



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA

SESIÓN PÚBLICA Y SOLEMNE
DE LA INAUGURACIÓN DEL CURSO 2010



DISCURSO DOCTRINAL SOBRE

Salud y placer a través
de una copa de vino

POR EL

EXCMO. SR. DR. D. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ,
ACADÉMICO DE NÚMERO



MURCIA, 28 DE ENERO DE 2010

Edita:



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Murcia

Imprime:

Tipografía San Francisco, S.A.

Depósito Legal:

MU-2.614-2009

I.S.B.N.: 978-84-920238-4-4

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Resumen histórico	9
1.2. La vid y sus variedades	12
1.3. Influencia del clima y del suelo.....	15
1.4. La vendimia	18
1.5. ¿Qué es la enología?.....	20
2. EL PROCESO DE FERMENTACIÓN ALCOHÓLICA.....	24
2.1. Las levaduras	25
2.2. Factores que influyen en la fermentación alcohólica	30
2.2.1. <i>Tempertura</i>	30
2.2.2. <i>Importancia de una buena aireación</i>	31
2.2.3. <i>El remontado</i>	31
2.2.4. <i>Necesidades nutritivas</i>	33
2.2.5. <i>Influencia de la acidez</i>	34
3. LA FERMENTACIÓN MALOLÁCTICA.....	34
3.1. Mejora gustativa	35
3.2. Influencia del pH	36
3.3. Influencia de la temperatura	36

4. ANÁLISIS QUÍMICO BÁSICO DEL VINO	36
4.1. Análisis del alcohol.....	36
4.2. Análisis del agua	36
4.3. Análisis de la acidez	37
4.4. Análisis del extracto seco	39
4.5. Análisis del color	41
5. EVOLUCIÓN DEL VINO EN LA BARRICA Y EN BOTELLA	42
5.1 Evolución del vino en barrica.....	42
5.2. Esterificaciones del vino en botella.....	46
5.3. Los sulfitos en el vino embotellado.....	46
5.4. Compuestos responsables del color.....	48
5.5. Enfermedades del vino	49
6. PRINCIPALES COMPONENTES DEL VINO	52
6.1. Agua	54
6.2. Alcohol etílico –etanol–.....	54
6.3. Azúcares: osas y polioles.....	54
6.4. Glicerina y glicerol	54
6.5. Compuestos fenólicos	54
6.6. Compuestos nitrogenados	56
6.7. Elementos minerales	57
6.8. Sustancias volátiles	57
6.9. Vitaminas	57
6.10. Ácidos orgánicos	57
6.11. Pectinas y mucílagos.....	58
6.12. Procedencia de estos compuestos	58
6.13. Compuestos aromáticos del vino.....	59
7. CALIDAD DEL VINO	62
7.1. Identificadores de buena calidad	62
7.2. Identificadores de mala calidad	63

8. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS COMPONENTES DEL VINO	64
8.1. Evidencias epidemiológicas de los beneficios del vino	68
8.2. Principales componentes del vino responsables de sus efectos saludables	73
8.2.1. Principales efectos del alcohol	73
8.2.2. Efectos de los componentes polifenólicos del vino	77
8.2.3. Estudios clínicos diversos	79
8.3. Componentes polifenólicos antioxidantes del vino	83
8.4. Metabolismo de los polifenoles	87
8.4.1. Ácidos fenólicos (Ácido Gálico)	89
8.4.2. Ácidos Cinámicos (Ácidos Caféico, Ferúlico, p-Cumárico)...	90
8.4.3. Flavanoles (Catequina y Epicatequina)	90
8.4.4. Flavonoles (Mircetina y Quercetina)	91
8.4.5. Antocianinas (Cianidina y Malvidina)	92
8.4.6. Resveratrol	93
8.4.6.1. Efectos antienvjecimiento del resveratrol	96
8.4.6.2. Efectos cardioprotectores del resveratrol	98
8.4.6.3. Efectos fitoestrogénicos del resveratrol	100
8.4.6.4. Efectos del resveratrol sobre los procesos de isque- mia/reperfusión	101
8.4.6.5. Efectos antiinflamatorios, antiasmáticos y antiin- fecciosos del resveratrol	102
8.4.6.6. Resveratrol y cáncer	103
9. EFECTOS NOCIVOS DEL CONSUMO DESMESURADO DE VINO/ ALCOHOL	107
9.1. Nuestras aportaciones a los estudios sobre el alcoholismo	108
10. CONSIDERACIONES FINALES	110
11. BIBLIOGRAFÍA	113

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,
Excmos. Sres. Presidentes de las Academias Hermanas de nuestra Comunidad,
Excmas. e Ilmas. Personalidades,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Amigos y compañeros,
Sras. y Sres:

1. INTRODUCCIÓN

El 13 de diciembre de 1990 fue para mí, un día señalado, ya que tomé posesión como Académico de Número de esta Docta Institución, y el discurso con el que me presenté ante Vds, llevaba por título: “Las drogas, evolución histórica y problemática actual”.

Cuando me planteé el tema sobre el que quería hacer esta noche mi disertación, desde el primer momento supe que deseaba seguir en la misma línea que marcó mi presentación, pero como quiera que han pasado ya 20 años desde esa fecha y a pesar de que no necesito levantar la cabeza para sentir que faltan algunas personas de las que por supuesto no me olvido y

gracias a Dios, hay otras nuevas que están aportando frescura a este acto, durante estos cuatro lustros de inexorable paso del tiempo y, amparado en la madurez y experiencias acumuladas, hoy, voy a intentar hacer un regate a la vida, con la finalidad de dejar entrever que dentro de las dualidades capaces de ser definidas como extremismos y que se presentan en todos los componentes y situaciones cotidianas y que han sido descritas a lo largo de los tiempos: bien-mal, positivo-negativo, izquierda-derecha, placer-dolor, ying-yang, etc... no existe nada a lo que de forma contundente y definitiva le podamos poner un calificativo de divino o demoníaco, y es por ello, que esta noche, pretendo mostrar a todos los presentes las bondades (por supuesto sin olvidar los aspectos negativos siempre ligados a su abuso), de una bebida que desde tiempo inmemorial, ha sido elaborada por el ser humano y sobre la que abundantemente, se ha disertado, escrito y tomado en consideración, estando presente en casi todos los acontecimientos más importantes que han ocurrido a lo largo de la historia de la humanidad y por supuesto, continuará en primer plano. Me estoy refiriendo como todos los presentes intuyen, al vino.

El vino templamos los espíritus y adormece las preocupaciones, revive nuestras alegrías y proporciona aceite a la efímera llama que es la vida. Si bebemos con moderación, el vino destila hacia nuestros pulmones como el rocío de la mañana, no viola nuestra razón, sino que nos lleva a una dulce alegría. –Sócrates–.

El buen vino es jovial criatura, si de él se hace un buen uso. –W. Shakespeare–.

El vino es una de las cosas más civilizadas del mundo y una de las cosas materiales que ha alcanzado mayor perfección, al tiempo que ofrece un disfrute y una apreciación posiblemente más amplios que cualquier otra cosa puramente sensorial que puede ser comprada con dinero. –E. Hemingway–.

Puro, pero no como el agua; suave, pero no como el aire; un espíritu sin cuerpo, una luz, pero no el resplandor del fuego; todas las cosas del mundo existen gracias al vino; pero lo ocultan sabiamente ante el profano insensato. –Al-Farid–.

Dios sólo hizo el agua, pero el hombre hizo el vino. –V. Hugo–.

El vino es la más sana e higiénica de las bebidas. –L. Pasteur–.

1.1. Resumen histórico

La viña, conjuntamente con el olivo, el trigo y la higuera, fueron los cultivos ancestrales de la antigua civilización mediterránea y simbolizan los logros del hombre sedentario que era capaz de obtener la materia prima, para a continuación, transformarla y elaborarla con su ingenio y su trabajo y además, son los componentes fundamentales de la tradicional Dieta Mediterránea sobre la que tanto se ha debatido en forma positiva. (Farah, 2008).

En el quinto milenio a.C. ya se practicaba una viticultura rudimentaria en el norte del Cáucaso, concretamente en Georgia y Armenia habiendo constancia de esto, al igual que también lo había en la antigua Persia en el cuarto milenio a.C. (Dominé, 2005) (Segarra, 2004). El primer período de esplendor, lo experimentó en la época de los faraones. El gran Ramsés III recuerda en su testamento de grandezas, que... “ha ofrecido al dios Amón 2 viñedos sin límite en los oasis del Sur y del Norte... así como sus correspondientes vendimiadores, reclutados entre los cautivos de guerra... incluyendo, además, canales de regadío”.

La Odisea ya describe en tonos cáusticos la borrachera de Polifemo, que se bebe el fogoso vino de Maro sin tomar precauciones y sin mezclarlo con agua. No hay que olvidar que los griegos despreciaban a los que no sabían mezclar el vino con el agua. Esta operación se llamaba “krassis”, de donde viene la palabra que emplean los griegos para denominar el vino: krassí.

A diferencia del bárbaro Polifemo, Leartes –padre de Ulises– se presenta como un viticultor virtuoso, satisfecho de la calidad de sus vinos que proceden de 50 variedades de uva diferentes.

En la segunda mitad del segundo milenio a.C. el vino ya se había convertido en un elemento importante de la cultura griega; había viñedos por toda Grecia. Quíos, la Burdeos de la Antigüedad, ya exportaba a Egipto y a

la Rusia actual, y los productos de Tasos, Lesbos y Rodas gozaban igualmente de buena fama.



Mientras que los vinos de Lesbos maduraban bajo una espesa capa de hongos, de manera parecida a como lo hace el Jerez, en otras partes del país, se solían aromatizar y enriquecer con especias, miel, resina o sustancias aromáticas de distinta procedencia.

En el s. IV a.C. el escritor griego Teofrasto ya conocía la estrecha relación existente entre la clase de uva, el clima y las características del suelo; algunos siglos más tarde, los romanos comprendieron que con las variedades de uva griega podían elaborarse vinos de alta calidad a pesar de que el rendimiento de las cosechas resultara más bien escaso.

Tan importante llegó a ser el vino para los griegos que incluso le atribuyeron un origen divino. Según la leyenda, Dioniso, el dios popular originario de Asia Menor, creó la cepa y con su poder divino hizo brotar del suelo

vino, leche y miel. Gracias a la exuberante vegetación que germinó y a la embriagadora acción del vino, el dios liberó a los hombres de sus preocupaciones diarias.



En la *Ilíada*, la descripción del escudo de Aquiles, demuestra la importancia que la viña tenía para los griegos. “Un viñedo de oro pesadamente cargado de racimos... negras uvas que cuelgan de las cepas, sostenidas sobre sus espalderas de plata... Lo atraviesa un solo sendero por donde caminan los vendimiadores cuando llega el tiempo de la recolección. Muchachas y jóvenes de tiernos sentimientos transportan, en cestos trenzados, los frutos dulces como la miel...”

Fueron los propios griegos quienes durante la primera mitad del primer milenio a.C. los que introdujeron la cultura del vino en las nuevas colonias del Mediterráneo, así pues Sicilia, el sur de Italia y de Francia, pasaron a ser los nuevos centros vitivinícolas europeos.

Posteriormente, los romanos se encargaron de difundirla por Europa Central, España y las orillas del Ródano, llegando incluso a imponer avances técnicos tales como el lagar, el ánfora o la barrica.

Wachau, el valle del Mosela, Rheingau, Borgoña, Burdeos, el valle del Ródano y La Rioja, se convirtieron hacia finales de la época romana en lo que básicamente son hoy. Los árabes, aunque su religión se lo prohíbe, fueron

tolerantes con la viticultura. Las posteriores invasiones bárbaras, produjeron un adormecimiento de esta cultura, y a partir de aquí, empezó a renovarse la viticultura en Italia aprovechando el paso de los cruzados a la Tierra Santa, mientras que en Francia, son los monjes de los conventos del medioevo quienes la reflataron. En España y Portugal, en la Reconquista, se exportaron gran cantidad de vinos al mercado londinense, suponiendo una gran fuente de ingresos para el país. El descubrimiento de América supuso el que las cepas europeas alcanzaran por primera vez el continente americano, especialmente Chile, Argentina, Perú y Brasil, mucho antes que en Estados Unidos.



1.2. La vid y sus variedades

De todos es sabido que la vid es una planta liásica que en el pasado crecía en los árboles. Si se dejara desarrollar en forma silvestre, se extendería a lo largo, ya que las yemas del último extremo de la punta de los tallos, son las primeras en brotar. Con la poda conseguimos controlar y equilibrar la planta en cuanto a racimos y hojas.

Este arbusto, está constituido por raíces, tronco, sarmientos, hojas, flores y fruto. A través de la raíz, se sustenta la planta mediante la absorción de la

humedad y las sales minerales necesarias, siendo el tronco y los sarmientos los meros vehículos de transmisión, por los que circula el agua con los componentes minerales.

Las hojas son la parte más importante de la planta pues transforman la sabia bruta en elaborada, siendo además las ejecutoras de las funciones vitales de la planta (transpiración, respiración y fotosíntesis). Las hojas actúan como auténticas pantallas solares receptoras de energía que reciben del sol. Por ello es crucial la relación entre la superficie foliar (la suma de los cm^2 de las hojas) y los granos de uva. Una relación ideal para vinos de calidad, está estimada en 1.400 cm^2 para 80 granos de uva, sin olvidar que esa ecuación debe armonizarse con 50 gramos de madera de sarmiento, con objeto de repartir el vigor de la planta, conduciendo a la mayor calidad de la uva.

El fruto es la uva, cuyos componentes son (Peñín, 2010):

Raspón, parte leñosa que forma el almacén del racimo. Aporta ácidos, más cuerpo y sustancias fenólicas (taninos). Su uso exagerado da lugar a ciertas características herbáceas desagradables.



Grano, que se divide en tres partes:

- Piel u hollejo, aquí se encuentran la mayor parte de los colorantes y componentes aromáticos de los vinos: fenoles o polifenoles, principalmente antocianos –colorantes rojos– y taninos, que proporcionan sensación de astringencia y ciertos tonos amargos apreciables en algunos vinos.
- Pulpa, en ella se encuentran los principales componentes aunque no los más complejos del mosto –agua y azúcares– que, mediante la fermentación, se transformarán en vino. La pulpa no aporta color –salvo algunas variedades conocidas como “tintoreras”– por lo que es posible elaborar vinos blancos partiendo de uvas tintas; basta con evitar la maceración de los hollejos con el mosto.
- Pepitas y semillas, estos poseen una capa externa muy dura y aportan taninos al vino. Es, después del hollejo, el componente más tardío en la maduración de la uva.

En el mundo existe gran variedad de uvas tanto blancas como tintas. España, tiene sus variedades autóctonas, además de otras importadas tanto en blanco como en tinto.

Dentro de las blancas, las que están más extendidas en nuestro país, son: Airén, Macabeo (Viura), Palomino, Pedro Ximénez, Moscatel, Xarel-lo, Verdejo, Albariño, Listán Blanco, Chardonnay, Gewürztraminer, Marsanne, Reisling, Roussane, Sauvignon Blanc y Viognier.



En el apartado de las tintas, hemos de destacar: Tempranillo, Bobal, Garnacha, Monastrel, Cabernet Sauvignon, Merlot, Mencía, Tinta de Toro, Mazuelo, Listán Negra, Cabernet Franc, Petit Verdot, Pinot Noir y Syrah.

1.3. Influencia del clima y el suelo

De todos es conocido –pues existen en la actualidad gran cantidad de tratados sobre este tema–, que la influencia del suelo en el que crece la vid, como el clima en el que se desenvuelve, son fundamentales para la elaboración de un buen vino.



Existe pues una asociación íntima entre un suelo, el microclima correspondiente y una o más cepas adaptadas a ese terreno, como claves que dan lugar a un vino con una personalidad propia y, por tanto, un carácter diferenciador frente a los demás.



La característica común de este tipo de suelos, es su poca fertilidad y un excelente drenaje natural, de modo que el aporte de agua a la planta, se realice de forma moderada y controlada; por tanto, el suelo debe de poseer los mecanismos necesarios para contrarrestar tanto la escasez como el exceso de agua, dependiendo en la latitud en la que se cultive la viña.

Así pues, el suelo “ideal” podría ser aquel cuya primera capa fuera de piedra (grava, canto rodado, pizarra), para permitir un reforzamiento térmico y por lo tanto una madurez más segura; a continuación una segunda capa de arena que serviría de drenaje y otra de arcilla capaz de mantener la humedad en el subsuelo.

En nuestro país, gozamos de diferentes tipos de suelos, a saber:

- Pizarrosos: Priorato, El Bierzo...
- Pedregosos: Toro, Rueda, Rioja Baja...
- Arcillocalcáreos con predominio calizo: Rioja Alavesa, Rioja Alta, Zona vallisoletana de Ribera de Duero, Jumilla, Yecla, Jerez, Somontano...
- Arenosos (silíceos) o de base granítica: Rías Baixas, Ribeiro, Zona oeste de Madrid
- Volcánicos: Lanzarote. Hierro, Gran Canaria, La Palma....

El papel que juega el clima en el desarrollo de la vid es decisivo. Factores como la temperatura, las lluvias o el grado de insolación determinarán la elaboración de vinos de estilos diferentes. España, además, por su situación fronteriza entre las influencias atlánticas y mediterráneas, está sometida, en un territorio muy limitado, a gran número de condiciones atmosféricas.

Así pues, disfrutamos de un clima:

- Atlántico, con temperaturas benignas y la influencia húmeda del océano y se caracterizan por una acidez alta y grado alcohólico bajo y un ligero toque de ácido málico (propio de zonas con veranos suaves). Tales vinos se producen en Rías Baixas, Ribeiro, Txacolí y vinos de Canarias.
- Atlántico Continental, corresponde a zonas de meseta más alejadas del Atlántico, menor pluviometría, pero con influencia oceánica. Son equilibrados, maduros, elegantes, aunque no rotundos. El área que los identifica está situada en El Bierzo, Navarra, Rioja Alta...
- Continental Atlántico, se caracteriza por un clima mesetario con ligera influencia atlántica y un importante contraste día noche en cuanto a temperaturas. Estos vinos tienen buena pigmentación y grado y están muy sostenidos en cuanto a la acidez. Se localizan en Ribera de Duero, Toro, Rueda...
- Atlántico Mediterráneo, corresponde al área en donde ambos mares están muy cercanos y se conjugan ambos climas aunque predomina el mediterráneo. Estos vinos contienen el alcohol y moderan la acidez y se encuentran en Jerez, Huelva..
- Continental Mediterráneo, caracterizado porque el régimen de lluvias guarda parecido con el continental atlántico pero la altitud es menor y las variaciones en cuanto a temperaturas día noche también, por tanto, presentarán mayor grado alcohólico y menor acidez, encontrándose ubicados en Rioja Alavesa, Cariñena, Castilla la Mancha, Rioja Baja...

- Mediterráneo, basado fundamentalmente en una menor altitud y bajo régimen de lluvias, estos vinos tienen más cuerpo y son más maduros, y su lugar de origen está situado en Priorato, Penedés, Alella, Jumilla, Yecla...

1.4. La vendimia

La vendimia, consiste en la recolección del fruto, el cual ha sido cuidadosamente seguido desde su aparición hasta su maduración pasando por sus diferentes fases: brotación, floración, cuajado y envero, con la finalidad de trasladarlo a la bodega.

Los dos criterios más importantes que debe de cumplir la uva, es que esté sana y que el grado de maduración sea el adecuado.



Para verificar el mismo, habremos de comprobar que existe un equilibrio entre azúcar y acidez, y además, comprobar que la madurez fenólica de taninos y antocianos que ofrece la uva, es el adecuado. La cata de la uva, es fundamental para detectar esta madurez y también el comprobar que su parte leñosa –las pepitas– están maduras, así evitaremos cesión de notas herbáceas y vegetales de las mismas tras las maceraciones.

La recogida manual de la uva por expertos vendimiadores, está ligada a la calidad de un buen vino.



Existe una vendimia tardía en la que se recogen los granos pasificados y que se van a utilizar para la elaboración de vinos dulces.



1.5. ¿Qué es la enología?

La palabra Enología etimológicamente proviene del griego: oinos, que significa vino, y logos, que equivale a palabra, discurso.

Técnicamente, el diccionario vitivinícola internacional define a la Enología como "ciencia que trata de todo lo relativo a los vinos y a los mostos de uva". Comprende por lo tanto, el estudio de los productos v́nicos y no v́nicos; es decir, los analcohólicas, como el mosto concentrado, el jugo de uva y los subproductos de su elaboraci3n: destilados, ́cido tartárico, aceite, etcétera.

Según la OIV (Organizaci3n Internacional de la Viña y el Vino) vino es, exclusivamente, la bebida resultante de la fermentaci3n alcoh3lica, completa o parcial, de uvas frescas, estrujadas o no, o de mosto de uva. Su contenido en alcohol no puede ser inferior a 8,5% vol.

Ya hemos dicho que el clima y el suelo son fundamentales para conseguir vinos de calidad, pero no menos importante es el proceso de vinificaci3n. Tanto es así que dependiendo de los procedimientos enológicos empleados en la elaboraci3n, de la mejor uva puede salir un mal vino y de una uva deficiente un vino correcto.

Seguidamente la uva sana es transportada a la bodega de la forma menos agresiva posible (cajas de poca capacidad), poniendo especial cuidado en que el grano no se deteriore provocando una fermentaci3n acelerada o sufra oxidaciones por una incorrecta manipulaci3n.

En la elaboraci3n de vinos de calidad, la descarga de la uva se puede llevar a cabo a trav3s de una mesa de selecci3n, en la que los racimos son revisados uno a uno con la finalidad de eliminar los racimos incorrectos, a continuaci3n se despallan y los granos son pasados a trav3s de otra mesa de selecci3n provista de un túnel de aire que elimina los granos rotos, pasificados y de gran tamaño así como otros restos herbáceos de la despalladora.

El paso siguiente consiste en verter esos granos en un recipiente que los llevará directamente al depósito para que allí se produzca la fermentaci3n. El

enólogo, ha tenido que adentrarse en el mundo de la biología molecular y la genética para descubrir los secretos de las fermentaciones hasta extraer el máximo provecho de los microorganismos involucrados en la vinificación. El uso normalizado de levaduras certificadas, seleccionadas y clasificadas por cepas, es una demostración de ello. Incluso un proceso que, tradicionalmente, ha escapado de su control, como es la fermentación maloláctica, se ha convertido en una herramienta fiable en manos de un experto y suficientemente formado elaborador.



Del mismo modo que el control de la fermentación ha requerido profundizar en las bases bioquímicas de la vinificación, las nuevas técnicas de control de transferencia molecular, requieren el estudio de los procesos de la biofísica que conforman la vinificación. Esta biofísica, no se detiene en los fenómenos de transporte y transferencia de materia, sino que también hace incursiones en el campo de la bioenergética, en los fenómenos de transferencia de membrana e, incluso, en la termodinámica de los procesos irreversibles. Si en el viñedo se mantiene la atención en las moléculas, el objetivo prioritario de la viticultura es conseguir que las uvas adquieran el mejor perfil molecular durante su proceso de maduración. La pregunta que surge a continuación, es si seremos capaces de conseguir que este perfil óptimo en la planta se convierta en un perfil óptimo en el mosto no sólo transfiriendo

la mayor cantidad de moléculas, sino gestionando genuinamente este traspaso molecular de manera selectiva.

La cuestión reside en hasta qué punto el enólogo puede decir qué moléculas, en qué cantidad y en qué condiciones pasarán de la uva al mosto, y si podrá identificar las consecuencias de tales tránsitos en la realidad organoléptica final del futuro vino. La respuesta a estas preguntas se halla en las membranas celulares (de la uva y del *Saccharomyces*, entre otras) y sus capacidades selectivas de difusión. Pero no es una respuesta simple, ya que se trata de fenómenos ligados a la transferencia de energía y a complejas fuerzas probabilísticas. No son temas nuevos ni emergentes para la biofísica, que los estudia con interés desde hace tiempo. Pero sí resultan, hoy por hoy, novedosos en la bodega.



Por tanto, el enólogo requiere saber las moléculas presentes en cada fase de vinificación, cómo han llegado ahí, y poder ejercer un control sobre la concentración. Es una prioridad que no debe ocultar otra aún más urgente: la de poder analizar la realidad organoléptica de una uva y poder prever, aunque tan sólo sea aproximadamente, su evolución.

En esta línea, las novedades se centran en la incorporación de nuevas técnicas analíticas en las fases iniciales del proceso de vinificación. El análisis sensorial de la uva es una práctica intuitiva que ha ido alcanzando fiabilidad y objetividad a base de incorporar metodología y sistemas de correlación entre las propiedades sensoriales de las bayas, su evolución en el tiempo y el perfil sensorial del vino resultante. El seguimiento sistemático y objetivo de la viña, nos permite, además, realizar una gestión de la maduración y una aproximación óptima al momento de la vendimia.



Las técnicas moleculares también son de aplicación en estas fases iniciales. Dado que lo que se busca son técnicas predictivas, hay que establecer la correlación entre la presencia de ciertas moléculas en la uva y la calidad aromática del vino que producirán. Los glucósidos ejercen un importante papel en la concentración de aromas varietales, ya que las moléculas aromáticas involucradas: terpenos, norisoprenoides y alcoholes lineales, suelen presentarse en el mosto en forma libre y activa como uni-

das a glucósidos, formando complejos aromáticamente inactivos, pero potencialmente hidrolizables. Un seguimiento de la evolución cuantitativa de los glucósidos en la uva es un posible indicativo del potencial aromático del vino resultante.

La aplicación de estos nuevos métodos analíticos y predictivos permite establecer un seguimiento sin fisuras en la evolución organoléptica de la materia prima, desde la viña hasta la copa del consumidor. Nos encontramos ante una auténtica “trazabilidad sensorial”, que en productos como el vino puede representar la diferencia entre la imprevisión y el control exhaustivo de los resultados deseados.

2. EL PROCESO DE LA FERMENTACIÓN ALCOHÓLICA

El fenómeno de la fermentación debió llamar la atención del hombre desde las épocas más remotas, pero sin el conocimiento de la naturaleza de los fenómenos químicos y biológicos que rigen las manifestaciones de la vida, no se puede dar una explicación, ni lejanamente probable sobre este proceso, y su realidad quedó envuelta en los velos del misterio hasta mediados del siglo XIX. (Amerina, 1980).

Para entonces, sin conocer las causas ni los agentes que determinaban su formación, se sabía que los líquidos azucarados, una vez fermentados, contenían alcohol y anhídrido carbónico.

“La fermentación es una de las operaciones más chocantes y más extraordinarias de todas las que la química nos presenta”. (Lavoisier).

Hace apenas un siglo, Pasteur demostró que la fermentación se produce por medio de las levaduras cuando éstas viven sin aire. Está claro que se puede hacer vino sin conocer todos los mecanismos de la fermentación, pero cuando estos mecanismos se conocen y se comprenden es más fácil seguirlos, reproducirlos y dirigirlos.



2.1. Las levaduras

Los antiguos explicaban el hervor de la fermentación (del latín *fervere*, hervir) por acción del contacto de cuerpos que, al reaccionar durante el prensado de la uva, producían una efervescencia.

La primera demostración de que la levadura era un organismo vivo, capaz de multiplicarse, perteneciente al reino vegetal, y cuya actividad vital era la base del origen de la fermentación de los líquidos dulces, fue llevada a cabo por un químico francés, Charles Cagnard de La Tour en 1837.

Esta concepción vitalista o biológica del rol de la levadura en la fermentación alcohólica que hoy nos parece evidente, tardó mucho tiempo en imponerse, en particular contra la opinión de alguno de los más encumbrados especialistas en química orgánica, entre ellos Liebig, convencidos de que las reacciones químicas, más que la actividad de las células vivas, podían explicar la fermentación de los azúcares.

Finalmente fue Louis Pasteur quien demostró que las levaduras responsables de la fermentación espontánea de la vendimia prensada o del mosto,

proviene de la superficie de la uva, y que existen muchas variedades y especies que pueden ser aisladas. Imaginó incluso que las características gustativas de los vinos pueden verse influidas por la naturaleza de las levaduras al efectuarse la fermentación alcohólica.

