

SUMARIO

Editorial	99
La hoja del guayabo en el tratamiento de afecciones gastrointestinales Erika Rivera-Arce Marco Antonio Chávez-Soto Martha Gattuso Xavier Lozoya Legorreta	101
Fitoterapia y diabetes Eva M ^a Giner Larza Encarna Castillo García	113
Fruto de sauzgatillo (<i>Vitex agnus-castus</i>): de la droga al medicamento Beat Meier	125
Bases farmacológicas y clínicas del extracto de <i>Vitis vinifera</i> en patologías asociadas al estrés oxidativo Miguel A. Morales Segura Héctor Figueroa Marín Sandro E. Bustamante Delgado	135
Antocianos, colorantes naturales de aplicación industrial Orlando Muñoz Marco Schwartz Eduardo Loyola	147
Hemeroteca Ester Risco Rodríguez	155
Fitoterapia. Vademécum de prescripción	161
Biblioteca	167
Planta Médica	174
Reseña de congresos	175
II Congreso de Fitoterapia	179
Sociedad Española de Fitoterapia	180
Congresos, reuniones, actividades	183
Instrucciones para los autores	185
Librería de Fitoterapia	189

Bases farmacológicas y clínicas del extracto de *Vitis vinifera* en patologías asociadas al estrés oxidativo



FIGURA 1. *Vitis vinifera*. Foto: B. Vanaclocha.

Abstract

It is accepted that flavonoids are organic substances with antioxidant activity. Proanthocyanidins, anthocyanidins, and leucoanthocyanidins are complex polymers of flavonoids that are naturally present on dried extract of *Vitis vinifera* L. seeds, a well known plant by human civilizations, especially by wine. Pharmacological activity has been demonstrated from the bioactive compounds of the grape seed. Among them, a free radical scavenger activity, especially on oxygen species, and inhibition capacity of enzymes involved on capillary wall break-up. Clinical data show that using flavonoids derivatives, as those contained in *V. vinifera* extract, people may reduce the incidence of cardiovascular diseases, including a diminished risk of heart failure; also yield either protection on neurodegenerative processes, such as Parkinson's and Alzheimer's disease, or keep good cognitive-performance on old people. A relief to the paresthesia's associated symptoms of chronic venous insufficiency has also been reported.

We review pharmacological and clinical data of some compounds of the *Vitis vinifera* extract, in order to spread its use as a relevant therapeutic agent in preventive medicine.

Key words

Vitis vinifera, free radicals, oxygen reactive species, antioxidants, proanthocyanidins, flavonoids, endothelial dysfunction, cardioprotection.

Miguel A. Morales Segura

Héctor Figueroa Marín

Sandro E. Bustamante Delgado

Resumen

Se ha demostrado que entre las actividades farmacológicas de los compuestos bioactivos de la semilla de uva, destaca su capacidad secuestradora de radicales libres, especialmente de las especies derivadas del oxígeno y la capacidad de inhibir a enzimas involucradas en el deterioro de la pared capilar. Los datos clínicos de los derivados de flavonoides, como aquellos contenidos en el extracto de *V. vinifera*, muestran que los pacientes pueden reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares, incluyendo una disminución en el riesgo de fallo cardíaco; también pueden brindar protección en procesos neurodegenerativos, como el mal de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, o ayudar a mantener en buen estado las capacidades cognitivas de los ancianos. Se ha reportado también el alivio de los síntomas asociados a la parestesia de personas con insuficiencia venosa crónica.

En este artículo, se hace una revisión de los antecedentes farmacológicos y clínicos de algunos de los compuestos del extracto de *Vitis vinifera*, para así contribuir a la difusión de su uso como una importante herramienta terapéutica de la medicina preventiva moderna.

Palabras clave

Vitis vinifera, radicales libres, especies reactivas del oxígeno, antioxidantes, proantocianidinas, flavonoides, disfunción endotelial, cardioprotección.



Introducción

La vid es una de las plantas con mayor tradición en la historia de la agricultura. Existen escritos egipcios del año dos mil cuatrocientos a.C. que hacen referencia a su cultivo, que fue ampliamente desarrollado por las antiguas civilizaciones griegas y romanas. *Vitis vinifera* es una especie originaria de la región del Mar Caspio, en Asia Menor, e introducida posteriormente en Europa y el resto del mundo. La vid es una enredadera leñosa de la familia de las Vitaceas. Sus hojas son ovals con 4 o 5 lóbulos; sus flores se agrupan en racimos, al igual que sus frutos pulposos, siendo éstos de color verde, rojo-pardo o negro ⁽¹⁾.

Sus semillas contienen proantocianidinas, que son polifenoles oligoméricos o poliméricos de catequinas y leucoantocianidinas. Los oligómeros proantocianidínicos constituyen los taninos condensados o catéquicos, que algunos autores denominan pignogenoles ⁽²⁾.

Sus acciones sobre el sistema cardiovascular han sido ampliamente debatidas, sobre la base de la llamada "paradoja francesa", al demostrarse que el vino reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares en personas con dietas ricas en colesterol. Las preparaciones comerciales con fines terapéuticos del extracto de semilla de uva se suelen estandarizar con relación a su contenido en proantocianidinas.

El perfil farmacológico del extracto seco de *V. vinifera* se muestra en la TABLA 1.

