

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera Bioquímica y Farmacia

**Los polifenoles del vino rojo como un suplemento dietético en la prevención  
contra el cáncer en población adulta. Revisión de literatura**

Trabajo de titulación previo a la  
obtención del título de Bioquímico  
Farmacéutico

### **Autores:**

Ana Cristina Otavalo Alvarado

Rubén David Vire Guamán

### **Director:**

Maritza Raphaela Ochoa Castro

ORCID:  0000-0001-8937-6191

**Cuenca, Ecuador**

2024-09-26

### Resumen

**Introducción:** El cáncer es una neoplasia maligna ocasionada por la mutación de células normales, su causa se remite a diversos factores como endógenos, exógenos, físicos, químicos y nutricionales. La prevención del desarrollo y progreso del cáncer se basa en el cuidado integral de la salud; una dieta adecuada rica en alimentos antioxidantes junto con actividad física y evitar el consumo excesivo de alcohol y tabaco. **Objetivo:** Relacionar los efectos beneficiosos de los polifenoles del vino tinto y su influencia según el tipo de cáncer en la población adulta. **Metodología:** se trata de un estudio descriptivo en base a una revisión bibliográfica de estudios observacionales y de intervención obtenidos de bases de datos digitales como PubMed y Science Direct. Para el análisis de la información se consideraron aquellos artículos vinculados al consumo moderado de vino tinto y el efecto protector en la prevención del cáncer. **Resultados y conclusión:** el consumo regular y moderado de vino tinto no genera efectos significativos en la progresión del cáncer, sus beneficios se ven potenciados en los procesos inflamatorios graves previos al desarrollo de la enfermedad siendo los componentes polifenólicos los responsables de reducir los marcadores inflamatorios para mantener controlada el cáncer.

*Palabras claves de los autores:* cancerígeno, marcadores inflamatorios, compuestos naturales



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

**Repositorio Institucional:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

### Abstract

**Introduction:** Cancer is a malignant neoplasm caused by mutation of normal cells, its cause is referred to various factors such as endogenous, exogenous, physical, chemical and nutritional. To prevent the development and progression of the disease, dietary supplements such as red wine, a beverage that provides an antioxidant and chemoprotective effect to the cells due to its high polyphenolic content in the wine matrix, can be used to prevent the development and progression of the disease. **Objective:** To relate the beneficial effects of red wine polyphenols and their influence according to the type of cancer in the adult population. **Methodology:** this is a descriptive study based on a literature review of observational and intervention studies obtained from digital databases such as PubMed and ScienceDirect. For the analysis of the information, articles related to moderate consumption of red wine and the protective effect on cancer prevention were considered. **Results and conclusion:** regular and moderate consumption of red wine does not generate significant effects on cancer progression; its benefits are enhanced in severe inflammatory processes prior to the development of the disease, being the polyphenolic components responsible for reducing inflammatory markers to keep cancer under control.

*Author keywords:* carcinogen, inflammatory makers, natural compounds



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

**Índice de contenido**

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Resumen .....                                                     | 2  |
| Abstract.....                                                     | 3  |
| Índice de contenido .....                                         | 4  |
| Índice de figuras.....                                            | 6  |
| Índice de tablas.....                                             | 7  |
| Índice de Esquemas.....                                           | 8  |
| 1. Introducción .....                                             | 11 |
| 1.1. Objetivos .....                                              | 12 |
| 1.1.1. Objetivo General .....                                     | 12 |
| 1.1.2. Objetivos Específicos.....                                 | 12 |
| 2. El cáncer .....                                                | 13 |
| 2.1. Epidemiología.....                                           | 13 |
| 2.2. Fisiopatología.....                                          | 14 |
| 2.3. Características del cáncer .....                             | 15 |
| 2.4. Factores de Riesgo .....                                     | 16 |
| 2.5. Sintomatología .....                                         | 17 |
| 2.6. Diagnóstico.....                                             | 17 |
| 2.7 Tratamiento .....                                             | 18 |
| 3. Vino .....                                                     | 20 |
| 3.1. Hábitos de consumo.....                                      | 20 |
| 3.2. Composición del vino tinto.....                              | 20 |
| 3.2.1. Flavonoides.....                                           | 21 |
| 3.2.2. No flavonoides .....                                       | 22 |
| 3.3. Propiedades farmacológicas de los polifenoles del vino ..... | 23 |
| 3.4. Efectos de los polifenoles sobre la salud .....              | 24 |
| 3.5. Farmacocinética de los polifenoles .....                     | 25 |
| 4. Metodología.....                                               | 26 |
| 4.1. Pregunta de investigación .....                              | 26 |
| 4.2. Diseño y tipo de estudio .....                               | 26 |
| 4.3. Bases de datos analizadas.....                               | 26 |
| 4.4. Terminología de búsqueda .....                               | 26 |
| 4.5. Criterios de inclusión .....                                 | 27 |
| 4.6. Criterios de exclusión .....                                 | 27 |
| 4.7. Selección y clasificación de artículos.....                  | 27 |
| 5. Resultados y discusión .....                                   | 30 |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1. Cáncer colorrectal .....                                     | 42 |
| 5.2. Cáncer de próstata letal y Cáncer de próstata agresivo ..... | 43 |
| 5.3. Cáncer de Pulmón (PC) .....                                  | 44 |
| 5.4. Mieloma Múltiple.....                                        | 45 |
| 5.5. Limitaciones .....                                           | 46 |
| 6. Conclusiones .....                                             | 47 |
| 7. Recomendaciones .....                                          | 47 |
| Referencias.....                                                  | 48 |
| Anexos.....                                                       | 54 |
| Anexo A.....                                                      | 54 |
| Anexo B.....                                                      | 56 |

**Índice de figuras**

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Mecanismos de control que evaden las células cancerosas para evitar procesos apoptóticos de células anormales ..... | 15 |
| Figura 2: Estructura base de los compuestos flavonoides .....                                                                 | 21 |
| Figura 3: Metabolismo de los compuestos polifenólicos .....                                                                   | 25 |

**Índice de tablas**

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Polifenoles y su relación con la prevención del cáncer .....                                                      | 31 |
| Tabla 2: Resultados de los estudios relacionados con la influencia de los polifenoles del vino<br>tinto en el cáncer ..... | 37 |

## Índice de Esquemas

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Esquema 1. Selección y clasificación de artículos científicos..... | 28 |
|--------------------------------------------------------------------|----|



### **Dedicatoria**

El presente trabajo se lo dedico a mis padres Marta y José y mi hermano Andrés quienes han sido mi apoyo siempre, aquellos quienes me han enseñado que con esfuerzo y sacrificio se puede superar cada reto para salir adelante y que únicamente depende de nosotros tomar la decisión para lograrlo. A mis suegros y cuñados quienes me han brindado su apoyo incondicional en los últimos años de estudio y de manera especial a mi esposo Carlos, quien ha sido mi motor y mi fuerza para hacer lo que me gusta, superar cada obstáculo en el camino y quien me ha alentado, me ha brindado su apoyo incondicional durante largas noches, me ha motivado y dado ánimos en los momentos más difíciles para no rendirme. Por último, le dedico este trabajo a mis hijos Nicolás y Micaela, quienes han sido mi inspiración todos los días para seguir adelante y no dejarme derrotar y para enseñarles que cualquier sacrificio vale la pena y que nosotros somos capaces de vencer todos los obstáculos en la vida para cumplir nuestros sueños.

**Con cariño, Cris.**

A mis padres, Elisa y Sigifredo, por su insistencia en mi educación y a no dejarme vencer por las adversidades. A mis hermanos, Gabriel, Elisa y Luis, por el apoyo que me han dado muy a su manera. A mis sobrinos, José Daniel y Leonel por las distracciones y porque me han enseñado más de lo que se pudiera esperar.

**Rubén V.**

### **Agradecimiento**

Un agradecimiento especial a Dios, quien nos ha dado la sabiduría necesaria para tomar nuestras decisiones y quien ha guiado cada uno de nuestros pasos durante todos estos años de estudio. A los docentes de la carrera de Bioquímica y Farmacia quienes han sido una pieza clave durante todo este periodo de formación y aprendizaje, aquellos quienes nos han compartido sus experiencias y conocimientos en las diferentes áreas de farmacia, laboratorio clínico y análisis de alimentos a lo largo de estos años. Además, nos han permitido reconocer y desarrollar con libertad nuestras habilidades con responsabilidad, pasión, y profesionalismo. De manera particular, queremos hacer un extensivo agradecimiento a la Dra. Maritza Ochoa, quien ha sido nuestra guía y nos ha brindado su tiempo y su apoyo incondicional para resolver todas nuestras dudas durante este proceso.

## 1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, los datos registran un aumento de 4 millones de nuevos casos en el 2020 para la región de América con 1,4 millones de muertes anuales. Se estima además un crecimiento de 30 millones de nuevos casos para el 2040 a nivel mundial. (Organización Panamericana de la Salud, 2023). En Ecuador, según datos del Ministerio de Salud Pública, existen 165 casos de cáncer por cada 100.000 mujeres y 150 casos por cada 100.000 hombres (Dirección Nacional de Estadísticas y Análisis de la Información de Salud, 2017).

La etiología del cáncer es multifactorial, en ella participan factores endógenos, exógenos, físicos, químicos, biológicos, sociales y nutricionales (Grossman, 2014). Según Sancho y Mach (2014), se estima que entre el 25-35% de muertes por cáncer se deben a factores nutricionales ya que existe una relación fisiopatológica entre la peroxidación lipídica y el cáncer. Para reducir la prevalencia de dicha enfermedad se recomienda establecer medidas de prevención como el uso de antioxidantes, moléculas capaces de contrarrestar el estrés oxidativo producido en las células. De esta manera, se ha considerado el empleo habitual de la dieta mediterránea, en especial el consumo regular y moderado de vino tinto entre comidas, bebida que otorga un efecto antioxidante en las células debido a su contenido polifenólico.

El vino es una bebida alcohólica elaborada por la fermentación anaerobia de la uva (*Vitis vinifera* L.). Su composición presenta un elevado contenido de compuestos fenólicos flavonoides y no flavonoides y su concentración oscila entre 1,2 a 3,0 g/L dependiendo del tipo de vino por lo que se estima que el consumo habitual de un vaso de esta bebida es capaz de reducir el riesgo de desarrollar cáncer (Arranz et al, 2012). Estos compuestos ejercen una acción quimio-protectora, anti metastásico, antimutagénico, anticarcinogénico, antiproliferativo y proapoptótico en la salud. Los autores Sancho y Mach (2014), manifiestan que el vino es capaz de inhibir el crecimiento de células tumorales y bloquear la carcinogénesis lo que influye en los mecanismos bioquímicos del organismo tales como la interrupción parcial o total del ciclo celular, inhibición de la síntesis de ADN, procesos de autofagia, apoptosis y la modulación de vías de transducción de señales en respuesta a la alteración de las enzimas.

## **1.1. Objetivos**

### **1.1.1. Objetivo General**

- Relacionar los efectos beneficiosos de los polifenoles del vino tinto y su influencia según el tipo de cáncer en la población adulta.

### **1.1.2. Objetivos Específicos**

- Determinar el modo de acción/ efecto de los componentes fenólicos del vino rojo en el cáncer.
- Determinar la influencia de los polifenoles del vino tinto como suplemento dietético en la prevención del cáncer.

## 2. El cáncer

El cáncer o neoplasia maligna es una de las principales enfermedades causadas por la multiplicación anormal de células del cuerpo, su accionar se da por la evasión de mecanismos de control del ciclo celular, la alteración de mecanismos de proliferación y la diferenciación celular, lo que afecta el funcionamiento normal del tejido en el que se produce. Las células cancerosas tienden a desarrollar mutaciones incapaces de ser controladas por el organismo lo que provoca la formación de masas denominadas “tumores” o “neoplasias” capaces de comprimirse e invadir tejidos circulares y metastatizar órganos lejanos al sitio de origen (Puente & Velasco, 2019).

