

## PAPEL DEL RESVERATROL DE UVA COMO ANTIOXIDANTE

Miryam Vélez-Marín MSc.<sup>1</sup>  
Luis Fernando Uribe-Velásquez PhD<sup>2</sup>  
Maria Inês Lenz Souza PhD<sup>3</sup>

Manizales, 2011-09-27 (Rev. 2012-01-06)

### RESUMEN

La presente revisión analiza el papel antioxidante del resveratrol en la salud animal frente al estrés oxidativo. El término estrés fue acuñado por Hans Selye, quien descubrió los estímulos que podían provocar esta condición. Dicho autor definió el estrés como *“la acción de estímulos nerviosos y emocionales provocados por el ambiente sobre los sistemas nervioso, endocrino, circulatorio y digestivo de un animal, produciendo cambios medibles en los niveles funcionales de estos sistemas”*. El estrés puede clasificarse en: físico, psicológico y fisiológico. Independientemente del tipo de estrés o agente estresor, la respuesta del organismo es la misma; hay un aumento de la actividad simpática y adrenomedular hipotálamo-hipófisis-adrenal. El estrés oxidativo es un imbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los sistemas de defensa antioxidante, enzimáticos o no, debido a carencia de vitaminas y minerales, procesos inflamatorios, deficiencia del sistema inmune, situaciones de ejercicio intenso y factores ambientales que impiden al organismo controlar la reacción en cadena de las ROS. Este imbalance interviene en la lipoperoxidación de las membranas y orgánulos celulares y en la peroxidación de ácidos nucleicos. Los compuestos antioxidantes polifenólicos de la uva como el resveratrol, se encuentran en la piel, especialmente en las células epidérmicas y en las semillas; siendo su concentración baja en la pulpa. La cantidad y calidad de polifenoles en la uva depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo. El resveratrol ha despertado un gran interés en la comunidad científica debido al amplio espectro de sus efectos biológicos.

### PALABRAS CLAVE:

Antioxidantes, estrés oxidativo, resveratrol, polifenoles, superóxido dismutasa.

### ROLE OF GRAPE RESVERATROL AS AN ANTIOXIDANT

### ABSTRACT

The present review analyzes the antioxidant role of resveratrol in the animal health regarding oxidative stress. The term stress was coined by Hans Selye, who discovered the stimuli that could provoke this condition. The above mentioned author defined stress as *“the action of nervous and emotional stimuli provoked by the environment on the nervous, endocrine, circulatory and digestive systems of an animal, producing measurable changes in the functional levels of these systems”*. Stress can be classified as physical, psychological and physiological. Independently of the type of stress or stressor agent, the organism response is the same: there is an increase of sympathetic and adrenomedullary hypothalamus-pituitary-adrenal activity. Oxidative stress is an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant defense systems, enzymatic or not,

due to lack of vitamins and minerals, inflammatory processes, deficiency of the immune system, situations of intense exercise and environmental factors that prevent the organism from controlling the chain reaction of the ROS. This imbalance intervenes in the lipid peroxidation of the membranes and cellular organelles and in the peroxidation of nucleic acids. The grape polyphenolic antioxidants such as resveratrol are in the skin, especially in the epidermal cells and in the seeds, being its concentration low in pulp. The quantity and quality of grape polyphenols depend mainly on the variety of the grapevine, the climate, the area and the cultivation practices. Resveratrol has drawn a great interest in the scientific community due to the wide scope of its biological effects.

#### KEY WORDS:

Antioxidants, oxidative stress, resveratrol, polyphenol, superoxide dismutase.