Composición química de la semilla de uva

La semilla de uva contiene cantidades importantes de (+)-catequina y (-)-epicatequina, flavanos que también son abundantes en otras partes de la planta. Además, estos compuestos forman dímeros, trímeros y tetrámeros (proantocianidinas), que también se encuentran en diferentes partes de la planta ⁽²⁾.

Entre las numerosas proantocianidinas identificadas en la semilla, destacan, por su abundancia, el dímero procianidina B2 y el trímero procianidina C1. Otras procianidinas presentes en la semilla de uva son los dímeros procianidinas B1, B3, B4 y A2, el trímero procianidina C2, el 3-O-galato de triepicatequina, la tetraepicatequina (4b-8) y la tetracatequina (4b-6).

Aspectos farmacocinéticos

Las proantocianidinas poseen una absorción oral incompleta pero rápida, alcanzándose la concentración plasmática máxima a los 45 minutos. La vida media, tras administración única, es de 5 horas. Sus metabolitos son excretados fundamentalmente por el riñón (20% a través de la orina), aunque también se excretan de manera importante por la bilis (14%) y, en menor proporción, en el aire exhalado (6%). Un 45% de la dosis administrada se elimina intacta a través de las heces ⁽⁴⁾.

Fitofármaco

Extracto seco estandarizado de semillas de *Vitis vinifera* L.

Compuestos bioactivos

1. Proantocianidinas polifenólicas, procianidinas, antocianidinas y leucoantocianidinas (oligómeros y polímeros).
2. Flavonoides (catequina, epicatequina, galocatequina, quercetina, kempferol, rutina y luteolina).

Normalización

Sobre la base del contenido de proantocianidinas.

Mecanismo de acción

1. Inhibición de la acción deletérea de radicales libres.
2. Inhibición de la acción enzimática (elastasa, colagenasa y hialuronidasa).

Indicaciones

1. Vasoprotección. Trastornos de la circulación a través de capilares, fragilidad capilar, riesgo de enfermedad coronaria.
3. Alteraciones oculares. Cataratas, disminución de la agudeza visual. Exposición crónica a la emisión de CRT de pantallas de ordenador.

Reacciones adversas

No se han descrito.

Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
2. Embarazo, lactancia, menores de 12 años, por la ausencia de experiencia clínica en estas circunstancias.

TABLA 1. Perfil farmacológico del extracto seco estandarizado de *Vitis vinifera* L.



Acciones farmacológicas

Las acciones farmacológicas de los extractos de semilla de *Vitis vinifera* se han atribuido en gran medida a las proantocianidinas, poderosos antioxidantes, capturadores de radicales libres^(5, 6). En conejos hipercolesterolémicos, la administración de proantocianidinas oligoméricas (50 mg/kg/d, vía oral) demostró una disminución evidente en la oxidación de LDL⁽⁷⁾ y una elevación de las HDL, lo cual ha sido ratificado en otros modelos experimentales^(8, 9, 10). Se ha demostrado la utilidad de los antocianósidos como angioprotectores⁽¹¹⁾, en la protección del daño cardiaco que se produce por la perfusión post isquemia⁽¹⁰⁾ y que atenúan el desarrollo de aterosclerosis por elevada ingesta de colesterol⁽¹²⁾.

Ciertas patologías como la diabetes, generan durante su desarrollo un enorme daño por estrés oxidativo y una de las numerosas manifestaciones de la elevada producción de radicales libres, es la disfunción endotelial⁽¹³⁾. Dicha disfunción es una alteración en los mecanismos generadores o liberadores del factor de relajación endotelial y trae como consecuencia la pérdida del control sobre el tono vascular, lo que comporta el desarrollo de hipertensión.

En estudios realizados en nuestro laboratorio se ha abierto una interesante posibilidad de contrarrestar los efectos de la diabetes y su alta producción de radicales libres sobre el endotelio vascular. En efecto, en estudios preclínicos hemos podido determinar que el extracto seco estandarizado de *V. vinifera* es capaz de revertir la disfunción endotelial asociada a diabetes, en aorta de ratas, restaurando la función del endotelio vascular a un nivel comparable a la que se observa en animales sanos⁽¹⁴⁾.

En una comparación entre los compuestos bioactivos de la semilla de uva y las vitaminas C y E, las proantocianidinas resultaron ser más efectivas como secuestradores de radicales libres en diversos ensayos *in vitro* e *in vivo*, mostrando además un importante efecto hepatoprotector por un mecanismo asociado a su capacidad antioxidante^(15, 16). También han sido consideradas un agente quimiopreventivo para las úlceras⁽¹⁷⁾.

Algunos estudios han sustentado su uso para el tratamiento de la insuficiencia venosa y para cier-

tas retinopatías^(18, 19). La acción venotónica de las proantocianidinas se basa en la estabilización de las fibras de colágeno al unirse a los glucosaminoglicanos, creando puentes entre cadenas polipeptídicas, lo que incidiría en una menor permeabilidad vascular⁽²⁰⁾. Esta actividad se ve reforzada por la acción inhibitoria sobre las enzimas elastasa, colagenasa y hialuronidasa⁽⁴⁾, responsables del aumento de permeabilidad y el edema en la insuficiencia venosa crónica.

