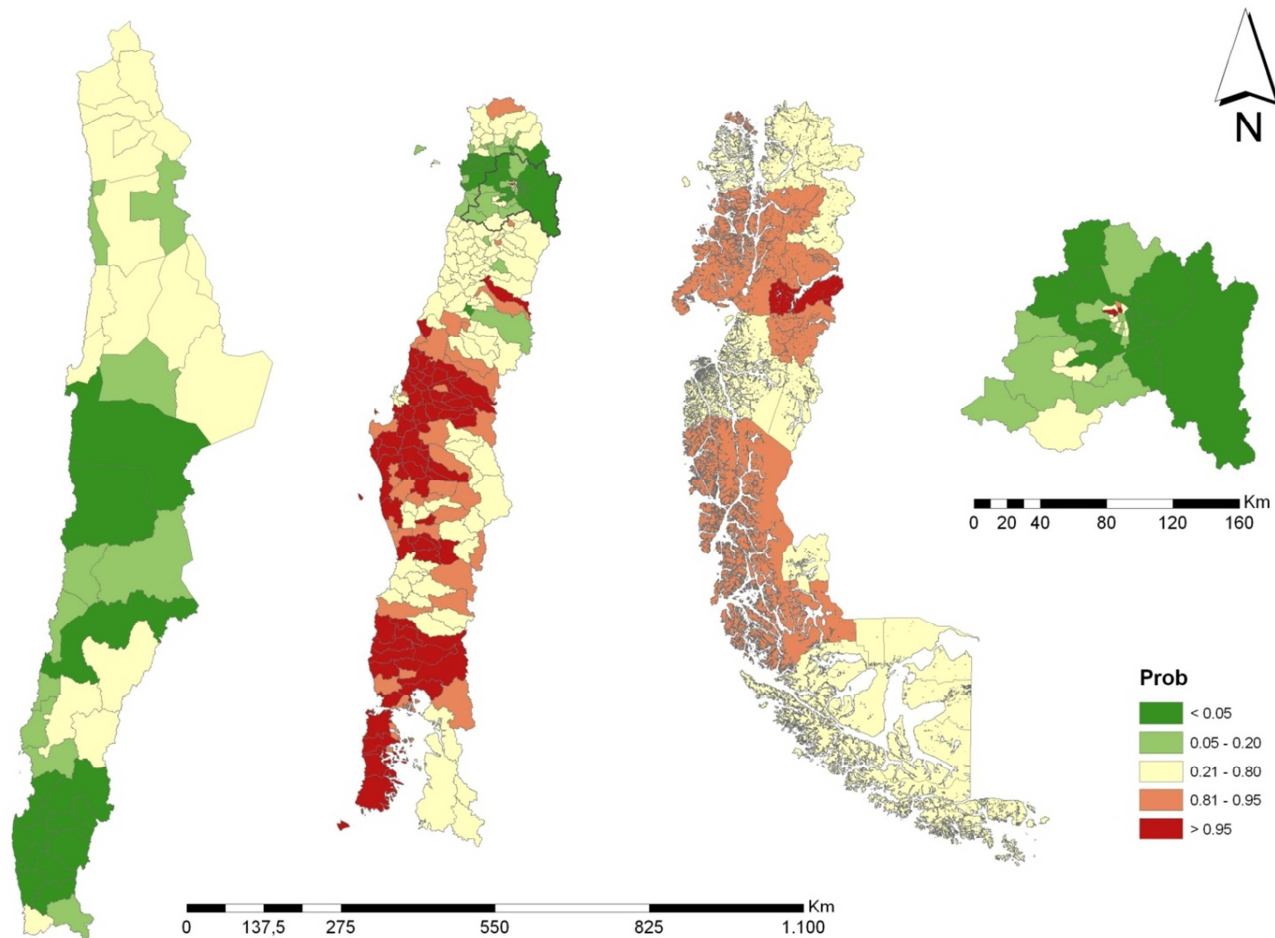


Figura 7. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para el grupo de otras causas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