---

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha expresado cada vez más una preocupación mundial frente al bienestar de los animales domésticos, debido a la aplicación de tecnologías productivas, que se pueden convertir en factores que producen estrés provocando un detrimento de la calidad de vida y productividad de los mismos. Factores tales como el clima, medio ambiente cambiante, ruido, alta densidad animal, entre otros, son causantes de estrés, ocasionando problemas en la reproducción (Almier, De Rosa, Grasso, Napolitano & Bordi, 2002). El tipo, la intensidad y duración del estrés son determinantes importantes en la respuesta de un organismo. El tiempo que dure el estrés es un factor importante que determina la respuesta, y se ha demostrado que también depende de la habilidad del individuo para habituarse al estrés. Una manera de evaluar el bienestar animal es a través de la fisiología y química sanguínea, fenómenos que reflejan la homeostasis del individuo (De Boer, Koopmans, Slangen & Van Der Gugten, 1990).

Resulta de gran importancia, conocer las pautas de comportamiento animal para crear estrategias de manejo sustentable que aseguren no solo el bienestar en animales domésticos, sino también los recursos genéticos que pueden resultar de extrema utilidad. La observación de los animales en su medio ambiente natural y la comparación con su comportamiento en la granja, puede hacer posible la determinación de las relaciones entre el sistema de producción y el bienestar. De igual forma, la etología permitiría mejorar los resultados de los productores a través del manejo de los animales sin estrés. El objetivo de la presente revisión es analizar el papel antioxidante del resveratrol en la salud animal frente al estrés oxidativo.

---

### 1. EI ESTRÉS Y SUS IMPLICACIONES BIOLÓGICAS

El término estrés fue acuñado por Hans Selye (1973), quien descubrió los estímulos que podían provocar esta condición. Dicho autor definió el estrés como *“la acción de estímulos nerviosos y emocionales provocados por el ambiente sobre los sistemas nervioso, endocrino, circulatorio y digestivo de un animal, produciendo cambios medibles en los niveles funcionales de estos sistemas”* (Selye, 1973, 695). Además, señaló que el estrés presenta una relación positiva entre la agresividad

del medio externo y la magnitud de la respuesta orgánica del individuo, siendo una reacción de defensa ante los agentes inductores de estrés, los cuales desencadenan respuestas orgánicas capaces de alterar los mecanismos reguladores de la homeostasis. Se ha discutido la existencia de una respuesta específica frente al estrés, y se ha sugerido que tanto las respuestas conductuales como fisiológicas muestran un alto grado de especificidad según el factor estresante. La respuesta al estrés propuesto por Herskin y Munksgaard (2004) describe que el mecanismo está basado principalmente en dos conceptos básicos: el síndrome de emergencia y el síndrome general de adaptación (Cannon, 1935). El primero, involucra al sistema simpático-adrenal en el cual el organismo se prepara para hacer frente a peligros súbitos generando la respuesta de "lucha y huida", llamada actualmente respuesta simpática-suprarrenal. Esta posibilita a un organismo reaccionar inmediatamente frente a un agente estresor, provocándose una activación neuronal en el hipotálamo que causa la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal, el cual aumenta el ritmo cardíaco, la disponibilidad de glucosa y también se incrementa la presión, como el volumen plasmático, el cual es reencauzado fuera de los órganos no esenciales hacia el corazón y los músculos estriados, a fin de que el animal pueda responder luchando o escapando de la amenaza (Lay & Wilson, 2001).