Como ya se ha dicho, las levaduras son los agentes de la fermentación. Se las puede cultivar como vegetales microscópicos. Se encuentran naturalmente en la superficie del suelo, plantas y frutos como la uva.

El suelo es su principal hábitat en invierno, se encuentran en la capa superficial de la tierra. En verano, por medio de los insectos y del polvo que levantan los arados y la lluvia, son transportados hasta el fruto. La distribución de las levaduras se produce al azar. No hay, por lo tanto, levaduras específicas de la uva, ni mucho menos de las cepas.

Taxonómicamente las levaduras son definidas como hongos unicelulares que se reproducen por brotación o por escisión. Grupo complejo heterogéneo, las levaduras se clasifican en tres clases de hongos caracterizadas por su modo de reproducción: Los ascomicetos, los basidiomicetos y los hongos imperfectos.

Las levaduras de las uvas y del vino pertenecen a los ascomicetos y hongos imperfectos.

Las principales levaduras vínicas pertenecen a los siguientes géneros:

- Género *Brettanomyces*: tiene caracteres enológicos negativos. Presenta aromas fenolados defectuosos, especialmente en la crianza de vinos en barrica.
- Género *Candida*: tiene caracteres enológicos negativos. Es la levadura responsable de la enfermedad conocida como flor de los vinos, desarrollando un velo en la superficie de contacto con el aire. Presenta aromas almendrados.
- Género *Hanseniaspora*: débil poder fermentativo. Suelen ser iniciadores de fermentaciones alcohólicas de los vinos, algunos autores consi-

deran que su presencia aumenta la complejidad aromática de los vinos, por la formación de ésteres de caracteres aromáticos y afrutados.

- Género *Hansenula*: son levaduras indeseables en el vino. Pueden formar velo en la superficie del vino produciendo cantidades importantes de acetato de etilo y algo menos de ácido acético.
- Género *Kluyveromyces*: tiene cierto interés enológico al formar ácido láctico. Muy indicada para vendimias producidas en zonas cálidas.
- Género *Saccharomyces*: Son las auténticas responsables de la fermentación alcohólica de los mostos, tiene muy buena resistencia al alcohol. Actualmente se tiende a hibridar con otros géneros de levaduras para conseguir las ventajas de unas con las otras. Dentro de este género, deberíamos destacar la especie *Saccharomyces Bayannus*, pues son las levaduras de mayor resistencia al alcohol y de alto poder fermentativo, esta última característica la hace ser muy indicada para fermentaciones difíciles.
- Los géneros *Zygosaccharomyces*, *Metschnikowia*, *Picchia*: son indeseables en el vino.
- Género *Torulospora*: interesante en etapas intermedias de la fermentación alcohólica, presentando buenas características enológicas, aunque es poco tolerante al alcohol.
- Género *Schizosaccharomyces*: fermenta lentamente los azúcares, siendo poco competitivas respecto de las levaduras *Saccharomyces*. Su principal característica es el importante metabolismo ejercido sobre el ácido málico, transformándolo en alcohol etílico y anhídrido carbónico.

Estos organismos vivos, se caracterizan por llevar a cabo el proceso de la Glicolisis (Vía EMBDEN-MEYERHOFF):

La degradación de azúcares por las levaduras, vía glicolítica, comprende todo un conjunto de reacciones que permite a las células transformar la glucosa en ácido pirúvico, gracias a un importante contenido enzimático elaborado en el citoplasma.

El primer paso es la formación de ésteres de los azúcares glucosa o fructosa.

Glucosa → Glucosa-6-P → Fructosa-6-P → Fructosa 1,6 Difosfato.

La última fase de la glicolisis consiste en la transformación del 3-Fosfoglicerato en Piruvato.

De todos es sabido que es en esta fase donde se diferencia la fermentación alcohólica, la fermentación gliceropirúvica y la respiración.

- La fermentación Alcohólica nos proporciona Etanol + CO₂. También debemos aclarar que dentro de la fermentación alcohólica está incluido un proceso denominado fermentación Malo-Alcohólica, consistente en que el ácido málico del mosto es degradado de un 10 a 25% por el *saccharomyces cerevisiae* durante la fermentación alcohólica. La degradación varía según las cepas y es más importante cuanto menor es el pH. Esta fermentación es capaz de disminuir mucho más la acidez que la fermentación maloláctica.
- La fermentación Gliceropirúvica permite la obtención del glicerol (aproximadamente 8 gr de glicerol por cada 100 gr de etanol). En la fermentación del mosto, alrededor del 8% de las moléculas de azúcar siguen la fermentación gliceropirúvica y el 92% restante la de la fermentación alcohólica.
- Durante la Respiración, podemos observar que una misma cantidad de azúcar pone a disposición de la levadura de 18 a 19 veces más energía biológicamente utilizable que la fermentación. Cuando el azúcar es utilizado por vía respiratoria el ácido pirúvico que proviene de la glicolisis sufre una descarboxilación oxidativa generando dióxido de carbono y otros compuestos minoritarios.

Desde Pasteur los científicos a través de numerosa publicaciones, están tratando de integrar los procesos crecientes de la microbiología, luego de la bioquímica y actualmente de la genética y de la biología molecular que les permita encarar estrategias para integrar los genes de la malato permeasa y de

la enzima málica de *Schizosaccharomyces* en el genoma de *Saccharomyces Cerevisiae*, con la finalidad de llevar a cabo fermentaciones específicas capaces de aproximar los vinos a la excelencia.

Como todos los seres vivos, las levaduras tienen necesidades precisas en lo que se refiere a nutrición y al medio en que viven, además, presentan ciclos reproductivos cortos, lo que hace que el inicio de la fermentación sea tan rápido, pero así como se multiplican, pueden morir por la falta o el exceso de sus necesidades.

Así pues, para el buen desarrollo de las levaduras en una fermentación, en líneas generales, se requieren una serie de condiciones que están relacionadas con:

- Control de la población de las levaduras.
- Control de la temperatura (varía de 10 a 32°C).
- Control del nivel de oxígeno (aireación).
- Control de los nutrientes
- Nitrógeno
- Carbono
- Elementos minerales
- Factores de crecimiento tales como biotina, tiamina, piridoxina...

Finalmente y relacionado con este aspecto, podemos concluir que actualmente son las casas comerciales las que están imponiendo sus criterios de selección clonal en la especie *saccharomyces cerevisiae*, hasta tal punto que ya se están estableciendo una serie de objetivos con carácter internacional, de entre ellos podemos destacar a Australia que tras el hallazgo a cerca de que el hombre tiene 11 genes del gusto y 150 de la olfacción y, con paneles de cata, está tratando de definir levaduras para el mercado Indio y Chino que a día de hoy, conforman 2.500 millones de personas.

Por otro lado, en Europa, se empieza a ir en otra dirección, pues las estrategias empresariales, se basan en modificar la genética varietal y adaptarla a la genética de la olfacción.

2.2. Factores que influyen en la fermentación alcohólica

2.2.1. Temperatura

La temperatura es un factor preponderante para la vida de las levaduras, ya que no se desarrollan bien más que en una escala de temperaturas relativamente corta, que abarca hasta 30° C como máximo y de 13 o 14° C como mínimo. El inicio de la fermentación tras una vendimia es prácticamente imposible para valores de temperatura distintos a éstos.

Las temperaturas máximas y mínimas dependerán de la especie de levadura que se use, si es resistente o no y cuál es la temperatura óptima para su desarrollo. También se deberá manejar la temperatura dependiendo del vino que se quiera obtener. Si se quiere obtener un vino con baja graduación alcohólica, se deberá hacer una fermentación a alta temperatura, por el contrario, si se quiere obtener un vino con alta graduación alcohólica se deberá proceder a una fermentación a baja temperatura.

En general, la temperatura ideal para la vinificación en tinto se sitúa entre los 25 y los 30° C, en función de la necesidad de conseguir una fermentación suficientemente rápida, una buena maceración y evitar la parada fermentativa.

Para la vinificación en blanco la temperatura recomendada es más baja, alrededor de los 20° C. Aunque hoy día se han conseguido cepas de levaduras capaces de fermentar a temperatura de 15° C.

La temperatura crítica de la fermentación es el grado por encima del cual las levaduras ya no se reproducen y acaban muriendo, lentificando y deteniendo la fermentación. Es muy difícil decir cuál es el límite exacto, sin embargo, es posible indicar una zona peligrosa que depende de la aireación,

la riqueza del mosto, los factores nutritivos de las levaduras y la naturaleza de las mismas.

En regiones templadas, la temperatura crítica se fija, generalmente, por encima de los 32° C; en regiones más cálidas puede ser un poco más alta. Esto no significa que cuando un depósito alcance estas temperaturas su fermentación se vea ya comprometida y que, forzosamente, deba detenerse, pero sí indica que hay peligro de detención y que hay que intervenir a tiempo para evitar ese peligro.

2.2.2. Importancia de una buena aireación

Las levaduras necesitan oxígeno para multiplicarse. En ausencia completa de aire, en un mosto de uva, se producen sólo algunas generaciones y su reproducción se detiene.

La vinificación se conduce, normalmente, al abrigo del aire y el oxígeno es entonces el factor que limita la multiplicación de las levaduras. La rapidez del arranque de la fermentación depende de las condiciones de aireación. Generalmente con los trabajos previos a la fermentación, se asegura una primera aireación útil para el arranque.

La aireación se realiza bien, por contacto continuo con el aire, generalmente en la operación de remontado. Para evitar el cese de la fermentación por asfixia de las levaduras se necesita airear cuando se opera en depósito cerrado y más cuanto mayor sea el contenido de azúcar de la vendimia.

2.2.3. Remontado

Es una práctica antigua y desde siempre muy recomendada. Consiste en sacar mosto en fermentación a través de una llave colocada en la parte inferior del depósito, dejándolo caer desde cierta altura a una cubeta o cubo.

La fuerza de la caída produce una emulsión que facilita la disolución del oxígeno. También se recomienda dejar correr el mosto a lo largo de una plan-

cha, para aumentar la superficie de contacto con el aire. El grado de aireación dependerá de lo que queramos conseguir. Bien una aireación sencilla para oxigenar las levaduras, bien por enfriar el mosto de fermentación o bien la eliminación de aromas a reducción (huevos podridos) que se producen en las etapas intermedias de la fermentación.

Existen grifos provistos de una tobera especial que provoca una emulsión enérgica. El mosto aireado se remonta por medio de una bomba hasta la parte superior de la cuba y rocía el sombrero de hollejos. De este modo se establece un circuito continuo. Actualmente, en las bodegas que trabajan la calidad, para eliminar la presión ejercida por los pistones de las bombas, el remontado se realiza por gravedad usando recipientes de menor capacidad que el depósito.



La duración de un remontado se calcula de acuerdo con el contenido del depósito a remontar. Está admitido que el bombeo de un tercio o la mitad de un mosto de la cuba es un volumen necesario y suficiente. El número y volumen varía según la etapa de fermentación. Siendo más intensos en las primeras fases de la fermentación.

El remontado se emplea para activar el trabajo (la multiplicación) de las levaduras, por lo cual debe realizarse al principio de la fermentación. La

necesidad de aire de las levaduras es mayor cuando la temperatura es elevada, por lo que, también es necesaria cuando la cuba de fermentación se calienta.

Es recomendado en general hacer remontados preventivos, cuando las levaduras están en plena multiplicación, en la fase exponencial del crecimiento que corresponde a las primeras horas de la fermentación. En ese momento es cuando las levaduras pueden aprovechar el oxígeno que se les proporciona.

2.2.4. Necesidades nutritivas

A las levaduras les es totalmente necesario encontrar ciertos alimentos en el mosto donde se desarrollan. Sus necesidades de azúcar y minerales son fácilmente satisfechas, pero los mostos están peor provistos de sustancias nitrogenadas asimilables.

Las levaduras de vinificación están constituidas por un 25 a un 60% de sustancias nitrogenadas. Por lo que para desarrollarse y multiplicarse necesitan encontrar en el medio en que viven suficiente nitrógeno asimilable.

El nitrógeno amoniacal (catión amonio) es el primer alimento nitrogenado consumido por las levaduras, le siguen ciertos aminoácidos libres, como el ácido glutámico.

En treinta y seis horas de fermentación, las levaduras agotan literalmente el nitrógeno asimilable del mosto, así como también otros factores nutritivos.

La vendimia puede ya de por sí ser pobre en nitrógeno asimilable, debido a una excesiva maduración o un índice elevado de podredumbre, que agota los elementos nitrogenados.

La adición de nitrógeno amoniacal en forma de sal de amonio es indispensable en algunos casos y nunca está contraindicado, ya que si las levaduras se benefician, las bacterias no la utilizan.

Añadiendo a una vendimia de 10 a 20 gramos de fosfato amónico por hectolitro, casi siempre aumentan las colonias de las levaduras y se acelera la fermentación. En los mostos ricos (vinos licorosos o similares), esta adición permite que la fermentación alcance un grado de alcohol más elevado.

Si se decide enriquecer la cosecha con nitrógeno amoniacal, la adición debe hacerse preferentemente al iniciarse la fermentación, ya que así, el nitrógeno adicionado de este modo es íntegramente consumido por las levaduras. Son indispensables una disolución previa y una buena mezcla. Si se efectúa la adición al segundo día de fermentación, las levaduras sólo utilizan dos tercios; después de cuatro días, sólo la mitad, y hacia el término de la fermentación, apenas un tercio. Si se agrega para reavivar una fermentación perezosa o para reactivar una fermentación detenida, la adición debe ser pequeña, no sobrepasando los 10 g por hectolitro.

2.2.5. Influencia de la acidez

Las levaduras hacen fermentar mejor los azúcares en un medio neutro o poco ácido. Cuando una fermentación se detiene no se debe a una falta de acidez, sino a un exceso de temperatura que asfixia las levaduras, sin embargo, una acidez débil puede convertir en muy graves las consecuencias de esa detención, pues las bacterias de enfermedades se desarrollan más fácilmente cuanto mayor es el pH. La acidez debe ser tal que no favorezca el desarrollo de las levaduras, pero que perjudique a las bacterias peligrosas en caso de cese de la fermentación.

3. FERMENTACIÓN MALOLÁCTICA Y LAS BACTERIAS LÁCTICAS

En el transcurso de la elaboración y maduración de los vinos, pueden darse dos procesos biológicos de descomposición del ácido málico: uno protagonizado por levaduras, que fermentan el ácido málico, produciendo alcohol etílico y anhídrido carbónico, y se denomina fermentación maloalcohó-

lica y sobre el que ya hemos hecho referencia dentro de la fermentación alcohólica; y el otro que está provocado por bacterias lácticas, que transforman el ácido málico, liberando ácido L(+)*l*áctico y anhídrido carbónico, y se lo conoce como fermentación maloláctica.

Se trata de una fermentación por bacterias que se desarrolla después de la principal o tumultuosa, entrando en el concepto de fermentación secundaria, y que tiene como fin disminuir la acidez fija y suavizar la aspereza de los vinos.

Durante esta etapa de transformación química producida por bacterias, el ácido málico se transformará en ácido *l*áctico y ácido carbónico. De esta transformación resulta una pérdida en la acidez fija, ya que el ácido málico contiene dos funciones ácidas mientras que el *l*áctico contiene una sola, en pocas palabras, una parte de la acidez del vino se transforma en gas carbónico, el cual se desprende y desaparece.

La fermentación del ácido málico está provocada por el desarrollo de bacterias lácticas, estas bacterias son mucho más pequeñas que las levaduras. Las bacterias se encuentran en los hollejos de las uvas maduras, al igual que las levaduras y los mohos.

3.1. Mejora gustativa

En este aspecto, el vino sufre un cambio favorable y el aumento de calidad se debe a dos causas: disminución de los índices de los ácidos y sustitución de un ácido de sabor muy pronunciado, el málico, por otro ácido menos agresivo a las papilas gustativas, el ácido *l*áctico.

Un vino joven pierde así su sabor fuerte y duro para transformarse en uno suave. El color y el olor también se ven modificados en este proceso, pues deja de tener ese color rojo vivo, y su olor se aleja del de la uva, se enriquece y se llena de matices.

3.2. Influencia del pH

El factor primordial del vino es el pH. El pH óptimo para la proliferación de las bacterias se sitúa entre 4,2 y 4,5, muy por encima del pH de los vinos que va de 3,0 a 4,0. El pH límite absoluto se encuentra aproximadamente, en 2,9, valor por debajo del cual, la fermentación bacteriana no es posible.

3.3. Influencia de la temperatura

La influencia de la temperatura es conocida por todos. La fermentación del ácido málico es lenta por debajo de los 15° C, mientras que a 20° C se efectúa en sólo unos días.

4. ANÁLISIS QUÍMICO DEL VINO

4.1. Análisis del alcohol

El vino es una bebida moderadamente alcohólica. El alcohol del vino procede del proceso natural denominado fermentación y se realiza a costa del azúcar de la uva, dando cada 17,5 gramos de azúcar un grado de alcohol, que es un uno por ciento en volumen. (Ribereau-Gayon, 2003).

El alcohol del vino es el etanol o alcohol etílico.

Los vinos, generalmente, se hallan entre valores de alcohol de 10 a 14° (diez a catorce grados). Los vinos tintos suelen estar comprendidos entre 12 y 14° y los blancos y rosados entre 10 y 12°.

4.2. Análisis del agua

Es el componente mayoritario del vino, y se encuentra en una proporción variable, en función de la cantidad de alcohol. Para medir el grado alcohóli-

co, considerando las diferencias entre el alcohol y el agua, se establecen diferentes métodos.

El agua tiene de densidad 1,000 y el alcohol 0,793. Cuanto más alcohol tenga un vino más baja será su densidad, pero intervienen los ácidos, azúcares y color que es preciso separar. Para ello se destila el vino, quedando como residuos sin destilar los ácidos, azúcares y componentes que le dan el color, y pasando al destilado sólo el alcohol y agua. En este destilado se introduce un densímetro calibrado en grados de alcohol, el cual nos da el grado del vino. Este tipo de densímetro se denomina alcoholómetro y es un elemento de precisión contrastado.

Sus medidas expresan hasta décimas de grado.

El agua tiene densidad 1,000, un vino de 12° tiene en su destilado 0,984 y uno de 13° 0,9828. Si no realizáramos la destilación no podría desarrollarse esta determinación.

El grado alcohólico de un vino se expresa con el grafismo "°", que significa grado y separa unidades de décimas, y también se expresa como "G.L.", como abreviatura de su instaurador, el físico francés Gay Lussac.

La expresión frecuente de un vino, según las normas internacionales, es el alcohol adquirido, que es el alcohol en grados que tiene en ese momento.

4.3. Análisis de la acidez

La uva es una fruta ácida y, como consecuencia, el vino es una bebida ácida. La uva desarrolla numerosas sustancias ácidas, al igual que muchas otras frutas, pero los ácidos principales de la uva son:

Tartárico: prototipo de ácido de uva. Puede existir en maduración hasta 7 g/kg.

Málico: es el ácido típico de la manzana. La uva verde tiene mucho y la madura muy poco.

Al fermentar la uva, estos ácidos pasan al vino como se ha descrito anteriormente, pero además, se forman otros ácidos, algunos beneficiosos y otros negativos tales como:

- Ácido Láctico: es el gusto ácido del yogurt y es beneficioso.
- Ácido Succínico: también beneficioso.
- Ácido Acético: es el ácido del vinagre y es negativo, a pesar de que una buena elaboración debe dar un mínimo acético.

La acidez del vino no se suele expresar por el contenido de cada ácido, sino como la suma de todos los ácidos y referida al más importante, que es el tartárico. Así, se analiza toda la actitud ácida del vino y se engloba expresándola en ácido tartárico. Este concepto es la acidez total que generalmente suele ser de entre 3 y 7 gramos por litro.

Pero esta determinación no nos indica sólo lo bueno, ya que engloba también lo que es negativo, como es el ácido acético. Este, al ser evaporable, se llama acidez volátil. Por lo tanto, la acidez volátil es algo malo, que interesa sea mínimo, y el resto de la acidez, que se llama acidez fija, es positivo.

Así pues, podemos deducir que hay tres tipos de acidez:

Acidez total, fija y volátil.

La acidez volátil oscila desde 0,2 g/l hasta un gramo por litro. No se aprecia al paladar hasta ser más de un gramo por litro.

Podemos decir que, de un modo general, los vinos se han valorado siempre por un factor positivo, el grado, y por otro negativo, la acidez volátil.

Esto no ocurre en zonas de vinos de calidad, donde intervienen numerosos factores más.

Uno se podría plantear si siendo el acético un componente negativo y siendo volátil, por qué razón no se trasiega el vino aireándose para que se pierda. Sencillamente porque el ácido acético es volátil, pero menos que el alcohol. Si lo aireáramos intensamente, perderíamos más alcohol que acético.

Estos valores expuestos son normales en vinificaciones y conservación, pero un vino en bodega o en botella puede ser mantenido inadecuadamente por temperatura excesiva y subir su acidez volátil.

Actualmente existen modernas técnicas legales para eliminar acético del vino, como es la ósmosis inversa pero ello no exime de la necesidad de extremar los cuidados para que o suba antes, durante y después de la fermentación alcohólica.

Los valores de acidez fija son la diferencia entre la total y la volátil.

La acidez volátil se expresa en gramos de ácido acético por litro, y la total así como la fija, en tartárico. Por esta razón, para realizar la diferencia, es preciso hallar antes el equivalente del acético en tartárico para hacer una sustracción homogénea.

Por ejemplo, si un vino tinto tiene un valor de acidez total de 5,4 y de acidez volátil de 0,4, para calcular su acidez fija hay que considerar que el 0,4 en acético equivale a 0,5 en tartárico, y así, ya una vez se ha homogeneizado, la diferencia o acidez fija es de 4,9.

4.4. Análisis del extracto seco

En materia de análisis de los vinos existe un concepto interesante conocido como extracto seco y expresa la cantidad de materias disueltas que no se evaporan. Constituyen el extracto seco componentes como:

- Ácidos fijos 3-10 g/l.
- Glicerina 4-7 g/l.

- Azúcar residual 1-2 g/l.
- Color natural 0,5-2 g/l.
- Minerales de la uva 1-2 g/l.

Esto viene a totalizar unos 25 gr./l. en los tintos, y es un concepto muy importante, ya que una pobreza en estas materias hace presentarse a los vinos como flojos y ligeros de paladar, y un exceso como ordinarios.

La determinación de este extracto seco es muy sencilla. Se puede llevar a cabo por dos métodos. Uno simple y exacto consistente en evaporar rigurosamente una cantidad de vino y pesar el residuo después de haber evaporado por completo a la temperatura de ebullición.

El otro sistema es indirecto y se basa en que de los tres grupos fundamentales de componentes de los vinos (agua, alcohol y extracto seco) el agua tiene una densidad fija que es 1. El alcohol tiene una densidad fija que es 0,793, y el extracto, al estar disuelto, sube la densidad del vino proporcionalmente a su cantidad, por lo tanto, sabiendo la densidad de un vino y su grado alcohólico sabemos la densidad que tendría si sólo fuera agua y alcohol, y por la densidad del vino el valor del extracto. Estos cálculos se hacen con tablas y son muy sencillos.

Un componente importante del extracto es la glicerina del vino. La uva no tiene glicerina, pero ésta se forma de un modo natural en la fermentación. Es normal que se formen de 3 a 5 gr./l., pero en los buenos tintos la cantidad formada llega a los 7 g/l.

La densidad relativa de los vinos, generalmente, está próxima a 0,994, lo cual significa que el vino contenido en un barril de 225 litros no llega a pesar 224 kg.

Cuanto más alcohol tenga un vino menor será su densidad.

4.5. Análisis del color

Las materias que suponen la coloración natural de los vinos pueden analizarse por sí solas, separadas, o bien globalmente, como sensación similar a la que percibe la vista. (Ribereau-Gayon, 2003).

El análisis global, se realiza espectrofotométricamente. El fundamento es simple: se mide la cantidad de luz que atraviesa el vino. Cuanto más color tenga menor proporción de luz pasará. Se trata, por lo tanto, de un foco luminoso que envía luz a un fotómetro y entre ellos se interpone una cantidad de vino exacta, generalmente de un centímetro de espesor. No suele emplearse luz normal, sino la luz que en cada caso dé mayor precisión. Por lo tanto, ha de ser monocromática y opuesta al color que se quiere controlar.



Los vinos blancos tienen sólo color amarillo, pero los tintos y rosados, tienen rojo, amarillo y violeta. (Los tintos y rosados jóvenes presentan un marcado color violeta y los viejos, poco o nada). Para controlar el amarillo se envía la luz opuesta, el azul, y para controlar el rojo se envía la luz opuesta, el verde. Técnicamente, estas luces se definen por su longitud de onda, el azul como 420 y el verde como 520. Cuanta más luz absorba el vino en

este control, mayor será su color. Esta calidad o tono de color es la relación entre la absorción a 420 y a 520. Cuando el vino es joven, predomina el color rojo sobre el amarillo. La relación 420/520 es menos de uno. Si el vino es muy viejo, predomina el amarillo sobre el rojo y la relación sobrepasa el valor uno.

5. EVOLUCIÓN DEL VINO EN LA BARRICA Y EN BOTELLA

5.1. Evolución del vino en barrica

La definición de “crianza” se aplica a los vinos sometidos a un proceso de envejecimiento de cierta duración, o mejor dicho de evolución, que modifica y mejora los caracteres organolépticos del vino debido a fenómenos de origen físico, químico y biológico. No existe un solo tipo de crianza aplicable a los vinos, sino que ésta puede ser realizada en distintos envases y por lo tanto sometida a diferentes condiciones de envejecimiento, donde destacan especialmente los niveles de oxidación o de reducción; pudiendo entonces clasificarse según las siguientes categorías:

- Crianza oxidativa. Donde los vinos envejecen largo tiempo en condiciones de oxidación, generalmente dentro de envases de madera, siendo a menudo encabezados con alcohol vínico como factor de estabilidad biológica para su crianza. Esta crianza corresponde a los vinos meridionales y de carácter mediterráneo, destacando entre otros los siguientes vinos: olorosos y dulces de Jerez o Montilla-Moriles, dulces de Málaga, fondillones de Alicante, rancios de Tarragona, Oporto, Madeira, antiguas malvasías de las Islas Canarias, etc. En este tipo de vinos se aplica la norma de “el oxígeno es quien hace el vino”.
- Crianza reductora. Los vinos evolucionan en ausencia casi total del aire, aplicando técnicas que impiden la oxidación de los mismos, siendo conservados en depósitos herméticos y más tarde en botellas bien

cerradas, y donde sus caracteres se desarrollan por lo tanto en un ambiente reductor. Este tipo de crianza responde más bien a vinos septentrionales y especialmente elaborados a partir de variedades blancas aromáticas. Para estos vinos se dice que “el oxígeno es enemigo del vino”.

- Crianza mixta. Se trata de un sistema de envejecimiento que participa de los dos anteriores, primero siendo el vino sometido a una crianza ligeramente oxidativa en envases de madera, generalmente bajo el formato de barricas de 225 a 300 litros de capacidad; y luego a un período más largo de crianza reductora en botella, donde los vinos terminan de alcanzar toda su plenitud. Esta crianza también corresponde a los vinos septentrionales, generalmente tintos de determinadas variedades, aunque a veces también se pueden envejecer con este sistema algunos vinos blancos; destacando entre otros los siguientes vinos: Burdeos, Rioja, Borgoña, etc. extendiéndose este sistema a muchas otras zonas productoras del mundo. En este tipo de vinos se aplica la norma de “el oxígeno es necesario, pero sólo en pequeñas cantidades, y su posterior ausencia termina de hacer el vino”. (Ribereau-Gayon, 2003).

Este último tipo de crianza es el objeto de esta monografía, pues se aplica de forma general a los vinos tintos, pues estos permanecerán un período limitado de 6 a 24 meses en barricas “bordelesas” o similares de roble, seguido de una estancia en botella de como mínimo 6 meses, y hasta un tiempo, que en los grandes vinos llega hasta los 20 a 30 años e incluso más para alcanzar su plenitud.