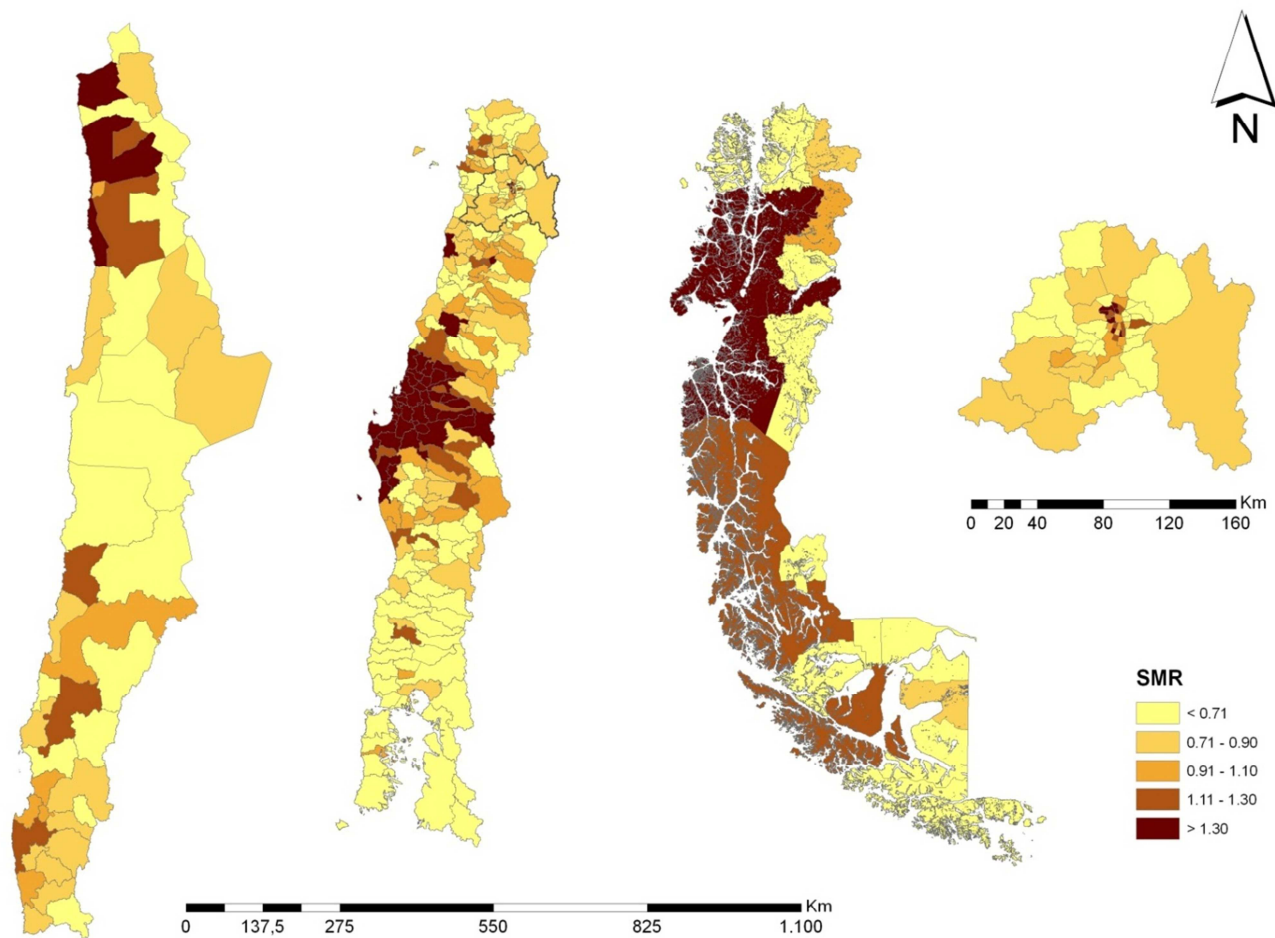


Figura 8. Razón de Mortalidad Estandarizada suavizada (RMEs) para el grupo de otras causas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

