

FARMACOLOGÍA - METABOLISMO**EL RESVERATROL Y SUS
POSIBLES USOS COMO NUEVA
TERAPIA FARMACOLÓGICA**

Andrea Masís Borge*
Manrique Vega Solano**
José Pablo Sánchez Valverde

SUMMARY

Many recent studies have reported promising health benefits from red wine consumption. The polyphenols in it possess protective effects on diverse body systems. This review pretends to analyze its effects as anticancerigen, cardiovascular protector, neuroprotector, antidiabetic and antiaging that have been discovered until now. Further studies are warranted to describe the precise molecular mechanisms for the potential beneficial effects of red wine on general population, since it is a promising alternative and with very few adverse reactions.

INTRODUCCIÓN

El resveratrol es un flavonoide polifenólico que se encuentra en la naturaleza, principalmente en la cáscara de las uvas, el maní y en las frutas tipo bayas. Pertenece a un grupo de moléculas de defensa llamadas fitoalexinas que se producen en respuesta a estrés por ejemplo infecciones por patógenos e irradiación UV. Su presencia se reportó por primera vez en el vino tinto, y desde entonces se le cree responsable de la “*Paradoja Francesa*” que es el fenómeno descrito en 1992 que se ha observado en ciertas poblaciones en las que a pesar de

sus dietas altas en grasas saturadas hay bajos índices de enfermedad cardiovascular debido al consumo frecuente de vino (3). El efecto benéfico del vino tinto se da con su consumo leve a moderado, con un máximo de 300 mL por día (2). El contenido de resveratrol en 150 mL de vino tinto es de 0.29 a 1.89 mg y una taza de uvas rojas contiene 0.24 – 1.25 mg (3). En la actualidad hay numerosos estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos que sugieren que el resveratrol presenta efectos benéficos para la salud humana. Sin embargo, el desarrollo de tratamientos efectivos a partir del resveratrol requieren de

* Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo: andre272@hotmail.com

** Médico General. Universidad de Ciencias Médicas.

*** Médico General. Universidad de Costa Rica.

un mejor entendimiento de su biodisponibilidad y metabolismo. El resveratrol está disponible comercialmente como suplemento dietético (10). Entre los efectos más prometedores que ha demostrado el resveratrol están el aumento en la longevidad en más de un 50% en algunas especies y la prevención de los eventos perjudiciales de una dieta alta en grasa en ratones, pero debe notarse que estas observaciones se han dado con dosis mucho mayores que las alcanzables por el consumo en la dieta humana. Por lo tanto estos efectos potenciales del resveratrol sólo son factibles por medios farmacéuticos (2).

FARMACOCINÉTICA

El resveratrol es absorbido y metabolizado rápidamente después de su ingesta oral. Es por esto que se cuestiona su eficacia en mamíferos *in vivo*. Su biodisponibilidad oral es muy baja y su vida media plasmática es de 8-14 minutos. Esto debido a su amplia interacción con enzimas de la Fase I y II del metabolismo (10). En un estudio realizado en 42 individuos sanos, a los cuales se le midió la actividad basal de las enzimas de Fase I y Fase II del metabolismo, se observó que el resveratrol en una dosis de 1 g por día por 1 mes cambia la expresión fenotípica de estas enzimas de

la siguiente forma: induce la actividad del CYP1A2, inhibe la actividad del CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, y tiene mínimo efecto en la actividad del GST y UGT1A1, sin embargo se observó que si los individuos presentaban baja actividad basal de estas últimas dos enzimas, sí se presentaba una inducción, que probablemente se trata de un regreso a un nivel de actividad normal. (3) Es importante considerar estos efectos, ya que por ejemplo la inhibición del CYP3A4 puede resultar en aumento de la toxicidad de los fármacos metabolizados por esta isoenzima, entre ellos drogas inmunosupresoras, inhibidores de proteasas, estatinas y quimioterapéuticos. De igual forma la inhibición del CYP2C9, encargado de metabolizar muchos AINEs, anticoagulantes orales e hipoglicemiantes orales puede ocasionar aumento de su toxicidad. La inhibición del CYP2D6, encargado de metabolizar el tamoxifeno a su metabolito más potente el endoxifeno, puede resultar en mayor tasa de recurrencias del cáncer de mama. (3)

