

Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara
"Serafín Ruiz de Zarate Ruiz"

VINO, POLIFENOLES Y PROTECCIÓN A LA SALUD

Alfredo Gutiérrez Maydata¹

RESUMEN

El consumo habitual y moderado de vino, especialmente de vino tinto, puede producir efectos beneficiosos adicionales sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular comparados a los que producirían la misma cantidad de alcohol pero en otras bebidas. El vino tinto es rico en polifenoles, particularmente en quercitinas y resveratrol, los que son buenos candidatos para explicar el supuesto efecto protector del vino. Estudios epidemiológicos que relacionan la ingestión de polifenoles y el riesgo de cáncer y cardiopatía coronaria en humanos se inclinan por lo conveniente de esta práctica. En el presente trabajo se presentan resultados recientes de estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos experimentales de animales y humanos que aunque apuntan a confirmar los efectos favorables a la salud derivados del consumo moderado del vino como parte de una dieta variada, ponen de manifiesto que se precisan de otras investigaciones para poder llegar a conclusiones definitivas.

DeCS: VINO; CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHOLICAS; ANTIOXIDANTES/uso terapéutico; ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/dietoterapia; ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/prevención & control; MICROBIOLOGIA DE ALIMENTOS.

La arteriosclerosis y la cardiopatía coronaria han sido ligadas a un exceso en el consumo de grasa dietética, particularmente de grasa saturada y colesterol;¹ sin embargo, en Francia e Italia (los 2 mayores productores de vino de Europa) se consume gran cantidad de alimentos grasos y se sufre menos de ataques fatales al corazón que en Norteamérica o en regiones de Europa del Norte donde no se bebe regularmente el vino;² a lo que se ha dado en llamar "La Paradoja Francesa" por la aparente com-

patibilidad de una dieta alta en grasa y factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (como el hábito de fumar y niveles elevados de colesterol sanguíneo) y baja incidencia de cardiopatía isquémica, y que han sido atribuida al consumo regular de vino tinto en aquellos países.³

La aparente paradoja fue revelada al público norteamericano por primera vez en el programa televisivo "Sesenta Minutos" (CBS televisión, 17 de noviembre de 1991) y motivó un rápido crecimiento de las ven-

¹ Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar.

tas de vino del 39 % en los Estados Unidos al año siguiente.⁴

El vino es la bebida que resulta de la fermentación alcohólica del zumo de uvas y por extensión la obtenida a partir de otros frutos o materiales vegetales. Su elaboración consta de 3 fases principales: obtención del mosto, su fermentación y por último su conservación y envejecimiento. La uva que ha de dar vino tinto sufre una fermentación previa, antes de ser procesada, lo que diferencia al proceso de fabricación del vino blanco donde se le procesa directamente. Modificando la fermentación se puede hacer variar la composición del vino, obteniéndose otros tipos además del tinto y blanco (vinos secos) como los vinos dulces o los vinos espumosos (Champaña).⁵

Se ha encontrado una relación en forma de “U” entre el consumo de alcohol y la cardiopatía isquémica. Mientras el equivalente de 2 tragos al día de cualquier tipo de bebida alcohólica se asocia con el decrecimiento de su incidencia, más de 2 tragos incrementa el riesgo.⁶

Aunque el efecto cardioprotector de la mayoría de las bebidas alcohólicas se deba probablemente a una elevación de las HDL y a la capacidad del alcohol para evitar la agregación plaquetaria e incrementar la fibrinólisis,⁴ el contenido de alcohol del vino tinto no puede ser la única explicación a tal protección, pues el vino tiene además compuestos polifenólicos y algunas propiedades de tales compuestos pueden tener una función importante. Por ello, aunque el alto consumo de alcohol esté casi siempre asociado con la hipertensión sistémica y deba evitarse,⁷ hoy se debate si moderadas cantidades de bebidas alcohólicas, especialmente de vino tinto debieran permitirse en personas a riesgo de complicaciones de la arteriosclerosis o en la prevención de algunos tipos de cáncer.

En este trabajo se actualizan y examinan críticamente los aspectos de algunos de los compuestos fenólicos del vino tinto según se ha revelado en estudios en sistemas *in vitro* e *in vivo* en animales y en humanos, efectos que pudieran estar relacionados con una protección efectiva a la salud, particularmente con la prevención de la arteriosclerosis.