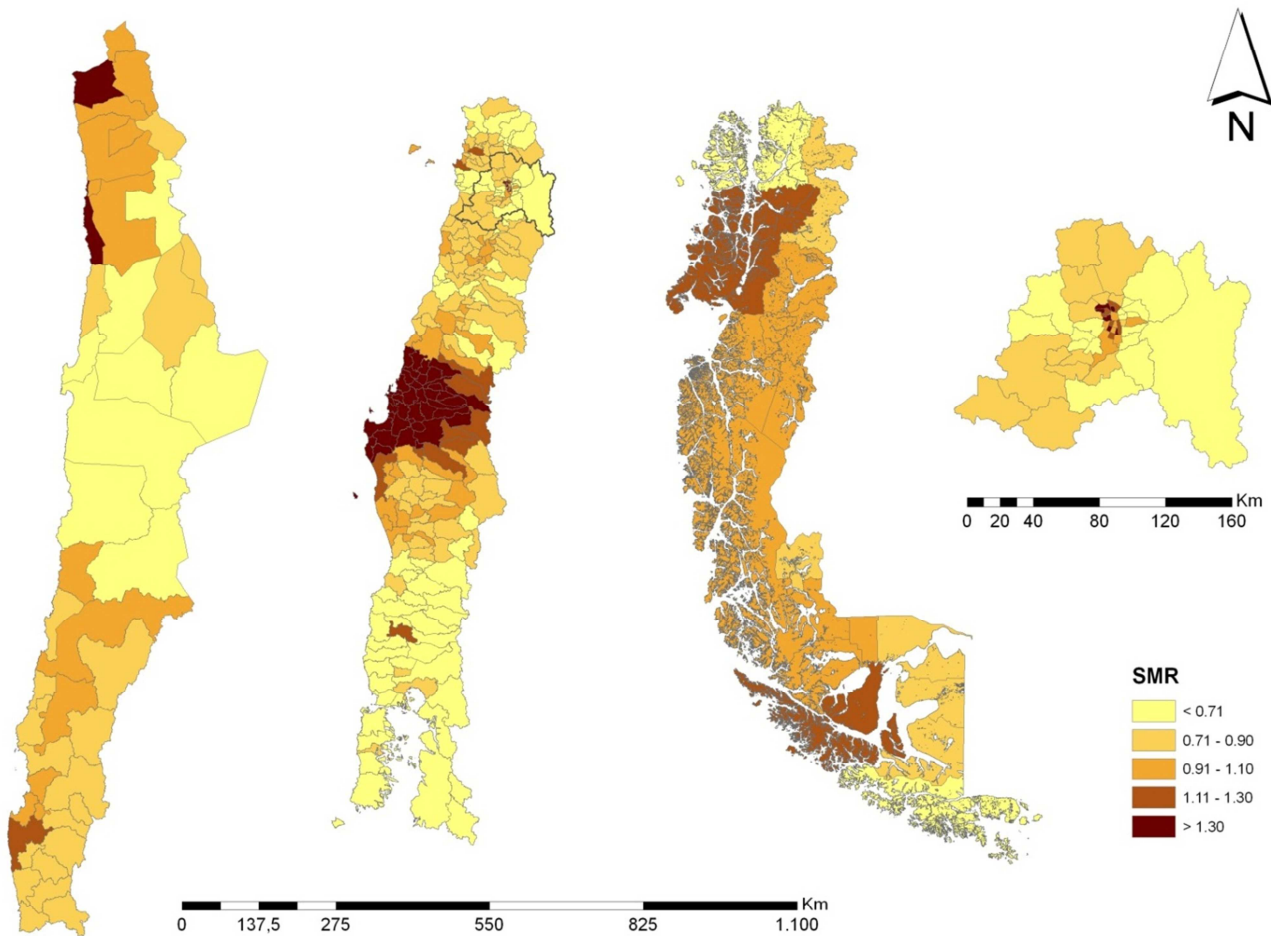


Figura 9. Probabilidad de que RME sea mayor a 1, para el grupo de otras causas atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