En este mismo estudio se observó que la concentración plasmática máxima de resveratrol se alcanza aproximadamente 1 hora post-ingesta oral y fue de 72.7 ng/mL. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del resveratrol

eran significativamente más altas que las de este. Sus metabolitos y sus concentraciones 1 hora post-ingesta son un glucurónido-sulfato a 339.6 ng/mL, dos monoglucurónidos a 619.5 ng/mL y 767.9 ng/mL, un bisulfato a 359.3 ng/mL y un 3-sulfato a 2376.6 ng/mL. (3) La administración de esta dosis de resveratrol por 4 semanas fue en general bien tolerada por los sujetos, y los principales efectos adversos observados durante el estudio que probablemente se atribuyen al resveratrol por proximidad temporal son todos de leves a moderados según la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 4.0, e incluyen diarrea, pirosis, aumento del apetito, cambios en el estado de ánimo, alteraciones menstruales, sueños vívidos, bochornos, insomnio, disminución del apetito, flatulencias, náuseas, dolor abdominal y disuria. No se observaron alteraciones del hemograma y bioquímica sanguínea. (3) Todos los polifenoles exhiben características tejido específicas y la producción de sus metabolitos activos depende de la función hepática, por lo tanto se ve afectado por factores como la edad (10). La cinética complicada del resveratrol, además del amplio rango de dosis utilizadas en los estudios en animales dificultan

el establecimiento de la dosis recomendada para el uso en humanos. Hasta el momento las dosis estudiadas no han demostrado efectos adversos serios a largo plazo en animales, sin embargo se requieren más estudios (7).

RESVERATROL COMO ANTICANCERÍGENO

Está bien documentado en la literatura que una dieta rica en frutas y vegetales reduce el riesgo de padecer cáncer. Se cree que los polifenoles de estos alimentos están dentro de las sustancias responsables de esta reducción, porque han demostrado ser agentes protectores en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. En estudios realizados en cultivos celulares se ha visto que interfiere en la actividad de algunas enzimas y en la expresión de ciertos genes. En modelos de animales pretratados con carcinógenos bloquea la carcinogénesis e inhibe el crecimiento tumoral. En células cancerígenas se ha demostrado que los polifenoles del vino tinto presentan actividad inhibitoria de la aromataasa, lo que actúa como factor protector y terapéutico en tumores dependientes de estrógenos como el de mama, útero y ovarios (5). Muchos carcinógenos ambientales como los hidrocarburos aromáticos

policíclicos, se cree que son activados por las subfamilias del CYP1A y 1B, ya que estas enzimas los metabolizan a epóxidos genotóxicos que pueden unirse al ADN formando aductos. Por esto, la inhibición de estas enzimas se cree que es un mecanismo importante en la prevención de la carcinogénesis. (3) Las enzimas de fase II median reacciones de conjugación que se conoce que desintoxican de carcinógenos electrofílicos. La inducción de estas enzimas en individuos con baja actividad basal podría explicar otro mecanismo preventivo de cáncer. (3) En general, los efectos anticancerígenos que se han observado con el resveratrol son inhibición de la angiogénesis, alteraciones en el ciclo celular y apoptosis y efectos antioxidantes (7). Actualmente se encuentran en Fase I varios estudios en Estados Unidos y Reino Unido sobre el potencial anticancerígeno del resveratrol (7). La dosis que se está evaluando en la mayoría de los estudios como anticancerígeno es de 1 g por día (3). Debido a que el cáncer es la segunda causa de muerte por enfermedad a nivel mundial y a que la terapia anticancerígena tradicional posee efectos adversos muy severos y logran aumentar la expectativa de vida del paciente muy pocos años, el uso del resveratrol es una alternativa a futuro prometedora,

tanto para su prevención como para su tratamiento (5).