Las proantocianidinas tienen un perfil de baja toxicidad y no se han descrito efectos colaterales. Hay estudios que señalan actividad antimutagénica de las proantocianidinas de *Vitis vinifera* en diferentes modelos⁽²¹⁾.

Radicales libres y especies reactivas de oxígeno

Un radical libre es una especie química con uno o más electrones desapareados en su orbital externo, por lo cual constituye una molécula altamente inestable. Entre los radicales libres más importantes, están los derivados del oxígeno: el anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$).

El peróxido de hidrógeno no es propiamente un radical libre, pero debido a su capacidad de generar radicales hidroxilos en presencia de metales como el hierro, se incluye en este grupo⁽²²⁾. La mitocondria es el productor de radicales libres más importante en la célula, generándose constantemente todas estas especies reactivas como intermediarios de la cadena respiratoria mitocondrial. Los peroxisomas, orgánulos subcelulares que contienen oxidasa, generan gran cantidad de H_2O_2 como consecuencia de su actividad enzimática.

Debido a sus propiedades oxidantes, los radicales libres reaccionan rápidamente con casi cada tipo de molécula biológica hallada en forma libre o formando parte de las diferentes estructuras celulares de los seres vivos: glúcidos, fosfolípidos, aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos, lipoproteínas y membranas celulares^(23, 24, 25).

En la inflamación de tejidos también se generan radicales libres, debido a la activación de leucocitos polimorfonucleares mediante mediadores como las interleukinas. La enzima NADPH oxida-



sa, que se encuentra en la membrana de los leucocitos activados, produce radicales $\bullet\text{OH}$ en el proceso de oxidación. En la isquemia tisular (insuficiencia de aporte de oxígeno a los tejidos) las células endoteliales generan $\bullet\text{O}_2^-$ como consecuencia de la actividad alterada de la enzima xantina oxidasa ^(26, 27).

Las fuentes más comunes de generación de radicales libres son:

1. Las radiaciones UV.
2. El metabolismo (ejercicio extenuante, las bebidas alcohólicas, las drogas, adriamicina, y los péptidos beta-amiloideos).
3. Las sustancias químicas ambientales: ozono, nitrógeno, productos de la combustión de motores, el tabaco, hidrocarburos halogenados y metales pesados.
4. Las infecciones: bacterianas, víricas, parasitarias y priones.

Estrés oxidativo y patologías asociadas

En condiciones fisiológicas, la producción de radicales libres es controlada por los sistemas antioxidantes de las células. Este sistema de defensa está constituido por:

- a) Enzimas antioxidantes: Superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, que catalizan reacciones químicas que utilizan los sustratos que reaccionan con los radicales libres.
- b) Metales antioxidantes: Selenio, cobre, zinc, manganeso.
- c) Sustancias antioxidantes de síntesis endógena: Glutatión, coenzima Q.
- d) Sustancias antioxidantes dietéticas: Tocoferoles, ascorbato, carotenos y polifenoles.

Las enzimas del sistema antioxidante requieren cofactores para su acción catalítica (cobre, zinc, manganeso, hierro, selenio). Cuando la capacidad del sistema protector antioxidante es superado por una elevada generación de radicales libres, como se da en ciertas condiciones patológicas, se habla de estrés oxidativo, que es por sí mismo causante de una amplia gama de patologías ^(28, 29). En la actualidad, se reconoce que alrededor de 60 patologías pueden estar relacionadas con el aumento de radicales libres (ver TABLA 2).

Alteraciones hematológicas

- Hemocromatosis ⁽⁵²⁾
- Anemia hemolítica ⁽⁵³⁾
- Protoporfiria eritropoyética ⁽⁵⁴⁾

Alteraciones cardiovasculares

- Aterosclerosis ^(55, 56, 57)
- Daño por reperfusión ⁽⁵⁸⁾
- Infarto de miocardio ^(59, 60)
- Daño muscular post-isquémico ⁽⁶¹⁾
- Isquemia renal ⁽⁶²⁾
- Daño hepático isquémico ⁽⁶³⁾
- Daño cerebral por isquemia ⁽⁶⁴⁾
- Isquemia retiniana ⁽⁶⁵⁾
- Daño por transplante de órganos ⁽⁶⁶⁾

Alteraciones del sistema nervioso central

- Mal de Parkinson ^(67, 68)
- Enfermedad de Alzheimer ^(67, 69-70)
- Enfermedad de Huntington ⁽⁷¹⁾
- Desórdenes neuroinmunológicos ⁽⁷²⁾
- Encefalomiopatías ⁽⁷³⁾
- Esclerosis lateral amiotrófica ⁽⁷⁴⁾

Procesos inflamatorios y alteraciones osteoarticulares

- Enfermedades inflamatorias en general ⁽⁷⁵⁾
- Artritis reumatoidea ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾

Neoplasias

- Cáncer por mutación del ADN ⁽⁷⁸⁾
- Adenoma colo-rectal ⁽⁷⁹⁾

Otras alteraciones

- Enfisema pulmonar ⁽⁸⁰⁾
- Asma ⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾
- Toxicidad por adriamicina ⁽⁸²⁾
- Diabetes mellitus ⁽⁸³⁾
- Otitis media ^(84, 85)
- Toxicidad hepática ⁽⁸⁶⁾

TABLA 2. Algunas de las enfermedades cuyo origen se ha asociado a daño por radicales libres y estrés oxidativo.