El segundo concepto es el síndrome general de adaptación de Selye (1973), que corresponde a una teoría de adaptación a un estrés biológico y consta de tres estadios: a) **respuesta inmediata**, mediada por el sistema simpático; de carácter automático, defensivo y antiinflamatorio. Se produce un aumento de la frecuencia cardíaca, contracción esplénica con liberación de glóbulos rojos, aumento de la capacidad respiratoria y aumento de la coagulación sanguínea; es una respuesta de duración limitada caracterizada por una gran liberación de glucocorticoides al torrente plasmático. b) **resistencia**, en esta etapa el organismo intenta superarse, adaptarse o afrontar la presencia de los factores que percibe como una amenaza o agente nocivo. En esta etapa, hay una participación del eje hipotálamo-hipófisis y la corteza adrenal, ocurre una normalización de los niveles de corticoesteroides y tiene lugar la desaparición de la sintomatología. Y finalmente, c) **reacción de agotamiento**, que ocurre cuando el estímulo crónico se repite con frecuencia o es de larga duración, sobrepasando los niveles de resistencia, aumentando la actividad endocrina, ocasionando efectos dañinos sobre los sistemas orgánicos, el cual podría terminar con la muerte del individuo (Caballero & Sumano, 1993). Sin embargo, Bohus et al. (1987) indicaron que las tres fases que presenta el síndrome general de adaptación de Selye (1973) no representan fielmente la realidad animal, ya que estos presentan reacciones diferentes a los humanos en cuanto a la percepción del ambiente, estrés y adaptación.

### 1.1. Respuesta fisiológica del estrés

Independientemente del tipo de estrés o agente estresor, la respuesta del organismo es la misma; hay un aumento de la actividad simpática y adrenomedular hipotálamo-hipófisis-adrenal (Beerda et al., 1999; Miller & O'callaghan, 2002). El aumento de la actividad de este eje promueve un trastorno endocrino en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono (Jakobovits & Szekeres, 2002). La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) observado durante el estrés, promueve un aumento de la secreción de corticoides por las glándulas suprarrenales (Beerda et al., 1999), la reducción de la función reproductiva a través de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG), y por consiguiente, reducción en la secreción y acción de la GnRH en la hipófisis (Jakobovits & Szekeres, 2002). También se reduce la producción de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) hipofisiarias, disminuyendo la capacidad de las

hormonas gonadotróficas para estimular las gónadas y producir así las hormonas esteroideas sexuales (Retana-Márquez et al., 2003).

El cortisol es un corticosteroide producido por la corteza suprarrenal, se sintetiza a partir del colesterol y su secreción es regulada por la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) producida en la hipófisis (Miller & O'Callaghan, 2002). La medición de los niveles de cortisol en sangre antes y después de la exposición al factor estresante, es indicativo de la respuesta individual al estrés biológico (Fauvel et al., 2001). En condiciones de estrés metabólico asociado a factores ambientales y de comportamiento, el eje HPA estimula la hipófisis para segregar más ACTH, en comparación con las condiciones normales (Matteri, Carroll & Dyer, 2001). En vacas ovariectomizadas, después de la estimulación del eje HPA por un estrés agudo, aumenta la concentración de progesterona en plasma, originada desde la corteza suprarrenal (Yoshida & Nakao, 2005).

Los glucocorticoides circulantes presentan ritmos circadianos que se caracterizan por una máxima actividad, siendo en las primeras horas del día para los animales diurnos incluido el hombre (Torres-Farfán et al., 2003; Torres-Farfán, Richter & Germain, 2004), y al anochecer en animales nocturnos (Ulrich-Lai, Arnhold & Engeland, 2006).

---

## 2. EL ESTRÉS OXIDATIVO, ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO Y RADICALES LIBRES

### 2.1. ¿Qué es estrés el oxidativo?

*“El oxígeno es venenoso y los organismos aeróbicos sobreviven en su presencia solo porque disponen de defensas antioxidantes”*  
(Halliwell, 2007).

El estrés oxidativo es un imbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los sistemas de defensa antioxidante, enzimáticos o no, debido a carencia de vitaminas y minerales, procesos inflamatorios, deficiencia del sistema inmune, situaciones de ejercicio intenso y factores ambientales que impiden al organismo controlar la reacción en cadena de las ROS. Este imbalance interviene en la lipoperoxidación de las membranas y orgánulos celulares y en la peroxidación de ácidos nucleicos (Baskin et al., 2000). Las ROS son moléculas altamente reactivas, en comparación con otros radicales libres (cualquier compuesto que contenga uno o más electrones desapareados). Las ROS que tienen implicaciones en la biología reproductiva son: el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radicales peróxilo (LOO) y el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) (Sikka, 1996).