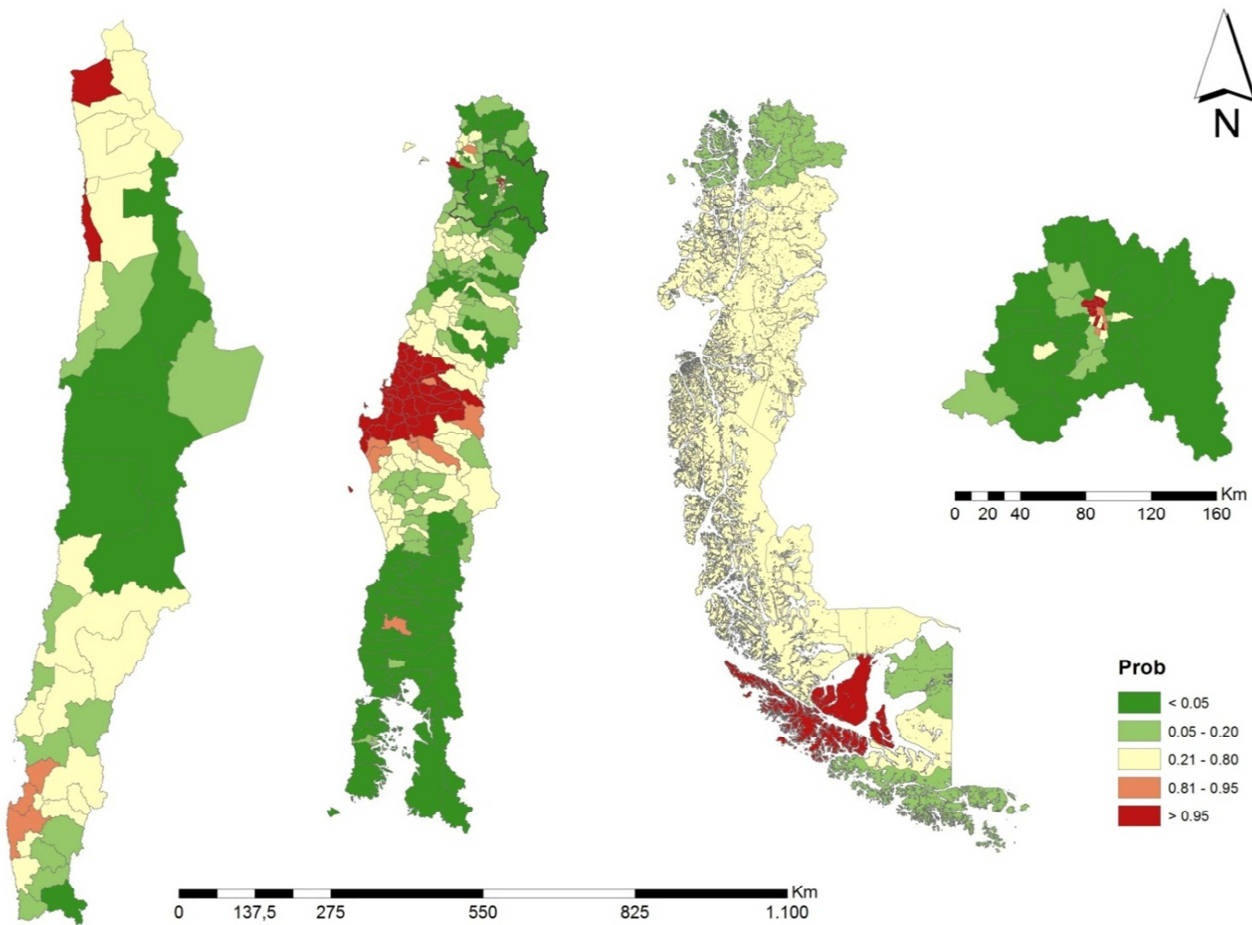


Figura 10. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para el total de muertes atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