La mayoría de los procesos inflamatorios crónicos que pueden conducir a la aparición de diferentes tipos de cáncer, han sido asociados al estrés oxidativo causado por radicales libres. Así por ejemplo, se ha documentado esta relación en el caso de cáncer de colon, esofágico, pulmonar y cervical^(30, 31).

El efecto nocivo causado por los agentes químicos contenidos en el humo del cigarrillo, ha sido correlacionado con la producción de radicales libres y la aparición de enfisema y cáncer de las vías respiratorias^(32, 33).

Ciertas afecciones autoinmunes asociadas con aumentada proliferación celular de los linfocitos T y B, disminución de la activación de otras células (killer cells) o hiperactividad de leucocitos polimorfonucleares y otras células fagocitarias que conducen a extenso daño de diferentes tejidos, también se han asociado a una gran actividad de radicales libres^(34, 35).

La aterosclerosis, la artritis reumatoidea, el cáncer, la diabetes, las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad coronaria, las enfermedades neurodegenerativas (el mal de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica), las enfermedades respiratorias, las dolencias oculares (cataratas), las inmunodeficiencias y la psoriasis, son algunas de las patologías más frecuentemente asociadas a la generación de radicales libres por estrés oxidativo^(29, 36, 37, 38).

Importancia del aporte de antioxidantes

Ya que algunos componentes del sistema antioxidante celular, como las vitaminas C y E, aminoácidos esenciales y los metales Fe, Cu, Se, Zn y Mn, no son sintetizados por el organismo, la ingesta de estos elementos a través de la dieta, constituye un factor fundamental para la preservación de la salud.

En frutas y vegetales abundan los flavonoides y otros compuestos polifenólicos con capacidad antioxidante que, aunque no constituyen parte del sistema antioxidante endógeno, lo refuerzan. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el aumento de la ingesta de antioxidantes y una reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedad arterial coronaria.

Esta asociación ha sido explicada sobre la base de la hipótesis de la modificación oxidativa de la aterosclerosis, que propone que la aterogénesis es iniciada por la oxidación de los lípidos contenidos en la LDL (lipoproteína de baja densidad), también denominada peroxidación lipídica⁽³⁹⁾. Como un corolario a esta hipótesis, los antioxidantes, que inhiben esta lipoperoxidación, limitarían la aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas, tales como el infarto de miocardio.

Otros efectos cardioprotectores asociados a la acción de antioxidantes son la inhibición de la adhesión de monocitos, protección contra los efectos citotóxicos de la LDL oxidada e inhibición de la activación de plaquetas. Además, los antioxidantes protegen contra la disfunción endotelial asociada con la aterosclerosis, preservando la actividad del óxido nítrico derivado del endotelio^(13, 40).

De lo anterior se deduce el gran papel que juega el suplemento de antioxidantes en la dieta regular de jóvenes, adultos y ancianos, como una forma de disminuir los daños de patologías ya existentes o, en su prevención⁽⁴¹⁾.

Toxicidad

Ensayos en animales han demostrado que los derivados polifenólicos son bien tolerados y carecen de efectos secundarios. En relación a las proantocianidinas se ha determinado que el 50% de la dosis letal (DL₅₀) en ratas y ratones, corresponde a un valor de 4.000 mg/kg⁽³⁾. Su administración oral en una dosificación de 60 mg/kg/día durante 12 meses en perros, no produjo efectos tóxicos, teratógenos ni mutagénicos⁽⁴²⁾.

Estudios clínicos con derivados polifenólicos

Acción protectora cardiovascular

Frankel y colaboradores⁽⁴³⁾ demostraron en 1993 que los compuestos fenólicos contenidos en el vino tinto, también presentes en los extractos secos de *V. vinifera*, eran capaces de inhibir *in vitro* la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) humanas.

En relación con este hallazgo, Knert y colaboradores⁽⁴⁴⁾ en 1996, buscaron determinar la asociación entre la ingesta diaria de flavonoides y la mortalidad coronaria. En el estudio se incluyeron



5.133 pacientes de edades entre 30 y 69 años, pudiéndose establecer que los pacientes con más baja ingesta de flavonoides presentaban mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. En un estudio similar, realizado en siete países y que resume las observaciones de 25 años en 12.763 sujetos ⁽⁴⁵⁾, se analizó el riesgo de enfermedad cardiovascular y su relación con el consumo de flavonoides, demostrándose una relación inversa e independiente, con un riesgo de mortalidad de 28% en aquellos sujetos con un consumo promedio de flavonoides de 5 mg/día, en tanto que aquellas personas con mayores ingestas de flavonoides (70 mg/día), su riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular se reducía a un 5%.