POLIFENOLES DEL VINO TINTO

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos bencénicos sustituidos por funciones hidroxílicas,⁸ siendo los flavonoides el grupo mejor definido entre los polifenoles de la dieta humana.

Los polifenoles son importantes para la fisiología de las plantas pues contribuyen a la resistencia de microorganismos e insectos y ayudan a preservar su integridad por su continua exposición a estresantes ambientales, incluyendo radiaciones ultravioletas y relativamente altas temperaturas.²

Cantidades significativas de sustancias fenólicas activas están presentes en la dieta humana. El conocimiento de la biodisponibilidad y los niveles sanguíneos e hísticos de polifenoles es importante en la extrapolación de estudios en líneas celulares a modelos animales y humanos. Hoy se reconoce que una fracción de los polifenoles es capturada por las células de la mucosa del sistema alimentario proximal, y ellos o sus metabolitos son detectados en el plasma a concentraciones micromolares varias horas después de su administración por vía oral^{9,10} y pueden estar envueltos directamente en las defensas antioxidantes *in vivo*.

Una gran proporción de los polifenoles probablemente no son absorbidos a nivel de

la luz intestinal pero bien ellos o sus productos de degradación bacteriana se concentran a nivel del íleon o del intestino grueso donde pueden ejercer interacciones beneficiosas con las células de la mucosa del intestino distal,¹¹ pues aunque los polifenoles no tienen una función conocida en la nutrición (o sea no son nutrientes), muchos de ellos tienen propiedades antioxidantes, antimutagénicas, anticarcinogénicas y antiinflamatorias, beneficiosas en la prevención de enfermedades y en la protección del genoma,¹² particularmente para las células epiteliales intestinales,¹¹ unos de los tejidos más proliferativos del cuerpo humano.

La concentración de compuestos polifenólicos del vino varía entre 1,80 y 1,06 g/L, con un promedio de 2,57 g para el vino tinto y entre 0,16 y 0,30 g/L para el blanco.¹³ Como el contenido total de fenoles de alimentos y bebidas se correlaciona muy fuertemente con su actividad antioxidantes,¹⁴ por su composición en polifenoles y en términos del poder antioxidante, un vaso de vino tinto (150 mL) equivale a 12 de vino blanco, o a 2 tazas de té, 4 manzanas, 5 porciones de cebolla, 3 ½ vasos de cerveza, a 7 de jugo de naranjas o 20 de manzanas.¹⁵

Sin embargo, la concentración y variedad de los compuestos fenólicos en el vino depende de numerosos factores: clima y terreno, una cosecha temprana o tardía, los diferentes procedimientos del procesado de la uva y del tiempo de fermentación del mosto.¹³

Los compuestos fenólicos del vino incluyen, entre otros, a los ácidos fenólicos (cumarínico, cinámico, cafeico, gentísico, ferúlico y vanílico) y flavonoides (catequinas, quercitina y resveratrol), los que son sintetizados por una vía metabólica común a partir de la fenilalanina.¹⁶ Todos provienen de las uvas moradas, particularmente de su piel, que los producen como una forma de

protección contra las relativamente altas temperaturas a que están expuestas.⁴

El resultado del fraccionamiento de los distintos componentes fenólicos de un vino tinto tipo Cabernet Sauvignon y su posterior análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) encontró 3 fracciones: la de polifenoles neutros (catequinas, epicatequinas, procianidinas, rutina y quercitina), la de polifenoles ácidos (ácido gálico, cafeico y cumárico), y en la fracción acuosa residual las antocianinas.¹³

La fracción de polifenoles hidrosolubles de otro representó el 71 % de sus compuestos fenólicos y fue la más importante en cuanto a su capacidad antioxidantes, ya que representó el 65 % de ella, sin embargo, la fracción de polifenoles neutros fue la de mayor actividad antioxidante por unidad de concentración de polifenoles, pues a pesar de constituir solo el 7,9 % de los fenoles del vino, representó el 11 % de ella.¹⁷

ARTERIOSCLEROSIS, CÁNCER Y POLIFENOLES DEL VINO

Muchos de los componentes del vino han mostrado fuerte actividad antioxidante *in vitro*.²

La oxidación de las LDL mediada por macrófagos es un marcador de la arteriosclerosis temprana y depende del estado oxidativo de las LDL y del de los macrófagos.¹⁸