Por otra parte, desde el punto de vista del recipiente utilizado para la crianza, así como de determinadas técnicas utilizadas en la misma, el envejecimiento puede también responder a los siguientes tipos:

- Crianza en madera. Donde el vino recibe una suave y lenta oxidación, dependiendo del tiempo, tipo de madera y capacidad del envase. Utilizándose la madera de roble en la mayor parte de los casos.

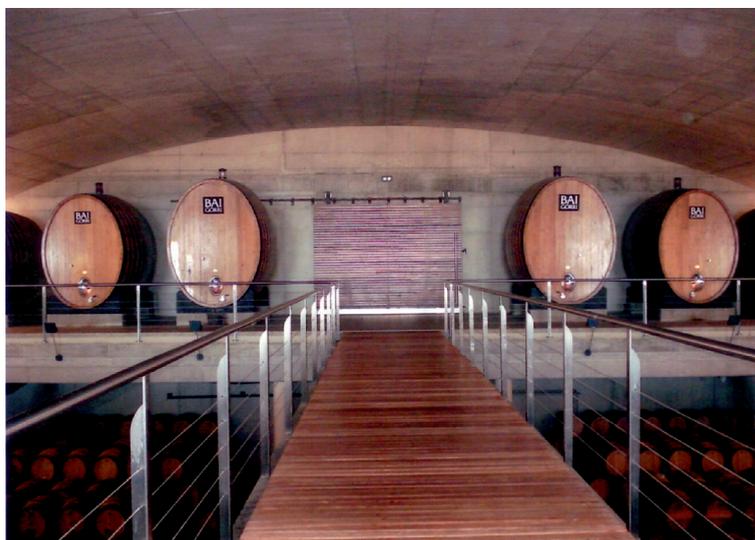
- Crianza en botella. Donde el vino es sometido a un ambiente reductor, que puede ser aplicada a vinos con o sin una oxidación previa.
- Crianza sobre lías. Donde el vino permanece sobre los restos de levaduras de la primera o segunda fermentación, ya sea en botella, como en el caso de los vinos de Champagne o de Cava, o bien en pequeños envases de madera, e incluso en depósitos de mayor capacidad. En esta crianza se producen además de fenómenos de oxidación y reducción, otros derivados de la autólisis de las levaduras.
- Crianza bajo velo. Donde el vino permanece por debajo de un velo de levaduras vivas de flor y por encima de las mismas levaduras muertas en autólisis, y siempre dentro de un recipiente de madera de mediana capacidad.
- Crianza por “añada”. Donde los vinos en crianza pertenecen exclusivamente a una determinada cosecha, aunque en algunas zonas productoras se permite una mezcla de un 15% de otras añadas, para buscar un mejor equilibrio de los mismos.
- Crianza por “criaderas y soleras”. Que corresponde a un típico sistema de elaboración de vinos generosos en botas de roble, donde las cosechas son sistemáticamente mezcladas y el vino obtenido no pertenece a ninguna añada en concreto.

En nuestro país los vinos envejecidos se clasifican en los siguientes tipos, dependiendo del período de tiempo mínimo transcurrido en las etapas de estancia en bodega y en botella, y siempre que se traten de vinos de calidad producidos en región determinada (v.c.p.r.d.):

- Crianza. Durante un plazo no inferior a dos años naturales, de los cuales 6 o 12 meses según reglamentaciones como mínimo, lo será en bodega de roble para los vinos tintos, y de 6 meses para los vinos blancos y rosados.
- Reserva. Para los vinos tintos, una crianza en bodega de roble y botella durante un período total de 36 meses, como mínimo, con una dura-

ción mínima de crianza en barrica de roble de 12 meses. Para los vinos blancos y rosados, una crianza en barrica de roble y botella durante un período total de 24 meses, como mínimo, con una duración mínima de crianza en barrica de roble de 6 meses.

- Gran Reserva. Para los vinos tintos, una crianza de 24 meses, como mínimo, en barrica de roble, seguida y complementada de un envejecimiento en botella de 36 meses, también como mínimo. Para los vinos blancos y rosados, una crianza en barrica de roble y botella durante un período total de 48 meses, como mínimo, con una duración mínima de crianza en barrica de roble de 6 meses.



Las indicaciones de “añada”, “cosecha”, “vendimia” y otras equivalentes, se aplicará exclusivamente, a los vinos elaborados con uva recolectada en el año que se mencione en la indicación y que no hayan sido mezclados con vinos de otras cosechas. A efectos de corregir las características de los mostos o vinos de determinada cosecha, se permitirá su mezcla con los de otras, siempre que el volumen de mosto o vino de la cosecha a que se refiera la indicación, entre a formar parte en una proporción mínima del 85 por 100.

5.2. Esterificaciones del vino en la botella

Siendo el vino una solución hidroalcohólica ácida, es normal la formación de ésteres. En las esterificaciones intervienen los ácidos del vino y fundamentalmente el etanol. Estas reacciones son procesos muy lentos.

Se ha imputado a los fenómenos de esterificación una gran responsabilidad en el bouquet del vino y se consideran fundamentales para la calidad.

Las esterificaciones en botella vienen condicionadas por los valores de acidez y la naturaleza del ácido, siendo fuerte la razón esterificante para el tartárico y el acético y baja para los otros ácidos. El acetato de etilo es el éster dominante en numerosos vinos. Se le responsabiliza la característica de avinagrado más que al propio ácido acético y su umbral de percepción se estima entre 180 y 200 miligramos por litro. (Aclarar que no es lo mismo ácido acético que su percepción es a partir de 1 g/l olor a vinagre que acetato de etilo que su olor característico es a pegamento).

El acetato de etilo es básicamente un indicio de degradación de calidad y, al igual que la acidez volátil, al enólogo le interesa presentar al consumo con valores bajos, próximos 100 miligramos por litro, por ello, es conveniente conocer las circunstancias que propician niveles altos o bajos de acetato de etilo.

Los vinos al entrar en la botella tienen 60 a 100 miligramos por litro de acetato de etilo, poco a poco, va subiendo lentamente, en función de cómo haya sido la fermentación y del tratamiento en la bodega.

5.3. Los sulfitos en el vino embotellado

Los sulfitos, son un conservante natural que de por sí, poseen los vinos. La mayoría de las cepas de *Saccharomyces Cerevisiae*, generan entre 10-30 ppm de dióxido de azufre. Posteriormente, durante los procesos de elaboración, se les suelen añadir pequeñas cantidades con la finalidad de evitar oxidaciones y apariciones de bacterias y mohos, preservando así el aroma y el

frescor del mismo, con la consiguiente mejora en la conservación. (Prenner, Clayton, Settipane).

Esta práctica es habitual, pues se viene realizando desde hace siglos, ya que su acción antimicrobiana les hace útiles para la esterilización de envases y equipos de fermentación pues reducen o previenen el deterioro de los productos elaborados y actúan como inhibidores selectivos de microorganismos durante estas fases.

Este digamos aditivo, no sólo se usa en la elaboración del vino, sino que se ha comprobado que es ampliamente utilizado en la fabricación y conservación de alimentos (mariscos, patatas fritas, frutas y verduras frescas y secas, ensaladas de verduras, alimentos precocinados, carnes rojas, pastelería y panadería, latas de pescado, gelatinas, embutidos, alimentos para animales... etc...), bebidas (cerveza, bebidas cítricas, sidras, vinagres...) y productos farmacéuticos (broncodilatadores, anestésicos, adrenalina, corticoides, aminoglucósidos, analgésicos, antiarrítmicos, gotas oftálmicas, soluciones parenterales y de diálisis, antifúngicos tópicos, etc...).

Se han descrito algunos casos de sensibilidad a los sulfitos, pero no sólo por la ingesta de vino, sino también por el uso de alguno de los productos mencionados con anterioridad, en concreto se han descrito urticarias, estornudos, angioedema, prurito, con un inicio rápido entre 2-25 minutos.

Los mecanismos responsables de la sensibilidad a los sulfitos, obedecen a varias causas:

La generación de dióxido de azufre es una de las causas de la hiperreactividad, especialmente por el calor de la boca y el pH ácido de la misma. La presencia de este producto en el estómago ya distendido, puede producir una estimulación vagal, que incrementa la motilidad gastrointestinal produciendo una urticaria de tipo colinérgico y un aumento de gastrina con la consiguiente estimulación de histamina por los mastocitos siendo el resultado final: asma, urticaria, anafilaxia... etc.

Además, se ha visto que el sulfito, a pesar de ser una molécula demasiado pequeña para actuar como un antígeno completo, en algunos pacientes, se

han identificado anticuerpos reagínicos contra el mismo, con actividad sensibilizante cutánea positiva. Posteriormente el calentamiento del suero a 56° C durante 30 minutos suprimía dicha actividad, lo que apoyaría la creencia de que este mecanismo, está mediado por la IgE.

Finalmente, al igual que cualquier aminoácido azufrado, se genera sulfito que posteriormente son oxidados por la sulfito oxidasa orgánica a sulfatos inactivos.

Esta enzima se encuentra en las membranas internas y externas de las mitocondrias y especialmente en las del hígado. La hipótesis de que algunos individuos presenten un déficit de este enzima, daría lugar al desencadenamiento de los procesos explicados, pues estarían inhibidos los procesos compensatorios.

5.4. Compuestos responsables del color

Los compuestos fenólicos y fundamentalmente los polifenólicos, además de la responsabilidad del color del vino tienen, en gran medida, responsabilidad en el aroma y en el gusto del mismo.

Como síntesis evolutiva desde la uva a la entrada del vino en la botella, suponiendo maceración normal en vino tinto y permanencia en bodega de 225 litros de uno a dos años, exponemos un resumen imprescindible para entender la evolución en la botella, su encadenamiento con los antecedentes y sus consecuencias.

El vino llega al proceso de embotellado después de haber perdido gran cantidad de los antocianos en la fase de envejecimiento en bodega, y según sea ésta nueva o vieja, y habiendo iniciado el desarrollo de condensación de taninos por polimerización.

En líneas generales, la evolución en botella es un proceso de continuidad de las actividades de la bodega, exceptuando la toma de tanino del roble. Continúan, por lo tanto, la desaparición de antocianos para proseguir incrementándose los taninos, todo ello en un ambiente definitivamente reductor,

sin suponer el tapón de corcho más que estrictamente un cierre de defensa ante oxidación, siendo anómalo cualquier deterioro del poder reductor a través del corcho o del cierre del tapón.

La caída del color rojo es por destrucción de antocianos y el amarillo sube por acoplamiento de moléculas o polimerización.

Estos fenómenos de evolución de antocianos (decreciente) y de polimerización (creciente) son sensibles a la temperatura ambiental. A menos de 5° C se detienen y alcanzan su punto óptimo cerca de los 30° C, pero en la práctica si existe una variación térmica en la conservación de las botellas no sólo interviene la temperatura en su variación, sino que provoca cambios de volúmenes (en saltos térmicos de más de 8° C), lo cual supone una interacción entre masa de vino y masa de corcho que podría originar en el vino un desequilibrio del nivel reductor normal.

Un vino embotellado sometido a saltos bruscos de temperatura es más propenso a alteraciones en su calidad. Todo ello debido a la variación de la cámara de aire que existe entre el tapón y la superficie del vino.

A su vez un vino conservado en condiciones de temperatura más frescas tiene más vida que uno conservado en condiciones de temperatura alta. Esto es debido a que a altas temperaturas existe una pérdida más rápida de sulfuroso libre que protege al vino de oxidaciones y de posibles alteraciones microbianas debido a que a altas temperaturas tienen más facilidad de desarrollo).

5.5. Enfermedades del vino

Son aquellas alteraciones de los caracteres del vino, que no sólo los hacen desagradables sino que además disminuyen su valor comercial. Pueden ser: defectos del vino, enfermedades microbianas y exógenos al vino. (Ribereau-Gayon, 2003).

Defectos del vino: suelen estar producidos por una composición anormal del mosto, o por mala tecnología de obtención, conservación de ese vino.

Enfermedades microbianas: suelen estar producidas por microorganismos diferentes a las levaduras de fermentación, que por diversas causas pueden desarrollarse alterando las características del vino. En ocasiones puede deberse a fermentaciones secundarias que se dan en el vino. Las más frecuentes:

- Enturbiamiento, una de las causas es someter a bajas temperaturas el vino que pueden provocar la precipitación del crémor.
- Alteraciones de olor y sabor: por elaboración del vino con uvas poco maduras que dan sabor a verde, también podría deberse al envase del vino.
- Vinos ácidos, por transformación del etanol en acético, dando vinos ácidos o picados. Estos vinos se pueden tratar haciendo una neutralización, un filtrado y decantado.
- Vino torcido, son vinos turbios con olor desagradable y color violáceo. Se originan por actuación de un germen anaerobio que transforma el ácido tartárico en glicerina. También pueden transformar distintos azúcares en propiónico y acético. En general se suele dar en vinos pobres en alcohol. Una vez que el vino está torcido es difícil tratarlo. La solución es prevenirlo por pasteurización.
- Vinos amargos, generalmente se da en tintos viejos, por acción de de los Bacillus, transforma la glicerina en acroleína y el alcohol en aldehído.

Exógenos al vino:

En los vinos, los olores con carácter “mohoso” son uno de los defectos organolépticos más desagradables y severamente juzgados tanto por los cataadores expertos como por los consumidores. Se han identificado diversas moléculas que transmiten ese aroma desagradable a los caldos. Entre ellas, los cloroanisoles, y en especial el 2,4,6-tricloroanisol (TCA) y el 2,3,4,6-tetracloroanisol (TeCA) constituyen los compuestos identificables con mayor

frecuencia en los vinos considerados “mohosos” o “con sabor a corcho” en la cata.

El carácter “con sabor a corcho” que indica una contaminación procedente del tapón de corcho utilizado tradicionalmente para el taponado de las botellas, se aplica equivocadamente con frecuencia, pese a ser cierto que, efectivamente, el corcho procedente de la corteza del alcornoque (*quercus suber*) puede transmitir TCA a los caldos si la calidad de la materia prima o el proceso de fabricación de los tapones no son satisfactorios.

El lavado con cloro, largo tiempo utilizado por los corchotaponeros era un factor agravante, pero en ningún caso una causa de contaminación del corcho por su precursor directo del TCA: 2,4,6-triclorofenol (TCP). El abandono de ese método en la actualidad no por ello ha suprimido la contaminación de los tapones, lo cual demuestra claramente que el origen de la contaminación del corcho es múltiple, y no obedece únicamente a una contaminación inicial de la materia prima por TCP.

Entre esos orígenes de contaminación podrían nombrarse aquellas moléculas procedentes de la degradación bioquímica de algunos plaguicidas, otras por los microorganismos existentes en la bodega, el uso inconsiderado de productos de desinfección a base de hipoclorito, la climatización de los locales, los tratamientos fungicidas de la madera, numerosos materiales plásticos, la creciente utilización de materiales reciclados. Para reducir el riesgo conviene cerciorarse siempre de la ausencia de dichos productos en el entorno de las bodegas, y más especialmente en los materiales que entran en contacto directo con el vino.

6. PRINCIPALES COMPONENTES DEL VINO

Elemento	Por litro	Gusto	Utilidad	Notas
Agua	850 a 900 g	Ninguno	Principal componente del vino	Agua biológica pura
Etanol (alcohol)	70 a 150 g	Dulce	Agente conservador, participa en el cuerpo y aromas	
Azúcares	Menos de 2 g en vinos secos hasta 100 o 200 g en vinos de cosecha tardía	Dulce	Aporte claro en la sensación gustativa.	Azúcares no transformados en alcohol
Glicerol	De 5 a 28 g	Dulce	Indispensable para la suavidad y redondez del vino	La viscosidad no depende del glicerol
Taninos Compuestos fenólicos	1 a 5 g 0,1 a 0,3 mgs	Astringentes	Agentes de conservación y partícipes de color y de la textura de los vinos	La acción del tanino disminuye en el tiempo
Materia nitrogenada	1 a 3 g	Ninguno		
Sales (ácidos minerales)	2 a 3 g	Salado		
Sustancias volátiles	Sólo rastros	Variados	Constituyen parte del aroma	
Vitaminas	Sólo rastros	Ninguno		

Elemento	Por litro	Gusto	Utilidad	Notas
Oligo-elementos	Sólo rastros	Ninguno		
CO ₂ y SO ₂ (gases en disolución)	2 a 3 g	Ninguno		Residuos de la fermentación
Ácidos (totales)				El ácido láctico es producto de la fermentación del ácido málico. Su exceso es una enfermedad
Láctico	3 a 6 g	Ácido	Clara importancia gustativa	El ácido tartárico se precipita cristalizado al fondo de las botellas
Tartárico	0,5 a 2,5	Ácido		
Succínico	2 a 5 g	Amargo		
Cítrico y Málico	0,5 a 1 g	Ácido		
Acético (acidez volátil)	Sólo rastros menos de 0,6 g	Acre		El málico, cítrico y succínico desaparecen lentamente. Su exceso es una enfermedad
Antocianas fenólicas	0,1 a 0,5 g	Amarga	Otorgan el color del vino	Se transforman con los años
Gomas (coloides)	0,1 a 3 g	Ninguno	Ninguno	

6.1. Agua

Es el componente mayoritario de la vid y representa aproximadamente el 85% en volumen. Es agua pura tanto desde el punto de vista de potabilidad como desde el bacteriológico, ya que al estar comprendido el pH de la uva entre (3,0-3,3) es en sí mismo un factor limitante para el desarrollo de microorganismos. Además en la misma, se encuentran disueltas todas las sales y microelementos que la vid tomó del suelo durante su ciclo vegetativo.

6.2. Alcohol etílico

Representa un 10-14 % de la composición del vino, siendo el segundo componente desde el punto de vista cuantitativo. Se origina por la fermentación de azúcares de la uva. Actúa como soporte de la mayoría de los aromas del vino.

6.3. Azúcares (osas y polioles)

Existen gran número de ellos y representan restos no fermentados. Los más comunes son: glucosa, fructosa, arabinosa, xilosa, trealosa, sacarosa, galactosa, 2,3, butanodiol, mesoinositol, manitol, eritritol, arabitól, xilitol, ribitol, sorbitol.

6.4. Glicerina y glicerol

Es el tercer componente de los vinos y le da al mismo un sabor ligeramente dulce, además de cuerpo, consistencia y suavidad.

6.5. Compuestos fenólicos

Dan al vino apariencia, sabor, sensación en boca, fragancia y propiedades funcionales (antioxidantes, antimicrobianas).

Fenólicos no flavanoideos:

- Fenoles sencillos
- Alcoholes, aldehídos y ácidos benzóicos (benzóico, p-hidroxibenzóico, vainílico, siríngico, sinápico, gálico, protocatéquico, benzaldehído, vainillina, syringaldehído...)
- Alcoholes, aldehídos y ácidos cinámicos (p-cumárico, caftárico, cutárico, ferúlico, clorogénico, caféico...)
- Tirosol
- Cumarinas
- Isocumarinas
- Cromonas

Compuestos fenólicos flavonoideos.

- Antocianos (cianidina, peonidina, delfinidina, petunidina, malvidina....)
- Flavonoles (3-hidroxi flavonas) (kaempferol, quercetol, miricetol, isoramnetol...)
- Flavanoles (catequina, epicatequina, procianodol B1, Procianodol B2, B3, B4, galocatequina, epigalocatequina)
- Flavanoles (dihidro-2,3-flavonoles) (alstibina, engeletina...)
- Flavonas
- Isoflavonas
- Flavanonas (dihidro-2,3-flavonas)
- Auronas

- Calconas
- Dihidrocalconas

Compuestos fenólicos polimerizados

- Taninos hidrosolubles
- Taninos condensados
- Ligninas

Compuestos fenólicos minoritarios

- Estilbenos.

6.6. Compuestos nitrogenados

Aunque apenas tienen influencia sobre el sabor, son indispensables para el desarrollo de levaduras y bacterias. Existe una pequeña cantidad de proteínas, péptidos y aminoácidos. Entre estos últimos, tenemos:

Aminoácidos:

- Aspártico, glutámico, alanina, arginina, cistina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, prolina, hidroxiprolina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina, triptófano, valina.

Aminas biógenas (uva)

- Cadaverina, putrescina, espermidina.

Aminas biógenas (vino)

- Etilamina, histamina, isoamilamina, isopropilamina, metilamina, fenietilamina, tiramina.

6.7. Elementos minerales

- Elementos mayoritarios
- Potasio, calcio, magnesio, sodio, silicio, fosfatos, sulfatos, cloruros.
- Oligoelementos
- Hierro, manganeso, zinc, aluminio, cobre, níquel, litio, cromo, molibdeno, cobalto, vanadio, bromuros, yoduros.
- Elementos traza
- Fluoruros, plomo, arsénico, cadmio, selenio, mercurio, platino, cianuros.

6.8. Sustancias volátiles

Son los componentes del aroma y bouquet de los vinos. En la actualidad hay identificadas alrededor de 500 y fundamentalmente pertenecen a 4 familias: ácidos, aldehidos, ésteres y alcoholes.

6.9. Vitaminas

Tiamina, riboflavina, nicotinamida, ácido pantoténico, piridoxina, colina, biotina, ácido fólico, ácido paraminobenzóico, cianocobalamina, mesoinositol, ácido ascórbico.

6.10. Ácidos orgánicos

- Acido Tartárico: Es el ácido específico de la uva y del vino y es un ácido fuerte, por lo que tiene una gran influencia en el pH. Su concentración disminuye en el vino por precipitación en forma salificada, provocada por el enriquecimiento en alcohol y descenso de temperatura.

- **Ácido málico:** Es el ácido más extendido del reino vegetal y es fácilmente metabolizado por los microorganismos.
- **Ácido cítrico:** Es muy fácilmente metabolizado por bacterias, por lo que en vinos que llevan a cabo la fermentación maloláctica, suele desaparecer.
- **Ácido succínico:** Se forma por levaduras que acompañan siempre a la fermentación del azúcar. Su contenido no evoluciona en la vida de un vino y su sabor da una mezcla de ácidos, salados y amargos.
- **Ácido láctico:** Tiene su origen en las fermentaciones. Los vinos con fermentación maloláctica, poseen mayor cantidad.
- **Ácido acético:** Producto secundario normal de la fermentación alcohólica. La cantidad varía en función de la composición del mosto: pH, azúcares, etc... y de las condiciones de fermentación.
- **Otros ácidos orgánicos:** ácido D-málico, ascórbico, D-láctico, pirúvico, oxoglutarico, citromálico, glicérico, cimeil-glicérico, oxálico, fumárico, glucurónico, galacturónico, glucónico, mícico, oxo-2-glucónico, oxo-5-glucónico.

6.11. Pectinas y mucílagos

Sustancias que forman parte de la pared de la célula vegetal y no tienen gran interés desde el punto de vista organoléptico.

6.12. Procedencia de estos compuestos

Los compuestos fenólicos no flavonoideos, son estructuralmente más simples y de origen más diverso que los flavonoideos. Durante la fermentación, aparecen tirosol y triptofol. Los vinos jóvenes tienen derivados de ácidos hidroxibenzóicos e hidroxicinámicos esterificados con azúcares y alco-

holes, mientras que los vinos de crianza, tienen ácidos hidroxibenzóicos (taninos hidrolizables) y ácidos benzóicos y cinámicos (lignina).

Los compuestos fenólicos flavonoideos, proceden de la uva y su cantidad está en función de la variedad de la misma, así como de su grado de extracción. Los flavonoles y las antocianinas, proceden de los hollejos. Catequinas y leucoantocianidinas, de las semillas y partes leñosas. Las procianidinas, de la polimerización de catequinas y leucoantocianidinas.

Los antocianos, son colorantes rojos que aportan al vino el color, especialmente en forma glicosilada (antocianidina), pues le da más estabilidad química, así como mayor solubilidad en el agua. La fermentación, libera la antocianidina y favorece la formación de polímeros taninos-antocianinas.

Las flavonoles (quercetina y kaempferol), son de coloración amarilla, y se les atribuye el color de los vinos blancos. Las ligninas y los compuestos no flavonoideos de la madera, también les dan color, mientras que el oscurecimiento de los blancos fermentados y criados en bodega se debe a la oxidación de los fenoles y a la reacción de Maillard.

Los taninos condensados se encuentran en pepitas y hollejo de la uva.

Los taninos hidrosolubles, no existen en la uva y habitualmente proceden de la madera de las bodegas en donde se lleva a cabo la crianza.

6.13. Compuestos aromáticos del vino

Antes de empezar y a modo de resumen, podríamos decir que los compuestos químicos que poseen los vinos, se relacionan con los aromas que presentan, a saber: aromas primarios o varietales (frutas, flores, hierbas, minerales..), aromas secundarios de fermentación (productos de fermentación, lácteos, químicos, etéreos..) y aromas terciarios o de crianza (animal, especias, balsámicos, madera, empireumáticos...).

Precursores:

- Monoterpenoles: nerol, linalol, geraniol... son sensibles a las reacciones de hidratación y de oxidación que se producen durante la crianza.
- Dioles o polioles terpénicos
- Ácidos grasos insaturados (linoléico y linolénico) que se forman durante el estrujado de los aldehídos y los alcoholes de 6 átomos de carbono, dan olor a hojas cortadas.
- Carotenóides: dan lugar a formación de agliconas durante crianza. Ej. damascenona (rosa, afrutado), cis y trans edulanos (tabaco).
- Compuestos fenólicos: Ácidos fenólicos (caféico, p-cumárico, ferúlico) presentan un gusto amargo, cuando se esterifican con ácido tartárico y están parcialmente glicosilados.

La isomerización, reducción, descarboxilación, hidrólisis, dan fenoles y ésteres fenólicos volátiles olorosos a ahumados, cuero, pimienta...

Aromas primarios o varietales.

- Pirazinas, terpenoles

Aromas secundarios

- Alcoholes
- Ácidos grasos y sus ésteres

Compuestos carbonilados:

- Acetaldehído: manzana echada a perder
- Fenilcetaldehído: jacinto, rosa
- Diacetilo: mantequilla
- Acetona: mantequilla

Compuestos azufrados: olores intensos y negativos:

- Sulfuro de hidrógeno: Huevo podrido
- Metilmercaptano: cuchitril
- 3-metilpropanolol: patata cocida

Compuestos nitrogenados:

- Lactonas: aromas lácteos
- Nanolactona: nuez de coco
- Decalactona: melocotón
- 4-carboxi- γ -butirolactona: nuez de coco

Fenoles volátiles:

- 4-vinilfenol: caucho quemado
- 4-vinilguayacol: clavo, almendra tostada
- 4-etilfenol: estiércol de caballo
- 4-etilguayacol: especia, caramelo quemado

Aromas terciarios complejos (bouquet):

Crianza:

- Fenoles volátiles: madera quemada, vainilla
- Lactonas: nuez de coco, notas de madera
- Aldehídos: furfural
- Isómeros de dimetil pirazina: almendra garrapiñada, almendras tostadas
- Acido acético

Envejecimiento

- Esteres

- Alcoholes superiores
- Compuestos monoterpénicos
- Compuestos norisoprenoídicos:
 - Teaspirano: olor de té
 - Damascenona: rosas y flores exóticas
 - TDN (1,1,6-trimetil-2-dihidroxinaftaleno: queroseno
- Fenoles volátiles: etoxi y etil fenoles: cuadra, cuero, caballo
- Compuestos azufrados: olores a reducción, espárrago, col
- Derivados furfúricos

7. CALIDAD DEL VINO

7.1. Identificadores de buena calidad

- El empleo de variedades autóctonas minoritarias, para la diversificación en vinos de calidad
- Vendimia de calidad
 - Vendimia manual en cajas con cinta de selección
- Recepción de la uva
 - Valoración de la calidad de la uva a la entrada a bodega
- Vinificaciones
 - Materiales de los depósitos
 - Tamaños pequeños de los depósitos
 - Sistemas de descube

- La crianza en vinos de calidad
 - Capacidad de las barricas 225 l
 - Tipos de robles
 - Costes de crianza
 - Parámetros deseables en las naves de barricas
 - Climatización de naves de barricas
- El binomio vino y salud como factor de calidad
- Establecimiento y diseño de una bodega de calidad, con la posterior aplicación de los parámetros internacionales de acreditación: Normas ISO, BRC, IFS, etc...
- El “Enoturismo”

7.2. Identificadores de mala calidad

- El empleo de variedades foráneas en suelos no apropiados y grandes producciones.
- Vendimia de baja calidad
 - Vendimia mecánica
- Mala recepción de la uva
 - Valoración negativa de la calidad de la uva a la entrada a bodega
- Vinificaciones no estudiadas
 - Materiales de los depósitos no apropiados
 - Tamaños de los depósitos excesivamente grandes

- La crianza en lugares no apropiados
 - Capacidad de las barricas
 - Tipos de robles: maderas de mala calidad o no curadas
 - Costes de crianza desfasados
 - Parámetros indeseables en las naves de barricas
 - Inadecuada climatización de naves de barricas
- Problemas en la comercialización de vinos de calidad
 - Residuos de pesticidas
 - Aminas biógenas

8. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS COMPONENTES DEL VINO

El 10 de julio del 2003 entró en vigor una ley española del vino que, por primera vez, lo califica como alimento. El vino, sigue siendo el producto resultante de la fermentación de la uva, pero se le reconocen propiedades que le confieren la condición de un alimento funcional: su contenido en lípidos o proteínas es imperceptible, sabemos que por cada gramo de alcohol tenemos 9 kcal, pero el vino proporciona muchas sales minerales y vitaminas esenciales para llevar a cabo las necesidades bioquímicas funcionales del organismo. Las enzimas, por ejemplo, llevan en su composición átomos de cobalto o de manganeso que el cuerpo humano debe tomar prestados de la alimentación. Tanto el vino como el aceite de oliva, ambos pilares de la dieta mediterránea, son, además, muy ricos en polifenoles.