RESVERATROL COMO PROTECTOR CARDIOVASCULAR

Actualmente se ha descartado que el resveratrol sea el único responsable de la “*paradoja francesa*” debido a que la cantidad necesaria para reproducir los beneficios cardiovasculares en la mayoría de estudios realizados es de aproximadamente 52 botellas de vino por día (7). Los efectos benéficos del resveratrol en el sistema cardiovascular son similares a los de una reducción calórica de 25% por un período de 6 años. Estos efectos son reducción de la agregación plaquetaria por inhibición de COX-1 (al igual que la aspirina); vasodilatación por inhibición del TXA2 y aumento del óxido nítrico; actividad antioxidante del LDL por quelación de cobre y neutralización de especies reactivas de oxígeno; disminución de la acumulación de colesterol por los macrófagos por aumento en el eflujo del colesterol (7).

RESVERATROL COMO NEUROPROTECTOR

Se ha visto que el resveratrol indirectamente inhibe el factor nuclear κ B, involucrado en la

toxicidad por β -amiloide que genera enfermedad de Alzheimer. Además se ha visto que por represión del p53 previene la apoptosis neuronal y su daño oxidativo. Además la protección cardiovascular que ofrece el resveratrol contribuye a la neuroprotección. En numerosos estudios se ha visto que el tratamiento con resveratrol disminuye marcadamente el daño cerebral causado por isquemia, hemorragia, convulsiones y epilepsia. El resveratrol ofrece una opción prometedora en el tratamiento y prevención de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y otros desórdenes neurológicos (7).

RESVERATROL COMO ANTIDIABÉTICO

En modelos animales se ha visto que el resveratrol aumenta la expresión de GLUT-4, y aumenta la sensibilidad a la insulina por disminución de la glicemia (2). Los estudios *in vitro* y en animales han demostrado la eficacia de los polifenoles en la homeostasis de la glicemia. Estos hallazgos son respaldados por evidencia epidemiológica (4).

RESVERATROL COMO DROGA ANTI-ENVEJECIMIENTO

Las drogas anti-envejecimiento están cada vez más lejos de ser una fantasía. Se han identificado numerosos genes involucrados en el envejecimiento y la longevidad, revelando potenciales blancos terapéuticos. Para aumentar la expectativa de vida, estas drogas deben retardar la aparición de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento como lo son principalmente la aterosclerosis, cáncer, resistencia a la insulina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, degeneración macular relacionada con la edad y la hiperplasia prostática benigna. Todas estas enfermedades en conjunto, y no la presencia de una sola, son el mejor marcador biológico de envejecimiento. Un envejecimiento saludable se define como la aparición tardía de estas enfermedades, como se ve en las personas centenarias (1). Se ha observado que al envejecer, los seres humanos no suelen presentarse con una sola enfermedad asociada al envejecimiento, si no que presentan varias simultáneamente, y es por esto que al eliminar una sola enfermedad no se aumenta radicalmente la longevidad. Incluso se ha visto que algunas drogas empleadas actualmente para tratar una de estas enfermedades aisladamente, entre

ellas la insulina para la diabetes y la quimioterapia para el cáncer, aceleran el envejecimiento. Pero si una droga logra retardar la aparición de todas estas enfermedades se lograría aumentar significativamente la expectativa de vida (1). Los polifenoles en general exhiben una amplia variedad de beneficios para la salud mediante la activación de vías intracelulares, muchas de las cuales son las mismas que se presentan ante la restricción calórica, una intervención ampliamente conocida por sus efectos promotores de la salud y expansores de la expectativa de vida en todos los organismos desde levaduras hasta mamíferos (7).