En un estudio muy interesante ⁽⁴⁶⁾, realizado en 1993, se determinó el contenido de los flavonoides quercetina, kempferol, miricetina, apigenina y luteolina en diversos alimentos. Mediante un análisis de la historia dietética, determinaron el consumo de flavonoides de 805 hombres, con edades entre 65 y 84 años en 1985. Se realizó un seguimiento de los pacientes por 5 años, incluyéndoseles en 3 grupos de acuerdo al nivel de ingesta de flavonoides. Entre 1985 y 1990, 43 hombres murieron por enfermedad coronaria. Durante el quinquenio, ocurrieron infartos de miocardio fatales y no fatales en 38 de 693 hombres sin historia de infartos previa. La ingesta de flavonoides resultó estar significativamente asociada en forma inversa con la mortalidad por enfermedad coronaria y además mostró una relación inversa con la incidencia de infarto de miocardio. Los 509 hombres que seguían vivos en 1990, tenían una ingesta diaria promedio de flavonoides de $26,6 \pm 13,2$ mg/día. En el grupo con mayor consumo de flavonoides, esto es, superior a $29,9$ mg/día ($41,6 \pm 12,4$ mg/día), el riesgo relativo de primer infarto y de incidencia de muerte por infarto, fue 50% menor que en el grupo con menor consumo de flavonoides, esto es 19 mg/día.

Acción venotónica

La evidencia clínica tiende a sostener la efectividad de las proantocianidinas en el tratamiento de la insuficiencia venosa y otras patologías asociadas con la alteración de la reología sanguínea y la fragilidad capilar. Las recomendaciones de dosis varían ampliamente desde 100 mg a 300 mg/día

inicialmente, seguido de una dosis de mínima de mantenimiento de 50 mg/día ⁽⁴⁷⁾.

En un estudio doble ciego, que incluyó 50 pacientes con síntomas de insuficiencia venosa crónica, a 25 de ellos se les administró proantocianidinas a una dosis de 150 mg/día, vía oral, en tanto que al grupo restante se les administró el flavonoide diosmina (450 mg/día, vía oral), ambos grupos tratados durante un mes. Tanto las mediciones subjetivas como objetivas, mostraron una mayor eficacia y duración en el alivio de los síntomas asociados a la parestesia y a los factores estéticos en el grupo tratado con proantocianidinas ⁽³⁾. De acuerdo con lo anterior, otros estudios clínicos han mostrado que 150 mg/día de proantocianidinas vía oral, aumentan el tono venoso de pacientes con venas varicosas dilatadas y, que su actividad venotónica se ve potenciada al ser administrada junto con rutósidos y extractos de *Centaurea asiatica* ⁽⁴⁸⁾.

Acción oftalmológica

Se ha reportado que la administración de 200 mg/día de proantocianidinas en tratamientos de 5 semanas, mejora la agudeza visual y la capacidad de visión nocturna en personas con los trastornos visuales respectivos. También se reporta el caso de 91 pacientes miopes tratados con 300 mg/día de proantocianidinas, mejorando su condición a juzgar por las curvas adaptométricas, tras un mes de tratamiento ⁽³⁾.

Usos clínicos

Dado que los derivados polifenólicos en general, y las proantocianidinas en particular, inhiben la acción nociva de los radicales libres y, que éstos se encuentran involucrados en la génesis de diversos procesos patológicos, sus aplicaciones clínicas son variadas (TABLA 2). Se ha recomendado una dosis diaria de 50 mg de proantocianidinas para propósitos generales de salud ⁽⁴⁹⁾.

En relación con el uso de antioxidantes en enfermedades degenerativas, Perrig y colaboradores ⁽⁵⁰⁾ publicaron en 1997 un estudio en el que reclutaron un total de 442 sujetos entre 65 y 94 años, 312 hombres y 132 mujeres, seleccionados aleatoriamente. En 1993 se les determinó su nivel de antioxidantes en el plasma y se evaluaron variables cognitivas como memoria de trabajo, evoca-



ción libre, reconocimiento y memoria semántica (prueba de vocabulario WAIS-R). A estos pacientes se les había determinado sus niveles plasmáticos de antioxidantes en 1971. El análisis longitudinal 1971-1993 y entrecruzado de datos de 1993, fueron evaluados mediante regresiones múltiples y análisis de varianza. Los autores concluyeron que entre las personas de 65 años o mayores, los niveles más elevados de antioxidantes en el plasma podían relacionarse con una mejor función de la memoria, con claras implicaciones en la prevención de las alteraciones cognitivas asociadas a la memoria. Otros fitofármacos con capacidad antioxidante han demostrado ser efectivos en la prevención y retraso de las alteraciones cognitivas⁽⁵¹⁾. En el tema de antioxidantes y enfermedades degenerativas es cada vez mayor el caudal de información que surge de la multiplicidad de estudios acerca del extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*, especie relicta de origen chino, con comprobados efectos de neuroprotección y mejoría de diversas patologías que inciden en la pérdida de funciones cognitivas y en una disminución de la calidad de vida asociada en último término al incremento de los radicales libres en el cerebro⁽⁵²⁾.

Otras aplicaciones que han sido propuestas para el extracto de *Vitis vinifera*, son: estrés, fatiga, agotamiento físico; prevención de enfermedades degenerativas como mal de Parkinson⁽³⁷⁾ y enfermedad de Alzheimer, formación de ateromas^(12, 57); disfunción endotelial vascular⁽¹⁴⁾; procesos inflamatorios crónicos, envejecimiento celular; efectos nocivos asociados al tabaquismo⁽³³⁾. El factor común en estas alteraciones es el alto grado de estrés oxidativo que no puede ser compensado por los mecanismos antioxidantes endógenos y el papel atribuido al extracto de *Vitis vinifera* es por extensión de los hallazgos realizados con diversos tipos de antioxidantes, entre los cuales se encuentran las vitaminas C y E.