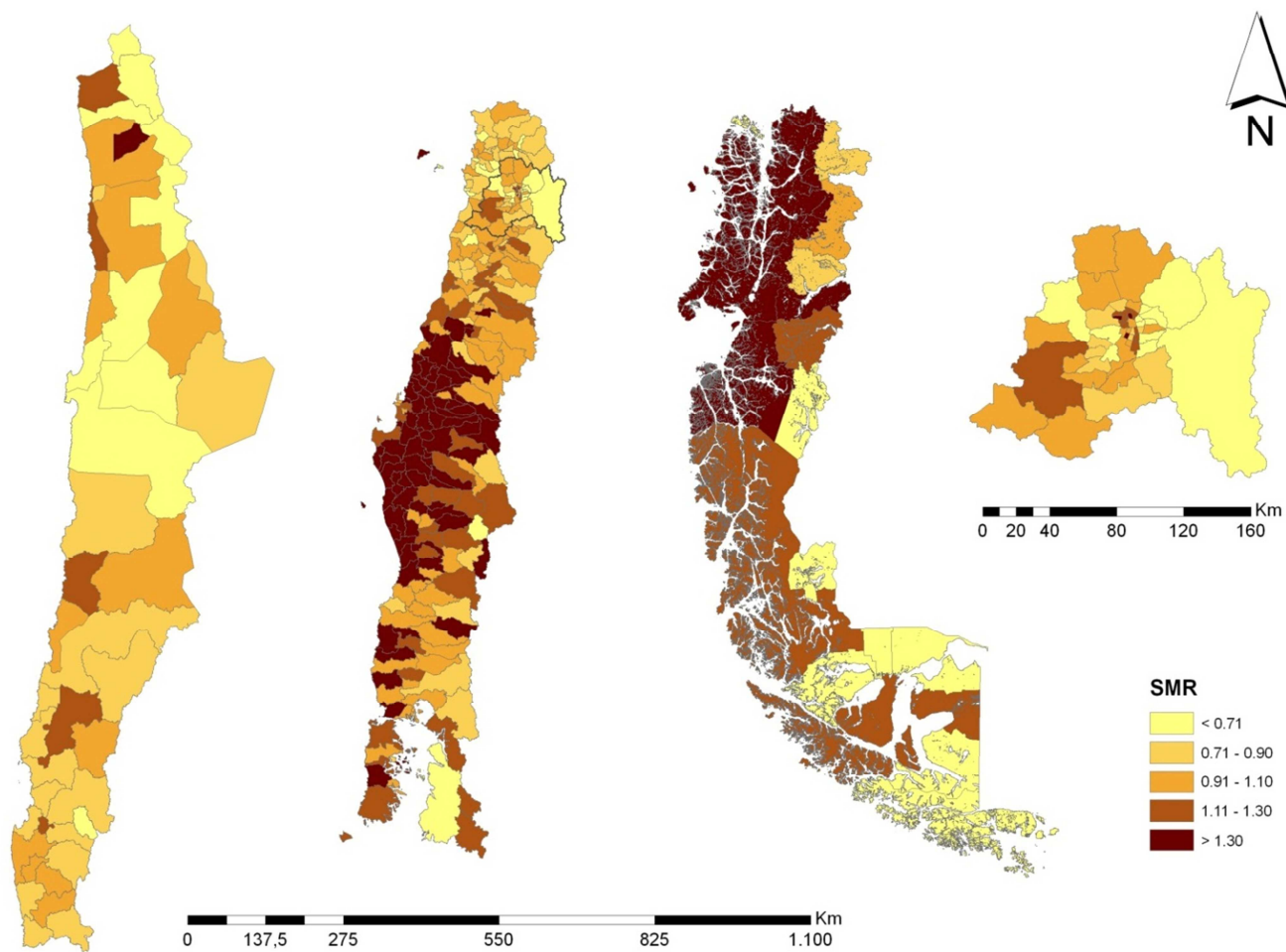


Figura 11. Razón de Mortalidad Estandarizada suavizada (RMEs) para el total de muertes atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