La carcinogénesis puede ser categorizada en tres etapas: la iniciación, la promoción y la evolución. En la primera etapa se da el desarrollo de mutaciones genéticas impulsadas por factores exógenos o endógenos capaces de estimular la expresión de oncogenes; en la fase de promoción se da la estimulación del crecimiento celular de células neoplásicas a corto o largo plazo, y la fase de evolución está caracterizada por la ejecución de células carcinogénicas aptas para invadir tejidos vecinos, pasar a la circulación sanguínea o linfática, llegar a tejidos alejados y producir un proceso metastático que en muchas ocasiones conducen a la muerte.(Grossman, 2014).

### 2.1. Epidemiología

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, los datos registran un aumento de 4 millones de nuevos casos en el 2020 para la región de América con 1,4 millones de muertes anuales. Se estima además un crecimiento de 30 millones de nuevos casos para el 2040 a nivel mundial. (Organización Panamericana de la Salud, 2023). Las tasas de cáncer más elevadas provienen de países con poblaciones con niveles más altos de esperanza de vida, educación y un estándar de calidad de vida alto. (Agencia Internacional para la investigación del Cáncer, 2017).

En Estados Unidos, según datos del Instituto Nacional de Cáncer (2020), los cánceres más comunes son el cáncer de mama, cáncer de pulmón y bronquios, cáncer de colon, próstata y recto, melanoma (en cáncer de piel), cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón y pelvis renal, cáncer de endometrio, leucemia, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides y cáncer de hígado.

Como manifiesta la Dra. Sierra (2016), en América Latina, los países de Brasil, Uruguay, Argentina y Chile presentan una elevada prevalencia de cáncer. En Argentina y en Brasil se ven valores elevados en el cáncer de próstata y mama, mientras que el cáncer de cuello de útero y de estómago son más recurrentes en Bolivia y Perú, todo esto a consecuencia de

transiciones epidemiológicas, envejecimiento, procesos de industrialización, dieta y estilo de vida que modifican la matriz general de esta patología.

En Ecuador, según datos del Ministerio de Salud Pública, existen 165 casos de cáncer por cada 100.000 mujeres y 150 casos por cada 100.000 hombres. El estudio de los autores Cueva, Tarupi & Caballero (2022), mostró que la tasa de incidencia por cáncer en Quito-Ecuador hasta el 2017 había aumentado en un 2% para hombres y mujeres mientras que, el índice de mortalidad había aumentado en un 2% en varones y 1,4% para mujeres, siendo los hombres la población con mayor riesgo de padecer cáncer cuando se encuentran entre los 65 a 69 años.

Si bien las cifras muestran una realidad poco favorable para las personas que padecen esta patología, se han realizado varios estudios epidemiológicos que reflejan un aumento en el índice de mortalidad de personas que padecen cáncer. El Instituto Nacional de Cáncer manifiesta que en enero del 2019 se había estimado un total de 16,9 millones de sobrevivientes de cáncer y se pronostica un aumento de 22,2 millones de sobrevivientes al cáncer para el 2030. Además, según estudios de la Organización mundial de la Salud (2023), se está buscando aumentar los esfuerzos para incrementar la inversión global en el tratamiento y prevención oncológicos en un 73% para los próximos 5 años siguientes.

## 2.2. Fisiopatología

No existe una causa específica para que se produzca el cáncer, sino que se trata de un origen multifactorial en el que participan tanto factores endógenos como exógenos. Las mutaciones genéticas cumplen un papel fundamental en la etiología del cáncer (Grossman, 2014). La carcinogénesis es un proceso de transformación progresiva de células normales en derivados malignos que generan una alteración del material genético para formar mutaciones. La mayoría de estas células se eliminan a través de un proceso de inmunovigilancia tumoral del sistema inmune, pero, en muchos casos las células proliferadas son capaces de evadir dichos mecanismos de control y así dar lugar a una neoplasia (*Fig. 1*) (Sánchez, 2013).

Durante el proceso de crecimiento y proliferación de células normales se da la formación de genes denominados protooncogenes, sin embargo, cuando se encuentran mutados cambian su nombre por oncogenes, genes capaces de codificar la estructura de la proteína para que los alelos sufran modificaciones en su estructura genética para alterar factores de crecimiento y receptores de las vías de señalización, dando lugar a la proliferación y supervivencia de células malignas de tipo dominante. Existen otros genes implicados en este proceso como el gen supresor de tumores “gen RB1” (*Fig. 1*) que evita la división celular e influye en la proliferación, reparación celular y apoptosis de células normales

capaces de disminuir hasta el 50% de la funcionalidad de la proteína (Sánchez, 2013) y el gen TP53 que ataca el ADN

de la célula para aumentar su supervivencia e impedir la apoptosis de células con ADN dañado. (Grossman, 2014).

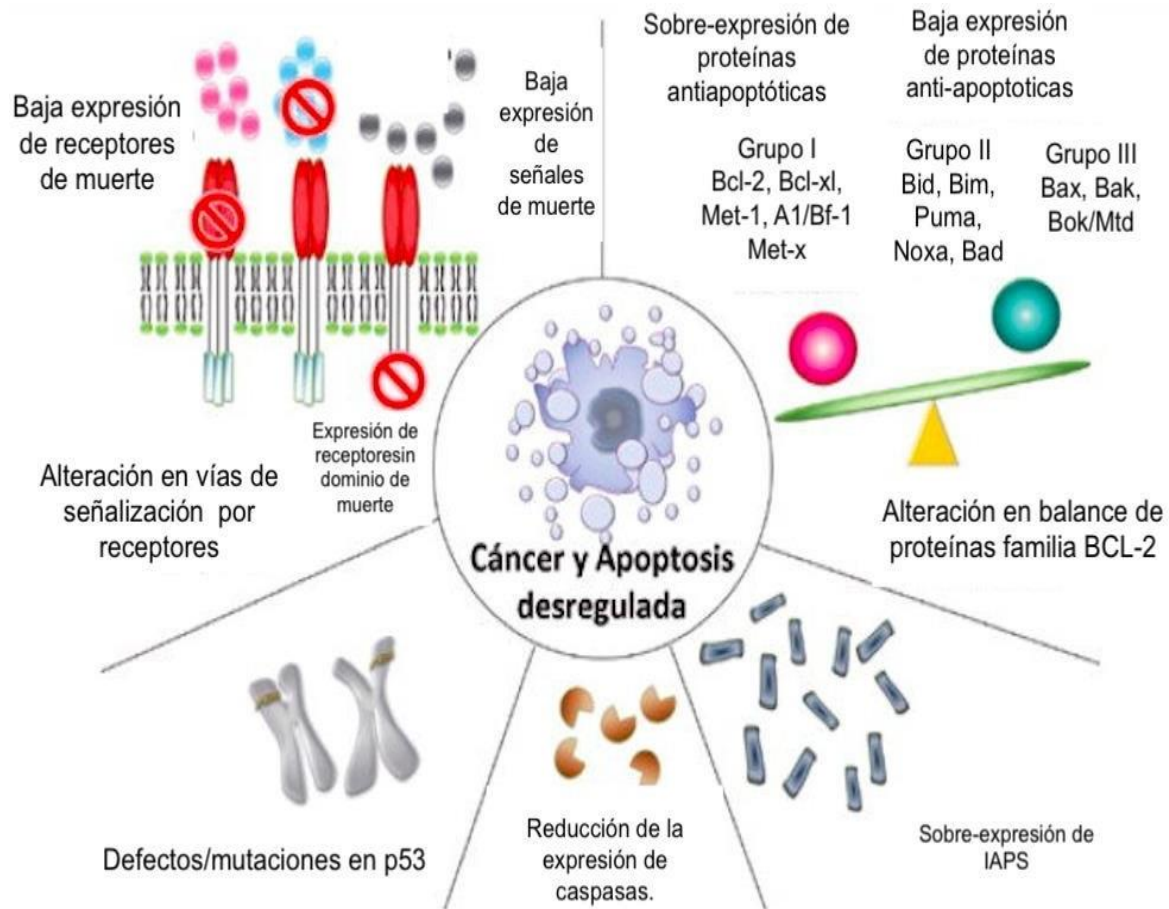


Figura 1: Mecanismos de control que evaden las células cancerosas para evitar procesos apoptóticos de células anormales. Sánchez, C. (2013). CONOCIENDO Y COMPRENDIENDO LA CÉLULA CANCEROSA: FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER. Revista Médica Clínica Las Condes, 553

### 2.3. Características del cáncer

En los últimos años se han presentado características comunes de células tumorales que ayudan a entender el desarrollo de esta patología, dichas características provienen de acontecimientos suscitados en el mecanismo del proceso carcinogénico nombradas como: independencia de señales de crecimiento, inestabilidad a estímulos que inhiben el crecimiento, invasión y metástasis, evasión de apoptosis, potencial ilimitado de replicación y angiogénesis sostenida (Sánchez, 2013), las mismas que se detallan a continuación:

- Independencia de señales de crecimiento: se origina tras una alteración de la homeostasis celular lo que conlleva a la alteración de la célula al ingresar al ciclo de división, posteriormente se da la activación de receptores para permitir la multiplicación y supervivencia de células tumorales (Sánchez, 2013).



- b) Inestabilidad a estímulos que inhiben el crecimiento: Se da la evasión de mecanismos de control de células normales; el gen p53 sufre mutaciones que evitan la reparación del ADN y estimulan los procesos apoptóticos y de las células (Sánchez, 2013).
- c) Evasión de apoptosis: al haber mutaciones de la proteína anti-apoptótica (Bcl-2) se activan las caspasas, grupo de cisteínas proteasas que evitan la degradación celular, alterando las vías de señalización (Sánchez, 2013).
- d) Invasión y metástasis: se da la diseminación y proliferación de tumores, los mismos que irrumpen tejidos cercanos a la neoplasia, invade el epitelio mesenquimatoso y deforman a la célula, lo que ocasiona el aumento de su expresión y movilidad hacia otros órganos y tejidos (Sánchez, 2013).
- e) Potencial ilimitado de replicación: se da la inestabilidad de la célula que provoca la sobreexpresión de oncogenes y su posterior replicación (Sánchez, 2013).
- f) Angiogénesis sostenida: este proceso favorece la progresión del tumor y la metástasis de las células cancerosas en los tejidos (Sánchez, 2013).

## 2.4. Factores de Riesgo

Se estima que alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se deben principalmente al consumo de tabaco, consumo excesivo de alcohol, índice de masa corporal elevado, baja ingesta de frutas y verduras, deficiente actividad física y estrés. También se consideran otras variables que estimulan la proliferación de células mutagénicas como la exposición a sustancias químicas, virus y radiación. Roncali (2021), da a conocer que estos factores propician el desarrollo de tumores malignos y mutaciones genéticas ya que son capaces de atacar al sistema inmunitario para dejarlo desprotegido. A esto se suman ciertas infecciones oncogénicas generadas por virus de la hepatitis o papiloma humano mostrando mayor incidencia en países de bajos y medianos ingresos económicos. (Organización Mundial de la Salud, 2022). Generalmente se necesita más de una mutación en diferentes genes para que se desarrolle el cáncer, por lo que, se han detectado mutaciones heredadas de manera autosómica dominante que predispone al individuo al desarrollo del cáncer (Grossman, 2014; Iwasa & Marshall, 2014).

Un factor importante es su inestabilidad genética, principal mecanismo por el cual se desarrolla el cáncer, el mismo que es independientemente de factores estimulantes, ya que, perpetúa estas mutaciones al alterar la comunicación intercelular, expresión antigénica, también afecta a proteínas de anclaje y adhesión celular. Otra característica interesante de las células cancerosas es su expectativa de vida ya que son prácticamente inmortales, el acortamiento de los telómeros es un factor de senescencia en las células normales que no

se presenta en células cancerosas debido a las altas concentraciones de telomerasa (Grossman, 2014; Iwasa & Marshall, 2014; Sánchez, 2013).

La célula cancerosa difiere de una célula normal en muchos aspectos, estas presentan características que les permite sobrevivir, invadir y metastatizar incluso en condiciones adversas para una célula normal. En primer lugar, estas suelen presentar un grado de diferenciación mucho menor que otras células del tejido en el cual proliferan, se considera incluso que son células troncales cancerosas las que dan inicio a la neoplasia maligna. La anaplasia se clasifica en grados del I-IV según su mayor o menor diferenciación y se relaciona con la gravedad de la enfermedad (Grossman, 2014; Iwasa & Marshall, 2014).