*“No todos los radicales libres son malos, no todos los antioxidantes son buenos.  
La vida es un balance entre los dos”*  
(Halliwell, 2006).

El oxígeno es esencial para los organismos aerobios. Sin embargo, puede resultar tóxico suministrado en concentraciones elevadas. Aunque inicialmente se pensó que la toxicidad del  $O_2$  se debía a que inactivaba directamente las enzimas celulares, posteriormente Gerschman, Gilbert, Nye, Dwyer & Fenn (1954) propusieron que los efectos nocivos del  $O_2$  eran causados por radicales libres y otras

especies reactivas de oxígeno que se originaban a partir de él. Esta hipótesis fue desarrollada y aceptada totalmente cuando se descubrió la superóxido dismutasa (SOD), una enzima que cataliza la reacción de dismutación del radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) para formar peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) (Fridovich, 1975).

Un radical libre es una especie química que contiene uno o más electrones desapareados en sus orbitales externos, entendiéndose como electrón desapareado el que ocupa por sí mismo un único orbital atómico o molecular. Como consecuencia, estas especies químicas son extremadamente reactivas y, por tanto, tienen una vida media corta y una concentración muy baja (Boots, Haenen & Bast, 2008).

Un radical libre para lograr su equilibrio químico, sustrae un electrón a cualquier molécula vecina, provocando la oxidación de la misma, alterando su estructura y convirtiéndola a su vez en otro radical libre con diversos grados de agresividad oxidativa; generando así una reacción en cadena (Aruoma, 1999).

## **2.2. Formación de especies reactivas de oxígeno en los sistemas biológicos**

Las ROS son productos del metabolismo celular normal, las cuales juegan un papel funcional en muchos tipos de células como segundos mensajeros. Cuando las ROS se producen en concentraciones muy bajas, desencadenan eventos de señalización celular y regulan la función fisiológica (Tremellen, 2008), resultando beneficiosas para el organismo. Por ejemplo, la NADPH oxidasa y la mieloperoxidasa están implicadas en la destrucción fagocítica de bacterias mediante la producción de  $O_2$ ,  $OH^{\bullet}$  y  $O_2$  (Chanock et al., 1994). Se ha observado también que células sometidas a un estímulo oxidativo son capaces de activar señales específicas, para morir o tolerar la agresión, dentro de la primera hora tras el estímulo (Nair, Yuen, Olanow & Sealfon, 2004). De forma general, sin embargo, cuando hay una hiperproducción de radicales libres, o bien cuando los sistemas de defensa antioxidante están deteriorados, las ROS provocan grandes daños celulares (Cañas & Valenzuela, 1991; Halliwell & Gutteridge, 1999).

El equilibrio de las ROS en el organismo puede ser controlado endógenamente, por la acción de enzimas de acción antioxidante (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa), y también por antioxidantes de origen exógeno provenientes de la alimentación, como las vitaminas A, C y E y los compuestos fenólicos (Dimitrios, 2006; Wolfe et al., 2008).

---

## **3. ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS Y NO ENZIMÁTICOS, ENDÓGENOS Y EXÓGENOS**

Según Halliwell (2007), un antioxidante es cualquier sustancia (o acción) que retrasa, previene o elimina el daño oxidativo de una molécula diana.

Los antioxidantes pueden ser de dos clases, con actividad y sin actividad enzimática. A la primera clase pertenecen los compuestos capaces de bloquear la iniciación, o sea, las enzimas que remueven las especies reactivas de oxígeno. En la segunda clase, están las moléculas que se integran con los radicales y son consumidas durante la reacción. Esta clasificación incluye tanto los antioxidantes naturales como los sintéticos (Mancini & Hunt, 2005).