Parte de la actividad biológica de los polifenoles se debe a su capacidad de formar parte del sistema antioxidante celular. La relación inversa entre el consumo de polifenoles de la dieta y enfermedades cardiovasculares puede ser debida a la capacidad de estos compuestos de atenuar la oxidación de las LDL, la formación de las células espumosas y con ello de la arteriosclerosis.¹⁹

Los polifenoles pueden reducir la peroxidación de los lípidos de las LDL barriendo radicales libres, o provocando quelación de metales de transición, de efectos prooxidantes reconocidos (Cu⁺, Fe⁺⁺), o economizando a la vitamina E y caretenoides que son los antioxidantes asociados con estas lipoproteínas.²⁰

Algunos estudios han abordado la posibilidad de que los polifenoles del vino tinto puedan ser incorporados en las LDL y le confiera protección contra el daño oxidativo en la fase posprandial inmediata.²¹ Ensayos *in vivo* sobre el consumo de productos abundantes en polifenoles como el vino tinto encontraron un enriquecimiento posprandial de las LDL con flavonoides polifenólicos y la reducción de forma marcada de su tendencia a la oxidación; además se produjo una disminución de la susceptibilidad de estas lipoproteínas a la agregación, otra modificación que las hace aterogénicas²² y aún en una comida con carnes rojas (que favorecería la peroxidación de los componentes de las LDL por el carácter prooxidante del hierro), si se acompaña de vino, provoca una reducción en la oxidación de las LDL aún mayor que en condiciones de ayuno.²³

Por su lado, los macrófagos enriquecidos con compuestos polifenólicos a partir de ensayos *in vitro* o *in vivo* también reducen su estado oxidativo y como consecuencia la oxidación de las LDL mediada por estas células.²²

Sin embargo, otros estudios similares que han utilizado vino o productos fenólicos derivados han presentado resultados negativos y no han logrado elevar la capacidad antioxidante del plasma o la resistencia a la oxidación químicamente inducida de las LDL.²

La agregación plaquetaria contribuye tanto al desarrollo de la arteriosclerosis como a la formación aguda de trombos, seguida de embolización y reducción cíclica

del flujo sanguíneo en arterias coronarias dañadas. Investigadores de la Universidad de Wisconsin encontraron una reducción en la agregación plaquetaria del 49 % en una experiencia *ex vivo* en arterias coronarias caninas después de la administración intragástrica de jugo de uvas, no así con el jugo de naranja o toronjas.²⁴ También el jugo de uvas moradas aumentó la capacidad antioxidante del suero y la protección a las LDL de la oxidación,²⁵ por lo que el jugo de uvas, aún con la mitad de la cantidad de flavonoides que el vino, puede ser útil como alternativa a este, con la ventaja de no contener alcohol.²⁴

Se ha señalado que el efecto beneficioso del vino tinto sobre el infarto del miocardio pudiera ser debido en parte a sus propiedades vasodilatadoras,²⁶ sin embargo, el vino tinto a concentraciones similares a las que se alcanzan por un consumo moderado no producen relajación de las arterias coronarias del conejo, y aunque la quercetina, uno de sus flavonoides, provoca una marcada relajación endotelio-independiente, lo hace a concentraciones a las que no se llega con un consumo moderado del vino.²⁷

El efecto vasodilatador dependiente del endotelio (dependiente de óxido nítrico) parece ser específico para vinos producidos "en barrique", posiblemente debido a su alto contenido en sustancias polifenólicas, lo que nos ejemplifica por qué no se puede tener una visión única de los efectos de cualquier tipo de vino tinto.²⁴ Algunos de los compuestos polifenólicos del vino reducen el crecimiento tumoral y la carcinogénesis en diferentes modelos experimentales.^{16,28} Mecanismos para estos efectos incluyen la inhibición de la fosfolipasa A₂, ciclooxigenasa, fosfodiesterasa y varias proteínas quinasa vinculadas a la señalización celular,¹⁶ además el vino tinto es una de las fuentes importantes de flavonoides

dietéticos, los que son probablemente responsables de sus propiedades antimutagénicas asociadas con estos alimentos.²⁹ Estos compuestos o sus metabolitos son excretados por la orina,^{29,30} donde protegen a las células de la vejiga de carcinógenos, particularmente en sujetos fumadores, efecto protector que es posible en otras localizaciones.³¹