Lo saludable no es un consumo excesivo en momentos determinados, sino un consumo continuado. Los polifenoles, de hecho, están presentes en prácticamente todas las verduras, frutas y hortalizas, y en la uva se encuentran en la piel y en las pepitas. Su proporción en el vino no llega al 3%, pero son antioxidantes de primera magnitud. Para empezar, protegen al mismo vino

contra la oxidación ambiental y evitan que se estropee, pero siguen haciendo lo mismo cuando los incorporamos a nuestro organismo. (Walzem, 2008).

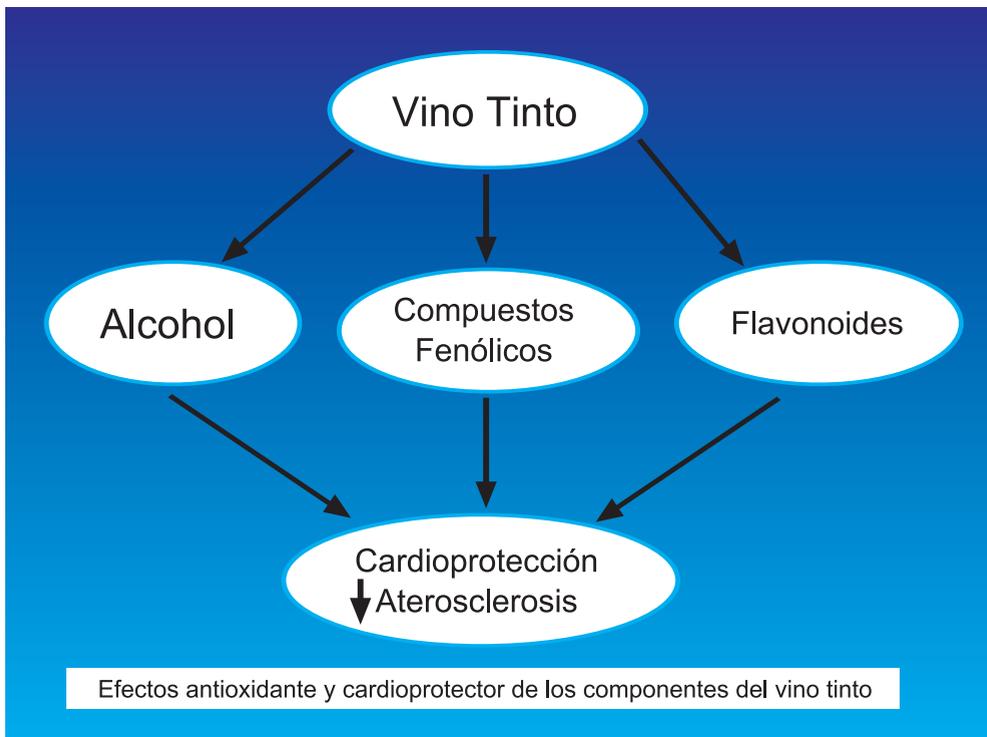
El envejecimiento del cuerpo humano transcurre desde la infancia y por mecanismos de oxidación de los tejidos. Principalmente las vitaminas E y C, se encargan de mantener un equilibrio lipo-protéico en la membrana celular y evitan que las células se oxiden. Lamentablemente, nuestros hábitos modernos de alimentación, el tabaco o la contaminación ambiental aportan un exceso de radicales libres que nuestras enzimas no son capaces de combatir, por lo que envejecemos y, en el peor de los casos, las células sufren alteraciones que dan pie a enfermedades como el cáncer o la arteriosclerosis. Se ha demostrado que es mejor consumir medio vaso al día, garantizando un equilibrio antioxidativo permanente, que una botella de una sola vez al mes, puesto que la oxidación no viene tampoco de golpe, sino a pequeños sorbos.

Podríamos pensar en principio que sería una buena idea, aumentar de forma artificial el número de polifenoles del vino, pero eso, estaría en contra del concepto de lo que es un alimento natural y además, porque el vino no es un medicamento, y no debe alterarse su carácter funcional propio, en sacrificio del sabor o de otras propiedades. Quien requiera resveratrol puede acudir a cualquier oficina de farmacia, pero no convirtamos al vino en un vector de ácidos grasos omega-3, minerales y vitaminas que naturalmente no formen parte de su constitución. Poderse hacer, se puede; pero no se debe, por respecto al vino y a lo que representa.

De todo ello podemos resumir que los 3 componentes más importantes del vino tinto son el alcohol, los compuestos fenólicos y los flavonoides y todos ellos ejercen en mayor o menor medida –como iremos viendo– su carácter cardioprotector y anti-aterogénico (Samarjit, 2007).

Pero de lo que no cabe la menor duda, es el efecto nutricional de determinados productos que forman parte de la dieta convencional, pues tienen cualidades más que suficientes para que tomadas de forma moderada, ejerzan una acción beneficiosa sobre el ser humano. En un estudio reciente de Nurk et cols 2009, en el que examinan tres alimentos de uso común que tienen flavonoides como componentes de los mismos (vino, té y chocolate),

comprueban que en una población de 2.031 personas de edades comprendidas entre 70-74 años (45% hombres y 55% mujeres) que tras una ingesta moderada de los mismos, y posterior realización de una batería completa de tests cognitivos, se comprueba que la ingestión de los mismos, mejoran considerablemente los resultados. La asociación de estos resultados es dosis dependiente, consiguiéndose los mejores con dosis de 75-100 mL/día de vino y 10g/día de chocolate. La ingesta de té, no era dosis dependiente. Como resultado final, comentar que las mejores puntuaciones se obtuvieron en primer lugar consumiendo los 3 productos a esas dosis, en segundo lugar sólo vino, posteriormente té y finalmente sólo con chocolate, lo que nos da una idea de la importancia de estos productos en nuestra dieta pero como se dijo al principio, de forma moderada.



También, como hemos comentado al principio, hacemos notar que los griegos advirtieron que el vino producía euforia, por el efecto del alcohol, y lo vincularon a su dios Dionisos para que entretuviera con él a las dionisiacas y fomentara la imaginación, la inspiración artística y literaria entre los mort-

les. Los romanos lo encomendaron al dios Baco, y las cosechas iban seguidas de auténticas bacanales. Cada cultura tiene su droga. En el ámbito mediterráneo, hasta en las religiones pervive una comunión con el vino. Si estuviéramos en México, por ejemplo, lo haríamos con setas alucinógenas. La euforia, en realidad, es un elemento clave en rituales de iniciación, trabajo artístico o pasiones amorosas, y ha dado pie a muchas tradiciones culturales.

Al vino se le puede considerar como una medicina, ya que se le han atribuido numerosos efectos beneficiosos tales como. (Wu y cols. 2001) (Walzem, 2008) (Zern, 2005) (Zern (b), 2005) (Ghosh, 2009) (Lagrué, 2006) (Halpern, 2008) (Vidavalur, 2006) (Lindberg, 2008).

- Acción antiespasmódica,
- Activación de la secreción biliar
- Acción antibacteriana
- Efecto antihistamínico, capaz de atenuar las reacciones alérgicas
- Protección de las paredes arteriales, al fortalecer el colágeno y la elastina que son parte de las mismas,
- Aportador de minerales y favorecedor de la densidad ósea:

Magnesio: disminuye el estrés

Zinc: Mejora las defensas inmunitarias

Litio: equilibra el sistema nervioso

Calcio y potasio: garantizan adecuado equilibrio iónico y eléctrico.

- Se recomienda en casos de anemia, ya que contiene medio miligramo de hierro/por litro.
- El consumo moderado de vino tinto durante las comidas, palia la pérdida de memoria por insuficiencia circulatoria cerebral, propias de personas de edad avanzada.

- Actúa contra una enfermedad muy de moda: la anorexia o falta de apetito, al estimular los órganos olfativos y gustativos.
- Estos beneficios sólo se producen con dosis moderadas, nunca más de 30 gramos al día.

8.1. Evidencias epidemiológicas de los beneficios del vino

La asociación inversa entre riesgo de enfermedad coronaria y consumo de alcohol es hoy un hecho bien establecido a través de numerosos estudios epidemiológicos (Blackwelder, 1980; Klatsky, 1990; Rimm, 1991). Este último autor, en un estudio posterior (Rimm, 1998), llevado a cabo sobre 80.082 mujeres durante un período de 14 años, y publicado en JAMA, encuentra que las mujeres que consumen grandes cantidades de Vitamina B6 y folatos, tienen una reducción del riesgo de sufrir enfermedades coronarias en un 45%. En un subgrupo de análisis, pudieron observar sorprendentes diferencias según si las mujeres consumían o no vino. Los niveles elevados de ingesta de folatos reducían el riesgo de enfermedades coronarias en un 15% en las no bebedoras, 45% en las mujeres que consumían una copa al día y un 78% para las mujeres que consumían más de 1-2 copas día.

En general, se encuentra una disminución del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria de aproximadamente 30– 40%, y de 10%– 20% para mortalidad general, en bebedores moderados hombres o mujeres (Doll, 1994; Fuchs, 1995; Klatsky, 1995; Keil, 1997; Yuan, 1997; Renaud, 1998; Gaziano, 1999; Wu, 2001).

La relación entre consumo de alcohol y mortalidad muestra una curva clásicamente designada como curva en J o en U, para indicar que tanto quienes se abstienen como quienes consumen en exceso tienen mayor mortalidad.

Poikolainen reitera en una revisión que el consumo moderado, estimado en una copa o vaso al día (se estima equivalente a 11 g de etanol) es el óptimo, aun cuando hay dificultad en la determinación del consumo diario.

Recientemente se ha demostrado también, una asociación tipo U o J para consumo moderado de alcohol y riesgo de infarto cerebral debido a aterosclerosis en hombres. El beneficio se percibe con consumos tan bajos como un vaso a la semana. Consumos mayores, de un vaso al día, no aumentan el efecto protector (Bergen, 1999).

En noviembre de 1991, fue cuando Morley Saler, –el presentador más serio sobre temas de investigación en la televisión norteamericana CBS, y en un programa titulado “60 Minutos”– soltó la bomba de la “Paradoja francesa”, lo que desató la fiebre por este producto en USA; y ya se sabe que Estados Unidos es con toda lógica, el gran amplificador de todo lo que se mueve comercialmente en el mundo y como consecuencia de dicha paradoja, su reciente entusiasmo por el vino le ha convertido ya en toda una potencia consumidora, aunque todavía con mucho margen de recorrido.

La noticia que transmitió el citado presentador, en su programa, en el que se aportaron gran cantidad de datos médicos y estadísticos, se basaba en el descubrimiento que llevó a cabo Serge Renaud mientras trabajaba en Lyon como director de la Unidad de Investigación de Nutrición y Cardiología del INSERM y que se centraba en la comparación entre los franceses de Lyon (la capital gastronómica de Francia) –que no practican dieta mediterránea– con los norteamericanos, que, naturalmente, tampoco practican esta beneficiosa dieta. El resultado era “paradójico”, ya que los norteamericanos, consumiendo un 30% menos de grasas, haciendo más ejercicio y fumando muchísimo menos que los franceses, tenían tres veces más posibilidades de sufrir ataques al corazón.

Así que todos se preguntaron: ¿Qué protege a los franceses? Los norteamericanos comen, fundamentalmente comida preparada que sacan de un envoltorio de plástico y cocinan en el microondas. Comen cualquier cosa y cada dos horas se llevan algo a la boca. Los franceses van al mercado, compran alimentos frescos, los elaboran con tiempo y hacen tres comidas al día sobre mesa y mantel, y la más consistente es la de mediodía. Todo esto era importante, pero no suficiente para justificar la paradoja.

La clave estaba en el vino que los franceses beben en cada comida. Estados Unidos es (era) uno de los países con menor consumo de vino en el

mundo, y el que mayor número e enfermedades del corazón sufre. A la zona donde menos vino se consume en ese país, se le llama “el callejón de los ataques al corazón”.

Según los especialistas, la clave está en el efecto antiagregante plaquetario del vino.

Otro dato interesante aportado, partía de un estudio de la School of Public Health of Harvard, en el que se observaron 44.000 norteamericanos de entre 40 y 75 años, y los que consumían vino moderadamente tenía de un 25-40% menos de enfermedades coronarias.

El presentador se atrevió a decir que muchos especialistas le habían comentado que, si de ellos dependiera, sustituirían la leche de los comedores por un pequeño vasito de vino tinto muy aguado. El público del programa no daba crédito a sus oídos, y la puntilla la dieron al asegurar ante las cámaras que “es bien sabido que un consumo moderado de alcohol, puede evitar hasta un 50% de enfermedades cardiovasculares”.

A partir de ese día el consumo de vino, se disparó hasta duplicarse en muy poco tiempo. Las posteriores investigaciones sobre el efecto anticancerígeno del resveratrol, han hecho el resto.

En parecidos términos, se pronunciaba el prestigioso enólogo bordelés Patrik León en una entrevista que le hicieron en el diario murciano “La Verdad” el 14 de agosto de 2005, en la que manifestaba que “el vino tendría que ser materia escolar al igual que ocurre en Canadá, donde de forma muy inteligente, tiene programas de educación y alcohol promovidos por Educación y Sanidad, que se llevan a cabo en todos los colegios. Incluso celebran exámenes”.

El vino es un componente esencial de la dieta mediterránea y puede ser uno de los factores responsables de la baja incidencia de enfermedad coronaria en las poblaciones mediterráneas (Renaud, 1992; Renaud, 1994, Farah, 2008).

Varios estudios han analizado las posibles explicaciones de la paradoja francesa y el efecto de la dieta mediterránea (De Lorgeril, 1994; De Lorgeril,

1999, Vidavalur, 2006). Renaud y Ruf muestran que la correlación entre mortalidad coronaria y el consumo de diferentes alimentos, en un conjunto de 21 países, es mucho más fuerte para el vino (correlación -0.87 $P < .001$) que para otros componentes como verduras y grasas vegetales. Por otra parte, la correlación positiva para grasas derivadas de productos lácteos es alta (0.66 $P < .001$). O sea, estos autores priorizan el papel del vino sobre el de frutas y verduras, fuentes también de antioxidantes naturales (Renaud, 1994).

Diferentes criterios se han utilizado para determinar los países a utilizar en estudios de correlación entre mortalidad coronaria y alimentos, incluyendo bebidas alcohólicas. Criqui y Ringel estimaron necesario comparar países con desarrollo económico similar, y así eligen 21 países desarrollados. Sus conclusiones confirman las de otros autores que señalan que el consumo de alcohol, particularmente de vino, correlaciona con menor mortalidad coronaria (Criqui, 1994).

El año 1995 Gronbaek y colaboradores publicaron un estudio realizado en Copenhague (Copenhagen City Heart Study) en una muestra de 6051 hombres y 7.234 mujeres, de 30 a 79 años. En contraste con los estudios de otros autores que mostraron asociaciones entre consumo de vino y alcohol, y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, estos autores muestran que el consumo de vino, no de cerveza ni de alcoholes destilados, se asocia a menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, menor mortalidad por enfermedad cerebrovascular, y menor mortalidad en general (Gronbaek, 1995).

Análisis previos han mostrado reticencia en la interpretación de los datos epidemiológicos que muestran una mejor asociación entre el consumo de alcohol en particular vino tinto, y beneficios para la salud (Klatsky, 1993; Wu, 2001).

Aunque el mismo autor et al., en un trabajo más reciente, muestran que todas las bebidas alcohólicas poseen efecto protector para la enfermedad cardiovascular, siendo el vino el más efectivo (Klatsky, 1997).

Renaud et al., recientemente concluyen que la ingesta moderada de vino (2-5 vasos al día) se asocia con un 24-31% de reducción de la mortalidad

general. La reducción en la mortalidad resulta de menos muertes por enfermedad cardiovascular y cáncer (Renaud, 1998).

Una reciente publicación llevada a cabo por Tucker y cols 2009, basada en un grupo poblacional sobre 1.182 hombres y 1.289 mujeres postmenopáusicas y 248 premenopáusicas (correspondientes a una cohorte de un grupo poblacional de un estudio Framingham), con edades comprendidas entre 29 y 86 años, se les lleva a cabo un estudio comparando los bebedores frente a los no bebedores y a todos ellos se les realiza un estudio de la densidad mineral ósea de cadera y espina dorsal. En primer lugar se comprueba que los hombres fundamentalmente son bebedores de cerveza y las mujeres de vino. Como resultado final, podemos observar que los hombres que son bebedores moderados (1-2 vasos/día), su densidad mineral está elevada 3,4-4,5% frente a los no bebedores, mientras que en las postmenopáusicas moderadas frente a las no bebedoras la diferencia fue mayor (5,0-8,3%).

Sin embargo en los hombres bebedores de más de 2 vasos/día, los resultados fueron peores que en los no bebedores (3,0-5,2%).

Si bien los datos de los estudios epidemiológicos sustentan un efecto protector de causalidad del alcohol sobre la enfermedad cardiovascular, estos tienen ciertas limitaciones. Se ha discutido como un problema en estos estudios, el que en algunos casos se haya tomado como punto de comparación a los abstemios, ya que estos podrían ser abstemios simplemente porque son enfermos.

Un estudio de Tjonneland et al., muestra que el beber vino está asociado con la ingesta de una dieta saludable (Tjonneland, 1999). Es decir la preeminencia del vino sobre las demás bebidas alcohólicas podría deberse a componentes específicos del vino, pero también podrían ser por diferencias en el patrón de consumo o por otros factores de riesgo que no hayan sido considerados para el ajuste de los datos. En este estudio la ingesta de vino está asociada con una mayor ingesta de frutas, pescado, vegetales y el uso de aceite de oliva, una dieta más saludable que también se correlaciona con una menor mortalidad cardiovascular.

En consecuencia, se hace necesario cada día la aparición de estudios bioquímicos con el fin de establecer los mecanismos moleculares por los cuales

componentes particulares del vino protegen de la enfermedades cardiovasculares. Así mismo, estudios de intervención en los que se demuestre los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino en la salud humana.

8.2. Principales componentes del vino responsables de sus efectos saludables

Se han propuesto básicamente dos mecanismos para explicar la menor enfermedad cardiovascular de los consumidores regulares y moderados de vino. El primero de ellos se debe principalmente al alcohol y el segundo, a los componentes antioxidantes del vino.

La acción del alcohol, es directa sobre los niveles de lipoproteínas presentes en la sangre, además, es de destacar el efecto inhibitor del alcohol sobre la proliferación y migración de las células vasculares del músculo liso, así como su efecto sobre la disminución de la agregación plaquetaria y por tanto, juega un papel mediador sobre la coagulación sanguínea. En cuanto al siguiente mecanismo estaría mediado por la capacidad de los componentes antioxidantes del vino de proteger de la oxidación las partículas de lipoproteínas de baja densidad de acuerdo con la hipótesis oxidativa de aterogénesis. Es decir este mecanismo se explica por los componentes polifenólicos del vino tinto.

8.2.1. Principales efectos del alcohol

Entre los efectos bioquímicos y celulares del alcohol, varios han sido propuestos para justificar el papel antiaterogénico de las bebidas alcohólicas. Entre ellos están, el papel del alcohol como elevador de los niveles de colesterol HDL en el plasma (Rimm et al., 1999, demostraron que por cada gramo de alcohol consumido por día, los niveles de HDL incrementaban 0,004 mmol/L), así como los niveles de apolipoproteína A-I y A-II y también, que, una vez aisladas estas partículas, se vio que aumentaban su riqueza en ésteres del colesterol y en fosfolípidos polinsaturados, especialmente aquellos que contenían ácidos araquidónico (>30%) e eicosapentanoico (> 90%) y los

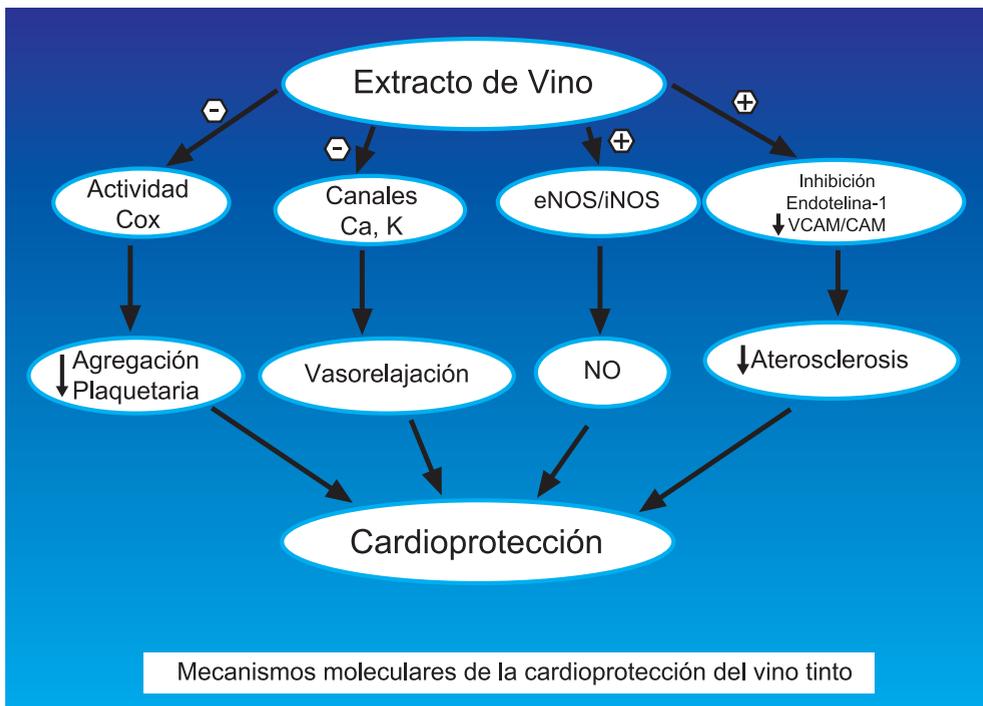
que contenían ácidos omega-3, que como bien es sabido son beneficiosos contra la enfermedad coronaria. También producen la disminución de los niveles de colesterol LDL y lipoproteína (a), poderoso agente aterogénico y la disminución de la coagulación de la sangre por un mecanismo antitrombótico (Seigneur, 1990; Renaud, 1992, Gaziano, 1999, Zern (b), 2005; Frohlich, 1996; Samarjit, 2007).

A nivel de coagulación, el consumo de vino y bebidas alcohólicas, es antiaterogénico. Renaud y de Lorgeril al proponer la paradoja francesa, presentan resultados que sugieren qué cambios hemostáticos pueden explicar buena parte del fenómeno. Esencialmente, se observa que las bebidas alcohólicas disminuyen la reactividad plaquetaria. Una interesante extensión de la relación entre consumo de alcohol y alteraciones de la coagulación es la respuesta paradójica que se produce en bebedores exagerados al cesar bruscamente el consumo. En estos casos hay una elevación de la mortalidad que se atribuye a un rebote de activación de plaquetas; este fenómeno no se observa en los que dejan de beber, pero siguen consumiendo vino de forma moderada, y Ruf y colaboradores sugieren que los taninos del vino (procianidinas) son capaces de controlar el rebote de actividad plaquetaria al cesar el consumo brusco de bebidas alcohólicas. El efecto de bebidas alcohólicas sobre las plaquetas no parece deberse sólo al alcohol, ya que el vino es más eficiente que el alcohol puro, un efecto que se ha atribuido a los taninos, resveratrol y quercetina (Seigneur, 1990; Demrow, 1995; Pace, 1995); en concreto, se ha visto que la quercetina, disminuye la actividad plaquetaria, por descenso del calcio, causado por un incremento de la actividad de la GMP fosfodiesterasa.

También se ha comprobado, que los polifenoles, aumentan la actividad de la endotelial óxido nítrico sintetasa, capaz de producir NO (óxido nítrico), el cual es el responsable de la regulación de la homeostasis vascular y de la presión sanguínea. La disminución de esta enzima, va asociada a vasoconstricción, agregación plaquetaria, proliferación celular del músculo liso y fenómenos de adhesión leucocitaria. Luego podemos decir que el vino tinto actúa como desencadenante de gran número de acciones cardioprotectivas tales como regulación de la contractibilidad, mayor resistencia coronaria, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y mejora de la función metabólica. (Vidavadur, 2006).

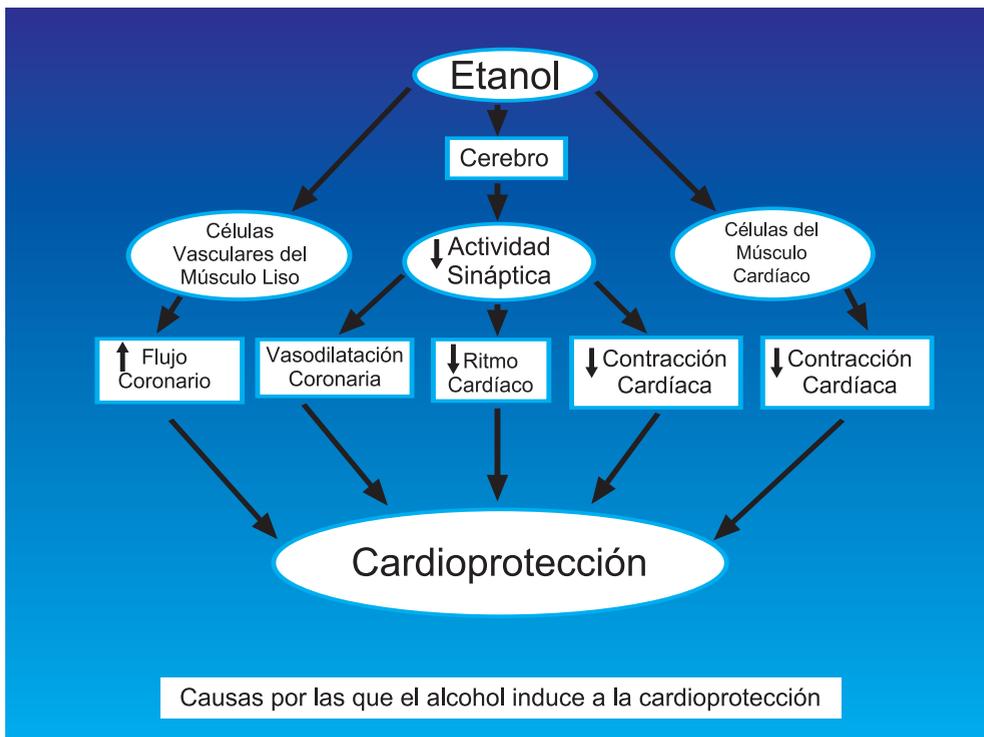
La coagulación sanguínea depende también de los llamados factores fibrinolíticos. Estos factores son modificados por la actividad del endotelio vascular. Se ha demostrado que, vino, cerveza y alcoholes destilados por igual, a niveles de alcoholemia inferiores a 0.5 g/l, activan el sistema fibrinolítico disminuyendo la tendencia a coagular (Hendriks, 1994).