Conclusiones

Es cada vez más evidente que el estrés oxidativo y los radicales libres son causa de diversas patologías, pudiendo agravar la enfermedad en curso, o bien originar nuevas alteraciones que alteren aún más la salud del paciente. Por otra parte, nuestros mecanismos antioxidantes naturales

pueden decaer a través del tiempo, tanto por la edad, como por causas patológicas que pueden surgir incluso durante la juventud (inflamación, hepatitis, disfunciones renales, hipertensión, artritis, infartos, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, entre otros). La protección que aportan los antioxidantes cuenta con un amplio espectro de evidencias básicas, preclínicas y clínicas, convirtiéndolos en una interesante herramienta terapéutica para la medicina preventiva, con un evidente rol como coadyuvantes en el tratamiento eficaz de gran diversidad de patologías.

Dentro de la gran variedad de antioxidantes naturales, el extracto estandarizado de semilla de uva ha recibido especial atención y destaca por sus cualidades. Considerando tan solo la protección cardiovascular que ofrece, parece obvio que mediante su utilización se estará mejorando la calidad de vida de gran número de seres humanos y, en no pocos casos, se estará contribuyendo a evitar la aparición de otras patologías asociadas, o bien, induciendo su atenuación, como es el caso de la diabetes y la hipertensión, el infarto y el deterioro cognitivo, la vejez y la ceguera, el parkinsonismo y la pérdida de la memoria, lo mismo que tantas otras condiciones patológicas. Por ello, se propone que el uso terapéutico de las proantocianidinas debe tenerse en cuenta y difundirse. Promovemos además la idea de utilizar las proantocianidinas derivadas de la semilla de uva, pues aunque también están presentes en el vino tinto, por los volúmenes de éste que deben ingerirse para lograr un efecto terapéutico, el alcohol contenido tendría consecuencias negativas sobre nuestra salud.

El vino en la mesa, para la degustación y comidas, siempre con moderación. El extracto estandarizado de semilla de *Vitis vinifera*, para su uso terapéutico o en la prevención. Cada uno en lo suyo. Placer y salud.

Autores

Miguel A. Morales Segura

Sandro E. Bustamante Delgado

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Héctor Figueroa Marín

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.



Dirección de contacto

Miguel A. Morales S.
Laboratorio de Farmacodinamia y Fitofarmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
mmorales@machi.med.uchile.cl
<http://farmafitolab.med.uchile.cl>

Referencias bibliográficas

- Mullins MG. Biology of the grapevine (biology of horticultural crops). Cambridge University Press, 1992. pp 37-80.
- Bombardelli E, Morazzoni P. *Vitis vinifera* L: a review. Fitoterapia 1995; 66:291-317.
- Alonso JR. Tratado de fitomedicina. Bases clínicas y farmacológicas. Buenos Aires: Isis S.R.L., 1998. pp 970-976.
- Masquelieur J. Flavonoids on phlebology. Bull Soc Pharmac (Bordeaux), 1990; 118:95-109.
- Ozaki M, Uchida S, Furukawa K, Akashi T, Niwa M, Nonaka G, Nishioka Y. Flavonoids in biology and medicine III: Current issues in flavonoids research. Ed. Univ. Singapore, 1990. pp 259-265.
- Facino RM, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Morelli R. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. *Arzneim-Forsch* 1994; 44:592-601.
- Wegrowski J, Robert A, Moczar M. The effect of procyanidolic oligomers on the composition of normal and hypercholesterolemic rabbit aortas. *Biochem Pharmacol* 1984; 33:3491-3497.
- Andry MC, Vezin H., Dumistracel I., Bernier J.L., Levy M.C. Proanthocyanidin microcapsules: preparation, properties and free radical scavenging activity. *Int J Pharmaceut* 1998; 171:217-226.
- Fauconneau B Waffo-Teguo P, Huguet F, Barrier L, Decendit A, Merillon JM. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using in vivo tests. *Life Sci* 1997; 61:2103-2110.
- Facino RM, Carini M, Aldini G, Berti F, Rossoni G, Bombardelli E, Morazzoni P. Procyanidines from *Vitis vinifera* seeds protect rabbit heart from ischemia/reperfusion injury: antioxidant intervention and/or iron and copper sequestering ability. *Planta Med* 1996; 62:495-502.
- Jonadet M, Meunier MT, Bastide JP. Anthocyanosides extracted from *Vitis vinifera*, *vaccinium myrtillus* and *pinus maritimus*. I. Elastase-inhibiting activities in vitro. II. Compared angioprotective activities in vivo. *J Pharm Belg* 1983; 38:41-46.
- Yamakoshi J, Kataoka S, Koga T, Ariga T. Proanthocyanidin-rich extract from grape seeds attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 142:139-149.
- Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Rev* 2001; 22:36-52.
- Bustamante SE, Muñoz J, Figueroa H, Morales MA. El extracto de *Vitis vinifera* revierte la disfunción vascular aórtica inducida por diabetes en ratas. Libro de resúmenes III Congreso Internacional de Fitoterapia y Técnicas Afines "Ciudad de Oviedo", Sociedad Asturiana de Fitoterapia, Oviedo, España. 22-24/11/2002. pp 93-99.
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, Joshi SS, Pruess HG. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148:187-197.
- Facino RM, Carini M, Aldini G, Calloni MT, Bombardelli E, Morazzoni P. Sparing effect of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies. *Planta Med*, 1998; 64:343-347.
- Saito M, Hosoyama H, Ariga T, Kataoka S, Yamaji N. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins. *J Agr Food Chem* 1998; 46:1460-1464.
- Facino RM, Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Cristoni A, Reeve V. Photoprotective action of procyanidins from *Vitis vinifera* seeds on UV-induced damage: in vitro and in vivo studies. *Fitoterapia* 1998; 69:39-40.
- Foster S, Tyler VE. (Eds.) Grape seed extract. En: Tyler's honest herbal, a sensible guide to the use of herbs and related remedies. 4th Edition, N. York: The Haworth Press, Inc, 1998. pp201-203.
- Robert L, Godeau G, Gavignet-Jeannin C, Groult N, Six C, Robert A. The effect of procyanidolic oligomers on vascular permeability. A study using quantitative morphology. *Pathol Biol (Paris)* 1990; 38:608-616.
- Liviero L, Puglisi P, Morazzoni P, Bombardelli E. Antimutagenic activity of procyanidins from *Vitis vinifera*. *Fitoterapia* 1994; 65:203-209.
- Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59:527-605.
- Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-425.
- Davies KJA. Protein damage and degradation by oxygen radicals. *J Biol Chem* 1987; 20:9895-9896.
- Reilly PM, Bulkley GB. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Sur* 1990; 77:1324-1325.
- Market M, Andrew PC, Babior BM. Measurement of superoxide production by human neutrophils. *Methods Enzymol* 1984; 105:358-365.
- Sullivan JL. The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J*, 1989; 117:1177-1188.
- Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radical Biol Med* 2000; 28:1456-1462