Por otro lado, ciertas mutaciones causan la inactivación de genes supresores del tumor impidiendo la activación de mecanismos reparadores del ADN, con ello se crea un microambiente compuesto por citocinas, hormonas, toxinas y células del sistema inmune, ideal para la proliferación, mantenimiento y evasión de la apoptosis (Sánchez, 2013).

## **2.5. Sintomatología**

Los síntomas iniciales más comunes en el cáncer son pérdida excesivo de peso, cambios en los hábitos de orinar, dolor abdominal intenso, lesiones que no cicatrizan fácilmente, cansancio y fatiga, hemorragias, dolor de cabeza intenso y recurrente, abultamiento de senos, testículos o cualquier parte del cuerpo, cambios en el tamaño, forma o textura de testículos o senos, alteración del metabolismo digestivo, tos persistente, ronquera, irritación de la garganta y cambios visibles en la forma, tamaño y coloración de verrugas o lunares (Roncali, 2010), por lo que el personal médico debe prestar mucha atención a los signos y síntomas que refiere el paciente para la detección oportuna de la misma.

Conforme progresa la enfermedad se ven alteradas vías metabólicas que llevan a la presentación de síntomas generalizados como anorexia, caquexia, fatiga, sueño y anemia. En fases avanzadas se presentan los denominados síndromes neoplásicos que son manifestaciones indirectas relacionadas principalmente con la producción anormal de hormonas, estos pueden ser de tipo hematológico, dermatológico o neurológico, las mismas que pueden verse empeoradas tras el empleo del tratamiento anticanceroso. (Grossman, 2014; Fernández Herrera, 2009).

## **2.6. Diagnóstico**

En la actualidad, los métodos de detección y diagnóstico son varios, generalmente en las primeras fases de la enfermedad no se manifiestan síntomas, sin embargo, ante la sospecha de cáncer se presenta tras una revisión de rutina por palpación, pruebas de



algún procedimiento de imagenología tales como tomografía. (Fernández Herrera, 2009). Otros métodos de diagnóstico más efectivos son los ensayos histológicos y citológicos como frotis, biopsias, y técnicas de inmunohistoquímica (Roncali, 2021). Las biopsias son procedimientos médicos que permiten la extracción de una pequeña parte de tejido, el mismo que es llevado al laboratorio para realizar los respectivos análisis y confirmar la presencia de células tumorales cancerígenas en el tejido (Gale, 2022).

En ocasiones la investigación de marcadores tumorales puede ser de ayuda, aunque estos no son específicos de una neoplasia maligna pueden contribuir al diagnóstico oportuno para tratar al paciente de una manera eficiente. El Instituto Nacional del Cáncer (2020), refiere que las pruebas de biomarcadores favorecen la identificación de genes y proteínas que intervienen en procesos cancerosos, por lo que son una buena opción para evaluar la efectividad del tratamiento empleado.

Las pruebas de diagnóstico por imagenología son otros de los procedimientos a considerar para confirmar la presencia de una neoplasia, en estos se consideran la ejecución de ecografías, radiografías y tomografías computarizadas que van a ser empleadas de acuerdo a los síntomas del paciente (Gale, 2022).

## 2.7 Tratamiento

En la actualidad existen muchas opciones de tratamiento tanto curativos como de control o paliativos, los mismos que son recomendados según la evolución y la gravedad de la enfermedad. Según menciona el Instituto Nacional del Cáncer (2021), el tratamiento de elección para el cáncer no puede ser definido de manera concreta, este va a depender de varios factores como el tipo de cáncer, su ubicación, la progresión de la enfermedad, estado actual del paciente, el sexo y la edad. Las opciones de tratamiento abarcan la cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida o terapia hormonal (Grossman, 2014; Sánchez, 2013).

El empleo del tratamiento oportuno para el cáncer puede llegar a controlar hasta un 50% del progreso de la enfermedad (Roncali, 2021). Si el objetivo del tratamiento se basa en detener la evolución de la enfermedad, la cirugía es la primera opción en muchos de los protocolos de tratamiento, este procedimiento médico permite la extirpación completa del tumor cuando aún no se ha diseminado a otras partes del organismo o cuando se ha generado una obstrucción grave en algún órgano o tejido del cuerpo (OMS, 2024).

Si no se puede extirpar el tumor, se considera el uso de quimioterápicos cuya función es la alteración de la síntesis de ácidos nucleicos, el bloqueo de la división celular y la inhibición

del desarrollo de células cancerosas como tal. La Dra. Guillen & Dra. Molina (2023), refieren que la selección óptima del tratamiento se va a desarrollar en base al tipo de cáncer y a los protocolos médicos de la enfermedad, pero, su principal problema limitante es su escasa especificidad. El tipo de quimioterapia empleada va a depender de la finalidad, el modo, la vía de la administración y el mecanismo de acción del fármaco, siendo los agentes alquilantes, los derivados del platino, los antimetabolitos, los agentes que interaccionan con las topoisomerasas y microtúbulos y los agentes quimio orales las opciones de medicamentos mayormente empleados.

La radiación es una opción efectiva ya que ataca en mayor grado a células en proliferación activa, sin embargo, según la dosis y el tiempo de exposición también se ven afectadas células del aparato gastrointestinal o se puede generar supresión de la médula ósea (Grossman, 2014).

Por otra parte, la hormonoterapia considera el uso de hormonas que influyen en el comportamiento, metabolismo y crecimiento de las células normales para alterar su conducta y evitar su crecimiento y proliferación. Su acción está vinculada a los receptores localizados en la superficie de las células cancerígenas, los cuales son estimulados para bloquear su crecimiento y posterior acumulación en tejidos u órganos. Al considerar el uso de hormonas durante la terapia, se ha considerado que este tratamiento es mucho más efectivo en el tratamiento del cáncer de mama o cáncer de próstata, también puede usarse en el cáncer de endometrio, cáncer de ovario y cáncer neuroendocrino pero en menor proporción y con un menor porcentaje de efectividad (Zamora, 2020).

En los últimos años se ha hecho énfasis en la inmunoterapia sola o en combinación, este tratamiento está dirigido a la estimulación del sistema inmunitario para que sea capaz de reconocer únicamente las células cancerosas y detener su desarrollo, crecimiento, diseminación e impulsar su recesión. Dentro de este grupo se pueden considerar varios tipos de inmunoterapias tales como: inhibidores inmunitarios de puntos de control (PD-1 y PD-L1), anticuerpos monoclonales, inmunoterapia no específica (IL-2, INF-alfa) e inmunoterapia basada en vacuna (Biblioteca Nacional de Medicina, 2023). Una ventaja de este tratamiento es que el sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer las células oncológicas por un largo periodo de tiempo, por lo que puede ser considerado como un tratamiento con beneficios a largo plazo. No obstante, es importante recalcar que la estimulación acelerada del sistema inmune puede desencadenar en una inflamación de órganos o tejidos por la falta de reconocimiento celular, también pueden desarrollar erupciones cutáneas, diarrea e irritabilidad (Remón, 2022).

### 3. Vino

El vino es una bebida alcohólica históricamente consumida en todo el mundo desde la antigüedad, algunos registros datan el cultivo de vid, elaboración y consumo de vino desde hace más de 6000 años, en donde su consumo estaba generalmente ligada a festividades de índole religioso (Riera Palermo, 2014). En la actualidad el consumo de vino está muy arraigado a la dieta mediterránea, considerándose parte importante de la nutrición debido a que es una gran fuente de polifenoles (Buja, 2022).

#### 3.1. Hábitos de consumo

Los datos de la Organización Internacional de la Viña y el Vino OIV del año 2023 indican que la producción de vino fue de aproximadamente 244.1 MHL (millones de hectolitros) (International Organization of Vine and Wine, 2024). Los mayores productores de vino a nivel mundial son Italia, Francia, España, Estados Unidos, Australia, Sudáfrica, Chile, Argentina y Alemania, mientras que Estados Unidos, Francia, Italia, Alemania y China consumen cerca de la mitad de todo el vino producido en el mundo (Buja, 2022).

Aunque no existe una clasificación estandarizada para definir el consumo del alcohol, podemos clasificar el consumo de bebidas alcohólicas en:

- Ligero: <7 bebidas/semana o 1 bebida/día
- Moderado: 7-21 bebidas/semana o 1-3 bebidas/día
- Excesivo: >21 bebidas/semana o >3 bebidas/día

Considerando que una bebida contiene 12 g de alcohol lo correspondiente a 150 ml de vino tinto (Buja, 2022; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2023).

#### 3.2. Composición del vino tinto

El vino es una matriz compleja el cual contiene más de 500 compuestos entre ellos agua, etanol, monosacáridos (glucosa y fructosa), polisacáridos, compuestos volátiles, ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, proteínas y minerales. De todos ellos, los polifenoles son de interés de estudio para este trabajo (Buja, 2022; Gutiérrez-Escobar et al., 2021). Además de estos compuestos podemos encontrar tirosol, hidroxitirosol, triptofol, melatonina, serotonina en concentraciones sumamente bajas, vitaminas, minerales (K, Ca, Mg, Na) y compuestos añadidos como glutatión y ácido ascórbico (Marques et al., 2023).

Los polifenoles incluyen una amplia variedad de compuestos que se caracterizan por la presencia de anillos aromáticos y grupos funcionales hidroxilo y carboxilo. Estos forman parte del metabolismo secundario de muchas plantas y se sintetizan por dos vías, la del ácido shikímico y la del ácido acético (Gutiérrez-Escobar et al., 2021). Su contenido varía según el tipo de vino entre 1-5 g/L para vinos tintos, y son los compuestos que determinan sus

propiedades sensoriales como la apariencia, color, aroma, astringencia, amargor y sabor además de sus propiedades nutracéuticas. Se pueden distinguir dos grandes familias de compuestos fenólicos, los flavonoides y no flavonoides (Marques et al., 2023; Vrdoljak et al., 2021).

### 3.2.1. Flavonoides

Son compuestos con estructura C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>, los flavonoides presentes en el vino presentan grupos hidroxilos en la posición 5 y 7 del anillo A (**Fig 2**), están conformados por: antocianinas, flavonoles, flavan-3-oles, flavanonas, flavonas, chalconas y taninos los cuales se pueden encontrar en estado libre o polimerizados con otros flavonoides, azúcares o compuestos no flavonoides. El contenido de flavonoides representa el 85% del contenido total de polifenoles (Marques et al., 2023; Buja, 2022).

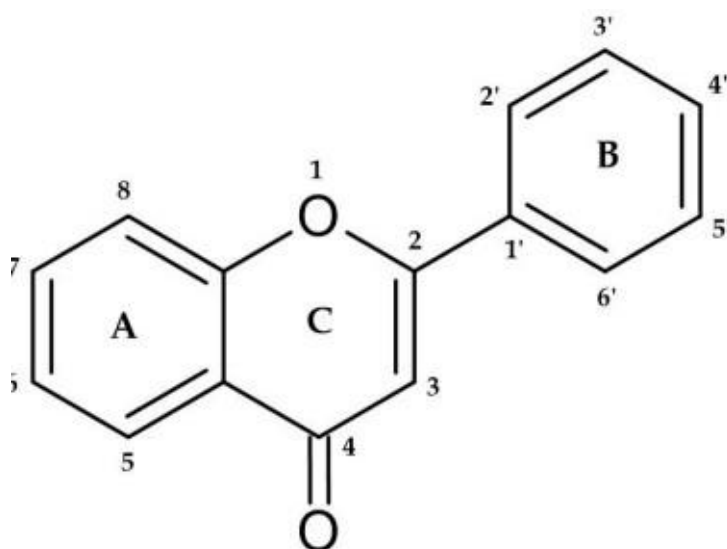


Figura 2: Estructura base de los compuestos flavonoides. Marques, C., Dinis, L.-T., Santos, M. J., Mota, J., & Vilela, A. (2023). *Beyond the Bottle: Exploring Health-Promoting Compounds in Wine and Wine-Related Products—Extraction, Detection, Quantification, Aroma*

### Antocianinas

Las antocianinas se encuentran entre 90-400 mg/L, son compuestos solubles en agua responsables del color rojo del vino tinto, están compuestas por una porción de aglicona (antocianidinas) unida a un azúcar. El color producido por estos compuestos depende entre otros factores del pH, las antocianinas presentan coloración violeta azulado a pH alcalino y cambia a rojo conforme disminuye el pH. Además, la interacción con otros compuestos fenólicos produce un fenómeno llamado copigmentación, por el cual estos compuestos se estabilizan (Gutiérrez-Escobar et al., 2021). Las antocianinas presentes en el vino son: Malvidina, Cianidina, Delfinidina, Petunidina, Peonidina, Pelargonidina y su efecto a la salud

se relaciona con sus propiedades antiinflamatorias sobre la reducción del riesgo cardiovascular (Castaldo et al., 2019).