RESVERATROL Y QUERCETINA, LOS FLAVONOIDES DEL VINO TINTO MÁS ESTUDIADOS

Se ha planteado que la única propiedad cardioprotectora del vino tinto radica en la acción de sus flavonoides, mínimos en el vino blanco, no así en la Champaña. Los mejores flavonoides investigados son el resveratrol y la quercetina, con propiedades antioxidantes más potentes que el alfa tocoferol.³²

El resveratrol es una fitoaloxina con varias propiedades biológicas y farmacológicas y del que depende el color característico del vino.³³

In vitro el resveratrol ha mostrado ser un fuerte antioxidante,^{6,34} un fitoestrógeno,³⁵ un inhibidor de la tumorigénesis,³⁶ un vasorelajador,³⁷ un inhibidor de la agregación plaquetaria,³⁸ un inhibidor de la ciclooxigenasa 2³⁹ y de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.⁴⁰

In vivo también se ha comprobado el efecto antioxidante del resveratrol con LDL de mujeres posmenopáusicas,⁴¹ el efecto antiinflamatorio y antiaterogénico al inhibir la expresión de moléculas de adhesión al endotelio en un modelo experimental murino,⁴² que tiene un efecto citostático sobre células tumorales colónicas a través de una supuesta inhibición de la

ciclooxigenasa 2⁴³ y un efecto como antiagregante plaquetario en conejos hipercolesterolémicos y voluntarios humanos sanos.³⁸

Algunos estudios epidemiológicos han puntualizado la función crucial del flavonoide quercetina en la prevención de enfermedades cardiovasculares dada su capacidad antioxidante mostrada en experimentos *in vitro*.⁴⁴ Quercetina es el flavonoide más estudiado y además de otros compuestos de este tipo, modula la biosíntesis de eicosanoides provocando con ello efectos antiinflamatorios, protege además a las LDL de la oxidación, evita la agregación plaquetaria y promueve la relajación del músculo liso vascular.⁴⁵

También *in vitro* se ha mostrado que la quercetina tiene propiedades antiproliferativas y antimutagénicas,³³ sin embargo, los datos *in vivo* sobre su absorción, biodisponibilidad y metabolismo después de su administración en humano son escasos y contradictorios para esclarecer si puede ser útil como agente protector o curativo después de su ingestión.⁴⁶ Sólo por poner un ejemplo, la absorción después de la administración por vía oral ha sido reportada entre 0 y más del 50 %, ⁴⁵ inconsistencias que podrían ser parcialmente atribuidas a la carencia de una metodología analítica lo suficientemente sensible y específica, por lo que los datos disponibles son aún insuficientes para aclarar si la quercetina tiene algún efecto protector como parte de los componentes del vino tinto y otros productos vegetales.

OTROS ASPECTOS

Resultados inconsistentes en estudios con voluntarios humanos entre ellos el he-

cho de que no se ha llegado a una conclusión sobre la biodisponibilidad y absorción de los polifenoles del vino,⁴ o de que en algunos ensayos clínicos se ha requerido de la administración intravenosa de polifenoles a altas concentraciones que probablemente no se alcancen con la dieta ni con los suplementos dietéticos hoy disponibles,¹¹ han abierto la interrogante de si la reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observada en bebedores moderados pueda deberse a fitoquímicos del vino, al propio etanol o a la dieta de los consumidores del vino.⁴⁶ Además algunos ensayos no han encontrado diferencias entre distintas bebidas alcohólicas consumidas (vino, cerveza, licores) en relación con su efecto protector del sistema cardiovascular.⁴⁷

Si se une a lo anterior que el consumo habitual de alcohol en grandes cantidades carece de efectos beneficiosos para la salud y realmente origina serias enfermedades tanto gastrointestinales como neurológicas, incluyendo algunos tipos de cáncer, y eleva la mortalidad entre bebedores habituales por otras causas, como acci-

dentos automovilísticos.⁴⁸ Se completa gran parte de los elementos que han utilizado los detractores del uso del vino como fuente alternativa de fitoquímicos.