29. Lehucher-Michel MP, Lesgards JF, Delubac O, Stocker P, Durand P, Prost M. Oxidative stress and human disease. Current knowledge and perspectives for prevention. *La Presse Medicale* 2001; 30:1076-1081.
30. Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994; 344:862-863.
31. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl. J Med*, 1994; 331:141-147.
32. Wang H, Ma L, Li Y, Cho CH. Exposure to cigarette smoke increases apoptosis in the rat gastric mucosa through a reactive oxygen species-mediated and p53-independent pathway. *Free Radical Biol & Med* 2000; 28:1125-1131.
33. Schneider M, Diemer K, Engelhart K, Zankl H, Trommer WE, Biesalski HK. Protective effects of vitamins C and E on the number of micronuclei in lymphocytes in smokers and their role in ascorbate free radical formation in plasma. *Free Radical Res* 2001; 34:209-219.
34. Kean RB, Spitsin SV, Mikheeva T, Scott GS, Hooper DC. The peroxynitrite scavenger uric acid prevents inflammatory cell invasion into the central nervous system in experimental allergic encephalomyelitis through maintenance of blood-central nervous system barrier integrity. *J Immunol* 2000; 165:6511-6518.
35. Reichenbach J, Schubert R, Schwan C, Muller K, Bohles HJ, Zielen S. Antioxidative capacity in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2000; 20:221-226.
36. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999; 222:236-245.
37. Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: Implications for integrative management. *Alternative Med Rev* 2000; 5:502-529.
38. Pratico D, Delanty N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 2000; 109:577-585.
39. Giugliano D. Dietary antioxidants for cardiovascular prevention. *Nutrition, Metab & Cardiovasc Disease* 2000; 10:38-44.
40. Díaz M.N., Frei J. Vita J.F. Keaney. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Eng J Med* 1997; 337:408-416.
41. Bagchi D., Garg A., Krohn R.L., Bagchi M., Tran M.X., Stohs S.J. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol* 1997; 95:179-189.
42. Bertelli A. Relazione farmaco-tossicologica. Instituto di Farmacologia Università degli Studi di Pisa. Indena S.P.A. 1982.
43. Frankel EN., Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341:454-457.
44. Knerl P, Järvinen A, Reunanen J, Maatela R.. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *Br Med J* 1996; 312:478-481.
45. Keli SO, Hertog MG, Feskens E, Kromkoput D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins and incidence of stroke. *Arch Intern Med* 1996; 156:637-642.
46. Hertog M, Feskens E, Hollman P, Katan M, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342:1007-1011.
47. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. (Eds.). Botanical antioxidants. En: *Rational phytotherapy: A physicians' guide to herbal medicine*. N.York: Springer-Verlag., pp284. 1998.
48. Coget J. Medical and surgical therapies. Their respective indications in lymphedema. *Phlebologie* 1988; 41:359-369.
49. Murray MT. *The healing Power of Herbs*. 2nd Edition, Rocklin: Prima Publishing, 1995. pp184-191
50. Perrig W, Perrig P, Stähelin H. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:718-724.
51. Morales MA, Bustamante SE, Gallardo R. Aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de Ginkgo biloba. *Revista de Fitoterapia (España)* 2000; 1:95-105.
52. Gutteridge JM, Rowley DA, Griffiths E, Halliwell B. Low-molecular-weight iron complexes and oxygen radical reactions in idiopathic haemochromatosis. *Clin Sci (London)* 1985; 68:463-467.
53. Hershko C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. *Semin Hematol* 1989; 26:277-285.
54. Koningsberger JC, Rademakers LH, van Hattum J, de la Faille HB, Wiegman LJ, Italiaander E, van Berge Henegouwen GP, Marx JJ. Exogenous protoporphyrin inhibits Hep G2 cell proliferation, increases the intracellular hydrogen peroxide concentration and causes ultrastructural alterations. *J Hepatol* 1995; 22:57-65.
55. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-795.
56. Romero FJ, Bosch Morell F, Romero MJ, Jareno EJ, Romero B, Marin N, Roma J. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environ Health Perspec* 1998; 106 (Suppl 5): 1229-1234.
57. Bron D, Asmis R. Vitamin E and the prevention of atherosclerosis. *Int J Vit Nut Res* 2001; 71:18-24.
58. Bulkey GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994; 344:934-936.