### Flavan-3-oles

Los Flavan-3-oles se encuentran en una concentración de 40-120 mg/L se encuentran en estado libre o monomérico, los principales flavanoles presentes en el vino son: Catequina, Epicatequina, Epigallocatequina y Epicatequina 3-O-galato, estos compuestos por lo general se encuentran esterificados con el ácido gálico y son responsables de la estabilización del color y astringencia de los vinos. Dentro de sus efectos sobre la salud, los flavanoles aumentan la actividad del óxido nítrico y reducen la producción de superóxido (Castaldo et al., 2019; Buljeta et al., 2023).

### Taninos

Los taninos *condensados* resultan de la condensación de Flavan-3-oles, estos compuestos se encuentran entre 1.2-3.3 g/L, su concentración aumenta durante la etapa de maduración con lo cual también aumenta la astringencia del vino. Por otro lado, los *taninos hidrolizables* son ésteres de ácido gálico y monosacáridos como los galotaninos y elagitaninos, estos compuestos son capaces de interactuar con proteínas y son responsables del transporte de polifenoles a través de la sangre, con lo cual contribuyen al efecto antioxidante y antiinflamatorio de este, por su parte el contenido de taninos hidrolizables en vino es de hasta 50 mg/L (Gutiérrez-Escobar et al., 2021; Castaldo et al., 2019).

### Flavonoles

Los *flavonoles* se encuentran en un máximo de 60 mg/L, estos compuestos se caracterizan por presentar un doble enlace entre el carbono C2 y C3 y un grupo hidroxilo en la posición 1, por lo general se encuentran unidos a azúcares y junto con las antocianinas estabilizan el color del vino tinto y la astringencia del mismo (Gutiérrez-Escobar et al., 2021). Los principales flavonoles del vino tinto son: Miricetina, Quercetina, Laricitrina, Kaempferol, isoharmetina y siringetina, se los considera los principales compuestos activos del grupo de los flavonoides, siendo la quercetina el más abundante flavonol, reconocido por su gran actividad antioxidante (Castaldo et al., 2019).

#### 3.2.2. No flavonoides

Los compuestos no flavonoides son compuestos fenólicos de estructura simple, se encuentran en concentración de 60-566 mg/L en el vino tinto, los principales compuestos son los ácidos fenólicos hidroxibenzoico e hidroxicinámico y estilbenos (Marques et al., 2023).



### **Ácidos Hidroxibenzoicos e hidroxicinámico**

Los ácidos hidroxibenzoicos se encuentran en concentraciones de hasta 220 mg/L, los más abundantes son el ácido gálico, vinílico, gentísico y protocatecuico, aunque el ácido gálico es el más abundante en el vino su presencia se debe probablemente a la hidrólisis de los taninos (Castaldo et al., 2019). Los ácidos hidroxicinámicos por su parte tienen estructura C6-C3, se encuentran en concentraciones de hasta 100 mg/L en el vino tinto y los más representativos son: ácido cafeico, cumarico y ferúlico generalmente conjugado con esteres de ácido tartárico, estos compuestos son fácilmente oxidables generando reacciones de oscurecimiento (Gutiérrez-Escobar et al., 2021).

### **Estilbenos**

Los estilbenos son compuestos formados por dos anillos aromáticos unidos por un radical etilen, el vino es la fuente principal de estos compuestos aunque su concentración es muy variable desde 0 - 100 mg/L, el estilbeno más representativo del vino tinto es el resveratrol se sintetiza por la vía de la fenilalanina como respuesta a factores estresantes como el daño vegetal y la exposición a la radiación ultravioleta, este es el compuesto más estudiado del vino tinto, teniendo efectos sobre enfermedades cardiovasculares, diabetes, modifica el perfil lipídico, control del estrés oxidativo y propiedades antiproliferativas y proapoptóticas (Kiskova et al., 2020; Castaldo et al., 2019).

## **3.3. Propiedades farmacológicas de los polifenoles del vino**

### **Actividad antioxidante y antiinflamatoria**

Los compuestos polifenólicos son agentes que previenen el daño oxidativo mediante varios mecanismos que actúan directamente sobre los radicales libres, sobre enzimas antioxidantes o sobre vías de señalización endógenas. El mecanismo que se propone para la depuración de radicales libres es por medio de la transferencia de un electrón del grupo fenol hacia el radical libre con el fin de transformarlo en un radical estable. La presencia de grupos hidroxilo en los compuestos polifenólicos es de gran importancia para cumplir con su efecto antioxidante, estos compuestos también actúan como agentes quelantes de Fe y Cu para evitar la formación de nuevos radicales libres o por medio de activación de enzimas antioxidantes e inhibición de enzimas oxidativas (Galanakis, 2018). El resveratrol por ejemplo regula la actividad de la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, reductasa y transferasa, inhibe la actividad de la NADPH oxidasa y activa vías de señalización endógenas como el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) el cual regula la expresión de marcadores inflamatorios, interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), algunos autores

también que son capaces de inhibir enzimas lipoxigenasas, ciclooxigenasas y xantin oxidasas (Snopek et al., 2018; Vejerano & Luján-Corro, 2022).

### 3.4. Efectos de los polifenoles sobre la salud

#### **Efecto cardioprotector**

El efecto cardioprotector de los polifenoles del vino tinto se ve asociado a su intervención sobre factores de riesgo como hiperlipidemia y diabetes mellitus, se ha observado una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en individuos que tienen un consumo moderado de vino tinto en comparación con aquellos que no ingieren alcohol, estos efectos se evidencia por la reducción en los valores de HOMA-IR y un aumento en la fosforilación de la proteína quinasa B, el cual interfiere directamente glucogénesis. La reducción de la oxidación de lipoproteínas, aumento en la producción de NO y reducción de la presión arterial son algunos de los mecanismos propuestos por lo cuales se reduce el riesgo cardiovascular (Castaldo et al., 2019; Buljeta et al., 2023; Fraga et al., 2019).

#### **Efecto neuroprotector**

El consumo de vino tinto también parece intervenir en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer mediante supresión del factor nuclear de transcripción kappa B (NF-kB), síntesis de prostaglandinas, reducción de la expresión de IL-1b y TNF- $\alpha$ , además aumenta la actividad de la telomerasa para evitar senescencia celular. Otro de los beneficios del vino se relaciona con su efecto antidepresivo, se ha visto que los polifenoles son capaces de modular los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina (Buljeta et al., 2023; Fraga et al., 2019; Vejerano & Luján-Corro, 2022).

#### **Efecto prebiótico**

Sus efectos sobre la flora gastrointestinal se llevan a cabo por dos mecanismos. Los polifenoles pueden inhibir el crecimiento de flora patógena como *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, y *Pseudomonas aeruginosa*, y por otro lado también puede estimular el crecimiento de microorganismos benéficos como *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Akkermansia muciniphila*, and *Faecalibacterium prausnitzii* (Fraga et al., 2019; Vejerano & Luján-Corro, 2022; Lombardo et al., 2023).

### 3.5. Farmacocinética de los polifenoles

Los polifenoles presentes en el vino generalmente manifestados en su forma glicosilada o condensada, requieren de reacciones de hidrólisis enzimática previo a su absorción, cerca del 75% de la dosis por vía oral es absorbida por mecanismos de difusión pasiva en el intestino delgado, aunque la biodisponibilidad de estos compuestos es muy baja debido a su metabolismo intestinal y hepático. El resveratrol tiene una vida media de 8-14 min y sus metabolitos 9.2 h, se une a proteínas de transporte y se distribuye por varios tejidos, como miocárdico, ocular, mamario y sanguíneo, sin embargo, se considera que su principal célula diana son los enterocitos (Kiskova et al., 2020).

Su metabolismo se realiza por reacciones glucuronidación y su excreción es por vía renal, sin embargo, cerca del 50% de la dosis administrada es metabolizada inicialmente por la flora intestinal (**Fig. 3**), para luego ser absorbidos y eliminados por vía renal. Aunque la suplementación a largo plazo con resveratrol no genera efectos adversos graves, se ha visto que la administración de dosis superiores a los 2,5 g/día puede generar náusea, vómito y diarrea en pacientes sanos (Galanakis, 2018).

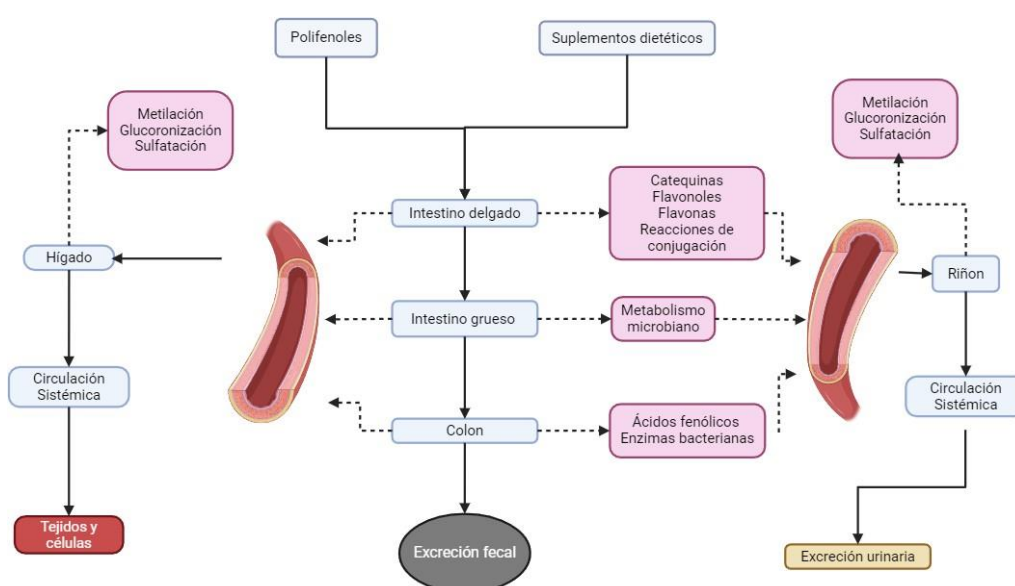


Figura 3: Metabolismo de los compuestos polifenólicos.

## 4. Metodología

### 4.1. Pregunta de investigación

El presente trabajo de revisión bibliográfica inició con el planteamiento de la metodología PICO, estrategia de búsqueda que permitió establecer la siguiente pregunta de investigación: ***¿Cuáles son los beneficios del consumo moderado de vino tinto asociado a su contenido polifenólico en prevención del cáncer?***, para posteriormente delimitar el tema a tratar.

### 4.2. Diseño y tipo de estudio

El presente trabajo de titulación responde a un estudio descriptivo en el que se realizó una revisión de literatura en revistas de bases digitales.

### 4.3. Bases de datos analizadas

Las bases de datos digitales empleadas fueron PubMed, Scielo y Science Direct, los cuales permitieron recopilar información de los artículos científicos, estos fueron estudios observacionales de tipo casos y controles, estudios prospectivo y estudios de cohorte tanto en inglés como en español y que estuviesen orientados a los beneficios de los polifenoles y el efecto generado por el consumo moderado de vino tinto en la prevención del cáncer. Dicha investigación inició con la búsqueda exhaustiva de artículos que brindaran la información relacionada con el tema en cuestión y que fuesen publicaciones desde hace 10 años atrás.