En otro estudio, Estruch et al., 2004, y que está relacionado con la actividad antiinflamatoria de los componentes del vino, se vio que el consumo moderado de vino tinto equivalente a 30 g de etanol una vez al día, reducía significativamente los niveles plasmáticos de fibrinógeno, proteína C reactiva ultrasensible e IL-1. También encuentran que las moléculas circulantes de las células endoteliales de adhesión, las moléculas tipo 1 de adhesión intercelular y las tipo 1 de las células de adhesión vascular, que están clasificadas como marcadores rápidos de aterosclerosis, estaban significativamente disminuidas. Igualmente en estudios de características parecidas, Williams, 2004, se observó un aumento plasmático de IL-6 que posee actividad antiinflamatoria y que tiene la capacidad de limitar la producción de la IL-1 y del factor de necrosis tumoral alfa que son agentes proinflamatorios.



Se encontró también una asociación entre consumo moderado de alcohol y concentración plasmática del activador de plasminógeno endógeno de tipo tisular (Ridker, 1994).

En cuanto a su efecto inhibitor sobre los fenómenos de proliferación y migración de las células vasculares del músculo liso arterial, podemos observar que también están ligadas al proceso de aterogénesis, ya que están fuertemente relacionados al fenómeno de la reestenosis (Samarjit, 2007)



El etanol en forma moderada, disminuye la actividad simpática, produciendo un descenso del ritmo y la contracción cardíaca, así como una vasodilatación, todos ellos, efectos cardioprotectores. De igual manera, según Grassi et al., los niveles elevados de etanol, producen un aumento de la presión sanguínea. Según Altura et al., los mecanismos por los que el etanol actúa como vasodilatador, aunque no son totalmente conocidos, se cree que producen una modulación del metabolismo del calcio, por activación de las

células del músculo liso de los vasos coronarios. El descenso de esta contracción puede ser mayor como consecuencia del descenso del flujo de calcio a través de los canales de calcio de la membrana sarcolémica, así como de la disminución del calcio liberado por el retículo sarcoplásmico; como consecuencia, se produce la consabida dilatación periférica y el incremento de flujo coronario, con la llegada de más nutrientes al mismo y por supuesto más oxígeno, con lo que se puede mantener el metabolismo cardíaco normal, aún en situaciones de estrés, lo que pone de manifiesto el efecto cardioprotector.

A mediados de los 70, el Dr. Ortuño y cols. observaron en su laboratorio de Anatomía Patológica, que aquellos fallecidos que habían consumido moderadas cantidades de vino tinto, tenían unas arterias flexibles, elásticas, no endurecidas y con una superficie interna lisa que no modificaba su calibre. De tal manera que si preguntaban a algunos de sus colaboradores la edad del poseedor de tal arteria, casi siempre indicaban de 10-20 años menos de la edad real.

Algunos estudios demuestran que el etanol induce la expresión de proteínas cardíacas protectoras contra el shock, HSP-70 y HSP-90. (Sato et al. 2002).

8.2.2. Efectos de los componentes polifenólicos del vino

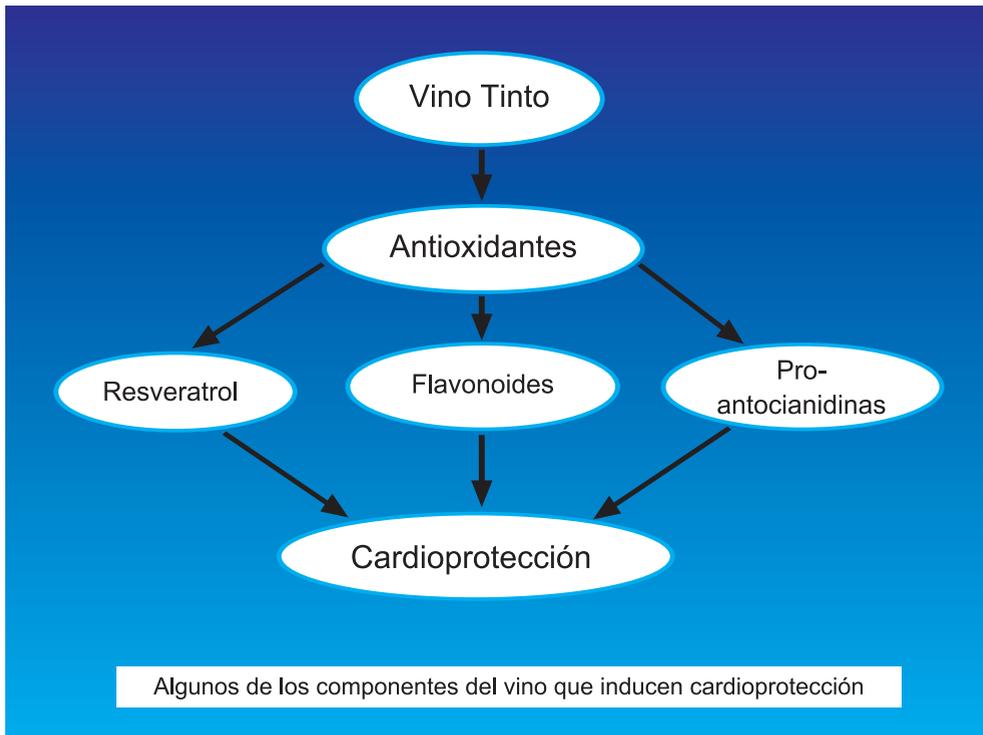
Los polifenoles son un gran grupo de compuestos presentes en la naturaleza que poseen anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilos. Estos compuestos son en su mayoría potentes antioxidantes necesarios para el funcionamiento de las células vegetales, que se encuentran en frutas y verduras, tales como, manzanas y cebollas, y en bebidas como té y vino (Kinsella, 1993) y mosto (Castillo, 2006).

La Hipótesis Oxidativa de Aterogénesis (Steinberg, 1989) permite explicar numerosas observaciones sobre factores de riesgo y sobre relaciones entre nutrición y aterosclerosis. Propone esencialmente que el proceso de aterogénesis se desencadena cuando en la pared arterial, en el espacio subendotelial, los macrófagos, a través de sus receptores específicos, captan descontroladamente lipoproteínas de baja densidad (LDL) previamente oxida-

das, ricas en colesterol, transformándose en células espumosas que se acumulan (Krieger, 1994). Se desarrolla así, la placa o ateroma, elemento central en la lesión vascular arterioesclerótica.

En cada partícula de LDL, junto a una molécula de proteína muy grande, hay aproximadamente 1.700 moléculas de colesterol y 2.700 de ácidos grasos de los cuales la mitad son ácidos grasos poliinsaturados. Para evitar la oxidación, cada partícula LDL protege sus casi 5.000 moléculas lipídicas con sólo 6 moléculas de tocoferol y cantidades mucho menores de carotenoides y otros antioxidantes.

Cuando los antioxidantes de las LDL se agotan, los ácidos grasos se fragmentan y oxidan produciendo daño en la proteína de la partícula. El daño de la proteína modifica sus cargas de superficie y se hace "reconocible" a los receptores de los macrófagos, y, simultáneamente, irreconocible a los receptores para LDL nativa o no oxidada presentes en general en todas las células, con excepción de los macrófagos.



Está demostrado, que el vino tiene propiedades antioxidantes y que éstas se deben a sus componentes polifenólicos, y que el vino libre de polifenoles pierde dicha actividad (Abu-amsha, 1996). El contenido total de polifenoles de un vino correlaciona directamente con su capacidad antioxidante (Rice-Evans, 1997; Sato, 1996; Lindberg, 2008).

Por otro lado, está también completamente demostrado que los componentes fenólicos del vino inhiben la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, *in vitro*. (Kinsella, 1993; Vinson, 1995; Frankel, 1995; Abu-Amsha, 1996; Caldu, 1996; Hurtado, 1997).

Estudios *in vivo* de consumo agudo demuestran que la ingestión de vino tinto está asociada a un aumento de la capacidad antioxidante del plasma, (Whitehead, 1995; Maxwell, 1996; Serafini 1998; Vidavalur, 2006; Farah, 2008).

8.2.3. Estudios clínicos diversos

En estudios realizados en humanos, con consumo moderado de vino tinto a medio plazo, se ha demostrado una menor susceptibilidad de las LDL a la oxidación. (Kondo, 1994; Fuhrman, 1995; Nigdikar SV, 1998).

De todos es sabido que existen algunos mecanismos biológicos que llegan a producir oxidación de las LDL, por ejemplo cuando se oxidan los componentes lipídicos poliinsaturados, por los radicales libres y los correspondientes sistemas enzimáticos, como 15-lipoxigenasa, citocromo p450 y mieloperoxidasas (Fuhrman, 2001).

Es decir, el consumo regular de vino tinto aumenta la resistencia de las LDL a la oxidación, constituyendo una muy buena evidencia para explicar el efecto del vino según la hipótesis oxidativa de aterogénesis.

Con la finalidad de resaltar esta última idea y para demostrar que no sólo el vino se queda reducido a esta hipótesis oxidativa de la aterogénesis, el grupo de investigación de Pal, 2003, demostró *in vitro*, que el vino tinto reduce la producción de lipoproteínas por aclaramiento hepático, y para ello utili-

zó un cultivo de células hepáticas HepG2 y las incubó en presencia de vino tinto normal, otra fracción en vino tinto desalcoholizado e igualmente en presencia de atorvastatina durante 24 horas. Pasado ese tiempo, se procedió a cuantificar la apolipoproteína B100 (marcador de las lipoproteínas hepáticas) a través de una técnica de western blots con anticuerpo anti-apoB100 y posterior detección por quimioluminiscencia.

Los resultados demostraron, que la producción de apoB100, bajó un 50% en el grupo del vino sin alcohol, exactamente igual que en el de la atorvastatina. Dicho descenso, fue del 30% en el grupo del vino tinto normal y del 45% en un grupo creado al que se le suministró resveratrol y quercetina, todo ello comparado frente a un cultivo al que no se le había añadido nada.

Además, los tres grupos: vino sin alcohol, atorvastatina y vino normal, tenían la capacidad de aumentar significativamente la actividad de la 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, así como la actividad captadora del receptor LDL, frente al grupo control. Finalmente, sólo el vino sin alcohol fue capaz de aumentar la expresión genética del LDL. De todo ello podemos concluir que los polifenoles del vino tienen la capacidad de regular los mecanismos implicados en el metabolismo lipídico.

Parecidos resultados son obtenidos por el grupo español de Dávalos y M. Ángel Lasunción, 2006 en otro estudio de características similares. Además, son algunos los que defienden la toma de vino sin alcohol, e incluso del zumo sin fermentar, aunque manifiestan que la absorción intestinal de los polifenoles es menor en este último caso. (Halpern, 2008).

Igualmente los hay que defienden que en la toma de derivados del vino sin alcohol, y de jugos no fermentados, no están aún suficientemente evaluados sus efectos beneficiosos (Chaves, 2009), ya que la ingesta continuada de los mismos tiene efectos vasoprotectores endoteliales, y aumentos de los niveles de antioxidantes, sin embargo no observan cambios hemodinámicos beneficiosos, ni sobre el perfil lipídico cuando se administran con una dieta rica en grasas.

Otro estudio llevado a cabo en Estados Unidos en el año 1998, sugiere que el vino consumido con moderación puede reducir el riesgo de degeneración macular. Este daño se ha convertido en la causa más frecuente de ceguera en mayores de 65 años, según un informe publicado en el *Journal of the American Geriatrics Society*.

Este grupo de investigadores, ha descubierto que los consumidores de cantidades moderadas de vino tienen un riesgo menor de sufrir una pérdida de la visión central que puede dejar ciego al individuo, aunque sea capaz de detectar colores y conservar la visión periférica.

Los científicos estudiaron a 3.072 hombres y mujeres con edades comprendidas entre 45-74 años de edad con cambios sospechosos en sus máculas, consistentes en una mancha amarilla en la retina que contiene las células nerviosas que proporcionan la visión. Más de 180 pacientes sufrían degeneración macular asociada a la edad, según el responsable del estudio, Thomas Obisean, Jefe de Geriatria del Hospital Universitario Howard en Washington D.C.

En este estudio se esperaba encontrar que los consumidores de alcohol tuvieran más riesgo de padecer enfermedades del ojo. Sin embargo, aquellos que bebían vino reducían el riesgo de desarrollar la enfermedad en un 19% con respecto a los abstemios, atribuyendo tal efecto a los antioxidantes del vino. (Obesian 1998).

En idénticas condiciones, se pronuncia King et al. 2005, quien en un grupo de enfermos con vitreoretinopatía proliferativa, asociada con estrés oxidativo en el epitelio pigmentario de la retina, concluye que la toma de vino tinto les produce un efecto benefactor contra dicha enfermedad, y se basa en un estudio llevado a cabo sobre una línea celular de retinopatía epitelial pigmentaria (ARPE-19) a la que el suministro de resveratrol en concentraciones de 100 micromol/l, inhibe los procesos de oxidación intracelular, protegiendo frente a los radicales peróxido, al igual que inhibe actividad mitogénica llevada a cabo por la protein kinasa.

Pero los estudios a cerca de los efectos beneficiosos de los polifenoles, también se han llevado a cabo sobre mostos concentrados, es decir,

sobre los jugos del vino previos a la fermentación. El siguiente estudio llevado a cabo por el Dr. Miguel Ángel Lasunción, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, utiliza el concentrado de mosto y demuestra su poder antioxidante, hipolipemiante y antiinflamatorio al administrarlo tanto sobre sujetos sanos, como sobre pacientes sometidos a hemodiálisis. (Castillo, 2006).

Estos pacientes sometidos a hemodiálisis, se ha descrito que, presentan complicaciones cardiovasculares atribuidas entre otras causas a dislipemia (Brunzell, 1977, Sentí, 1992), incremento del estrés oxidativo (Clermont, 2000, Himmelford, 2002), e inflamación (Estruch, 2004).

El estudio se basa en 26 pacientes que reciben hemodiálisis y 15 sujetos sanos, a los que se les suministra un concentrado de mosto rico en polifenoles que previamente han sido analizados por HPLC, cuantificando cantidades de quercetina, myrcetina, catequina, procyanidina y antocyanidina. Frente a este grupo, tenemos 12 sujetos sometidos a hemodiálisis a los que no se les suministra el mosto.

A todos ellos se les miden los niveles de lípidos, apolipoproteínas, LDL oxidadas, antioxidantes y vitaminas.

La máxima concentración plasmática de quercetina, se encontró después de 3 horas de administración del concentrado de mosto, lo que pone de manifiesto la rápida absorción de estos productos en ambos grupos, sanos y sometidos a hemodiálisis. Igualmente en ambos grupos, la concentración plasmática de antioxidantes aumentó sin afectar las concentraciones de ácido úrico ni ascórbico. Se redujo la concentración de LDL oxidadas en ambos grupos, así como las LDL-colesterol y apolipoproteínas B-100, incrementándose a su vez las HDL-colesterol y apolipoproteínas A-1.

También se redujo la concentración plasmática de la proteína 1 quimioattractiva de los monocitos, un poderoso marcador de la inflamación y que está asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular.

8.3. Componentes polifenólicos antioxidantes del vino

La composición del vino es compleja y la mayoría de sus componentes provienen de la uva y del proceso fermentativo. El número de compuestos identificados en el vino se ha incrementado enormemente gracias al desarrollo de nuevas tecnologías analíticas. Existen aproximadamente 500 compuestos conocidos presentes en el vino, de los cuales 160 son ésteres.

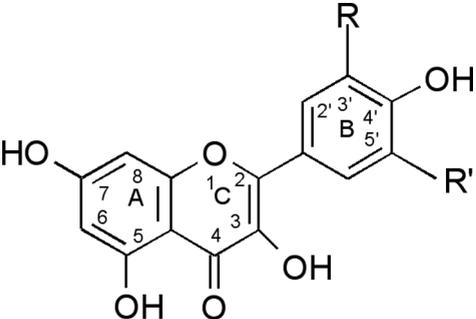
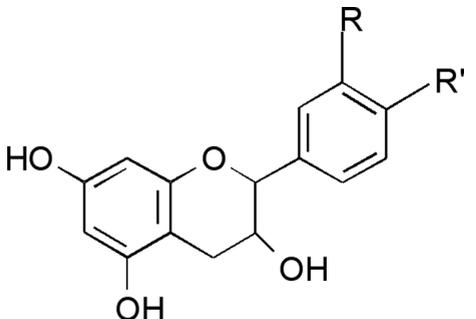
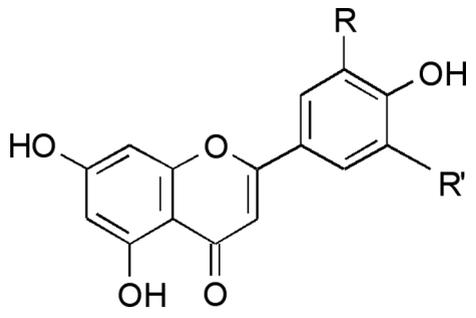
Los compuestos polifenólicos de la uva se encuentran en la piel, especialmente en las células epidérmicas, en las pepitas y en la pulpa. La cantidad y calidad de polifenoles en la uva depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo.

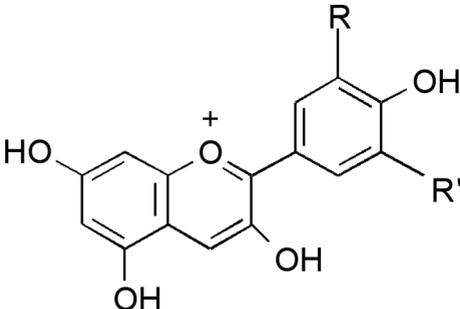
Prácticamente todos los compuestos fenólicos del vino vienen de la uva. Tirosol constituye una excepción puesto que se produce durante el proceso de fermentación. El envejecimiento en madera también aporta pequeñas cantidades de polifenoles al vino. En cuanto a la cantidad de compuestos polifenólicos presentes en el vino, dependerá de su cuantía en la uva y del proceso de vinificación. Los polifenoles, especialmente flavonoides que están presentes en la piel y en las pepitas, son extraídos durante la vinificación y su concentración en el vino depende de muchos factores tales como temperatura, tiempo de contacto del mosto con la piel y las pepitas, prácticas de remontaje y mezclado, concentración de etanol, pH, procedimientos de prensado de la uva, etc. (Infante, 1997).

Los principales constituyentes fenólicos del vino con capacidad antioxidante son: derivados de ácidos fenólicos, ácidos cinámicos y tirosina, flavonoides, procianidinas y estilbenos.

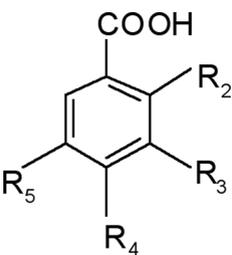
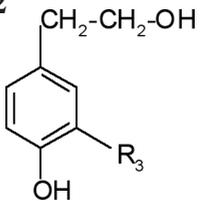
La estructura básica de los flavonoides se denomina 2-fenilbenzopirona y consiste en la fusión de los anillos A y C, con un anillo de fenilo unido a la posición 2 del anillo C. Las variaciones estructurales en los anillos subdividen a los flavonoides en varias familias. (Leighton et al., 1998).

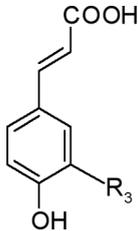
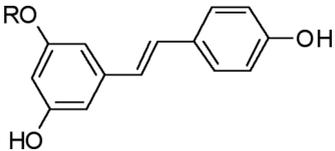
Estructura de compuestos flavonoides C6-C3-C6

Flavonol	R	R'	
	H	H	Quempferol
	OH	H	Quercetina
Flavan-3-ol	R	R'	
	OH	OH	Catequina
Flaona	R	R'	
	H	H	Apigenina
	OH	H	Luteolina

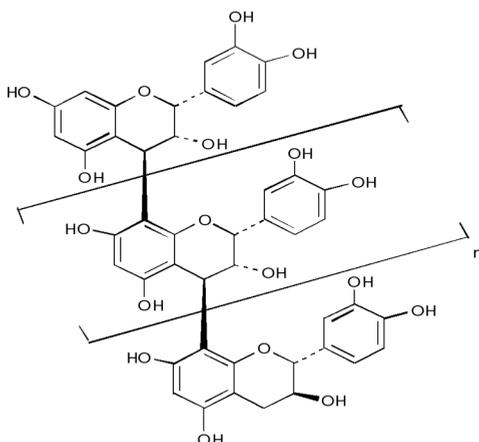
Antocianidina	R	R'	
	H	H	Cianidina
	OCH ₃	OCH ₃	Malvidina

Estructura de compuestos polifenólicos

Ácidos fenólicos; C6-C1 	R2	R3	R4	R5	
	H	OH	OH	OH	Ácido Gálico
	OH	H	H	H	Ácido Salicílico
	H	OH	OH	H	Ácido Protocatéquico
Derivados de tirosina; C6-C2 	R2	R3	R4	R5	
	H	H	OH	H	Tirosol
	H	OH	OH	H	Hidroxitirosol

Acidos cinámicos; C6-C3 	R2	R3	R4	R5	
	H	OH	OH	H	Ácido Caféico
	H	H	OH	H	Ácido p-Cumárico
Estilbenos; C6-C2-C6 	R				
	H				Resveratrol
	D-Glucosa Piceido				

Tanino o proantocianidina (polímero de catequina). En el vino se encuentran generalmente esterificados con ácido gálico



La concentración total de compuestos polifenólicos en el vino varía entre 1,80 y 4,06 g/l equivalentes en ácido gálico, con un promedio de 2,57 g/l para vino tinto, y de 0,16 a 0,33 g/l, con un promedio de 0,24 g/l, para el vino blanco (Frankel, 1995).

Si bien el contenido de polifenoles en la uva depende de los factores ya mencionados, la diferencia en el proceso de vinificación es la principal razón

por la cual los vinos tintos y blancos tienen esta enorme diferencia en la cuantía de polifenoles (Leighon, 1998).

8.4. Metabolismo de los polifenoles

La información disponible sobre absorción, biodisponibilidad y metabolismo de polifenoles es actualmente insuficiente. En animales de experimentación se han realizado varios estudios de absorción y metabolización de compuestos aislados (Das y Griffiths, 1969; Das y Sothy, 1971; Griffiths y Smith, 1972; Manach y col., 1995; Manach y col., 1997; Piskula y Terao, 1998; Morand y col., 1998; Okushio y col., 1999a; 1999b), que han permitido sugerir vías de metabolización para algunos compuestos. Aun cuando la información obtenida en estos estudios es sumamente útil, un enfoque más adecuado desde un punto de vista nutritivo, es la administración a humanos de alimentos o bebidas que contienen polifenoles y la posterior identificación de ellos y sus metabolitos en el plasma u orina.

Estudios en humanos muestran que los polifenoles sufren modificaciones bioquímicas en distintos tejidos del organismo. Las modificaciones observadas son glucuronidación, sulfatación, metilación e hidroxilación. Será necesario determinar la acción fisiológica de estos metabolitos con el fin de conocer su función en la prevención de enfermedades.

Es esencial considerar que cada alimento contiene una combinación particular de varios polifenoles, y por lo tanto el efecto antioxidante fisiológico se debe al conjunto de polifenoles más abundantes en ese alimento y más probablemente al conjunto de metabolitos derivados de éstos. Además, se ha observado que la flora intestinal juega un papel importante en la modificación de algunos polifenoles (Pietta, 1998). Por ejemplo se han detectado algunos ácidos mono y dihidroxibenzoicos en orina, luego de la ingestión de té verde, los que representaban un 15% del material ingerido (Pietta, 1998). Se ha sugerido que estos ácidos fenólicos serían generados por acción de la flora bacteriana intestinal sobre compuestos como catequina y quercetina. La modificación consistiría en la ruptura del anillo benzopirranósico por enzimas

producidas por microorganismos de origen intestinal humano (Das y Griffiths, 1969; Winter y col., 1989).

Sin embargo, según los estudios llevados a cabo por Joseph Kanner et al. (2008), de la Facultad de Farmacia de la Universidad Hebrea de Jerusalén, la mezcla del vino tinto con las carnes rojas, además de mejorar el sabor, produce otros efectos. Cuando el vino y la carne se mezclan en el estómago, los polifenoles del vino impiden la formación de productos químicos nocivos que se liberan cuando se digiere la carne. Las toxinas oxidantes de la carne, entre las que se encuentra el malonildialdehído, están implicados en los procesos de arteriosclerosis, cáncer, diabetes y otras enfermedades graves. Kanner, sospechaba que el efecto protector del vino se producía en el estómago, por lo tanto, planteó la hipótesis de que si los polifenoles llegan al estómago cuando las grasas están liberando malonildialdehído, podrían neutralizar al mismo impidiendo su absorción.

Para corroborar esta teoría, el farmacólogo y sus colaboradores seleccionaron dos grupos de ratas; al primero de ellos le administraron una comida consistente en carne roja de pavo (vísceras) rica en malonildialdehído, pues en el ser humano la ingestión de la misma se ha comprobado que aumenta los niveles de este producto, mientras que al segundo grupo, le administraron la misma comida mezclada con un concentrado de vino tinto. Hora y media después de la comida, se sacrificó a las ratas, se le extrajeron los estómagos y se analizó su contenido, comprobándose que el concentrado de vino redujo la formación de malonildialdehído y también la concentración de hidroperóxidos, otro grupo de compuestos oxidantes que causa daño celular.

Basándose en estos resultados, los investigadores argumentan que buscar los antioxidantes del vino en el torrente circulatorio, es un error, ya que no es necesario que lleguen a la sangre para que ejerzan su efecto benefactor.

Según el mismo autor, “los hallazgos muestran que el consumo de alimentos parcialmente oxidados incrementaría la peroxidación lipídica en el estómago y la absorción de productos citotóxicos en el organismo”. La adición de antioxidantes alteraría estos resultados.

Su investigación, también indica que tomar fruta al final de una comida es una costumbre sana, en contra de lo que decían algunos estudios previos. Numerosas frutas son ricas en polifenoles (después de todo, el vino no es más que zumo de uva fermentado). Cuando se toman como postre, las frutas llegan al estómago justo cuando la digestión de la comida va a producir sus peores efectos, cortando el problema de raíz.

Idénticos resultados son mostrados por Gorelik, 2005, quien demuestra que los hidroperóxidos y el malonildialdehído producido en los procesos digestivos, tienen capacidad para oxidar la vitamina E, los beta-carotenos y la vitamina C, pero, dicha capacidad oxidativa es anulada en el estómago por los polifenoles del vino.

En un estudio llevado a cabo en colaboración entre el profesionales del CEBAS y del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, sobre pacientes con EPOC y voluntarios sanos sometidos a tratamiento con zumo de granada cuyos elagitaninos son un potente antioxidante *in vitro*, se ha comprobado que los niveles plasmáticos de estos productos no aumentan con el tratamiento, ya que los elagitaninos se transforman en ácido elágico el cual es pobremente absorbido y degradado por la microbiota del colon a urolitinas, mucho más absorbibles y capaces de persistir en orina hasta cuatro días después de la ingesta, lo que sugiere una importante circulación enterohepática de un producto que no tiene capacidad antioxidante (Cerdá 2005), por lo que se podría deducir que el efecto real de estos productos, es a nivel gastrointestinal.