Los antioxidantes naturales pueden favorecer la respuesta antioxidante endógena, contribuyendo a la depuración de las especies reactivas de oxígeno, atenuando su efecto oxidativo en el riñón. Estos agentes pueden estar presentes en las vitaminas C y E,  $\beta$  carotenos, las proantocianidinas, el zinc, el selenio y en enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa, la superóxido reductasa y la catalasa.

En estudios *in vitro*, muchos polifenoles naturales son mejores antioxidantes que las vitaminas E y C. Además, su capacidad de precipitar metales, especialmente cobre y hierro, los hace actuar indirectamente como antioxidantes, ya que inhiben la acción de los metales como catalizadores en la formación de radicales libres (Conner & Grisham, 1996).

### 3.1. La superóxido dismutasa (SOD)

La SOD fue la primera enzima de la cual se conoció que actuaba sobre un radical libre. Su descubrimiento en 1969 por McCord y Fridovich, constituyó una prueba de la existencia de estos radicales en los organismos vivos (Fita & Rossman, 1985). También, propició el surgimiento de un nuevo campo científico, en el que el oxígeno, la molécula que hizo posible la vida en nuestro planeta, tenía que ser considerada también en términos de su toxicidad. A esto, se le denominó la paradoja del oxígeno. La SOD también ha sido denominada eritrocupreína, indofenoloxidasas y tetrazolium oxidasas (Gutteridge & Halliwell, 2000).

Las superóxido dismutasas (SODs), son un grupo de metaloenzimas presentes frecuentemente en organismos aeróbicos, aerotolerantes y algunos anaerobios obligados (Dreher & Junod, 1996). Son esenciales para la defensa contra la toxicidad producida por los metabolitos parcialmente reducidos, generados durante la reducción biológica normal del oxígeno molecular en células.

Se conocen tres formas de SODs, según el metal que utilizan como cofactor. Estas a su vez pueden dividirse en dos familias filogenéticas diferentes: CuZn-SODs y Fe/Mn-SODs. Entre ellas no presentan homología de secuencias, ni de estructuras de orden superior, lo que indica que evolucionaron independientemente en respuesta a una presión evolutiva común, la presencia del oxígeno y la amenaza de su toxicidad (Orive, Hernández, Rodríguez, Domínguez & Pedraza, 2003). Estas enzimas catalizan la conversión del radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y oxígeno molecular ( $O_2$ ).

Como las concentraciones del  $O_2^{\cdot-}$  son normalmente bajas, la reacción depende de su difusión. Sin embargo, la unión de la enzima con su respectivo sustrato no es una simple cuestión de difusión y colisión. La estructura submolecular de la enzima, la distribución de carga electrostática, interacciones de solventes ínter e intramoleculares, y las interacciones hidrodinámicas, pueden afectar tanto la difusión del  $O_2^{\cdot-}$  como su asociación con la enzima. Se ha encontrado que el campo eléctrico de la SOD favorece 30 veces la velocidad de asociación del anión (Díaz-Rosales et al., 2006).

#### 3.1.1. Papel de la superóxido dismutasa

Los estudios con mutantes deficientes de la SOD evidencian que la enzima, dentro del sistema antioxidante de defensa, tiene una función fundamental (Srivastava & Ansari, 1980). Esta consiste en eliminar el radical superóxido antes de que reaccione con moléculas biológicas

susceptibles a la producción de otros agentes tóxicos. El peróxido de hidrógeno generado por la acción de la enzima, es eliminado por la catalasa y/o la glutatión peroxidasa (Gulati et al., 1992). En eucariotas, existen tres tipos de SODs de diferente localización: la Mn-SOD mitocondrial, CuZn-SOD citosólica y CuZn-SOD extracelular (Gulati et al., 1992; Durak et al., 1994), que en su conjunto contribuyen a la regulación de las concentraciones del radical superóxido. En estudios realizados en hepatocitos de rata, se encontró que el 20% de los  $O_2^{\bullet-}$  formados en la mitocondria pueden pasar al citosol, mientras el 80% restante pueden ser neutralizados por la enzima mitocondrial (Durak et al., 1994).