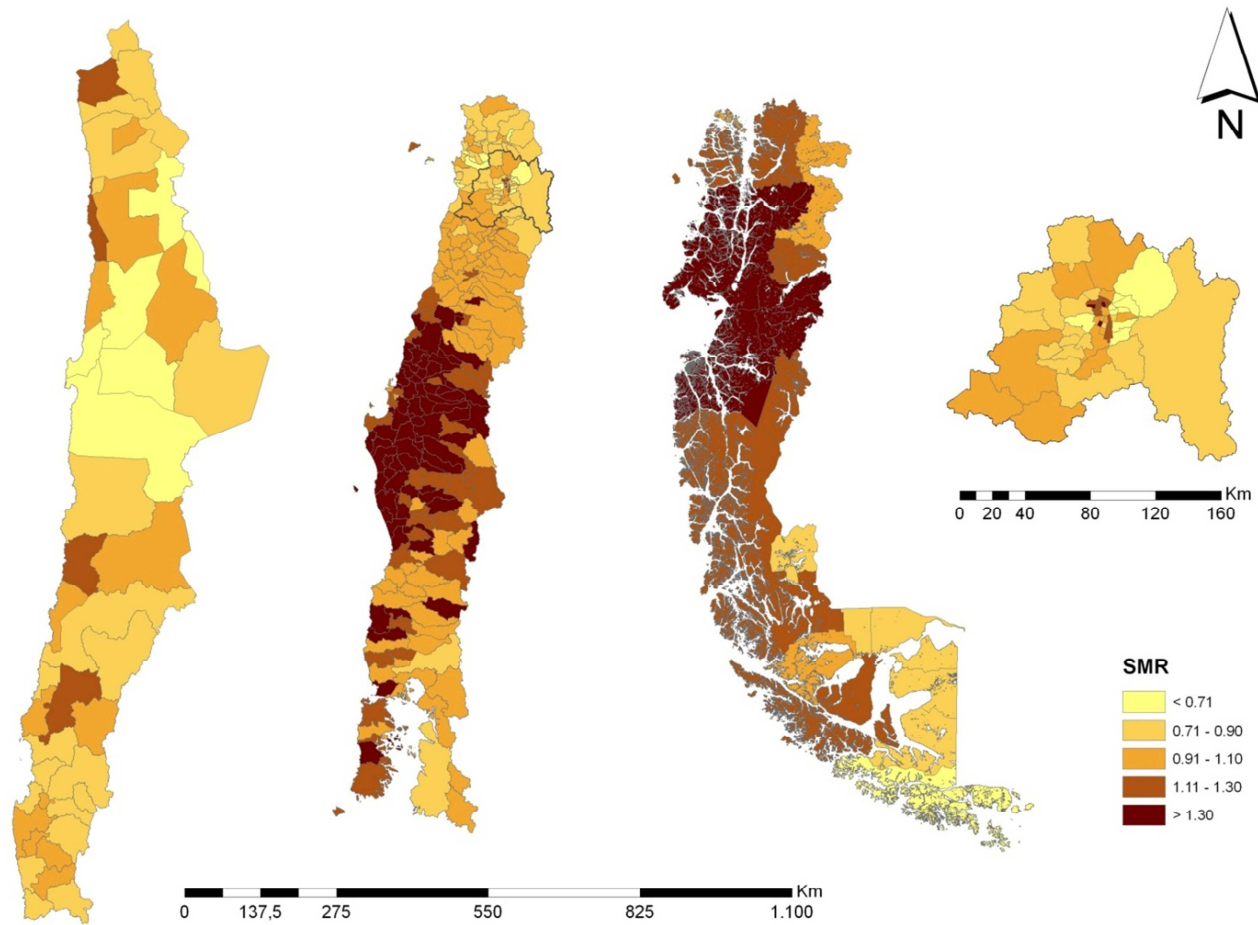


Figura 12. Probabilidad de que RME sea mayor a 1, para el total de muertes atribuibles al consumo de alcohol, Chile 2004-2009