CONCLUSIONES

Aunque hay considerables evidencias que indican que el consumo regular de vino tinto a dosis moderadas pudiera tener efectos protectores contra cardiopatía isquémica y enfermedades cardiovasculares o algunos tipos de cáncer, hasta el presente no se ha logrado esclarecer si la actividad biológica de los polifenoles encontrados en el vino tinto es relevante en el humano, y como el alcohol lleva consigo algunos riesgos potenciales, las recomendaciones médicas del consumo de vino tinto deben ser hechas muy cuidadosamente hasta tanto se completen las investigaciones necesarias, particularmente se necesitan de aquellas que utilicen biomarcadores para poder evaluar así el significado de los compuestos polifenólicos en la nutrición humana y en la prevención de la arteriosclerosis y el cáncer.

SUMMARY

The habitual and moderate consumption of red wine may produce additional beneficial effects on cardiovascular morbidity and mortality compared with those effects that the same amount of alcohol contained in other beverages would cause. The red wine is rich in polyphenols, particularly in quercetins and resveratrol, which are good candidates to explain the supposed protective effect of wine. Epidemiological studies relating the ingestion of polyphenols to the risk for cancer and coronary heart disease consider this is a convenient practice. Even though the recent results of *in vitro* and *in vivo* studies conducted in experimental animal and human models tend to confirm the favorable effects for health derived from the moderate consumption of wine as part of a balanced diet, the need of other researches to reach definitive conclusions is stressed.

Subject headings: WINE; ALCOHOL DRINKING; ANTIOXIDANTS/therapeutic use; CARDIOVASCULAR DISEASES/diet therapy; CARDIOVASCULAR DISEASES/prevention & control; FOOD MICROBIOLOGY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Research Council Committee on Diet and Health. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy of Sciences Press; 1989:130-2.
2. Brovillard R, George F, Foungerouse A. Polyphenols produced during red wine ageing. *Biofactors* 1997;6(4):403-10.
3. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hooft DE, Boelens PG. Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):418-25.
4. Visioli F, Bursani L, Galli C. Diet and prevention of coronary heart disease. The potential role of phytochemicals. *Cardiovas Res Rev* 2000;47(19):419-24.
5. Galiana Margot T. Pequeño Larouse de ciencia y técnica. La Habana: Ed Científico-Técnica; 1988:1046-7.
6. Constant J. Alcohol. Ischemic heart disease, and the French paradox. *Coron Artery Dis* 1997;8(10):645-9.
7. Luz PL de la, Coimbra SR. Alcohol and atherosclerosis. *An Acad Bras Cienc* 2001;73(1):51-5.
8. Hernández AM, Prieto González EA. Plantas que contienen polifenoles. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18(1):12-4.
9. Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in human. *J Nutr* 1998;128(6):1003-7.
10. Manach C, Morad C, Crespy V, Demigne C. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidants properties. *FEBS Lett* 1998;426(3):331-6.
11. Gee JM, Johnson IT. Polyphenolic compounds: Interactions with the gut and implications for the man he alth. *Current Medi Chem* 2001;8:1245-55.
12. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475(1-2):89-111.
13. Díaz MS, Pérez O. En la búsqueda de los compuestos polifenólicos responsables de la capacidad antioxidante del vino. *Proyecto vino, ciencia y salud* 2001;5(2):1-3.
14. Burns J, Gardner PT, O Neil J Craeford S. Relationship among antioxidant activity, vasodilation capacity, and phenolic content of red wines. *J Agric Food Chem* 2000;48(2):220-30.
15. Papanga G, Miller N, Rice-Evans CA. The polyphenolic content of fruit and vegetables and their antioxidant activities. What does a serving constitute? *Free Radic Res* 1999;30(2):153-2.
16. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal* 1997; 11(5):287-313.
17. Russo P, Tedesco J, Russo M, Russo GL. Effects of de-alcoholated red wine and its phenolic fractions on platelet aggregation. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 2001;11(1):25-9.
18. Schoen FJ, Cotran RS. Vasos Sanguíneos. En: Cotran RS, Kuma U. Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000:519-69.
19. Cerrero P, Ortega H, Martínez-Batos J, Gómez-Coronado D, Lasunción MAL. Flavonoid-induced ability of minimally modified LDL to support lymphocyte proliferation. *Biochem Pharmacol* 1998;55(7):1125-9.
20. Furhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(1):41-8.
21. Hayek T, Fuluman B, Vaya J, Rosembert M. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2744-52.
22. Aviram M, Fuhrman B. Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis. *Atherosclerosis* 1998;(137 Suppl:) S45-50.
23. Natella F, Ghiselli A, Guidi A, Ursini F, Scaccini C. Red wine mitigates the postprandial increase of LDL susceptibility to oxidation. *Free Radic Biol Med* 2001; 30(9):1036-44.
24. Osman HE, Moalej N, Shanmuganayan D, Folt JD. Grape juice but no orange grapefruit juice inhibits platelet activity in dogs and monkeys. *J Nutr* 1998;128(12):2307-12.
25. Day AP, Kemp HJ, Bolton C, Harlog M. Effect of concentrated red grape juice consumption on serum antioxidant capacity and LDL oxidation. *Ann Nur Metab* 1997;41(6):353-7.
26. Flesch M, Schwarz A, Bohm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 1998;275(4 Pt2):H183-90.
27. Rending SV, Symons AD, Longhurst JC, Amsterdam EA. Effect of red wine, alcohol, and quercetin on coronary resistance and conductance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(2):219-27.
28. Lugasi A, Blazovics A, Cworschk E, Feherer J. Cardioprotective effect of red wine as reflected in the literature. *Orv Hetil* 1997;138(11):673-8.
29. Malaveille C, Hauteville A, Pignalelli B. Antimutagenic dietary phenolics as antigenotoxic substances in urothelium of smokers. *Mutat Res* 1998;402(1-2):219-24.
30. Gross M, Pfeiffer M, Martini M, Campbell D. The quantitation of metabolites of quercetin flavonols in human urine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(9):711-20.