### 4.4. Terminología de búsqueda

La búsqueda de información incluyó artículos en inglés y español considerando los siguientes términos MeSH: “*cancer*”, “*carcinogenesis*” y “*oncogenesis*” obtenidos de la base de términos MeSH de la OMS. Adicionalmente, en dichas bases digitales se consideró el uso de operadores de búsqueda como “AND”, “NOT”, y “OR”, designados en la siguiente ecuación de búsqueda en las bases de datos digitales:

#### a. Base de datos Pubmed

((((((((red wine) AND (polyphenols)) AND (health benefits)) AND (cancer prevention)) OR (neoplasm)) NOT (animals)) NOT (plants)) AND (diet)) NOT (markers risk)) AND (alcohol))

#### b. Base de datos Scielo

((polyphenols) AND (cancer)) AND (health)

#### c. Base de datos Science Direct

Red wine And Polyphenols And health benefits And Cancer prevention And Diet And clinical trials And Randomized trials And Not Animals And Not Plants.

#### 4.5. Criterios de inclusión

La revisión bibliográfica se realizó en inglés y español a nivel global y se incluyeron todos los estudios observacionales y de intervención analizados a texto completo y que estuvieran vinculados al efecto antioxidante generado por el consumo moderado de vino tinto y los beneficios de los polifenoles de dicho vino y en la prevención del cáncer.

#### 4.6. Criterios de exclusión

No se consideraron estudios observacionales ni de intervención que estuviesen relacionados con el efecto de los polifenoles del vino rojo en la prevención del cáncer en población geriátrica, pediátrica o estudios realizados in-vitro. Además, aquellos artículos que no cuenten con libre acceso serán descartados para la revisión bibliográfica.

#### 4.7. Selección y clasificación de artículos

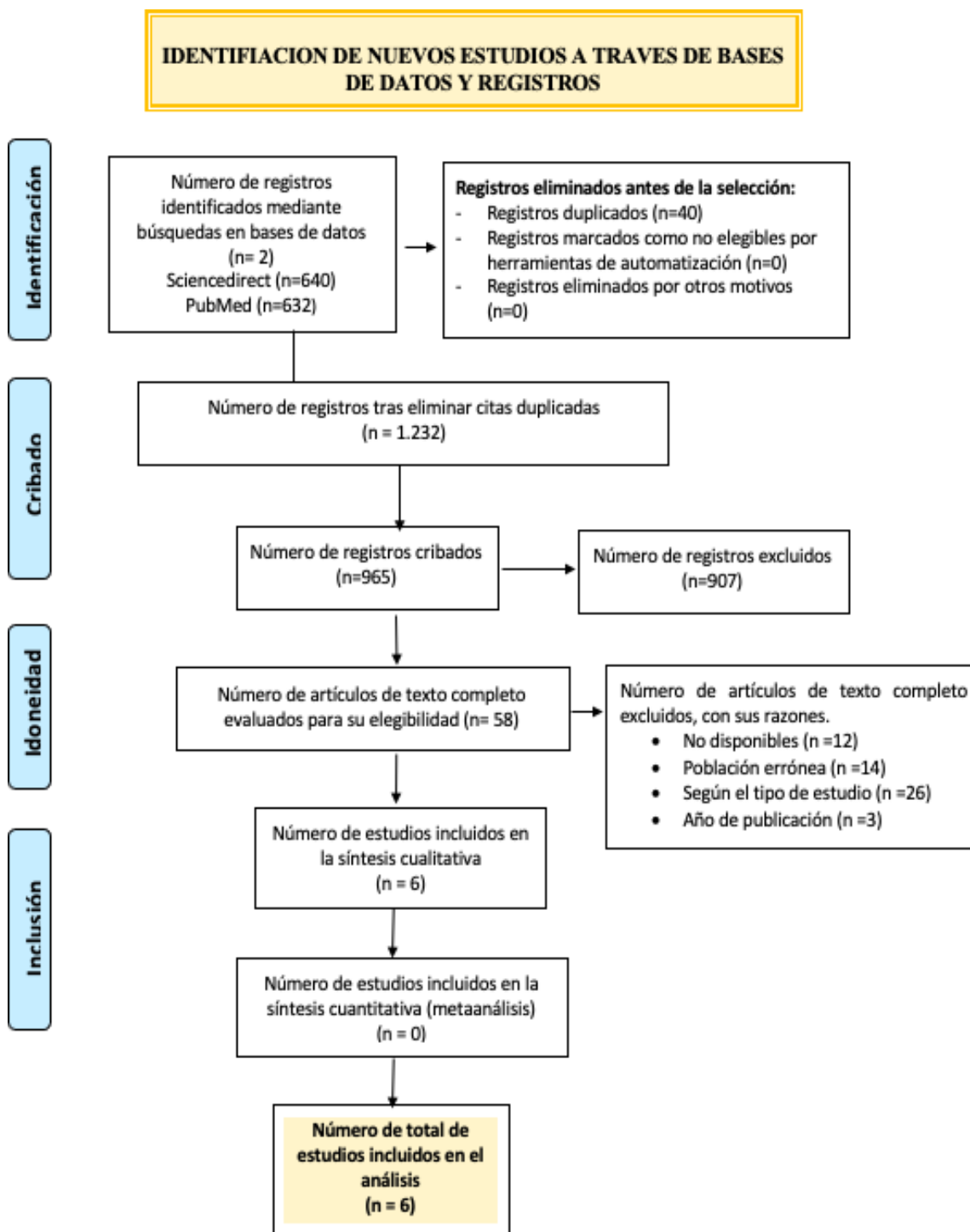
Se inició con la búsqueda exhaustiva de artículos que brindaran la información relacionada con el tema de investigación y que fuesen publicaciones desde hace 10 años atrás. Los artículos obtenidos de las bases digitales fueron ingresados en la aplicación “Rayyan QCR” para un análisis blindado e individual por parte de los dos investigadores, además se contó con ayuda del tutor de tesis para escoger los artículos de interés de manera objetiva y evitar sesgos de información.

En la clasificación de los estudios se consideraron los siguientes aspectos:

- a. Título: Se consideraron únicamente aquellos artículos que en el título incluyen los criterios de inclusión y términos *mesh* vinculados al tema.
- b. Abstract: De aquellos artículos que hayan pasado el primer filtro, se procedió a leer el resumen del estudio para aceptar o rechazar la información.
- c. Artículo completo: De los artículos seleccionados, se procedió a leer el texto completo para validar la información contenida en el estudio.

Fue así como se aceptaron o rechazaron los artículos para la revisión bibliográfica. Su clasificación se basó en la importancia de la información al categorizarlos como “Incluidos”, “Excluidos” y “Quizás”. Los estudios de la categoría “Quizás” fueron seleccionados en base al criterio del tutor de tesis. Finalmente, se realizó el análisis de calidad de los artículos en base a la guía de calidad “PEDro” (Véase anexo 1) en los estudios clínicos. Los estudios de cohorte se evaluaron mediante la escala “Newcastle-ottawa” (Véase anexo 2), siendo el último filtro para la selección final de los artículos que fueron incluidos para el análisis de los resultados de la revisión bibliográfica.

La selección y clasificación de los artículos se ve reflejada en siguiente flujograma:



Esquema 1. Selección y clasificación de artículos científicos.

#### **4.8. Presentación de resultados**

Los resultados de los 6 artículos fueron leídos y analizados a texto completo y serán presentados en tablas de resultados considerando las siguientes variables, tipo de cáncer, polifenol involucrado, sexo, edad, efecto fisiológico y cantidad de vino consumido. La base de datos Scielo no dio estudios de importancia significativa para la revisión bibliográfica por lo que fue excluida de la investigación.

## 5. Resultados y discusión

Los 6 artículos incluidos fueron analizados a texto completo para la revisión bibliográfica obteniendo los siguientes resultados.

Los 6 artículos considerados, incluyen estudios prospectivos de cohorte, estudios transversales y estudios de casos y controles. Como se puede observar en la tabla 1, los 3 primeros artículos estudian la relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de desarrollar cáncer, el 4 y 5 se centran en los efectos del consumo moderado vino tinto sobre el cáncer y cambios en marcadores inmunológicos, mientras que el último investiga la asociación entre el consumo excesivo de vino tinto y el cáncer de próstata agresivo. Las enfermedades estudiadas incluyen: cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, mieloma múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal, esta última incluida por ser considerado un estado inflamatorio crónico que propicia el desarrollo de cáncer colorrectal (Faye et al., 2022; Valencise Quaglio et al., 2022).

Cabe recalcar que todos los artículos incluidos consideran a la matriz vínica completa como la responsable de los efectos observados sobre la prevención del cáncer, y aunque el resveratrol es el polifenol más abundante del vino, y el más estudiado, se menciona que es la sinergia entre todos los compuestos presentes en el vino los que aumentan su eficacia antitumoral, pues así lo menciona Kiskova et al., 2020, en su revisión sobre el resveratrol en tumores cerebrales, en el que indica que las formulaciones de nanopartículas con resveratrol mejoran la biodisponibilidad, sin embargo al adicionar otros compuestos como epicatequina sus efectos antitumorales en estudios in vitro se ven potenciados, al aumentar la actividad de la proteína p53, generalmente reducida en cualquier tipo de cáncer.



Tabla 1: Polifenoles y su relación con la prevención del cáncer.

| Revisión bibliográfica de los polifenoles del vino tinto en la prevención del cáncer            |                         |                |                                |                                                                                                                                                                                                                      |                        |                                     |                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título                                                                                          | Autor                   | País de origen | Tipo de estudio                | Objetivo del estudio                                                                                                                                                                                                 | Polifenol involucrado  | tipo de cáncer en el que interviene | Observaciones                                                                                                               |
| 1. Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Stud | Downer, M.K et al, 2019 | Estados Unidos | Estudio prospectivo de cohorte | Relacionar si la ingesta de alcohol entre los hombres con riesgo de cáncer de próstata se asocia con el diagnóstico de cáncer de próstata letal. Investigar si la ingesta de alcohol entre los hombres con cáncer de | Matriz vínica completa | Cáncer de próstata                  | Comparación de la incidencia de cáncer de próstata entre consumidores de vino tinto según la cantidad de alcohol consumida. |

|                                                                                          |                            |                |                    |                                                                                                      |                        |                    |                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          |                            |                |                    | próstata no metastásico se asocia con la muerte o con metástasis                                     |                        |                    |                                                                                               |
| 2.The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype | Troche, J. R. et al., 2015 | Estados Unidos | Estudio de cohorte | Investigar relaciones entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de carcinoma de pulmón.    | Matriz vínica completa | Cáncer de pulmón   | Relación entre el consumo de vino tinto y cáncer de pulmón de acuerdo a la cantidad consumida |
| 3.Alcohol Intake and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study              | Park, S.Y et al, 2018      | Estados Unidos | Estudio de Cohorte | Investigar la asociación de la ingesta de alcohol con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal de | Matriz vínica completa | Cáncer Colorrectal | Investigar el riesgo de cáncer colorrectal según la cantidad consumida de vino tinto.         |

|                                                                                           |                                 |                |                     |                                                                                                                          |                                                                                      |                                    |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|
|                                                                                           |                                 |                |                     | acuerdo al sexo y tipo de bebida alcohólica consumida                                                                    |                                                                                      |                                    |           |
| 4.Alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP Diet and Health Study. | Santo, L et al, 2019            | Estados Unidos | Estudio de Cohorte  | Investigar el riesgo de desarrollar mieloma múltiple respecto al consumo moderado de alcohol proveniente del vino tinto. | Resveratrol y otros polifenoles del vino                                             | Mieloma Múltiple                   | No aplica |
| 5.Moderate Consumption of Red Wine Can Modulate Human Intestinal Inflammatory Response    | Muñoz-González, I. et al., 2014 | España         | Estudio transversal | - Investigar los posibles efectos del consumo moderado de vino tinto sobre el estatus inmune                             | Matriz vínica completa<br>Ácido gálico<br>Ácido Cafeico<br>Catequina<br>Epicatequina | Enfermedad inflamatoria intestinal | No aplica |

|                                                                         |                        |           |                              |                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------|
|                                                                         |                        |           |                              | gastrointestinal en pacientes sanos mediante el estudio de un amplio espectro de parámetros inmunes en muestras fecales.<br>- Reconocer posibles relaciones entre los parámetros inmunes y metabolitos fenólicos presentes en muestras fecales | Procianidina B1 |                             |           |
| 6.Total and beverage-specific alcohol intake and the risk of aggressive | Papa, N. P et al, 2017 | Australia | Estudio de casos y controles | Investigar la asociación entre el cáncer de próstata agresivo y el consumo                                                                                                                                                                     | Resveratrol     | Cáncer de próstata agresivo | No aplica |

|                                              |  |  |  |                                                          |  |  |  |
|----------------------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------|--|--|--|
| prostate<br>cancer: a case-<br>control study |  |  |  | excesivo del<br>alcohol<br>proveniente del<br>vino tinto |  |  |  |
|----------------------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------|--|--|--|

Es así como se procedió al análisis más profundo de las variables presentadas en la primera tabla. En la tabla 2 se determinó que la probabilidad de desarrollar cáncer y el riesgo de mortalidad por cáncer es menor en pacientes cuyo consumo de vino tinto no excede los 30 g/día, por lo que se establece una relación entre la cantidad y frecuencia de vino tinto consumido. Los polifenoles, componentes involucrados en los efectos fisiológicos del consumo de vino, intervienen en procesos de crecimiento, regulación, migración e invasión de células cancerosas en el organismo, destacando sus propiedades nutraceuticas en la salud.