59. Maruyama M, Pieper GM, Kalyanaraman B, Hallaway PE, Hedlund BE, Gross GJ. Effects of hydroxyethyl starch conjugated deferoxamine on myocardial functional recovery following coronary occlusion and reperfusion in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:166-175.
60. Williams RE, Zweier JL, Flaherty JT. Treatment with deferoxamine during ischemia improves functional and metabolic recovery and reduces reperfusion-induced oxygen radical generation in rabbit hearts. *Circulation* 1991; 83:1006-1014.
61. Fantini GA, Yoshioka T. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1993; 264:6 Pt2 H1953-H1959.
62. Paller MS, Hedlund BE. Extracellular iron chelators protect kidney cells from hypoxia/reoxygenation. *Free Radic Biol Med* 1994; 17:597-603.
63. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Marzi I. Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation. *Crit Care Med* 1995; 23:316-322.
64. Rosenthal RE, Chandebhan R, Marshall G, Fiskum G. Prevention of post-ischemic brain lipid conjugated diene production and neurological injury by hydroxyethyl starch-conjugated deferoxamine. *Free Radic Biol Med* 1992; 12:29-33.
65. Gehlbach P, Purple RL. Enhancement of retinal recovery by conjugated deferoxamine after ischemic reperfusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:669-676.
66. Ely D, Dunphy G, Dollwet H, Richter H, Sellke F, Azodi M. Maintenance of left ventricular function (90%) after twenty-four-hour heart preservation with deferoxamine. *Free Radic Biol Med* 1992; 12:479-485.
67. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Smith WL, Kalow W, Andrews DF. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337:1304-1308.
68. Jellinger KA. The role of iron in neurodegeneration: prospects for pharmacotherapy of Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1999; 14:115-140.
69. Bassett CN, Neely MD, Sidell KR, Markesbery WR, Swift LL, Montine TJ. Cerebrospinal fluid lipoproteins are more vulnerable to oxidation in Alzheimer's disease and are neurotoxic when oxidized ex vivo. *Lipids* 1999; 34:1273-1280.
70. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1265-1270.
71. Grunewald T, Beal MF. Bioenergetics in Huntington's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 893:203-213.
72. Sakai T, Inoue A, Koh CS, Ikeda S. [A study of free radical defense and oxidative stress in the sera of patients with neuroimmunological disorders]. *Arerugi* 2000; 49:12-18.
73. Schapira AH, Cock HR. Mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:886-898.
74. Robberecht W, Sapp P, Viaene MK, Rosen D, McKenna-Yasek D, Haines J, Horvitz R, Theys P, Brown R. Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1994; 62:384-387.
75. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 344:859-861.
76. Blake DR, Gallagher PJ, Potter AR, Bell MJ, Bacon PA. The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease. A histologic assessment of patients with early rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:495-501.
77. Biemond P, Swaak AJ, van Eijk HG, Koster JF. Intraarticular ferritin-bound iron in rheumatoid arthritis. A factor that increases oxygen free radical-induced tissue destruction. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1187-1193.
78. Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994; 344:862-863.
79. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med* 1994; 331:141-147.
80. Cross CE, van der Vliet A, O'Neill CA, Eiserich JP. Reactive oxygen species and the lung. *Lancet* 1994; 344:930-933.
81. Dworski R, Roberts LJ, Murray JJ, Morrow JD, Hartert TV, Sheller JR. Assessment of oxidant stress in allergic asthma by measurement of the major urinary metabolite of F2-isoprostane, 15-F2t-IsoP (8-iso-PGF2alpha). *Clin Exp Allergy* 2001; 31:387-390.
82. Zweier JL. Iron-mediated formation of an oxidized adriamycin free radical. *Biochim Biophys Acta* 1985; 839:209-213.
83. Roza AM, Slakey DP, Pieper GM, Van Ye TM, Moore_Hilton G, Komorowski RA, Johnson CP, Hedlund BE, Adams MB. Hydroxyethyl starch deferoxamine, a novel iron chelator, delays diabetes in BB rats. *J Lab Clin Med* 1994; 123:556-560.
84. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884:19-40.
85. Takoudes TG, Haddad J. Evidence of oxygen free radical damage in human otitis media. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1999; 120:638-642.
86. Wang YJ, Lee CC, Chang WC, Liou HB, Ho YS. Oxidative stress and liver toxicity in rats and human hepatoma cell line induced by pentachlorophenol and its major metabolite tetrachlorohydroquinone. *Toxicol Lett* 2001; 122:157-169.