8.4.1. Ácidos fenólicos (Ácido gálico)

El ácido gálico es uno de los compuestos monoméricos más abundantes en vino tinto, 65-126 mg/l. Sin embargo, en vino blanco varía entre 4-11 mg/l (Frankel, 1995). Proviene principalmente de la hidrólisis de ésteres de flavonoides presentes en la piel y en las pepitas de las uvas.

Se le ha demostrado actividad antimutagénica utilizando el test de Ames, y presenta acción protectora sobre el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono.

Zong et al. estudiaron el comportamiento metabólico del ácido gálico luego de su administración oral en ratas. Encontraron que éste permanecía en la sangre por al menos 6 horas, y que más de la mitad era metabolizado a ácido 4-O-metil gálico, luego ambos son excretados por la orina (Zong, 1999).

8.4.2. Ácidos cinámicos (*Ácido cafeico, Ácido ferúlico y Ácido p-Cumárico*)

El ácido cafeico está en concentraciones relativamente bajas tanto en vino tinto (5-13 mg/l) como en blanco (1-4 mg/l) (Frankel, 1995). Es producto de la hidrólisis del ácido caftarico, siendo la inducción de la hidrólisis en la uva, dependiente de la exposición al sol. (Price, 1994)

Los ácidos cafeico y ferúlico podrían jugar un rol anticarcinogénico. Se ha reportado que estos ácidos reaccionan con nitrito *in vitro* y son inhibidores de la formación de nitrosamina *in vivo*. Son fuertes inhibidores de la formación de tumores cutáneos inducidos con 7,12-dimetil-benz(a) antraceno, en ratones.

También son inhibidores de la nitración de tirosina mediada por peroxinitrito.

Las LDL oxidadas son tóxicas para las células endoteliales en cultivo, induciendo la muerte celular o apoptosis. Estos ácidos cinámicos son capaces de prevenir, de una manera dosis dependiente, la muerte de células inducida por las LDL oxidada. Poseen un efecto protector a través de un mecanismo indirecto impidiendo la oxidación de las LDL y por una vía directa a nivel celular, inhibiendo el aumento de calcio intracelular provocado por las LDL oxidadas (Leighton, 1998).

8.4.3. Flavanoles (*Catequina y Epicatequina*)

Catequina es el compuesto fenólico monomérico más abundante en el vino tinto, 120-390 mg/l; en vino blanco varía entre 16-46 mg/l. Los niveles de epicatequina son menores que los de catequina, en vino tinto entre 25 y 162 mg/l, y en vino blanco entre 6 y 60 mg/l (Frankel,1995).

La capacidad antioxidante de catequina se ha demostrado especialmente en estudios *in vitro*. Inhibe la oxidación de las LDL, siendo incluso más efectiva que la vitamina E (Kinsella, 1993). Dímeros y trímeros de catequina, denominados procianidinas, aislados de pepita de uva, presentan un porcentaje relativo de inhibición de la oxidación de las LDL similar (80-85%), algo menor (51-68%) y menor (36,5%) que el monómero de catequina (83%) (Teissedre, 1997).

La metilación de catequina y epicatequina también había sido observada con la ingestión de té verde (Piskula y Terao, 1998; Okushio y col., 1999a, 1999b). Esta reacción sería catalizada por la catecol-O-metil transferasa localizada en hígado y riñón. En ratas, después de una dosis única de epicatequina, se ha encontrado epicatequina metilada y conjugada con ácido glucurónico y sulfato (Piskula y Terao, 1998).

8.4.4. Flavonoles (*Miricetina* y *Quercetina*)

El contenido total de flavonoles, considerado como la suma de miricetina y quercetina, en vinos tinto varía entre 4,6 y 41,6 mg/l (McDonald, 1998). Miricetina y quercetina se encuentran libres o conjugados, la proporción de flavonoles libres varía entre un 20-50% del total.

Los glicósidos de quercetina se acumulan en la piel de las uvas negras (Prince, 1995), por lo tanto los vinos provenientes de uvas negras de piel gruesa con una alta proporción de piel en relación con su volumen contienen concentraciones más altas de flavonoles. La maduración de las uvas lleva a una creciente acumulación de flavonoles. Es así como vinos preparados de uvas provenientes de climas soleados en los que se permite su maduración, junto con modernos sistemas de vinificación, poseen los más altos niveles de flavonoles.

Estudios epidemiológicos asocian el consumo de flavonoides con menor mortalidad general y menor mortalidad por enfermedad coronaria. En un estudio holandés se observó que la principal fuente de flavonoides estaban en cebollas y manzanas, siendo la quercetina el flavonoide más abundante. (Hertog, 1993; Hertog, 1995; Knekt, 1996).

Gran parte de los estudios de biodisponibilidad en humanos se han concentrado en la identificación de quercetina en el plasma después de la ingestión de cebollas, té o jugo de manzana (Hollman y col., 1996, 1997; Manach y col., 1997; Lean y col., 1999; McAnlis y col., 1999). En un par de estos trabajos se ha demostrado que conjugados de quercetina inhiben la oxidación de LDL (Manach y col., 1997; Morand y col., 1998). Aun cuando estos conjugados fueron obtenidos mediante ensayos enzimáticos de glucuronidación y sulfatación *in vitro*, estos datos indican que las propiedades antioxidantes de un compuesto pueden ser modificadas al ser metabolizado. De hecho, las sustancias xenobióticas –incluidos muchos fármacos– son conjugadas con sulfato y ácido glucurónico para aumentar la solubilidad de los compuestos y facilitar su eliminación del organismo por vía biliar o urinaria. El hígado, y principalmente el intestino, son los principales lugares de glucuronidación de polifenoles (Sfakianos y col., 1997; Piskula y Terao, 1998; Morand y col., 1998) mientras que la sulfatación parece ocurrir exclusivamente en el hígado (Shali y col., 1991; Piskula y Terao, 1998).

Después de ser ingeridos, los flavonoides son detectados a nivel plasmático tanto en su forma libre como unidos a lipoproteínas. (Fuhrman, 1995, Nigdikar, 1998) y su administración oral, se ha demostrado que confiere protección antioxidante (Stein, 1999; O'Byrne, 2002), inhibición de la función plaquetaria (Struck, 1994; Freedman, 2001), reducción en la formación de trombos (Demrow, 1995) y de los marcadores antiinflamatorios (Estruch, 2004), e inhibe la activación del factor de transcripción de la activación nuclear kappaB, (Blanco-Colío, 2000). A nivel de la pared vascular, ejercen efectos vasorelajantes (Zenebe, 2003), inhibe la adhesión de los monocitos al endotelio (Carluccio, 2003; Badía, 2004) y mejora la función endotelial (Stein, 1999) y finalmente, reduce el desarrollo de la aterosclerosis en modelos animales (Vinson, 2001; Waddington, 2004; Stocker, 2004; Ikizler, 2007).

8.4.5. Antocianinas (*Cianidina* y *Malvidina*)

Las antocianidinas, cianidina y malvidina, están presentes en cantidades relativamente altas en el vino tinto, entre 0-7 mg/L y 0-90 mg/L respectivamente (Frankel, 1995). Son las principales responsables de su color.

Ghiselli y col. (1998) estudiaron tres subfracciones polifenólicas de un vino tinto, obtenidas por cromatografía líquida (HPLC). En estas subfracciones evalúan la capacidad de atrapar radicales hidroxilo y peroxilo, la inhibición *in vitro* de la oxidación de LDL y la agregación plaquetaria, eventos importantes en el proceso de aterogénesis. La fracción que contenía las antocianinas resultó ser la más efectiva tanto en su capacidad de atrapar especies reactivas de oxígeno como en su capacidad de inhibir la oxidación de LDL y la agregación plaquetaria, siendo las antocianinas la subclase fenólica cuantitativamente más abundante en el vino tinto. Las otras dos fracciones que contenían, una, los ácidos fenólicos y quercetina-3-glucurónido; y la otra, procianidinas, catequinas y quercetina-3-glucósido, eran menos activas.

Sin embargo, estudios llevados a cabo por Roger Corder et al. 2006, del Instituto de Investigación William Harvey de Londres y publicados en la revista *Nature*, ponen de manifiesto el efecto inhibitorio que presentan las procianidinas sobre la endotelina-1, implicada en la constricción de los vasos sanguíneos. Dicho estudio se llevó a cabo en la provincia de Nuro en Cerdeña, en la que se comprobó que los habitantes de esta zona, especialmente los hombres, presentaba una longevidad superior a la media, atribuyendo la misma al consumo de vinos de la zona.

Se ha reportado la absorción de cianidina-3-glucósido y cianidina-3,5-diglucósido, luego de su administración oral en humanos y en ratas. Se encontró que estas antocianinas son absorbidas y aparecen en el plasma sin experimentar modificaciones metabólicas (Miyazawa, 1999).

8.4.6. Resveratrol

Esta molécula fue descubierta en 1940 por un investigador japonés y en 1977, los ingleses Langcake y Pryce describieron su estructura. Posteriormente en 1992, el trans-resveratrol fue encontrado en el vino por Siemman y Creasy y en el año 1993, se describió la presencia de su isómero cis (Jeandet et al., 1993) y más reciente ha sido la identificación de sus dos isómeros en el vino, en forma de glucósido, denominado piceído (Lamuela-Raventós et al. 1995).

Se trata del 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, cuyo isómero trans, mayoritario, es la forma activa. El trans-resveratrol posee propiedades espectroscópicas ultravioletas y de fluorescencia características. Es una molécula fotosensible que, por exposición a la luz o a otras radiaciones, se transforma irreversiblemente en el isómero cis. El resveratrol es también una fitoalexina de la vid (moléculas implicadas en una reacción de defensa de la planta) (Jeandet et al., 1991).

Se trata de una sustancia polifenólica descubierta en los caldos de viñas agredidas por circunstancias climáticas, colonización por hongos, etc... El trans-resveratrol es un producto de defensa que la planta sintetiza ante un acoso determinado. En Francia, los caldos con denominación *sauterne* son vinos elaborados a partir de racimos podridos. Los franceses lo llaman la "*podredumbre noble*". Se trata de un vino muy rico en resveratrol. En Italia, se descubrió que los viñedos plantados en zonas muy altas y que recibían una radiación ultravioleta muy intensa también sintetizaban más resveratrol. Se sabe que, antiguamente, la medicina china y japonesa utilizaba resveratrol, que también está presente en otras sustancias de origen vegetal como es la raíz de una planta medicinal, *Polygarum cuspidatum*, utilizada en estos pueblos para el tratamiento de diversas patologías, tales como hipelipidemias y aterosclerosis. También en el cacahuete.

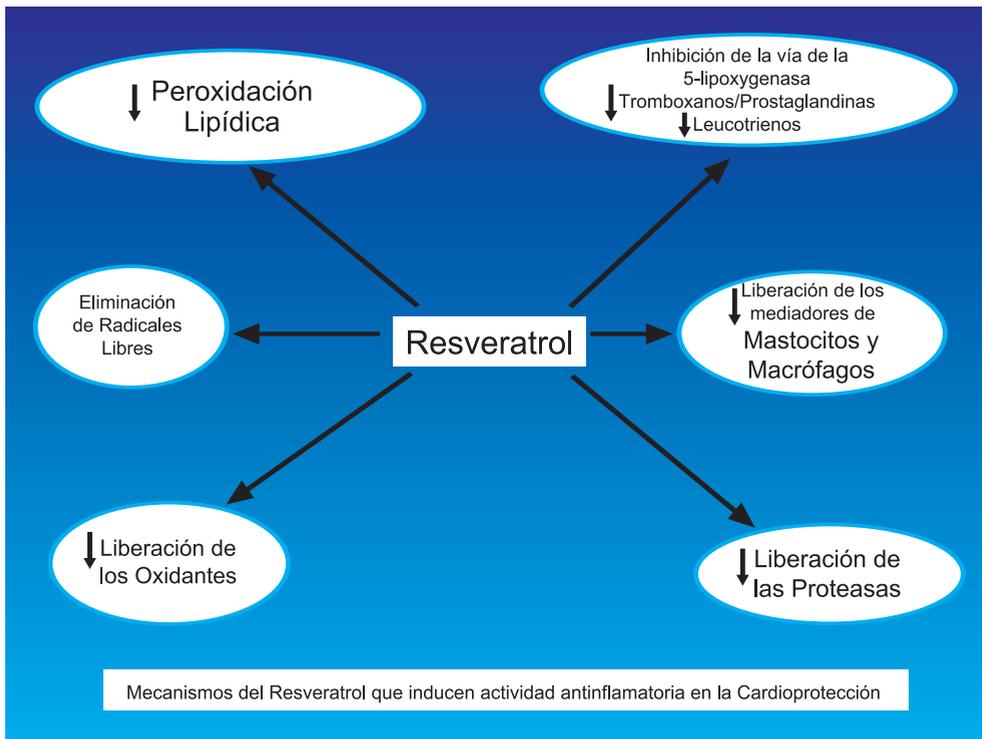
La concentración de resveratrol, uno de los polifenoles del vino que más atención ha concitado, puede variar entre 0 y 2,9 mg/l vino tinto y entre 0 y 0,06 mg/l en vino blanco (Frankel, 1995).

Debido a que el resveratrol es un compuesto que actúa como fungicida y es inducido por infecciones, su presencia y niveles pueden ser muy variables (Frankel, 1995).

Las propiedades que se han atribuido al trans-resveratrol, *in vitro* son las siguientes (Wu et al., 2001) (Ghosh, 2009):

- Inhibición de la oxidación de las LDL.
- Inhibe la liberación de los leucocitos de ciertas enzimas (beta-glucuronidasa y elastasa) que son responsables de diferentes efectos que conducen a las lesiones de los vasos.

- Inhibición de la síntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico. Es decir, evitarían la agregación plaquetaria.
- Modulación del metabolismo lipídico.
- Inhibición de la actividad del enzima proteín-tirosín kinasa, enzima implicado en la alteración de las células tumorales. Por tanto, podría actuar como anticancerígeno.



En cuanto a los estudios *in vivo*, se ha comprobado que en animales de experimentación, presenta un efecto antiinflamatorio inhibiendo la producción de leucotrienos, (capaces de amplificar la respuesta inflamatoria), antiasmático y anticoagulante, que pudiera proteger frente a aterosclerosis y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y antienvjecimeinto. (Mukherjee, 2009).

Además, al trans-resveratrol, se le han atribuido las siguientes propiedades: (Lagrué, 2006).

- Disminución de triglicéridos y LDL en suero.
- Inhibición de la lipogénesis.
- Protección de las células hepáticas frente a la peroxidación lipídica.
- Prevención de la enfermedad de Alzheimer.
- Acción anticancerígena.

Existen numerosos estudios españoles publicados en revistas de máximo nivel, como el de Zamora-Ros 2009, en el que miden el resveratrol en orina como marcador del consumo de vino, siempre enfocado a la relación de la cantidad consumida y los efectos beneficiosos. La técnica que utilizan es cromatografía de gases y espectrofotometría de masas; el estudio lo basan en 1.000 sujetos voluntarios, observando una buena correlación entre consumo de vino y niveles urinarios del producto ($r=0,895$; $p<0,001$). La sensibilidad del método es tal que puede detectar el consumo de un vaso de vino a la semana. Utilizando un punto de corte de 411,4 nmol/g creatinina, es capaz de diferenciar los consumidores de los no consumidores, con una sensibilidad del 93,3% Intervalo confid. (91,5-94,7%) y una especificidad del 92,1% (90,2-93,7%).

8.4.6.1. Efectos anti-envejecimiento del resveratrol

Un estudio coordinado por la Universidad de Harvard y el Instituto Nacional de Envejecimiento, en Baltimore y en el que han participado la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, junto a las Universidades Johns Hopkins y la de Sydney y en el que además, han colaborado los centros de investigación americanos Pennington Biomedical, Salk Institute y Sirtris Pharmaceutical y publicado en la revista Nature en 2006, (López Lluch, G.; Navas, P.) muestra que el resveratrol, es un activador de una familia de enzimas llamadas sirtuínas, familia de enzimas celulares, deacetilasas NAD-dependientes, especialmente de SIRT1 a SIRT7, encargadas de regular el envejecimiento de los seres vivos, promoviendo resistencia ante el estrés y supervivencia en tiempos de adversidad y adaptabilidad. Por tanto, su con-

sumo moderado ayuda a retrasar el envejecimiento y prevenir enfermedades geriátricas como el Alzheimer y en definitiva, beneficia la salud y supervivencia de los mamíferos.

El trabajo se fundamenta en un estudio llevado a cabo con ratones de un año de vida, en el que se establecieron 3 grupos, uno con dieta normal, otra dieta era hipercalórica con grasa y la tercera consistía en esta última pero suplementada con resveratrol. Se analizan distintos indicadores de salud, además del grado de supervivencia de los animales y el estudio pone de manifiesto que sólo después de 6 meses de tratamiento, el resveratrol había evitado la mayoría de los efectos negativos de la obesidad. Además, la curva de supervivencia, a partir de la semana 60, era superior en 3-4 meses en los animales tratados con resveratrol. Igualmente, los tratados con este producto, estaban más sanos que los obesos sin tratar, pues estos presentaban una mayor concentración de insulina, glucosa y factor de crecimiento IGF-1, marcadores predictores de diabetes en humanos, comparados con los tratados. Otro dato a tener en cuenta era que el análisis de rendimiento físico demuestra que los ratones tratados, mantienen las habilidades motoras, mientras se van perdiendo en los ratones obesos.

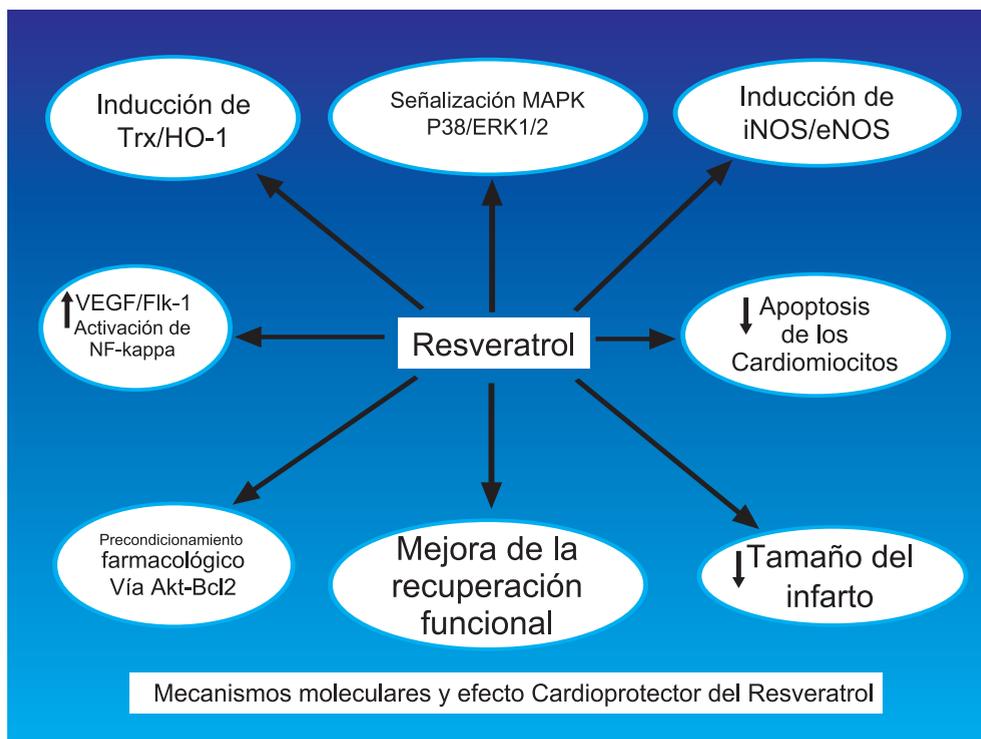
Sin embargo, el resveratrol, no ofrece mejores marcadores de salud si se compara con ratones alimentados con una dieta normal. Por último, decir que el hígado mostró las mayores diferencias entre los distintos grupos de ratones. El tamaño y el peso de los obesos no tratados con resveratrol, era el doble que en los tratados, y que el número de mitocondrias de los tratados era muy superior al de los obesos sin tratar. Estas mitocondrias, tienden a acelerar la bioenergética basada en lípidos y en azúcares. Según los autores, este estudio plantea un panorama interesante para el tratamiento de la “población que desarrolla pequeñas enfermedades no sintomáticas como la esteatohepatitis alcohólica, que poco a poco va mermando la capacidad del hígado”.

En otro estudio similar, el tratamiento con resveratrol, aumenta la actividad del gen antiedad SIRT1, hasta 15 veces (Guarantie et al., 2005).

8.4.6.2. Efectos cardioprotectores del resveratrol

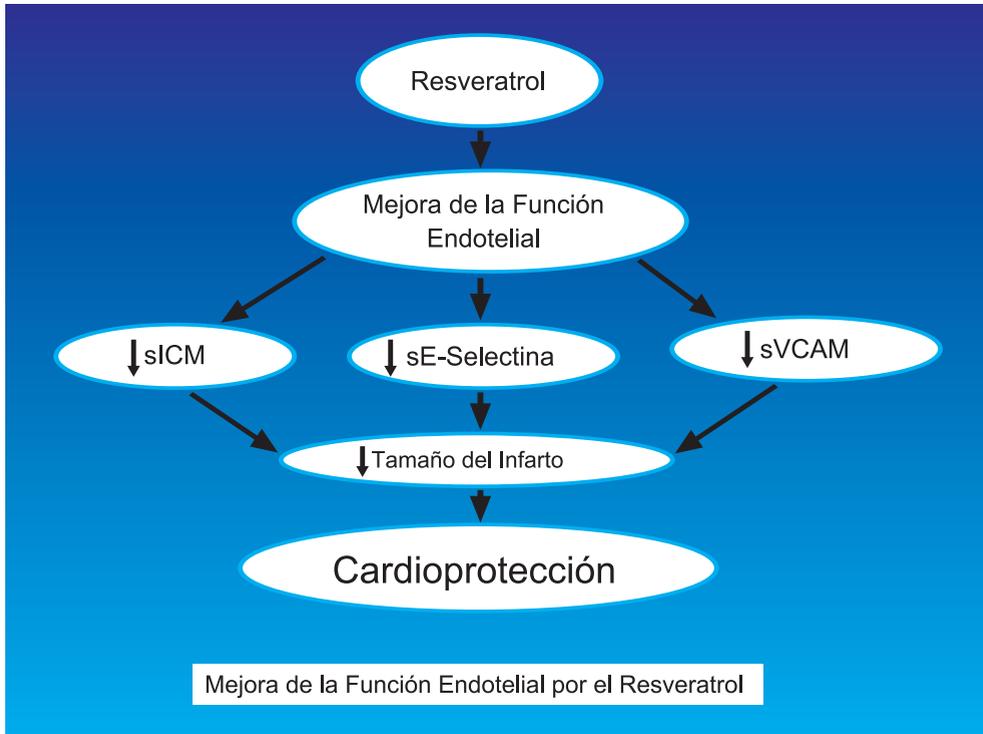
De todos es sabido que el objetivo fundamental de la angiogénesis, es la revascularización, lo que produce una mejora del flujo sanguíneo. El resveratrol, produce un aumento de concentración de la proteína proangiogénica factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), así como sus receptores: receptor 1 Flk-1 y receptor 2 Flk-1/KDR, y del factor nuclear kappaB (NF-kappaB), el cual es críticamente necesario en la iniciación de la respuesta angiogénica en ratas tras un modelo de infarto de miocardio. Todo esto tiene como misión mejorar la circulación coronaria e incrementar la generación tanto del óxido nítrico (NO), como de las citocinas angiogénicas; por lo que podemos deducir que el resveratrol, es un regulador del crecimiento celular del endotelio. Para ello, el resveratrol, produce una inducción de la óxido nítrico sintetasa (NOS), así como de dos de sus isoenzimas, eNOS (encargada de regular la resistencia de las venas periféricas) e iNOS (moduladora de la hemodinámica arterial en estos vasos). (Sasaki), (Wildhirt), (Gaballa), (Rossig), (Dimmeler), (van der Zee).

Los inhibidores de eNOS, se ha comprobado que tienen la capacidad de bloquear la actividad VEGF, con lo que se bloquea la migración de las células endoteliales, su proliferación y en definitiva, la formación del vaso, tanto *in vitro* como *in vivo*. En ausencia de estos inhibidores, el VEGF, estimula la fosfatidil inositol-3-kinasa y la fosforilación de eNOS Akt dependiente, por lo que se activará eNOS, incrementándose la producción de NO. El receptor 2 de VEGF, el Flk-1/KDR, es el que principalmente está ligado en la fosforilación de eNOS, y aunque ambos receptores tirosín kinsa del VEGF son necesarios para la señalización, hay diferencias entre los dos; el Flk-1, está fundamentalmente ligado a los fenómenos de migración celular, mientras que el Flk-1/KDR está asociado tanto a los fenómenos de migración celular como a los de proliferación, que ocurre a través de la cascada de la proteín kinasa mitógena activada (MAPK). (Kroll et al.), (Li et al.). Por tanto, el resveratrol, induce la expresión de iNOS, eNOS, VEGF y sus receptores.



También se ha demostrado que el resveratrol, media en los procesos de inducción de la Tioredoxina-1 (Trx), regulador intracelular red-ox que tiene un papel importante en la regulación de los factores de transcripción. Diferentes autores (Wiesel et al.) (Egima et al.), han demostrado que el sistema Tioredoxina, interviene en la regulación de los niveles de la proteína HO-1, proteína citoprotectiva que juega un rol importante en la defensa del huésped frente al estrés oxidativo y los procesos de inflamación. Recientemente, (Juan et al., 2005) han demostrado que el resveratrol interviene en la sobreexpresión de Trx y HO-1, quienes están implicados de forma positiva en la síntesis y sobrerregulación del VEGF, lo cual es capaz de reducir el tamaño del infarto en un modelo experimental de infarto de miocardio en ratas. En este mismo estudio, los autores manifiestan que el resveratrol tiene la capacidad de atenuar varias citocinas solubles intercelulares: moléculas de adhesión de células solubles intracelulares (sICAM), moléculas de adhesión de células solubles vasculares (sVCAM) y E-selecti-

na, a través de la mejora de la función endotelial, lo que es capaz de reducir el tamaño del infarto.