Tabla 2: Resultados de los estudios relacionados con la influencia de los polifenoles del vino tinto en el cáncer

| Revisión bibliográfica de los polifenoles del vino tinto en la prevención del cáncer asociados al consumo moderado de vino tinto |                                                                                          |                                                                       |                                                  |                                                                                                          |                                                                |                                               |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
| Título                                                                                                                           | Características de la población de estudio                                               | Función de (los) polifenol (es)                                       | Cantidad de vino consumido/frecuencia de consumo | Efecto fisiológico                                                                                       | Probabilidad de desarrollar cáncer (mayor riesgo/menor riesgo) | Riesgo de mortalidad global (alta/media/baja) | Referencia            |
| 1.Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Stud                                   | Población: 5.187 hombres de tez blanca con cáncer de próstata letal 40-75 años Masculino | Inhibición de crecimiento, migración de células e invasión de tumores | 15-30 g/día                                      | Inhibición de la progresión del cáncer<br>-Aumento de niveles de globulina<br>-Reducción de testosterona | Menor riesgo                                                   | Baja                                          | (Downer et al., 2019) |



|                                                                                          |                                                                                                                                                  |                                                  |                                            |                                                                                                                                          |                                 |       |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------|-----------------------|
| 2.The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype | Población: 492,902 participantes<br>Raza: Blanca<br>Edad: 50-71 años<br>Ambos sexos<br>Grupo de referencia (no bebedores): 119,025 participantes | Reduce la incidencia de cáncer de pulmón         | 0.5-1 bebida/día (1 bebida=148 ml de vino) | Reduce ligeramente el riesgo de carcinoma de pulmón                                                                                      | Menor riesgo                    | Media | (Troche et al., 2015) |
| 3.Alcohol Intake and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study              | Población: 190.698 miembros de la cohorte con cáncer colorrectal<br>Negra, latina y blanca y asiática entre 45-75 años de                        | inhibición de la reparación y metilación del ADN | ≥ 30 g/día                                 | Aumento de acetaldehído a nivel sanguíneo después de la ingesta de alcohol debido a que el gen del aldehído deshidrogenasa se metaboliza | Mayor riesgo en población negra | Alta  | (Park et al., 2018)   |

|                                                                                           |                                                                                                              |                                                                                                                              |               |                                                                                       |                                 |      |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|----------------------|
|                                                                                           | ambos sexos                                                                                                  |                                                                                                                              |               | más lentamente                                                                        |                                 |      |                      |
|                                                                                           |                                                                                                              | Inhibición del crecimiento de células cancerosas                                                                             | 15-29,9 g/día | El gen del aldehído deshidrogenasa se metaboliza rápidamente en poblaciones asiáticas | Menor riesgo población asiática | Baja |                      |
| 4.Alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP Diet and Health Study. | Población: la cohorte de estudio incluyó 297.823 hombres blancos y 201.469 mujeres blancas entre 50 -71 años | Inhibición de transducción de señales transcripción 3 en células MM humanas lo que incita la apoptosis de células cancerosas | ≥ 30 g/día    | Inhibición del factor nuclear (NF-KB) en las células mononucleares                    | Menor riesgo para hombres       | Baja | (Santo et al., 2019) |
|                                                                                           |                                                                                                              |                                                                                                                              | 5- < 10 g/día |                                                                                       | Menor riesgo para mujeres       | Baja |                      |

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |                                                          |                                                                                                                                                                                               |              |      |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------------------------------|
| 5.Moderate Consumption of Red Wine Can Modulate Human Intestinal Inflammatory Response     | Población: 42 participantes sanos<br>20-65 años<br>Ambos sexos<br>Grupo control: 8 participantes<br>Grupo Casos: 34 participantes<br>Subgrupo con citoquinas elevadas: 6 participantes | Regula la producción de citoquinas pro y anti-inflamatorias                                              | Vino 250 ml/día<br>Concentración de polifenoles 270 mg/l | - No se observan diferencias significativas en el subgrupo con niveles bajos de citoquinas<br>- Reducción de los niveles de citoquinas TNF-A, IL-6, IFN-γ en subgrupo con citoquinas elevadas | N/A          | Baja | (Muñoz-González et al., 2014) |
| 6.Total and beverage-specific alcohol intake and the risk of aggressive prostate cancer: a | Población: se incluyó 1282 hombres caucásicos con cáncer de próstata en el grupo casos y 951 hombres caucásicos en el grupo control                                                    | Inhibición de mutaciones en los genes que regulan el ciclo celular. Inducen posibles efectos apoptóticos | 250 ml/día                                               | Efecto protector en la próstata en el grupo control                                                                                                                                           | Menor riesgo | Baja | (Papá et al, 2017)            |

|                       |                     |                          |  |  |  |  |  |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|--|--|--|--|--|
| case-control<br>study | entre 40-77<br>años | de células<br>cancerosas |  |  |  |  |  |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|--|--|--|--|--|

### 5.1. Cáncer colorrectal

Nuestros hallazgos sugieren que los beneficios en la salud obtenidos por el consumo de vino se deben a una relación dosis dependiente, el autor *Park et al., 2018* consideraron un estudio de cohorte de 190.698 participantes de diferentes etnias (negra, latina, blanca y asiática) en los que se dan a conocer que el consumo moderado de vino tinto tiene un efecto positivo sobre el **cáncer colorrectal** especialmente en la población femenina, sus beneficios se deben al papel antioxidante que desempeñan los compuestos del vino (polifenoles, taninos y antocianinas) en el organismo ya que inhibe el crecimiento y la proliferación de células cancerosas y detienen la fase G0/G1 del ciclo celular anormal, siempre y cuando no se exceda la dosis de 15 g/día a 29,9 g/día. Esto no se ve reflejado cuando la ingesta de vino tinto excede este rango ( $\geq 30$  g/día).

Al contrario, *Xua et al., 2019* en su metaanálisis sobre el consumo de vino y el riesgo de cáncer colorrectal, no se encontró asociación alguna entre el consumo leve, el consumo elevado de vino tinto y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Sin embargo, se debe considerar que este trabajo incluye varios estudios de casos y controles de corta duración por lo que los resultados pueden ser inexactos y estar sujetos a varios sesgos.

Al igual que *Park*, *Xua* menciona que un alto consumo de alcohol contenido en el vino tinto tiende a aumentar significativamente la concentración de acetaldehído a nivel sanguíneo, se ha observado incluso acumulación en el intestino grueso luego del consumo de alcohol, esto debido a que el gen del aldehído deshidrogenasa se metaboliza más lentamente y que a largo plazo tiende a desarrollar efectos citotóxicos por inhibición de la reparación y metilación del ADN en el organismo, dicho proceso tiene como consecuencia un aumento de las probabilidades de mortalidad por cáncer colorrectal especialmente en población negra.

En el caso de *Park*, al ser un meta análisis global y multiétnico, identificaron que las diferencias observadas entre hombres y mujeres, se pueden deber a diferencias genéticas en las distintas etnias, diferencias hormonales o debido a que el tipo de bebida alcohólica y la cantidad de vino tinto consumida frecuentemente es diferente entre ambos sexos.

Cuando hablamos de la enfermedad inflamatoria intestinal, *Muñoz-Gonzales et al., 2014* investigaron el efecto del consumo moderado de vino sobre marcadores inmunes en 42 participantes, se identificó un subgrupo de participantes sanos con valores de citoquinas elevadas previo a iniciar la intervención. La intervención constó del consumo diario de 250 ml de vino tinto durante 4 semanas, sin consumo adicional de alcohol y manteniendo una dieta baja en polifenoles. Los resultados no mostraron diferencias significativas en los marcadores inmunes antes y después de la intervención, sin embargo, dentro del subgrupo con valores elevados de citoquinas se identificó una reducción significativa de TNF-a, IL-6 e IFN- $\gamma$ , se

identificó también dentro de este grupo una correlación negativa entre la concentración de metabolitos fenólicos y los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-8 y IL-6, concluyendo así que el consumo de vino tinto modula de manera parcial y positiva la baja respuesta inflamatoria intestinal en pacientes sanos con un estado inicial de inflamación intestinal. Los estudios realizados en esta área son pocos, pero concordantes entre sí, dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con colitis ulcerosa, muestran que el consumo de resveratrol en dosis de aproximadamente 500 mg reduce los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y reduce la actividad del NF- $\kappa$ B (Vrdoljak et al., 2021).

Pittelli y col. (2018), en su investigación refieren que entre el 80% al 90% de los polifenoles de la dieta mediterránea son absorbidos por el intestino grueso, aquí sufren una serie de reacciones de liberación de metabolitos fenólicos que serán absorbidos posteriormente. Dichas sustancias pasan a ser parte de actividades enzimáticas en el intestino grueso lo que ayuda a mejorar el estado inicial de la inflamación intestinal. Algo similar sucede con Moreno- Indias y sus colegas (2016), pues pudieron demostrar que tras un consumo permanente y controlado de vino tinto durante 30 días se puede modificar la composición de la microbiota para retrasar la inflamación intestinal. Su accionar está generado por la presencia de los polifenoles en el vino tinto que favorecen la protección de la barrera intestinal.

## 5.2. Cáncer de próstata letal y Cáncer de próstata agresivo

Un estudio de cohorte sobre el consumo de alcohol y el **cáncer letal de próstata** realizado en 5.187 hombres blancos entre 40 y 75 años, concluyeron que el consumo de 15-30 g/día de vino tinto puede inhibir de la progresión del cáncer de próstata, por un lado el contenido de alcohol puede reducir los niveles de testosterona y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), dos factores con una relación bien establecida con este tipo de cáncer, por otro lado, el contenido fenólico se asocia a una reducción de marcadores inflamatorios como fibrinógeno, interleucina-1 $\alpha$  y proteína C reactiva. De esta forma la acción de la matriz vínica completa inhibe el crecimiento, la migración e invasión de las células cancerígenas, lo que reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. Adicionalmente, *Langlais et al., 2021* redireccionaron su investigación a evaluar la relación entre la dieta y el estilo de vida tras el diagnóstico de cáncer de próstata (PC), sus hallazgos demostraron que  $\frac{1}{2}$  a 1 vaso de vino tinto al día es capaz de reducir la progresión, el riesgo y la mortalidad por cáncer de próstata, sin embargo, es importante considerar otros factores dietarios.

Por otro lado, un estudio de casos y controles desarrollado por *Papá, et al., 2017* sobre el efecto del consumo de alcohol contenido en el vino tinto y el riesgo de **cáncer de próstata agresivo** (APC) realizado con 1282 casos y 951 controles en hombres menores a 77 años ~~no reportó una asociación dosis dependiente para el consumo de bebidas alcohólicas tales~~  
Ana Cristina Otavalo Alvarado - Rubén David Vire Guamán

como la cerveza, no obstante, aquellos sujetos que estuvieron expuestos al consumo de vino tinto frecuentemente tienen un menor riesgo de desarrollar APC debido al efecto protector que le otorga el vino al organismo, aunque sí observó una relación dosis dependiente con el consumo de cerveza esta no presentó efectos protectores en pacientes con cáncer de próstata agresivo.