La restricción calórica y el resveratrol tienen en común que ambos aumentan la sensibilidad a la insulina por reducción de la glicemia, insulinemia y del IGF-1 y aumento del HDL y que ambos activan el gen Sirt1, el gen más asociado actualmente con aumento de la longevidad. Este gen codifica para las sirtuinas (6). Las sirtuinas son desacetilasas del ADN dependientes de NAD. Se han descubierto 7 sirtuinas en mamíferos, de las cuales SIRT-1 es la encargada de prolongar la vida tanto por restricción calórica como por resveratrol. La activación de SIRT-1 lleva a la activación de varias vías

implicadas en el metabolismo de carbohidratos, metabolismo de grasas y supervivencia celular. Las vías reguladas más conocida actualmente involucrada con el aumento en la sobrevida es la desacetilación del gen PGC-1 α y por lo tanto aumento de su expresión, lo que aumenta la biogénesis mitocondrial, que tiene como consecuencias finales disminución de enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurológicas y mitocondriales (7). La activación de esta vía también aumenta la capacidad oxidativa en el músculo, lo que mejora el desempeño físico en ratones (7). La disminución de enfermedades metabólicas se debe al aumento de la actividad de la AMPK, que inhibe la gluconeogénesis y aumenta la sensibilidad a la insulina y además protege del hígado graso por aumento en la oxidación de ácidos grasos (7). Otra vía regulada por la activación de SIRT-1 es la activación o supresión, dependiendo del tipo de célula y circunstancias, de la familia de factores de transcripción FOXO. Estos factores activan o suprimen genes específicos que tienen como consecuencia una disminución en la apoptosis, aumento de la actividad antioxidante, protección del ADN, efectos antiinflamatorios y varios otros mecanismos que promueven la salud celular y por lo tanto del organismo (7). Se

cree que las sirtrinas promueven la sobrevida por la activación de vías de resistencia a estrés en las células en tiempos de adversidad, lo que se cree que disminuye el envejecimiento por un proceso conocido como hormesis (7).

CONCLUSIONES

Se ha observado interesantemente la paradoja de que el resveratrol a dosis bajas promueve la sobrevida celular, lo que le confiere sus efectos benéficos cardiovasculares y neuroprotectores, y a dosis altas promueve la apoptosis, lo que le da sus propiedades anticancerígenas (2). El uso de resveratrol como tratamiento farmacológico de diversas enfermedades y factores de riesgo asociados con el envejecimiento es una alternativa prometedora. Aunque aún no se han terminado de entender sus mecanismos de acción, especificidad tisular, dosis de administración y duración de la terapia, es un objetivo bastante alcanzable y necesario. Ya que la literatura científica presenta amplia evidencia a favor de sus beneficios preventivos y terapéuticos, el interés público se ha expandido ampliamente, y la investigación continúa ampliándose (5).

RESUMEN

Muchos estudios recientes han

reportado efectos benéficos prometedores del consumo de vino tinto. Los polifenoles en él poseen efectos protectores sobre diversos sistemas corporales. Esta revisión pretende analizar los efectos anticancerígenos, protectores cardiovasculares, neuroprotectores, antidiabéticos y antienvjecimiento que han sido descubiertos hasta el momento. Se necesitan más estudios que describan los precisos mecanismos moleculares de estos potenciales efectos benéficos del vino tinto en la salud de la población, ya que se trata de una alternativa prometedora y con pocas reacciones adversas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blagosklonny M. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. *AGING* March 2009, Vol. 1 No. 3.
2. Brown et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 September; 33(9): 1513-1523.
3. Chow et al. Resveratrol modulates drug and carcinogen metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res*. 2010 September; 3(9): 1168-1175.
4. Hanhineva et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*. 2010, 11, 1365-1402.
5. He S, Sun C, Pan Y. Red wine polyphenols for cancer prevention. *Int J Mol Sci*. 2008, 9, 842-853.
6. Lekli I, Ray D, Das D. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. *Genes Nutr* (2010) 5:55-60.

7. Markus A, Morris B. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clinical Interventions in Aging* 2008;3 (2) 331-339.
8. Marques F, Markus A, Morris B. Hormesis as a pro-healthy aging intervention in human beings. *Dose-Response*, 8:28-33. 2010.
9. Nichols et al. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res.* 2010 March; 302(2): 71.
10. Queen B, Tollefsbol T. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci.* 2010 February; 3(1): 34-42.
11. Vidavalur et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(3): 217-225.
12. Xia et al. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci.* 2010, 11, 622-646.