En otro estudio, (Das et al., 2005), se demuestra que el resveratrol, activa los receptores A1 y A3 de la adenosina que a su vez, fosforila la fosfatidil inositol-3-quinasa, quien a su vez es la encargada de fosforilar a la proteína quinasa B (Akt), lo que preconditiona al sistema arterial a producir NO, así como a activar al factor antioxidante de transcripción BCL-2

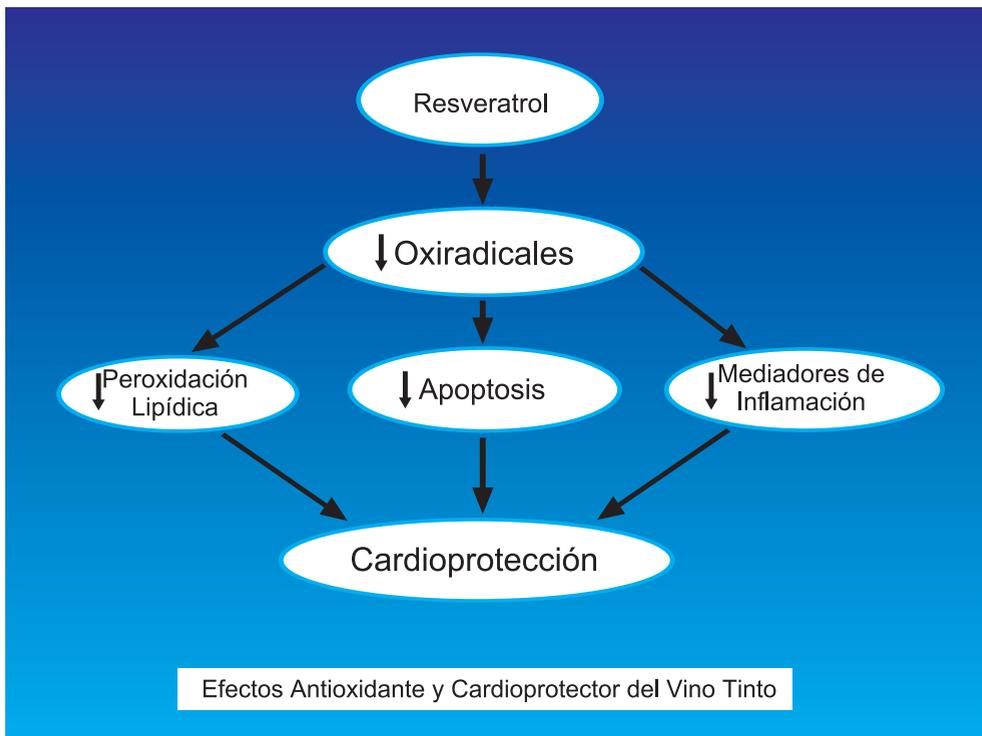
8.4.6.3. Efectos fitoestrogénicos del resveratrol

Al presentar una estructura similar al dietilestilbestrol, es reconocido como un fitoestrógeno y cuando se combina con el estradiol, es reconocido como un superagonista, induciendo la expresión de los genes regulados por los estrógenos. (Wiseman et al., 2000), (Gehm et al., 2004), (Gehm, et al., 1997). En condiciones fisiológicas, el resveratrol no induce cambios uterinos,

sólo a grandes concentraciones, es capaz de modular los niveles de colesterol y disminuir la concentración estrogénica (Turner, et al), (Ashby et al). En ratas ovariectomizadas tratadas con resveratrol a concentraciones de 5mg/kg/día se observó un descenso de la presión sistólica, lo que demuestra su efecto relajante sobre las células endoteliales de la pared arterial. (Levenson et al., 2003). Igualmente se ha comprobado su actividad como agonista de los receptores de estrógenos en cáncer de mama. (Criqui et al., 1996).

8.4.6.4. Efectos del resveratrol sobre los procesos isquemia/reperfusión

Se ha encontrado que el resveratrol, inhibe la producción de los factores pro-apoptóticos C-JUN y JNK-1 de igual manera que protege al corazón de los procesos de isquemia/reperfusión. (Sato, 2002; Miyamae, 1998).



Existen innumerables publicaciones sobre animales sometidos a los efectos de la isquemia/reperfusión y que previamente han sido tratados con

resveratrol, encontrándose un efecto benefactor de este componente del vino en los animales tratados frente a los no tratados. (Dernek y cols, 2004). Idénticos resultados que demuestran el efecto antioxidante del resveratrol, son presentados por Ray y cols 1999, en un estudio sobre ratas tratadas con este producto frente a un grupo control sin tratamiento alguno y posteriormente se les somete a un proceso de isquemia reperfusión, observándose finalmente que en las ratas tratadas con resveratrol, en el momento de la reperfusión con la solución buffer de bicarbonato de Krebs-Henseleit, estas presentaban una mayor presión arterial, mayor flujo aórtico y niveles de malonil dialdehído (potente marcador del estrés oxidativo) más bajos, lo que confirma el efecto protector de este producto.

También hay estudios que manifiestan en sus resultados que la acción antioxidante no es tan completa como se ha comentado; concretamente, He et cols, 2009, en un estudio para comprobar la acción antioxidante del Pallidol –dímero del resveratrol– y utilizando la técnica de resonancia espín electrón (EPR), comprueba cómo *in vitro*, dicho producto tiene acción directa sobre el oxígeno singlete y por eso recomiendan el mismo como agente farmacológico, mientras que manifiestan que es ineficaz frente a los radicales hidroxilos y subperóxido.

8.4.6.5. Efectos antiinflamatorios, antiasmáticos y antiinfecciosos del resveratrol

El estudio de Lee y cols 2009, sobre un modelo de ratón con alergia y asma, revela que inhibe en los mismos el aumento de citokinas IL-4 e IL-5 tanto en plasma como en lavado broncoalveolar y suprime la hiperrespuesta inmune así como eosinofilia e hipersecreción de moco en este modelo de ratón asmático. Demuestran que la eficacia de este producto es similar a la de la dexametasona, glucocorticoide usado en el grupo control, por lo que concluyen que puede tener uso en el asma bronquial.

También se ha demostrado, que el resveratrol es un inhibidor de la vía de la ciclooxigenasa, la cual es clave en la producción de moléculas proinflamatorias implicadas en enfermedades tales como el Crohn, artritis y soriasis

(Simmons et al., 2004). Igualmente, estudios de investigación sobre antivirales, demuestran que ejerce una protección sobre infecciones del virus herpes simple (Docherty et al., 2005).

En otros estudios, se ha visto que el resveratrol es capaz de inhibir el crecimiento de distintas variedades de *H. Pylori*, con lo que se cree que puede jugar un papel quimioprotector (Mahady et al., 2000) (Mahady et al., 2003).

8.4.6.6. Resveratrol y cáncer

Al protegerse de las agresiones exteriores, ¿es posible que la vida nos esté protegiendo frente a ciertos tipos de cáncer? En el origen de esta seductora idea se encuentra la analogía con las célebres conclusiones de la «paradoja francesa», respecto a la protección vascular: los bebedores regulares y moderados de vino están menos sujetos a sufrir un cáncer que los abstemios.

Estudios epidemiológicos revelan para esta enfermedad la misma curva en J que para las enfermedades cardiovasculares: una disminución significativa para cantidades de 2 o 3 vasos diarios, seguida por el contrario de un rápido aumento de la mortalidad al aumentar el consumo. El paso a los estudios en animales de experimentación, realizados principalmente en la Universidad de California proporcionan una primera confirmación: los investigadores constataron un menor desarrollo de tumores cancerosos en ratones a los que se les había suministrado un extracto sólido de vino (sin alcohol), en comparación con un grupo control.

Después que un estudio epidemiológico de Renaud et al. (1998) pusiera en evidencia una reducción del 21% en la mortalidad por cáncer entre una población de bebedores moderados de vino, numerosos trabajos experimentales han concluido en favor de un papel quimiopreventivo frente al cáncer de sus polifenoles, en particular del resveratrol (Surh et al., 1999; Tomera et al., 1999; Fremont et al., 2000).

Entre los descubrimientos más recientes se ha descrito en ratones la protección frente a un agente cancerígeno químico el DMBA (7,11 dimetil ben-

zantraceno), que provoca en el animal tumores mamarios, de la piel o leucemias (Jang et al., 1997). También se ha demostrado que el resveratrol actúa de inhibidor de la ribonucleótido reductasa, implicada en la síntesis de los ribonucleótidos (guardando así relación con los ácidos nucleicos) (Fontecave et al., 1998), de inhibidor de células MCF-7 mamarias en cultivo (Mgbonyebi et al., 1998) y de activador del receptor de estrógenos (aunque a gran concentración) (Gehm et al., 1997). También se ha publicado que el resveratrol ejerce un efecto antiproliferativo sobre células de cáncer de colon (Schneider et al., 2000), así como que es un antagonista de las dioxinas, responsables de efectos deletéreos sobre la salud, principalmente del cáncer (Casper et al., 1999). Se ha descrito que ciertos derivados del resveratrol, como la viniferina (dímero de resveratrol) poseen igualmente propiedades antitumorales sobre numerosos modelos celulares (Ohyama et al., 1999).

No obstante, los datos de la literatura son fragmentados y a menudo contradictorios en el caso del cáncer (Soleas et al., 1997). Se ha demostrado que el trans-resveratrol inhibe la proliferación de los miofibroblastos hepáticos humanos en cultivo (Godichaud et al., 2000), implicados en la progresión del cáncer al nivel de este órgano. Tales resultados convergentes sobre dos tipos de células hepáticas (epiteliales y fibroblásticas) refuerzan la hipótesis de un efecto preventivo del resveratrol frente al cáncer hepático (Delmas et al., 2000). Y también se ha puesto en evidencia una acción del resveratrol como inhibidor de la NO sintasa inducible, un enzima implicado en un proceso de iniciación tumoral (Chang et al., 2000).

En el año 2000 se demostró por primera vez un efecto inhibidor del resveratrol, dependiente de dosis y tiempo, sobre la proliferación de células hepáticas humanas de origen tumoral (Delmas et al., 2000). Así, hemos comparado el efecto del resveratrol sobre líneas de hepatoma de dos especies: las células Fao de hepatoma de rata, y las células HepG2 de hepatoblastoma humano. Los resultados muestran que el resveratrol provoca una disminución en la velocidad de proliferación de ambos tipos celulares, en función del tiempo (a partir de 24 horas) y de la concentración de la molécula (escala micromolar). Tras 48 horas de tratamiento con resveratrol en etanol al 0,1%, la concentración necesaria para obtener un 50% de inhibición es menor en las células Fao ($8\mu\text{M}$) que en las células HepG2 ($14\mu\text{M}$). La presencia del

etanol tiene un efecto potenciador. Las pruebas de toxicidad muestran que el umbral es menor en el caso de las Fao que en el HepG2. Las concentraciones de resveratrol superiores a 50 μM dan lugar a una lisis celular significativa, hecho evidenciado por un aumento de la lactato deshidrogenasa extracelular. A 30mM, la inhibición del crecimiento de las células HepG2 en cultivo es reversible si se retira el resveratrol después de 48 horas de tratamiento, y de 24 horas para las células Fao. Los resultados del estudio de los niveles de inhibición por el resveratrol muestran que la síntesis de DNA (medida por la incorporación de timidina tritiada) no está inhibida, y que existe una acumulación de células en fases S y G2-M del ciclo celular (estudios de citometría de flujo).

En resumen, el resveratrol, asociado o no al alcohol, inhibe *in vitro* la proliferación de células hepáticas tumorales, probablemente retardando o bloqueando las mitosis (Delmas et al., 2000).

El resveratrol ha sido purificado y se ha demostrado que tiene actividad anticarcinogénica. Inhibe eventos celulares asociados con la iniciación, promoción y progresión de tumores en ratones (Jang, 1997)

Un estudio llevado a cabo por Joseph Anderson de la Universidad de Stony Brook (New York), que fue presentado en la LXXI Reunión Anual del Colegio Americano de Gastroenterología, celebrada en Las Vegas en 2006, comparaba los hábitos de 360 bebedores de vino blanco y tinto con estilos de vida similares, con el fin de determinar su impacto en la neoplasia colorrectal. Los resultados mostraron que el vino tinto reducía hasta un 68% el riesgo de esta neoplasia en comparación con el blanco. “Este efecto protector puede deberse a que el vino tinto tiene resveratrol, sustancia beneficiosa que se libera durante el proceso de fermentación y depende del tiempo de permanencia de la piel de la uva. Dicha sustancia, se encuentra en menor cantidad en el vino blanco, pues la piel es retirada en las fases iniciales de la fermentación,... aunque para confirmar esto, es imprescindible extender el cribado de cáncer colorrectal y el estudio del estilo de vida a una población más amplia”, ha manifestado Anderson.

Así pues la duda que se plantea en este tipo de productos, está relacionada con la absorción y biodisponibilidad de los compuestos responsables,

considerados bioactivos, lo que va a permitir comparar las concentraciones circulantes e intracelulares con las dosis efectivas.

Los valores de absorción al principio eran poco conocidos, con la excepción de algunos trabajos que muestran la penetración del compuesto en las células (Blache et al., 1997) o los que describen la compatibilidad entre la concentración plasmática en ratas y los efectos biológicos a nivel hepático (Bertelli et al., 1998).

Los conocimientos generales sobre la biodisponibilidad de los polifenoles se recogen en una revisión bibliográfica (Scalbert y Williamson, 2000). En el caso particular del resveratrol, se ha demostrado que se absorbe a nivel del intestino delgado de rata, (Kuhnle et al., 2000; Andlauer et al., 2000). La forma mayoritaria del resveratrol en el cacahuete es el derivado glucosilado, denominado piceído (Ibern-Gómez et al., 2000). Con el objetivo de estudiar la bioabsorción del resveratrol y sus derivados presentes en el vino (solos o asociados) por células escogidas en función de su papel fisiológico (hígado, intestino, vasculares), en relación o no con la presencia de etanol, se han determinado por cromatografía de exclusión las interacciones del resveratrol con las proteínas plasmáticas. Parece que el resveratrol interactúa con proteínas séricas, en especial con la albúmina, cuya fijación a diversos niveles parece estar favorecida por la presencia de ácidos grasos sobre la proteína. Por otro lado, se ha estudiado la captación de resveratrol en función del tiempo en dos tipos celulares distintos: células de origen hepático, la línea HepG2, procedente de un hepatoblastoma humano y células tumorales colorrectales humanas SW 480. Tras la extracción del resveratrol de los medios de cultivo con una microcolumna SepPak C18 y cuantificación por HPLC, se ha visto una entrada del resveratrol hacia el interior de las células HepG2 mayor del que se puede medir en células SW 480. Estos resultados preliminares sugieren un tropismo preferencial por el hígado, datos que se correlacionan con otros resultados *in vitro* acerca de una inhibición de la proliferación de células de hepatomas por el resveratrol. Ambos constituyen un argumento en favor de un posible papel protector del resveratrol de origen alimentario.

En lo relativo a la prevención del cáncer, a tenor de lo sucedido en la investigación de las enfermedades cardiovasculares, es de prever el paso a estudios *in vivo* en humanos, sistema problemático por sus implicaciones éticas, pero preciso en razón de nociones de biodisponibilidad y bioabsorción más próximas al organismo humano. Queda por determinar en qué medida la molécula de resveratrol se encuentra en el interior de las células, sin mencionar ya las sensibilidades genéticas individuales que puedan modificar los valores. Un elemento más incita al investigador a la prudencia: los estudios se han realizado principalmente sobre una sustancia aislada, pero la complejidad del vino no permite la simplificación. Complejidad en el organismo humano, complejidad en el vino... Si bien los primeros resultados incitan al optimismo, es preciso seguir trabajando para poder confirmarlos en el futuro. (Leighton, 1998).

9. EFECTOS NOCIVOS DEL CONSUMO EXAGERADO DE VINO/ ALCOHOL

De todos es sabido, que la ingesta inadecuada de bebidas alcohólicas, produce una enfermedad denominada alcoholismo y aunque no es el objetivo de esta monografía, siempre resulta interesante hacer una breve referencia al tema. (Harrison).

Los devastadores efectos que causa el alcoholismo, se deben fundamentalmente al efecto tóxico directo del alcohol, así como al aumento de su metabolito el acetaldehído.

Dentro de los efectos sistémicos del alcoholismo, nos vamos a encontrar alteraciones del metabolismo y la nutrición, síndromes alcohólicos fetales en el recién nacido de madre alcohólica (niños de bajo peso y longitud, microcefalia, atrofia cerebral y déficit intelectual, alteraciones psicomotoras y de la conducta, facies típica y malformaciones), alteraciones gastrointestinales (cavidad bucal, faringe, esófago, intestino, páncreas e hígado), efectos sobre la hematopoyesis e inmunidad (vacuolización eritroblástica, macrocitosis, alteración del metabolismo del hierro, anemias hemolíticas, descenso de los leucocitos, del C3 y de la inmunidad celular), alteraciones endocrinas (sín-

drome pseudo-Cushing, hipogonadismo... etc...), efectos a nivel muscular (miopatías), efectos cardiovasculares (miocardiopatía alcohólica, arritmias cardíacas, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria...), efectos neurológicos, etc...

Igualmente, los efectos del acetaldehído, deben ser tenidos en cuenta: lesiones mitocondriales, descenso de la secreción protéica y de la activación de la vitamina B6, aumento de la formación de compuestos “morfín like” cerebrales... etc...

Un reciente estudio realizado el pasado año en Canadá sobre un total de 1.154 personas (580 hombres y 574 mujeres), pone de manifiesto el efecto cardiosaludable del vino a dosis moderadas, mientras que a elevadas dosis (más de 8 vasos de una vez), produce un aumento de hipertensión así como riesgo cardiovascular aumentado en hombres y mujeres a una edad media. Igualmente que las mujeres se benefician del efecto protector cuando lo toman a dosis moderadas, a una edad más joven que los hombres, cuyo efecto se pone de manifiesto fundamentalmente a la edad adulta y en la tercera edad. (Snow et al., 2009).

De igual manera se pronuncia Saremi et al., 2008, quien en sus estudios acerca del abuso del vino manifiesta que el exceso del mismo, produce hipertrigliceridemia, cardiomiopatía, hipertensión e infarto.

9.1. Nuestras aportaciones al consumo exagerado de alcohol

En el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, desde hace varios años, mantenemos una línea de investigación a cerca del alcoholismo y fruto de la misma, han surgido numerosas conferencias, comunicaciones y publicaciones todas ellas tanto a nivel nacional como internacional, así como 2 tesis doctorales cuyos títulos, lugar de lectura, año y conclusiones, exponemos a continuación por si existiese interés en su seguimiento.

Tesis Doctoral de José María García Basterrechea, leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia en el año 1994, con el título: Estudio

de las aminas biógenas en pacientes con síndrome de dependencia y abstinencia alcohólica. Calificación final: Sobresaliente cum laude. Siendo las principales conclusiones:

1. Los pacientes alcohólicos crónicos y con síndrome de abstinencia alcohólica agudo, presentan alteraciones de los neurotransmisores plasmáticos que se refleja en un aumento de noradrenalina, adrenalina, y 3-metoxi, 4 hidroxifenil glicol (MHPG) y en un descenso de serotonina, con respecto a sujetos control.
2. La abstinencia prolongada ocasiona una “normalización” de los valores de noradrenalina y serotonina con tendencia a permanecer elevados los niveles de adrenalina y MHPG.
3. No encontramos diferencias significativas en los niveles de los neurotransmisores a nivel plasmático entre alcohólicos crónicos y abstinentes alcohólicos agudos.
4. No encontramos una correlación entre los niveles de noradrenalina, adrenalina, dopamina y serotonina y los síntomas y signos que definen el grado e intensidad del Síndrome de Abstinencia Alcohólica.
5. El MHPG es el mejor marcador simpático a nivel plasmático y se correlaciona con la intensidad y grado de abstinencia alcohólica aguda, reflejando con mayor fiabilidad el estado noradrenérgico central.
6. Las aminas biógenas y sus metabolitos, en orina de 24 horas, no aporta más valor que las determinaciones plasmáticas.

Tesis Doctoral de D^a Asunción Monserrat Coll, leída en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia en el año 2001, cuyo título es: Estudio de la fluidez y composición lipídica de membranas de los hematíes y plaquetas en pacientes alcohólicos. Su calificación: Sobresaliente cum laude y sus principales conclusiones:

1. El consumo de alcohol en humanos provoca alteraciones significativas en la fluidez de la membrana de las plaquetas, apreciándose un aumen-

to significativo de ésta; este efecto no se aprecia en la membrana de los hematíes.

2. El aumento de la fluidez de la membrana de las plaquetas observado tras el consumo de alcohol puede explicarse tanto por el descenso en la concentración de colesterol como por las variaciones observadas en las distintas fracciones de fosfolípidos de la membrana.
3. El contenido de los ácidos grasos en la membrana de las plaquetas no es responsable de los cambios observados en la fluidez, ya que no se encuentran diferencias significativas en los índices de saturación e insaturación.
4. Podemos rebatir la teoría que postula que el consumo crónico de alcohol tiene dos efectos sobre la fluidez de la membrana:

Por una parte, no se ha observado el fenómeno de una rigidificación basal de la membrana postulado como explicación del fenómeno de dependencia, ya que no hemos apreciado diferencias significativas en la fluidez de la membrana de hematíes y por el contrario hemos observado una fluidificación de las plaquetas de individuos que consumen alcohol de forma crónica.

Por otra parte, el segundo fenómeno, que serviría como explicación de la tolerancia, la resistencia frente al efecto fluidificante de la exposición aguda al etanol tampoco se ha observado.

10. CONSIDERACIONES FINALES

Me gustaría finalizar esta pequeña aportación al mundo del vino y la salud, haciendo hincapié una vez más en la idea de que la cultura de su consumo moderado, ha supuesto desde todos los tiempos un avance importante no sólo para la gastronomía mediterránea, sino como hemos podido ver, para la de todos los pueblos, quienes amparados en cualquier evento que va desde un acto social de una gran trascendencia, hasta una humilde y maravillosa cena en cualquier lugar recóndito del planeta, el vino, siempre ha estado y

seguirá presente aportando aparte de sus efectos beneficiosos y saludables, un matiz social muy fácil de entender y tan difícil de explicar como sencillo o complicado sea el acto en el que este invitado siempre participa.

La Fundación para la Investigación del Vino y la Nutrición (FIVIN), ha editado diez normas, diez recomendaciones, que por sí solas, suponen una clarificadora ayuda acerca de todo lo que encierra la cultura del vino y que pasamos a detallar a continuación.



1. El vino es un alimento que forma parte de la cultura tradicional de los países mediterráneos. Los clásicos griegos ya presentan la cultura del vino como característica de los pueblos agricultores civilizados.
2. La viña configura un paisaje característico y perfectamente integrado en el medio rural y tiene una importancia capital en el mantenimiento del medio ambiente, especialmente en la protección del suelo frente a los procesos erosivos. La viña ofrece un doble beneficio medioambiental en la lucha contra el cambio climático: es fuente de oxígeno y absorbente de los gases de efecto invernadero.
3. El cultivo de la viña y la elaboración del vino ha generado en cada territorio una arquitectura que ha configurado un paisaje, tanto rural como urbano, singular.

4. El vino es una bebida para adultos sanos, absolutamente incompatible en caso de enfermedad, embarazo, trastorno psíquico y en caso de toma de fármacos, sedantes, así como para los inmoderados.
5. El vino es sano solamente cuando es bebido con moderación, es decir, con respeto, educación, cultura e inteligencia; así, causa placer, beberlo despacio, aumenta ese tipo de placer y el placer mismo.
6. Los mayores encantos del vino están en sus matices cromáticos y en sus aromas, ni beber mucho ni beber deprisa aumentan el placer del vino, sino todo lo contrario.
7. No beba nunca vino en ayunas, el vino está hecho para acompañar a otros alimentos y no como un objetivo por sí mismo.
8. Con el fin de marginar definitivamente el abuso del vino y para alcanzar consumos moderados y razonables, es necesario que el conocimiento del vino sea transmitido desde el entorno familiar en el que los mediterráneos lo hemos bebido durante miles de años. Las familias, y en general los mayores que conocen el vino deben erigirse en su principal vehículo de divulgación y en indiscutible ejemplo de moderación.
9. Es preferible no beber vino solo, el vino es una bebida convencional y ha de ser compartido.
10. Armonizar vino con alimentos, así como vino con oportunidades, es un arte.

Esto es todo, muchas gracias por su atención.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Altura, BM.; Zou, LY.; Altura, BT.; Jelicks, L.; Wittenberg, BA.; Gupta, RK.: Beneficial vs detrimental actions of ethanol on heart and coronary vascular muscle: Role of Mg²⁺ and Ca²⁺. *Alcohol* 1996; 13: 499-513.
- Andlauer, W., Kolb, J., Siebert, K. y Furst, P.: Assessment of resveratrol bioavailability in the perfused small intestine of the rat. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26: 47-55.
- Amerina, M.A.: *The Technology of wine making*, 4th Ed. The Avi Publishing Co., Inc., Westport Conn, 1980
- Abu-amsha, R.; Croft, KD.; Puddey, IB.; Proudfoot, JM.; Beilin, LJ.: Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of serum and low-density lipoprotein oxidation *in vitro*: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clinical Science* 1996; 91: 449-58
- Ashby, J.; Tinwell, H.; Pennie, W.; et al.: Partial and week oestrogenicity of the red wine constituent resveratrol: consideration of its superagonist activity in MCF-7 cells and its suggested cardiovascular protective effects. *J Appl Toxicol* 1999; 19:39-45.
- Badía, E.; Sacanella, E.; et al.: Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 225-30.
- Blackwelder, W.C. et al.: Alcohol and mortality: The Honolulu heart study. *Am. J. Medicine*. 1980; 68:164-9
- Bergen, K.; Ajani, U.; Kase, C.; et al.: Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med*. 1999; 341:1557-64
- Bertelli, A., Bertelli, A.E.; Gozzini, A.; Giovannini, L.: Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res*. 1998; 24: 133-138.

- Blache, D.; Rustan, J.; Durand, P.; et al.: Gas chromatographic analysis of resveratrol in plasma, lipoproteins and cells after *in vitro* incubations. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997; 702: 103-110
- Blanco-Colío, LM.; Valderrama, M.; et al.: Red wine intake prevents nuclear factor- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation.* 2000;102:1020-6.
- Brunzell, JD.; et al.: Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism.*1977;26:903-10.
- Caldú, P.; Hurtado, I.; Fiol, C.: White wine reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:403
- Carluccio, MA.; Siculella, L.; et al.: Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:622-9.
- Casper, R.F.; Quesne, M.; Rogers, I.M.; et al.: Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol Pharmacol.* 1999; 56: 784-790.
- Castillo, P.; Echarri, R.; Dávalos, A.; Cerrato, F.; Ortega, H.; Teruel, JL.; Fernández, M.; Gómez-Coronado, D.; Ortuño, J.; Lasunción, MA.: Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects in both hemodiálisis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:252-62
- Cerdá, B.; Soto, C.; Albaladejo, M.D.; Martínez, P.; Sánchez-Gascón, F.; Tomás-Barberán, F.; Espín, J.C.: Pomegranate juice supplementation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 5-week randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.*2005; 60:245-53.
- Chang, MM.; Mattiacci, J.A., Hwang, et al.: «Synergy between ethanol and grape polyphenols, quercetin, and resveratrol, in the inhibition of the inducible nitric oxide synthase pathway», *Biochem Pharmacol.* 2000; 60: 1539-1548.

- Chaves, AA.; Joshi, MS.; Coyle, CM.; Brady, JE.; et al.: Vasoprotective effects of a standardized grape products in humans. *Vascul Pharmacol.* 2009; 50(1-2):20-6.
- Clayton, DE.; Busse, W.: Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy.* 1980; 10:341.
- Clermont, G.; Lecour, S.; et al.: Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc. Res.* 2000;47:618-23.
- Corder R.; et al.: *Nature.* 2006; 444:566.
- Criqui, MH.; Ringel, BL.: Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet.* 1994; 344:1719-1723
- Criqui, MH.: Alcohol and coronary heart disease: consistent relationship and public health implication. *Cli Chim Acta* 1996; 246:51-7.
- Das, NP.; Griffiths, LA.: Studies on flavonoid metabolism. Metabolism of (+)-[¹⁴C] catechin in the rat and guinea pig. *Biochem J.* 1969; 115:831-6.
- Das, NP.; Sothy, SP.: Studies on flavonoid metabolism. Biliary and urinary excretion of metabolites of (+)-(U- ¹⁴ C)catechin. *Biochem J.* 1971; 125:417-23
- Das, S.; Cordis, GA.; Maulik, N.; Das, DK.: Pharmacological preconditioning with resveratrol: Role of CREB-dependent Bcl-2 signaling via adenosine A3 receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H328-35
- Dávalos, A.; Fernández Hernando, C.; Cerrato, F.; Martínez Botas, J.; Gómez Coronado, D.; Gómez Córdoves, C.; Lasunción ML.: Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-receptor activity in human cells *in vitro.* *J Nutr.* 2006; 136(7):1766-73.