En dicho estudio, *Papá et al., 2017*, también destaca la intervención del resveratrol, estilbeno responsable de la acción protectora en el organismo, al igual que Downer, *Papá* menciona que la reducción en los niveles de IGF-1 se relaciona con un menor riesgo de cáncer de próstata, aunque también menciona que estos efectos se ven en cantidades 500 veces mayores que las que puede contener 250 ml de vino. Adicionalmente Vartolomei et al., 2018 realiza un estudio que similar busca diferencias entre en el consumo de vino tinto y vino blanco en el riesgo de cáncer de próstata, y aunque se discute el efecto protector del vino tinto por la presencia de polifenoles, se concluye que el consumo de vino de cualquier tipo no influye sobre el riesgo de cáncer de próstata, probablemente debido a que la concentración de polifenoles en el vino es muy baja.

### 5.3. Cáncer de Pulmón (PC)

Troche, J. R. et al., (2015), por su parte evalúa la incidencia de **cáncer de pulmón (PC)** en una cohorte de 492,902 participantes, para lo cual clasifica a los participantes según la cantidad diaria de vino y el tipo de bebida alcohólica consumida, tomando a aquellos participantes no bebedores como el grupo de referencia identificó que el consumo de bajas cantidades de vino, entre 0 - 1 bebida por día, se relaciona con una ligera reducción en el riesgo de cáncer de pulmón, por otro lado, el consumo de más de 7 bebidas por día aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de pulmón. Aún más, diferenciando según el tipo histológico de cáncer logró identificar una asociación inversa no lineal entre el consumo de vino tinto y el carcinoma de pulmón tipo escamoso (SCC), esta relación persiste incluso en pacientes fumadores, principal causa del cáncer de pulmón. \*\*El autor destaca estos hallazgos junto con el ya aceptado efecto cardio protector del vino tinto, indicando que las recomendaciones del consumo moderado de vino tinto por su efecto en la protección cardiovascular no aumentaría el riesgo de cáncer de pulmón\*\*, se destaca también que estos efectos se observan únicamente con el consumo de vino tinto, no siendo igual en aquellos pacientes consumidores de cerveza o otras bebidas alcohólicas en los cuales el riesgo de cáncer de pulmón se ve aumentado, así mismo observa que el consumo moderado de vino tinto se relaciona con una menor incidencia de cáncer de pulmón incluso frente a aquellos participantes no bebedores.

Lo contrario se aprecia en el metaanálisis de Bagnardi et al (2015), quien se remite a comparar el consumo de alcohol y el riesgo de sufrir cáncer in situ. En su investigación se determina que la ingesta excesiva de alcohol proveniente del vino tinto es capaz de aumentar el riesgo de PC cuando se supera el consumo de 25 g/día, El sobrecargo del alcohol sobre este órgano es capaz de generar lesiones en el epitelio del pulmón lo que beneficia la rápida absorción de carcinógenos que se acumulan en dicho tejido.

También el autor menciona que no se encuentra una relación dosis-respuesta significativa para el adenocarcinoma de pulmón. Además, se deben considerar otras variantes en la investigación, una de ellas, el hecho de que los participantes puedan o no tener antecedentes de fumar, variable limitante que haya sesgado el resultado final.

Adicionalmente se quiere incluir los resultados obtenidos *Kaluza et al., 2019* en un estudio prospectivo sobre el consumo de alcohol y EPOC en hombres. Al considerarlo como un estado inflamatorio que aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Este estudio observó una asociación inversa entre el consumo moderado de vino tinto y el riesgo de desarrollar EPOC, además, se distingue una reducción en las complicaciones por EPOC observado con la reducción en el número de hospitalizaciones registradas en una cohorte de 44,254 hombres. Este artículo sustenta los efectos observados por el contenido rico en polifenoles del vino tinto, el cual se ha visto reduce los niveles plasmáticos del superóxido dismutasa y además de una reducción de malondialdehído que indicaría una reducción en la oxidación de lipoproteínas.

#### 5.4. Mieloma Múltiple

Santo et al, (2019) quiso investigar el riesgo de desarrollar **mieloma múltiple** respecto al consumo moderado de alcohol proveniente del vino tinto. Obteniéndose que el consumo moderado de vino tinto (5-10 g/día) se asocia con una reducción en el riesgo de mieloma múltiple, este efecto se basa en que el resveratrol y polifenoles del vino son capaces de inhibir el NF-kB en células mononucleares e inducir la apoptosis por inhibición de la STAT3 en estudios in vitro con células humanas de mieloma. Dichos resultados fueron independientes del sexo de los participantes, pues en ambos géneros se observó bajas probabilidades de desarrollar mieloma múltiple inclusive al usar una cohorte de estudio de 297.823 hombres blancos y 201.469 mujeres blancas entre 50 -71 años.

En contraste, Bagnardi et al (2015), establece una comparación entre el consumo de alcohol contenida en el vino rojo y el riesgo de desarrollar cáncer in situ, uno de ellos mieloma múltiple. Sus estudios sugieren que el consumo ligero y el consumo excesivo de vino tinto se asocia a un mayor riesgo de desarrollar mieloma múltiple ya que el alcohol contenido en esta bebida es capaz de generar un efecto citotóxico lo que aumenta la inmunodeficiencia e



inmunosupresión en el organismo. Adicionalmente, Robert, Kyle, & Rajkumar. (2014), encontraron que el alto consumo del vino tinto es capaz de estimular la proliferación de células neoplásicas, lo que genera un aumento en la producción de la inmunoglobulina monoclonal y su posterior acumulación en la médula ósea independientemente del sexo de los participantes.

Santo et al, (2019) también logró un hallazgo más concreto sobre el polifenol involucrado en el riesgo de desarrollar mieloma múltiple. Sus estudios le permitieron demostrar que el resveratrol proveniente del vino tinto era el responsable de inducir el proceso de apoptosis en las células para detener la fase G2/M del ciclo celular, inhibir la expresión del gen p21, p53 y Bax y modular las vías de señalización para inhibir la metástasis de oncogenes. Cabe destacar que estos objetivos serían alcanzados al mantener un consumo moderado de alcohol proveniente del vino tinto especialmente en la población estadounidense

El resveratrol cumple un papel fundamental en los procesos oxidativos debido a su estabilidad y menor grado de toxicidad, su actividad estudiada sobre líneas celulares intestino-epitelial y indican la activación de vías de señalización Nrf2 para desempeñar una función protectora en ellas, también desempeña actividades anexas dependientes de un alto consumo de resveratrol tales como actuar en los inhibidores endógenos NF-KB para reducir la actividad y la producción de citoquinas proinflamatorias y en disminuir la disfunción mitocondrial al estimular el crecimiento de la microbiota intestinal sana (Vrdoljak et al., 2021).

Los autores Kiskova, T., Kubatka, P., Büsselberg, D., & Kassayova, M. (2020), destacan la capacidad del resveratrol para intervenir en las vías de señalización STAT3 y producir su inactivación, lo que contribuye a la apoptosis e inhibición de crecimiento de tumores; también, mencionan que en base a estudios in-vitro se ha observado que dicha molécula puede intervenir en las líneas células C6 para producir citotoxicidad y apoptosis de células carcinogénicas. Por último, señalan la eficacia antitumoral del resveratrol en los procesos de regulación de las proteínas p53 de las células oncogénicas para inhibir su acción.

El efecto del vino tinto puede ser el resultado parcial de variables no consideradas. generalmente una persona que consume vino tinto de manera moderada lo hace por su aspecto saludable, y pueden incluir otros hábitos saludables en su vida como el ejercicio o dieta balanceada, que pueden afectar a los resultados obtenidos.

## 5.5. Limitaciones

Muchos estudios aquí analizados evalúan el efecto de varios tipos alcohol sobre el cáncer, entre los cuales se incluye vino, sin embargo, no hay estudios controlados que evalúan únicamente el efecto del vino evaluando el contenido de polifenoles, la cantidad y frecuencia de consumo y el tiempo de exposición. Otro aspecto a considerar es la cantidad de

artículos analizados en la revisión bibliográfica, pues únicamente se analizaron 6 estudios por lo que podría depender de la ecuación de búsqueda empleada para el estudio.

## 6. Conclusiones

- El efecto de los polifenoles en el consumo moderado de vino tinto (250 ml/día), no guarda relación significativa con la prevención del cáncer, esto debido a que su concentración es baja y su biodisponibilidad reducida, sin embargo, los resultados indican también que su consumo moderado no aumentaría el riesgo de desarrollar cáncer de cualquier tipo.
- El efecto antioxidante del resveratrol se ve potenciado por los componentes bioactivos del vino tinto lo que aumenta su efecto protector. Sus efectos están remitidos a su intervención en vías de señalización y en procesos de regulación que contribuyen a los procesos apoptóticos y neoplasias malignas para retrasar su progresión, más no para favorecer su recesión.
- El efecto del vino tinto parece tener mayor importancia en enfermedades inflamatorias crónicas que aumentan el riesgo de cáncer, pues en estos casos se ha observado una reducción clara de los marcadores inflamatorios, además de una disminución en las complicaciones por la enfermedad, por lo que la enfermedad se mantiene controlada y evita su progresión a cáncer.

## 7. Recomendaciones

- Debido al contenido alcohólico del vino tinto, no se recomienda su consumo en personas no bebedoras ya que puede llegar a generar un efecto citotóxico largo plazo en su organismo, sin embargo, en personas que beben alcohol frecuentemente se recomienda que mantenga una ingesta moderada que no exceda los 250 ml/día de vino tinto.
- Es importante recalcar que no todos los vinos tienen la misma composición y concentración de compuestos fenólicos, de manera general, los vinos añejados tienen mayor concentración de estos compuestos.
- Los beneficios a la salud se ven atribuidos a un conjunto de hábitos que se acompaña con el consumo moderado de vino tinto como son: alimentación saludable y ejercicio físico constante.

### Referencias

- Agencia Internacional para la investigación del Cáncer, (2017). Síntesis sobre el cáncer, incidencia, mortalidad, tipos y causas. *Green Facts: Facts on Health and the Environment*. Recuperado de: <https://www.greenfacts.org/es/cancer-incidencia-causas-prevencion/index.htm>
- Arranz, S., Chiva-Blanch, G., Valderas-Martínez, P., Medina-Remón, A., Lamuela-Raventós, R. M., & Estruch, R. (2012). Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 4(7), 759–781. <https://doi.org/10.3390/nu4070759>
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Consumo de alcohol y riesgo de cáncer específico del sitio: un metaanálisis exhaustivo de dosis y respuesta. *British journal of cancer*, 112(3), 580-593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Buja, L. M. (2022). The history, science, and art of wine and the case for health benefits: perspectives of an oenophilic cardiovascular pathologist. *Cardiovascular Pathology*, 60.
- Buljeta, I., Pichler, A., Šimunović, J., & Kopjar, M. (2023). Beneficial Effects of Red Wine Polyphenols on Human Health: Comprehensive Review. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 45, 782–798.
- Castaldo, L., Narváez, A., Izzo, L., Graziani, G., Gaspari, A., Di Minno, G., & Ritieni, A. (2019). Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. *Molecules*, 24(3626).
- Cueva, P., Tarupi, W., & Caballero, H. (2022). Incidencia y portabilidad por cáncer en Quito: información para monitorear las políticas de control del cáncer. *Colombia Médica*, volumen 53 (1). <https://doi.org/10.25100/cm.v53i1.4929>
- Dirección Nacional de Estadísticas y Análisis de la Información de Salud. (2017). *Ministerio de Salud Pública*. Obtenido de [https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/?\\_ga=2.153150907.200301551.1699439483-480375285.1699439483&\\_gl=1\\*1tc6rcz\\*\\_ga\\*NDgwMzc1Mjg1LjE2OTk0Mzk0ODM.\\*\\_ga\\_DWH5KW43DK\\*MTY5OTQzOTQ4My4xLjAuMTY5OTQzOTQ4My4wLjAuMA.\\*\\_ga\\_PMGSSJGJ2N\\*MTY5OTQzOTQ4My4x](https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/?_ga=2.153150907.200301551.1699439483-480375285.1699439483&_gl=1*1tc6rcz*_ga*NDgwMzc1Mjg1LjE2OTk0Mzk0ODM.*_ga_DWH5KW43DK*MTY5OTQzOTQ4My4xLjAuMTY5OTQzOTQ4My4wLjAuMA.*_ga_PMGSSJGJ2N*MTY5OTQzOTQ4My4x)