En el citoplasma, la eficiencia de la protección de la CuZn-SOD depende de la distribución de la enzima *versus* las proteínas citosólicas, dependientes del ritmo de producción del radical superóxido y la velocidad de reacción relativa del  $O_2^{\bullet-}$ .

El gen que codifica la SOD en humanos se encuentra ubicado en el cromosoma 21 y más específicamente en el segmento extra (21q22), que aparece en el síndrome de Down, de ahí que los niveles de SOD se encuentren elevados en la mayoría de estos casos (Downey, 1991).

La CuZn-SOD humana, presenta escasas diferencias de estructura, tal y como se evidencia al comparar su secuencia aminoacídica, comportamiento electroforético y espectrofotométrico con respecto a la bovina (Downey, 1991). Ambas ejercen igual acción, por lo que en estudios experimentales con animales u órganos aislados pueden utilizarse indistintamente.

### 3.2. Secuestradores no enzimáticos

Las enzimas descritas a continuación constituyen la primera línea de defensa celular frente a los daños oxidativos. En general, funcionan eliminando  $O_2^{\bullet-}$  y  $H_2O_2$  antes de que interactúen para formar el radical  $OH^{\bullet}$ . Pero existe una segunda línea de defensa compuesta por secuestradores no enzimáticos. Estas moléculas secuestran sin intervención enzimática los radicales libres residuales que escapan de las enzimas antioxidantes.

#### • La glutatión (GSH)

La GSH está presente, a altas concentraciones, aunque con importantes diferencias intercelulares, en la mayoría de las células procariontas y eucarióticas. Esta molécula puede interactuar con las ROS de distintas maneras: se oxida reduciendo  $H_2O_2$  u otros peróxidos vía SeGPx; puede reaccionar directamente con radicales libres como  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$  o  $OR^{\bullet}$  generando el radical tiilo ( $GS^{\bullet}$ ) y por último, puede reaccionar con ciertos compuestos electrófilos para formar aductos covalentes. En estas últimas reacciones, intervienen las glutatión-S-transferasas (GSHT) (Meister & Anderson, 1983).

#### • Vitamina C

La vitamina C o ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble que se encuentra, intra o extracelularmente, en la mayor parte de los sistemas biológicos. Reacciona directamente con los radicales libres y se convierte en ácido dehidroascórbico; este se regenera vía dehidroascorbato reductasa utilizando GSH. El ácido ascórbico restaura las propiedades antioxidantes de la vitamina E (Stahl & Sies, 1997).

#### • **Ácido úrico**

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas en mamíferos (humanos y primates), insectos, reptiles y aves, que no tienen uricasa. Este compuesto es un antioxidante importante capaz de atrapar diversos tipos de radicales libres cuando están en un medio acuoso. Además, se ha comprobado que protege frente a la oxidación del ácido ascórbico en el plasma (Davies, Sevanian, Muakkassah-Kelly & Hochstein, 1986).

#### • **Taurina**

Este  $\beta$ -aminoácido se ha encontrado en la mayoría de las células eucarióticas y también en una gran variedad de fluidos extracelulares. La taurina reacciona directamente con algunos oxidantes como el ácido hipocloroso, para formar especies menos reactivas (Cañas & Valenzuela, 1991).

#### • **Proteínas**

Las proteínas que disminuyen los niveles de iones metálicos libres, como (Hierro)  $Fe^{2+}$  y (Cobre)  $Cu^{2+}$ , pueden ser incluidas dentro de los sistemas de defensa antioxidante. La transferrina y la lactoferrina son glucoproteínas que ligan hierro y lo transportan en la circulación sanguínea. La ferritina almacena este metal intracelularmente (Halliwell & Gutteridge, 1999). La ceruloplasmina secuestra iones para impedir la formación de radicales libres a partir de peróxidos y  $Cu^{2+}$ , además es capaz de oxidar el ión  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$ . El cobre no unido a la ceruloplasmina en el plasma está enlazado principalmente a la albúmina, pero parece ser que esta no previene su interacción con el  $H_2O_2$  para formar el  $OH\cdot$  (Gutteridge & Halliwell, 2000).