31. Malaveille C, Hauteville A, Pignatelli B, Talaska G. Dietary phenolics as anti-mutagens and inhibitors of tobacco-related DNA adduction in the urothelium of smokers. *Carcinogenesis* 1996;17(10):2193-200.
32. Constant J. Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox. *Clin Cardiol* 1997;20(5):4020-4.
33. Palmieri L, Manreli M, Roca G. Effect of resveratrol and some other natural compounds on tyrosine kinase activity and on cytolysis. *Drug Exp Clin Res* 1999;25(2-3):79-85.
34. Gao X, Xu YX, Janakiraman N, Chapman RA, Gautman SC. Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation development of cell-mediated cytotoxicity and cytokine production. *Biochem Pharmacol* 2001;62(9):1299-308.
35. Gehm BD; Mc Andrews JM, Chien PY. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14113-43.
36. Bhat KP, Lantuit D, Chistov K, Mehta RG. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res* 2001;61(20):7456-63.
37. Orallo F, Álvarez E, Camina M, Leiro JM. The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol* 2002;61(20):294-302.
38. Wang Z, Huan Y, Zou J, Cao K, Xu Y. Effect of red wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation *in vivo* and *in vitro*. *J Mol Med* 2002; 9(1). 77-9.
39. Hertong MG, Kromhout D, Aravanis C. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven country studies. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
40. Princen HM, van Duijnvoorde W. No effect of consumption of green and black tea in the lipid LDL oxidation in smokers. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1998;833-41.
41. Bhauman BR, Cecutti A, Gerulath A, Wooler AC. Comparison of the antioxidant effects of equine estrogens, red wine components, vitamin E and probucol on low-density lipoprotein oxidation of postmenopausal women. *Menopause* 2001;8(6):395-7.
42. Bertelli AA, Baccalini R. Resveratrol inhibits TNF alpha-induced endothelial cell activation. *Therapic* 2001; 56(3):613-6.
43. Wargovich MT. Colon cancer chemoprevention with ginseng and other botanicals. *J Korean Med Sci* 2001;(16 suppl): S81-6.
44. Graefe EU, Desendorf H, Veit M. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37(5):219-33.
45. Formica JV, Regelson A. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995;33(12):1061-80.
46. De Vries JH, Hollman PC. Red wine is a poor source of bioavailable flavonols in men. *J Nutr* 2001;131(3):745-8.
47. Samanek M. Does moderate alcohol drinking decrease the incidence and mortality rate in ischaemic heart disease? *Cas Lek Cesk* 2000;139(24):747-52.
48. Fritzman GD, Klatsky A. Is alcohol good for your health? *N Eng J Med* 1993;329:1882-3.

Recibido:

Dr. *Alfredo Gutiérrez Maydata*. Calle 8va. Entre 3ra. y 9na. Edificio 5 Apartamento 7, Reparto Escambray, Santa Clara. Email:bioquim@capiro.vcl.sld.cu