- Faye, A. S., Holmer, A. K., & Axelrad, J. E. (2022). Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 51(3).
- Fernandez Herrera, F. (2009). Proliferación Celular. Cáncer. En F. H. Fernandez, *Fisiopatología. Manual de mapas conceptuales* (págs. 64-86). Sonora: El Manual Moderno.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomas-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*, 10(54).
- Galanakis, C. (2018). *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications* (elsevier, Ed.; 1st ed.).
- Gale, R.P. (2022). Diagnóstico de cáncer. *Manual MSD*. Recuperado de: [https://docs.google.com/document/d/1L1LDPYtDBIGHrREw8O\\_exZu6FI-1UdpNhd1LOB2XVWY/edit?not\\_in\\_iframe=true](https://docs.google.com/document/d/1L1LDPYtDBIGHrREw8O_exZu6FI-1UdpNhd1LOB2XVWY/edit?not_in_iframe=true)
- Grossman, S. (2014). Neoplasia. En S. Grossman, & M. P. Carol, *Fisiopatología de Porth* (págs. 469-530). Barcelona: Wolters Kluwer.
- Guillén, C., & Dra. Molina, J.M. (2023). Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. *SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>
- Downer, M. K., Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Wilson, K. M., Dickerman, B. A., Giovannucci, E. L., Rimm, E. B., Wang, M., Mucci, L. A., Willett, W. C., Chan, J. M., & Van Blarigan, E. L. (2019). Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(17), 1499–1511. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02462>
- Gutiérrez-Escobar, R., Aliaño-González, M. J., & Cantos-Villar, E. (2021). Wine Polyphenol Content and Its Influence on Wine Quality and Properties: A Review. *Molecules*, 27(718).
- Hidalgo Togores, J. (2018). *Tratado de enología. Tomo I* (Mundi-Prensa, Ed.; 3rd ed.).
- Instituto Nacional del Cancer (2020). Estadísticas del cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>

International Organization of Vine and Wine. (2024). *STATE OF THE WORLD VINE AND WINE SECTOR IN 2023*.

Iwasa, J., & Marshall, W. (2014). Cáncer. En J. Iwaza, & W. Marshall, *Biología celular y molecular de Karp* (págs. 628-660). Ciudad de México: McGraw Hill.

Kiskova, T., Kubatka, P., Büsselberg, D., & Kassayova, M. (2020). The Plant-Derived Compound Resveratrol in Brain Cancer: A Review. *Biomolecules*, 10(161).

Langlais, C. S., Graff, R. E., Van Blarigan, E. L., Palmer, N. R., Washington, S. L., 3o, Chan, J. M., & Kenfield, S. A. (2021). Factores dietéticos y de estilo de vida postdiagnóstico y recurrencia, progresión y mortalidad del cáncer de próstata. *Informes actuales de oncología*, 23(3), 37. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01017-x>

Lombardo, M., Feraco, A., Camajani, E., Caprio, M., & Armani, A. (2023). Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications. *Nutrients*.

Marques, C., Dinis, L.-T., Santos, M. J., Mota, J., & Vilela, A. (2023). Beyond the Bottle: Exploring Health-Promoting Compounds in Wine and Wine-Related Products—Extraction, Detection, Quantification, Aroma Properties, and Terroir Effects. *Foods*, 12(4277).

Moreno-Indias, I., Sánchez-Alcoholado, L., Pérez-Martínez, P., Andrés-Lacueva, C., Cardona, F., Tinahones, F., & Queipo-Ortuño, M. I. (2016). Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food & function*, 7(4), 1775–1787. <https://doi.org/10.1039/c5fo00886g>

Muñoz-González I, Espinosa-Martos I, Rodríguez JM, Jiménez-Girón A, Martín-Álvarez PJ, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Moderate consumption of red wine can modulate human intestinal inflammatory response. *J Agric Food Chem*. 2014 Oct 29;62(43):10567-75. doi: 10.1021/jf503310c. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25263395.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (2023). *Definición de los niveles de consumo de alcohol*. Alcohol's Effects on Health . Research-Based Information on Drinking and Its Impact.

Organización Mundial de la Salud (2022). Cáncer. Datos y cifras. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Organización Panamericana de la Salud. (2023). OPS. Obtenido de <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2023-por-unos-cuidados-mas-justos>

Papá, N. P., MacInnis, R. J., Jayasekara, H., Inglés, D. R., Bolton, D., Davis, I. D., Lawrentschuk, N., Millar, J. L., Pedersen, J., Severi, G., Southey, M. C., Hopper, J. L., & Giles, G. G. (2017). Ingesta total y específica de alcohol y el riesgo de cáncer de próstata agresivo: un estudio de casos y controles. *Cáncer de próstata y enfermedades de próstata*, 20(3), 305-310. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.12>

Park, S. Y., Wilkens, L. R., Setiawan, V. W., Monroe, K. R., Haiman, C. A., & Le Marchand, L. (2019). Consumo de alcohol y riesgo de cáncer colorrectal en el estudio de cohorte multiétnico. *Revista estadounidense de epidemiología*, 188(1), 67-76. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy208>

Pittelli, A., Gollucke, B., Correa-Peres, R., Araki-Ribeiro, D., & Aguiar, O. (2018). Polyphenols as Supplements in food and Beverages: Recent Discoveries and Health Benefits, an Update. *Academic Press*. 11-18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00002-7>.

Puente, J. & De Velasco, G. (2019). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?. *Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

Remon, J. (2022). La inmunoterapia del cancer. *Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer?start=0>

Riera Palermo, J. (2014). EL VINO Y LA CULTURA. *ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE VALLADOLID*, 51, 201–240.

Robert, A., Kyle, S., & Rajkumar, V. (2014). Epidemiology of the plasma-cell disorders, *Best Practice & Research Clinical Hematology*, 20(4), 637-664. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2007.08.001>.

Roncalli, E. (2021). Todo sobre el cáncer. *Colección instituto de la salud*. Recuperado de: [https://www.google.com.ec/books/edition/Todo\\_Sobre\\_El\\_Cancer/B9kUIZdS7vAC?hl=es&gbpv=1&dq=cancer&printsec=frontcover](https://www.google.com.ec/books/edition/Todo_Sobre_El_Cancer/B9kUIZdS7vAC?hl=es&gbpv=1&dq=cancer&printsec=frontcover). ISBN 978-0939193-39-4

- Sánchez, C. (2013). CONOCIENDO Y COMPRENDIENDO LA CÉLULA CANCEROSA: FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 553-562
- Santo, L., Liao, L. M., Andreotti, G., Purdue, M. P., & Hofmann, J. N. (2019). Alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *International journal of cancer*, 144(1), 43–48. <https://doi.org/10.1002/ijc.31648>
- Sierra, M.S. (2016). Cáncer en Latinoamérica, nuevo informe IARC. *Medscape*. Recuperado de: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5900981#:~:text=Los%20hombres%20tienen%20una%20incidencia,Uruguay%20y%20Argentina%20entre%20mujeres.?form=fpf>
- Snopek, L., Mlcek, J., Sochorova, L., Baron, M., Hlavacova, I., Jurikova, T., Kizek, R., Sedlackova, E., & Sochor, J. (2018). Contribution of Red Wine Consumption to Human Health Protection. *Molecules*, 23(1684).
- Troche JR, Mayne ST, Freedman ND, Shebl FM, Abnet CC. The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype. *Am J Epidemiol*. 2016 Jan 15;183(2):110-21. doi: 10.1093/aje/kwv170. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26672017; PMCID: PMC4706677.
- Valencise Quaglio, A. E., Gagno Grillo, T., Souza De Oliveira, E. C., Di Stasi, L. C., & Yukié Sasaki, L. (2022). Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 28(30), 4053–4060.
- Valverde-Iniesta, J.J., & Vanachocla, B. (2017). Resveratrol y cáncer. *Revista de fitoterapia*, 17 (1); 5-25. Recuperado de: [https://www.fitoterapia.net/php/descargar\\_documento.php?id=7270&doc\\_r=sn&num\\_volumen=47&secc\\_volumen=8232](https://www.fitoterapia.net/php/descargar_documento.php?id=7270&doc_r=sn&num_volumen=47&secc_volumen=8232)
- Vartolomei, M. D., Kimura, S., Ferro, M., Foerster, B., Abufaraj, M., Briganti, A., Karakiewicz, P. I., & Shariat, S. F. (2018). The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer. *Clinical Epidemiology*, 10, 431–444.
- Vejerano, R., & Luján-Corro, M. (2022). Red Wine and Health: Approaches to Improve the Phenolic Content During Winemaking. *Frontiers in Nutrition*, 9(890066).
- Vrdoljak, J., Kumric, M., Kurir, T. T., Males, I., Martinovic, D., Vilovic, M., & Bozic, Josko. (2021). Effects of Wine Components in Inflammatory Bowel Diseases. *Molecules*, 26.

Xua, W., Fana, H., Hana, Z., Liua, Y., Wanga, Y., & Geb, Z. (2019). Wine consumption and colorectal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 28, 151–158.

Zamora, P. (2020). Hormonoterapia o terapia hormonal. *SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-functiona-la-hormonoterapia>



## Anexos

## Anexo A.

## Análisis de la calidad de los artículos en base a la guía de calidad PeDro

| Criterios de Evaluación                                                                                                                                             | Nombre de Artículo                                                                   |                                                                                              |                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                     | Moderate Consumption of Red Wine Can Modulate Human Intestinal Inflammatory Response | Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Stud | Total and beverage-specific alcohol intake and the risk of aggressive prostate cancer: a case-control study |
| 1. Los criterios de elección fueron especificados                                                                                                                   | Si                                                                                   | Si                                                                                           | Si                                                                                                          |
| 2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos) | Si                                                                                   | Si                                                                                           | Si                                                                                                          |
| 3. La asignación fue oculta                                                                                                                                         | No                                                                                   | No                                                                                           | Si                                                                                                          |
| 4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes                                                                | -                                                                                    | No                                                                                           | -                                                                                                           |
| 5. Todos los sujetos fueron cegados                                                                                                                                 | Si                                                                                   | Si                                                                                           | Si                                                                                                          |
| 6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados                                                                                                 | Si                                                                                   | Si                                                                                           | Si                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                     |    |    |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados                                                                                                                                                    | No | -  | SI |
| 8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos                                                                                           | Si | Si | Si |
| 9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar” | Si | Si | Si |
| 10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave                                                                                                                    | Si | Si | Si |
| 11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave                                                                                                                                     | Si | Si | Si |

## Anexo B.

## Análisis de la calidad de los artículos en base a la escala Newcastle-Ottawa

| Título         |                                    | Alcohol consumption and risk of multiple myeloma in the NIH AARP Diet and Health Study | The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype | Alcohol Intake and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study |
|----------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Selección      | Representatividad cohorte expuesta | *                                                                                      | *                                                                                      | *                                                                         |
|                | Selección cohorte no expuesta      |                                                                                        |                                                                                        |                                                                           |
|                | Medida de exposición               | *                                                                                      | *                                                                                      | *                                                                         |
|                | Demostración resultado no presente |                                                                                        |                                                                                        | *                                                                         |
| Comparabilidad | Factores de confusión              | **                                                                                     | *                                                                                      | **                                                                        |
| Resultado      | Medida resultado                   | *                                                                                      | *                                                                                      | *                                                                         |
|                | Duración seguimiento adecuado      | *                                                                                      | *                                                                                      | *                                                                         |
|                | Seguimiento adecuado               | *                                                                                      | *                                                                                      | *                                                                         |
| Puntuación     |                                    | 7                                                                                      | 6                                                                                      | 8                                                                         |