- Delmas, D.; Jannin, B.; Cherkaoui-Malki, M.; Latruffe, N.: Inhibitory effect of resveratrol on the proliferation of human and rat hepatic derived cell lines, *Oncol Reports*. 2000; 7: 847-852
- Delmas, D.^(b); Jannin, B.; Cherkaoui-Malki, M.; Latruffe, N.: Inhibitory of colon tumor cell lines SW480 by resveratrol. *Biol Cell*. 2000; 92: 163
- de Lorgeril, M.; Salen, P.; Martin, JL.; Monjaud, I.; Delaye, J.; Mamalle, N.: Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1994; 99:779-85
- de Lorgeril; M.; Salen, P.: Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. *Lancet*. 1999; 353:1067
- Demrow, HS.; Slane, PR.; Folts, JD.: Administration of wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine arteries. *Circulation*. 1995; 91:1182-1188.
- Dernek, S.; Ikizler, M.; Erkasap, N.; Ergun, B.; Koken, T.; et al.: Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over standard treatment in rats hearts after global ischemia. *Scand Cardiovasc J*. 2004; 38(4):245-54
- Dimmeler, S.; Haendeler, J.; Nehls, M.; Zeiher, AM.: Suppression of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1-beta-converting enzyme (ICE)-like and cysteine protease protein (CPP)-32-like proteases. *J Exp Med* 1997; 185:601-7
- Docherty, JJ.; Fu, MM.; Hah, JM.; et al.: Effect of resveratrol on herpes simplex virus vaginal infection in the mouse. *Antivirares* 2005; 67:155-62.
- Doll, R.; Peto, R.: Mortality and alcohol consumption. *British Med. J*. 1995; 310:470
- Doll, R.; Peto, R.; Hall, E.; Wheatley, K.; Gray, R.: Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *British Med J*. 1994; 309:911-918.

- Dominé A.: *El vino*. Edit. Könemann. Edic. Española. Barcelona 2005
- Ejima, K.; Layne, MD.; Carvajal, IM.; et al.: Modulation of the thioredoxin system during inflammatory response and its effects on heme oxygenase-1 expression. *Antioxid Red Signal* 2002; 4:569-75.
- Estruch, R.; Sacanella, E.; et al.: Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis*. 2004;175:117-23.
- Farah, R.; Glick, Y.: *Secrets of the Mediterranean diet*. Harefuah. 2008; 147(5):422-7.
- Fontecave, M.; Lepoivre, M.; Elleingand, E.; et al.: Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS Lett*. 1998; 421: 277-279.
- Frankel, EN.; Waterhouse, AL.; Teissedre, PL.: Principal Phenolic Phytochemicals in Selected California Wines and Their Antioxidant Activity in Inhibiting Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins. *J Agric Food Chem*. 1995; 43:890-894.
- Freedman, JE.: et al.: Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation*. 2001;103:2792-8.
- Frémont, L.: Minireview - Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*. 2000; 66: 663-673
- Frohlich, JJ.: Effects of alcohol on plasma lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1996; 246:39-49.
- Fuchs, C.S.; Stampfer, M.J.; Colditz, GA.; Giovannucci, EL.; Manson, JE.; Kawachi, I.; Hunter, DJ.; Hankinson, SE.; Hennekens, CH.; Rosner, B.; Speizer, FE.; Willett, WC.: Alcohol consumption and mortality among women. *New Engl. J. Med*.1995; 332:1245-50

- Fuhrman, B.; Lavy, A.; Aviram, M.: Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61:549-54
- Fuhrman, B.; Aviram, M.: Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:41-8
- Gaballa, MA.; Raya, TE.; Hoover, CA.; Goldman, S.: Effects of endothelial and inducible nitric oxide synthases inhibition on circulatory function in rats after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42:627-35
- García Basterrechea, JM.: Estudio de las aminas biógenas en pacientes con síndrome de dependencia y abstinencia alcohólica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. 1994.
- Gaziano, JM.; Hennekens, CH.; Godfried, SL.; Sesso, HD.; Glynn, RJ.; Breslow, JL.; Buring, JE.: Type of Alcoholic Beverage and Risk of Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 1999; 83:52-57
- Gehm, B.D.; McAndrews, JM.; Chien, PY.; Jameson, JL.: Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci, USA.* 1997; 94: 14138-43
- Gehm, BD.; Levenson, AS.; Liu, H.; et al.: Estrogenic effects of resveratrol in breast cancer cells expressing mutant and wild-type estrogen receptors: Role of AF-1 and AF-2. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88:223-34
- Ghiselli, A.; Nardini, M.; Baldi, A.; Scaccini, C.: Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. *J Agric Food Chem.* 1998; 46:361-367.
- Ghosh, D.; Scheepens, A.: Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res.* 2009; 53(3):322-31.
- Godichaud, S.; Krisa, S.; Couronné, B.; et al.: Deactivation of cultured human liver myofibroblasts by trans-resveratrol, a grapevine-derived polyphenol. *Hepatology.* 2000; 31: 922-931

- Gorelik, K.; Lapidot, T.; Shaham, I.; et al.: Lipid peroxidation and coupled vitamin oxidation in simulated and human gastric fluid inhibited by dietary polyphenols: Health implications. *J Agric Food Chem* 2005; 53:3397-402
- Grassi, GM.; Somers, VK.; Renk, VS.; Abboud, FM.; Mark, AL.: Effects of alcohol intake on blood pressure and sympathetic nerve activity in normotensive humans: A preliminary report. *J Hypertens Suppl* 1989; 7:S20-1.
- Griffiths, LA.; Smith, GE.: Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro*. *Biochem J.* 1972; 128: 901-11
- Gronbaek, M.; Deis, A.; Sorensen, TIA.; Becker, U.; Schnohr, P.; Jensen, G.: Mortality associated with moderate intake of wine, beer, or spirits. *British Med. J.* 1995; 310:1165-9
- Gronbaek, M.; Becker, U.; Johansen, D.; Tonnesen, H.; Jensen, G.; Sorensen, TIA.: Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *British Med J.* 1998; 317:844-848
- Guarante, L.; Picard, F.: Calorie restriction- the SIR2 connection. *Cell* 2005; 120:473-82.
- Halpern, GM.: A celebration of wine: wine IS medicine. *Inflammopharmacology.* 2008; 16(5):240-4
- Harrison, T.R.: *Principios de medicina interna.* 15 Ed. Mc Graw Hill. 2002.
- He, S.; Jiang, L.; Pan, Y.; Sun, C.: piceatannol, a resveratrol dimer from red wine, is a selective singlet oxygen quencher. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009, 6, 379(2):283-87.
- Hendriks, HFJ.; Veenstra, J.; Velthuis-te Wierik, EJM.; Schaafsma, G.; Kluft, C.: Effects of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *British Medical. J.* 1994; 308:1003-1006

- Hertog, MGL.; Feskens, EJM.; Hollman, PCH.; Katan, MB.; Kromhout, D.: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *Lancet*. 1993; 342:1007-1011
- Hertog, MGL.; Kromhout, D.; Aravanis, C.; Blackburn, H.; Buzina, R.; Fidanza, F.; Giampaoli, S.; Jansen, A.; Menotti, A.; Nedeljkovic, S.; Pekkarinen, M.; Simic, BS.; Toshima, H.; Feskens, EJM.; Hollman, PCH.; Katan, MB.: Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med*. 1995; 155:381-386
- Himmelfarb, J.; Stenvinkel, P.; et al.: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-38.
- Hollman, PC.; van der Gaag, M.; Mengelers, MJ.; van Trijp, JM.; de Vries, JH.; Katan, MB.: Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Radic Biol Med*. 1996; 21:703-7..
- Hollman, PC.; van Trijp, JM.; Buysman, MN.; van der Gaag, MS.; Mengelers, MJ.; de Vries, JH.; et al.: Relative bioavailability of the antioxidant quercetin from various foods in man. *FEBS Lett* . 1997;418:152-156
- Hollman, PC.; van Trijp, JM.; Mengelers, MJ.; de Vries, JH.; Katan, MB.: Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man. *Cancer Lett*. 1997; 114:139-40.
- Hurtado, I.; Caldú, P.; Gonzalo, A.; Ramón, JM.; Mínguez, S.; Fiol, C.: El contacto del mosto con la piel de la uva durante el proceso de producción del vino blanco incrementa su capacidad antioxidante. *Clin. Invest. Arteriosclerosis*. 1997; 9:1-8
- Ibern-Gómez, M.; Roig-Pérez, S.; Lamuela-Raventós, RM.; de la Torre-Boronat, MC.: Resveratrol and piceid levels in natural and blended peanut butters. *J Agric Food Chem*. 2000; 48: 6352-6354.

- Ikizler, M.; Erkasap, N.; Drenek, S.; Kural, T., Kaygisiz, Z.: Dietary poliphenol quercetin protects rats hearts during reperfusion: enhanced antioxidant capacity with chronic treatment. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7(4):404-10.
- Infante R.: Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas. ¿Blanco o tinto?. *Clin. Invest. Arteriosclerosis*. 1997; 9:19-22
- Jang, M.; Cai, L.; Udeani, GO.; Slowing, KV.; Thomas, CF.; Beecher, CW.; Fong, HHS.; Farnsworth, NR.; Kinghorn, AD.; Mehta, RG.; Moon, RC.; Pezzuto, JM.: Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science*. 1997; 275:218-20
- Jeandet, P.; Bessis, R.; Gautheron, B.: The production of resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) by grape berries in different developmental stages. *Am J Enol Vitic*. 1991; 42: 41-46
- Jeandet, P.; Bessis, R.; Maume, BF.; Sbagui, M. : Analysis of resveratrol in Burgundy wines. *J Wine Res*. 1993; 4:79-85
- Juan, SH.; Cheng, TH.; Lin, HC.; Chu, YL.; Lee, WS.: Mechanism of concentration dependent induction of heme oxygenase-1 by resveratrol in human aortic smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 69:41-8.
- Kanner, J. et al.: *J Agric Food Chem*. 2008 Jul 9; 56 (13):5002-7
- Keil, U.; Chambless, LE.; Döring, A.; Filipiak, B.; Stieber, J.: The Relation of Alcohol Intake to Coronary Heart Disease and All-Cause Mortality in a Beer-Drinking Population. *Epidemiology*. 1997; 8:150-156.
- King, RE.; Bomser, JA.: Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal regulated kinase inhibition. *Chem Biol Interac* .2005, 15; 151(2):143-9.
- Kinsella, J.E.; Frankel, E.; German, B.; Kanner, J.: Possible Mechanisms for the Protective Role of Antioxidants in Wine and Plant Foods. *Food Technology*. 1993; 85-89 (April, 1993)

- Klatsky, A.L.; Armstrong, MA.; Friedman, GD.: Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66:1237-1242
- Klatsky, AL.; Armstrong, MA.: Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am. J. Cardiol.* 1993; 71:467-469
- Klasky, AL.; Friedman, GD.: Annotation: Alcohol and Longevity. *Am. J. Public Health.* 1995; 85: 16-17
- Klatsky, AL.; Armstrong, MA.; Friedman, GD.: Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol.* 1997; 80:416-420
- Knekt, P.; Järvinen, R.; Reunanen, A.; Maatela, J.: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *British Medical J.* 1996; 312:478-481
- Kondo, K.; Matsumoto, A.; Kurata, H.; Tanahashi, H.; Koda, K.; Amachi, T.; Itakura, H.: Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet* . 1994;344:1152
- Krieger, M.; Herz, J.: Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: Macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Ann. Rev. Biochem.* 1994; 63:601-37
- Kroll, J.; Waltenberger, J.: The vascular endothelial growth factor receptor KDR activates multiple signal transduction pathways in porcine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 1997; 272:32521-7.
- Kuhnle, G.; Spencer, JP.; Chowrimootoo, G.; et al.: Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 272: 212-17.
- Laguer-Lak-Hal, AH.; Andriantsitohaina, R.: Red wine and cardiovascular risks. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006; 99(12):1230-5.

- Lamuela-Raventós, RM.; Romero-Pérez, AI.; Waterhouse, AL.; et al.: Direct HPLC análisis of cis- and trans-resveratrol and piceid isomers in spanish red *Vitis vinifera* wines. *J Agric Food Chem.* 1995; 43:281-3.
- Lee, M.; Kim, S.; Kwon, OK.; Oh, SR.; Lee, HK.; Ahn, K.: Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(4):418-24.
- Lean, ME.; Norozi, M.; Kelly, I.; Burns, J.; Talwar, D.; Sattar, N.; Crozier, A.: Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes.* 1999; 48:176-81.
- Leighton, F.; Cuevas, A.; Guasch, V.; Pérez, DD.; Strobel, P.; San Martín, A.; Urzua, U.; Díez, MS.; Foncea, R.; Castillo, O.; Mizón, C.; Espinoza, MA.; Urquiaga, I.; Rozowski, J.; Maiz, A.; Germain. A.: Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage, and endothelial function, in a diet and wine intervention study in humans. *Proc. Intl. Congress on Wine and Health, Florence. Drugs Exptl. Clin. Res.* 1998; 25:133-41
- Levenson, As.; Gehm, BD.; Pearce, ST.; et al.: Resveratrol acts as an estrogen receptor (ER) agonist in breast cancer cells stably transfected with ER alpha. *Int J Cancer* 2003; 104:587-96.
- Li, J.; Brown, LF.; Hibberd, MG.; Grossman, JD.; et al.: VEGF, flt-1, and flt-1 expression in a rat myocardial infarction model of angiogenesis. *Am J Physiol.* 1996; 270:H1803-11.
- Lindberg, ML.; Amsterdam, EA.: Alcohol, wine and cardiovascular health. *Clin Cardiol.* 2008; 31(8):347-51.
- López Lluch, G.; Navas, P.; et al.: *Nature* 2006; DOI:10.1038/nature05354
- Mahady, GB.; Pendland, Sl.: Resveratrol inhibits the growth of *Helicobacter Pylori in vitro*. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1849 .

- Mahady, GB.; Pendland, SL.; Chadwick, LR.: Resveratrol and red wine extract inhibit the growth of CagA+ strain of *Helicobacter Pylori in vitro*. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1440-1
- Manach, C.; Morand, C.; Texier, O.; Favier, ML.; Agullo, G.; Demigne, C.; Regeat, F.; Remesy, C.: Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J Nutr.* 1995; 125:1911-22.
- Manach, C.; Morand, C.; Demigne, C.; Texier, O.; Regeat, F.; Remesy, C.: Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS Lett.* 1997;409:12-6.
- Manach, C.; Morand, C.; Crespy, V.; Demigne, C.; Texier, O.; Regeat, F.; Remesy, C.: Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. *FEBS Lett.* 1998; 426:331-6.
- Maxwell, S.; Thorpe, G.: Tea flavonoids have little short term impact on serum antioxidant activity. *BMJ.* 1996; 313:229
- McAnlis, GT.; McEneny, J.; Pearce, J.; Young, IS.: Absorption and antioxidant effects of quercetin from onions, in man. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53:92-6
- McDonald, MS.; Hughes, M.; Burns, J.; Lean, MEJ.; Matthews, D.; Crozier, A.: Survey of the Free and Conjugated Myricetin and Quercetin Content of Red Wines of Different Geographical Origins. *J Agric. Food Chem.* 1998; 46:368-375
- Mgbonyebi, OP.; Russo, J.; Russo, IH.: Antiproliferative effect of synthetic resveratrol on human breast epithelium cells. *Int J Oncol.* 1998; 12: 865-869.
- Miller, NJ.; Rice-Evans, CA.: Antioxidant activity of resveratrol in red wine. *Clin Chem.* 1995; 41:1789
- Morand, C.; Crespy, V.; Manach, C.; Besson, C.; Demigne, C.; Remesy, C.: Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties. *Am J Physiol.* 1998; 275(1 Pt 2):R212-9

- Miyamae, M.; Camacho, SA.; Zhou, HZ.; Diamond, I.; Figueredo, VM.: Alcohol consumption reduces ischemia-reperfusion injury by species-specific signaling in guinea pig and rats. *Am J Physiol* 1998; 275:H50-6.
- Miyazawa, T.; Nakagawa, K.; Kudo, M.; et al.: Direct Intestinal Absorption of Red Fruit Anthocyanins, Cyanidin-3-glucosido and Cyanidin-3,5-diglucoside, into Rats and Humans. *J Agric Food Chem.* 1999; 47:1083-1091.
- Mukherjee, S.; Lekli, I.; Gurusamy, N.; et cols.: Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol. *Free Radic Biol Med.* 2009; 1;46(5):573-8.
- Nigdikar, SV.; Williams, NR.; Griffin, BA.; Howard, AN.: Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation *in vivo*. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:258-265.
- Nurk, E.; Refsum, H.; Drevon, CA.; et al.: Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nut.* 2009; 139(1):120-7.
- Obisean, T.; Hirsch, R.; Kosoko, O.: Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Gertr Soc.* 1998; 46:1-7
- O'Byrne, DJ.; Devaraj, S.; et al.: Comparison of the antioxidant effects on Concord grape juice flavonoids alpha-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1367-74.
- Ohyama, M.; Tanaka, T.; Ito, T.; et al.: Antitumor agents 200. Cytotoxicity of naturally occurring resveratrol oligomers and their acetate derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 1999; 9: 3057-3060.
- Okushio, K.; Suzuki, M.; Matsumoto, N.; Nanjo, F.; Hara, Y.: Identification of (-)-epicatechin metabolites and their metabolic fate in the rat. *Drug Metab Dispos.* 1999; 27:309-16.

- Okushio, K.; Suzuki, M.; Matsumoto, N.; Nanjo, F.; Hara, Y.: Methylation of tea catechins by rat liver homogenates. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1999; 63:430-2
- Ortuño, G.: El cultivo de la monastrell y la salud. Efectos beneficiosos del consumo moderado de vino tinto. *Anales Academia de Medicina de Murcia.* 2001.
- Pace-Asciak, CR.; Hahn, S.; Diamandis, EP.; et al.: The red wine phenolics trans-reveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 1995;235:207-19
- Pal, Sebely.; Ho, Nerissa.; Santos, Carlos.; Dubois, Paul.; et al.: Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of apo B100 from human HepG2 cells. *J Nutr.* 2003; 133:700-6.
- Peñín, J.: Guía Peñín de los vinos de España 2010. Ediciones Peñín. Madrid 2010.
- Pietta, PG.; Simonetti, P.; Gardana, C.; Brusamolino, A.; Morazzoni, P.; Bombardelli, E.: Catechin metabolites after intake of green tea infusions. *Biofactors.* 1998; 8:111-8
- Piskula, MK.; Terao, J.: Accumulation of (-) epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration and distribution of conjugation enzymes in rat tissues. *J. Nutr.* 1998; 128, 1172-78.
- Prenner, B.; Stevens, JJ.: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy.* 1976;37:180.
- Price, SF.; Breen, PJ.; Vallado, M.; Watson, BT.: Wine phenolic responses to cluster sun exposure. *ASEV Tech.* 1994; Abstr.4.
- Poikolainen, K.: Alcohol and mortality: a review. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48:455-465

- Prince, SF.; Breen, PJ.; Valladao, M.; Watson, BT.: Cluster Sun Exposure and Quercetin in Pinot noir Grapes and Wine. *Am J Enol. Vitic.* 1995; 46:187-194.
- Ray, PS.; Maulik, G.; Cordis, GA.; Bertelli, AA.; Das, DK.: The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic boil Med.* 1999; 27(1-2):160-9
- Renaud, S.; de Lorgeril, M.: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992; 339:1523-1526
- Renaud, S.; Ruf, JC.: The French paradox: vegetables or wine. *Circulation.* 1994; 90:3118-3119
- Renaud, SC.; Gueguen, SJ.; d'Hountaud. A.: Alcohol and Mortality in Middle-Aged Men from Eastern France. *Epidemiology.* 1998; 9:184-188
- Ribereau-Gayon, P.; Glories, Y.; et al.: *Tratado de enología.* Edic. Mundi Prensa, 1ª Ed. Buenos Aires, 2003..
- Rice-Evans, CA.; Miller, NJ.; Paganga, G.: Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science.* 1987; 2:152-159.
- Ridker, PM.; Vaughan, DE.; Stampfer, MJ.; Glynn, RJ.; Hennekens, C.H.: Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *J. Am. Med. Assoc.* 1994; 272:929-933
- Rimm, EB.; Giovannucci, EL.; Willet, WC.; Colditz, GA.; Ascherio, A.; Rosner, B.; Stampfer, M.J.: Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991; 338:464-468.
- Rimm, EB.; Chan, J.; Stamfer, MJ.; Colditz, GA.; Willett, WC.: Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *British Medical J.* 1995a; 310:555-559

- Rimm, EB.; et al.: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 1998; 279:359-64.
- Rimm, EB.; William, P.; Fosher, K.; Criqui, M.; Stampfer, MJ.: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8
- Rossig, L.; Haendeler, J.; Hermann, C.; et al.: Nitric oxide down regulates MKP-3 mRNA levels: Involvement in endothelial cell protection from apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275:25502-7 .
- Ruf, JC.; Berger, JL.; Renaud, S.: Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15:140-144
- Samarjit D, Santani, D.; Naranjan, S: Experimental evidence for the cardioprotective effects of red wine. *Exp Clin Card* 2007;12(1): 5-10.
- Saremi, A.; Arora, R.: The cardiovascular implication of alcohol and red wine. *Am J Ther.* 2008: 15(3):265-77
- Sasaki, H.; Ray, PS.; Zhu, L.; Otani, H.; Asahara, T.; Maulik, N.: Hypoxia reoxygenation promotes myocardial angiogenesis via an NF κ B-dependent mechanism in a rat model of chronic myocardial infarction *J Mol Cel Cardiol* 2001; 33:283-94.
- Sato, M.; Ramarathnam, N.; Suzuki, Y.; Ohkubo, T.; Takeuchi, M.; Ochi, H.: Varietal Differences in the Phenolic Content and Superoxide Radical Scavenging Potential of Wines from Different Sources. *J Agric. Food Chem.*1996; 44:37-41
- Sato, M.; Maulik, N.; Das, DK.: Cardioprotection with alcohol: Role of both alcohol and polyphenolic antioxidants. *Ann NY Acad Sci* 2002:957:122-35.
- Scalbert, A.; Williamson, G.: Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000; 130: 2073S-2085S.

- Segarra, O.: La cultura del vino. Editorial Amat SL. Barcelona. 2004.
- Schneider, Y.; Vincent, F.; Duranton, B.; et al.: Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett.* 2000; 158: 85-91.
- Seigneur, M.; Bonnet, J.; Dorian, B.; Benchimol, D.; Drouillet, F.; Gouverneur, G.; Larrue, J.; Crockett, R.; Boisseau, MR.; Ribereau-Gayon, P.; Bricaud, H.: Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J. Applied Cardiology.* 1990; 5:215-22.
- Sentí, M.; Romero, R.; et al.: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1992;41:1394-9.
- Serafini, M.; Maiani, G.; Ferro-Luzzi, A.: Alcohol-Free Red Wine Enhances Plasma Antioxidant Capacity in Humans. *J Nutr.* 1998; 128:1003-1007
- Settipane, GA.: Adverse reactions to sulphites in drugs and foods. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10:1077-80.
- Sfakianos, J.; Coward, L.; Kirk, M.; Barnes, S.: Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats. *J Nutr* 1997; 127:1260-8.
- Shali, NA.; Curtis, CG.; Powell, GM.; Roy, AB.: Sulphation of the flavonoids quercetin and catechin by rat liver. *Xenobiotica.* 1991; 21:881-93
- Simmons, DL.; Botting, RM.; Hla, T.: Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56:387-437.
- Snow, WM.; Murray, R.; Ekuma, O.; Tyas, SL.; Barnes, GE.: Age Ageing. 2009; 38(2):206-12.
- Soleas, G.J.; Diamaudis, EP.; Goldberg, D.M.: Resveratrol: a molecule whose time has come and gone?. *J Clin Lab Anal.* 1997; 11: 287-313

- Stein, JH.; Keevil, JG.; et al.: Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:1050-5.
- Steinberg, D.; Parthasarathy, S.; Carew, TW.; Koo, JD.; Witztum, JL.: Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320:915-24.
- Stocker, R.; et al.: Dealcolized red wine decreases atherosclerosis in apolipoprotein E gene-deficient mice independently of inhibition of lipid peroxidation in the artery wall. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:123-30.
- Struck, M.; Watkins, T.; et al.: Effects of red and white wine on serum lipids, platelet aggregation, oxidation products and antioxidants: a preliminary report. *Nutr Res*. 1994;14:1811-9.
- Surh, Y.J.: Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutat Res*. 1999; 428: 305-327.
- Teissedre, PL.; Waterhouse, AL.; Walzem, RL.; German, JB.; Frankel, EN.; Ebeler, SE.; Clifford, AJ.: Phenolic Compounds of Grape and Wine and Health. *Vin et Maladies Cardiovasculaires. Cahiers Scientifiques et Techniques*. Office International de la Vigne et de Vin. 1997.
- Tjonneland, A.; Gronbaek, M.; Stripp, C.; Overvad, K.: Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69:49-54
- Tomera, JF.: Current knowledge of the health benefits and disadvantages of wine consumption. *Trends Sci Tech*. 1999; 10: 129-138.
- Tucker, KL.; Jugdaohsingh, R.; Powell, JJ.; Qiao, N.; Hannan, MT.; et al.: Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nut*. 2009; 89(4):1188-96
- Turner, RT.; Evans, GL.; Zhang, M.; Maran, A.; Sibonga, JD.: Is resveratrol an estrogen agonist in growing rats? *Endocrinology* 1999; 140:50-4.

- Van der Zee, R.; Murohara, T.; Luo, Z.; et al.: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 95:1030-7.
- Vidavalur, R.; Otani, H.; Singal, PK.; Maulik, N.: Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: french paradox revisited. *Exp Clin Cardiol.* 2006; 11(3):217-25
- Vinson, JA.; Hontz, BA.: Phenol Antioxidant Index: Comparative Antioxidant Effectiveness of Red and White Wines. *J Agric Food Chem.* 1995; 43:401-3.
- Vinson, JA.: Flavonoids in foods as *in vitro* and *in vivo* antioxidants. *Adv Exp Med Biol* 1998;439:151-64
- Vinson, JA.; Teufel, K.; et al.: Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis.* 2001;156:67-7
- Waddington, E.; Puddey, IB.; et al.: Red wine polyphenolics compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:54-61
- Wiesel, P.; Foster, LC.; Pellacani, A.; et al.: Thioredoxin facilitates the induction of heme oxygenase-1 in response to inflammatory mediators. *J Biol Chem* 2000; 275:24840-6.
- Wildhirt, SM.; Suzuki, H.; Horstman, D.; et al.: Selective modulation of inducible nitric oxide synthase isoenzyme in myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:1616-23.
- Williams, MJ.; Sutherland, WH.; Whelan, AP.; et al.: Acute effect of drinking red and white wine on circulating levels of inflammation sensitive molecules in men with coronary artery disease. *Metabolism* 2004; 53:318-23.
- White Wines. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 43:401-403

- Whitehead, TP.; Robinson, D.; Allaway, S.; Syms, J.; Hale, A.: Effect of Red Wine Ingestion on the Antioxidant Capacity of Serum. *Clin Chem* . 1996; 41:32-35
- Winter, J.; Moore, LH.; Dowell, VR.; Jr, and Bokkenheuser, V.D.: C-ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1989; 55:1203-8
- Wiseman, H.: The therapeutic potential of phytoestrogens. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9:1829-40.
- Wu, JM.; Wang, ZR.; Hsieh, TC.; Bruder, JL.; Zou, JG.; Huang, YZ.: Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in redwine (Review). *Int J Mol Med*. 2001 8(1):3-17.
- Walzem, RL.: Wine and health: state of proofs and research needs. *Inflammopharmacology*. 2008; 16(6):265-71.
- Yuan, JM.; Ross, RK.; Gao, Yt.; Henderson, BE.; Yu, MC.: Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *British Med*. 1997; J 314:18-23.
- Zamora Ros, R.; Urpí Sardá, M.; Lamuela Raventós, RM, et al.: Resveratrol metabolites in urine as a biomarker of wine intake in free living subjects: The predimed study. *Free Radic Biol Med* 2009. (En prensa).
- Zenebe, W.; Pechanova, O.; et al.: Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxid bioactivity. *Physiol Res*. 2003;52:425-32
- Zern, TL.; Fernández, ML.: Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr*. 2005 135:2291-94.
- Zern(b),TL.; Wood, RJ.; Green, Ch.; Kristy, L. et al.: Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre and postmenopausal women lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nut*. 2005; 135:1911-17.
- Zong, L.; Inou, M.; Nose, M.; et al.: Metabolic fate of gallic acid orally administered to rat. *Biol Pharm Bull*. 1999; 22:326-9.