La dieta es, sin duda, un factor de gran importancia en la modulación del estrés oxidativo. Los efectos de la suplementación de vitaminas y minerales antioxidantes sobre el estrés oxidativo no son concluyentes, sobre todo, la relación entre dosis y tiempo de consumo. Los estudios de suplementación han conseguido demostrar efectos positivos en los biomarcadores específicos del estrés oxidativo, como los relacionados con la oxidación de lípidos. También divergen, las condiciones de los individuos, sexo, edad, índice de masa corporal, estado de salud, uso de fármacos, hábitos de vida; y también existe variabilidad frente a la dosis y tiempo de suplementación, contenido de los antioxidantes y la administración de un componente único o en combinación con otros. Dichos factores interfieren en la interpretación de los resultados de estos estudios (Barbosa et al., 2010).

### **3.3. Polifenoles**

Los polifenoles (PFs) son un grupo heterogéneo de sustancias químicas encontradas en plantas, caracterizadas por la presencia de más de un grupo fenol por molécula. Originados del metabolismo de las plantas, principalmente a partir de dos vías: la ruta del ácido shikímico y la del ácido acético (Harborne, 1989). Se hallan prácticamente en la totalidad de los alimentos procedentes de las plantas (verduras, legumbres, frutas, frutos secos) y bebidas (té, vino, cerveza, cacao y café). Los niveles de estos compuestos pueden variar considerablemente dentro de la misma especie, e incluso entre sus variedades, debido a factores genéticos y ambientales que condicionan la germinación, el crecimiento y calidad de los cultivos (Scalbert & Williamson, 2000). Antiguamente, algunos se consideraban antinutrientes porque tenían la peculiaridad de precipitar macromoléculas como proteínas, carbohidratos y enzimas



digestivas, reduciendo la digestibilidad de algunos alimentos. Sin embargo, en la década de los noventa aumentó el interés por los PFs debido a sus posibles efectos beneficiosos sobre la salud. Se propusieron efectos favorables en enfermedades cardiovasculares (Hall, 2003) o neurodegenerativas (Sun, Simonyi & Sun, 2002), en la prevención y tratamiento del cáncer (Lambert, Hong, Yang, Liao & Yang, 2005) y, en general, en todas aquellas enfermedades donde el estrés oxidativo tuviera un papel importante. Estos efectos beneficiosos se explicaban fundamentalmente por las propiedades antioxidantes (Frankel, Waterhouse & Teissedre, 1995), antiinflamatorias (Haqqi et al., 1999) y anticancerígenas (Yang, Landau, Huang & Newmark, 2001) de los PFs.

Los PFs constituyen uno de los grupos más abundantes dentro de los componentes presentes en el reino vegetal, con más de 8000 estructuras fenólicas conocidas (Harborne, 1989). Los PFs naturales son muy diversos, desde moléculas simples como los ácidos fenólicos, hasta compuestos muy polimerizados como los taninos. Los PFs normalmente forman conjugados con uno o más residuos de azúcar unidos al oxígeno de los grupos hidroxilo; aunque es posible también, encontrarse unidos a átomos de carbono del anillo aromático. Los azúcares asociados pueden ser monosacáridos, disacáridos o polisacáridos. El residuo de glucosa es el más común, aunque también existen residuos de galactosa, ramnosa, xilosa y arabinosa, así como ácidos glucurónico y galacturónico. Las asociaciones con otros compuestos, como ácidos carboxílicos y orgánicos, aminas y lípidos, incluso con otros fenoles, pueden resultar comunes. De acuerdo con Harborne (1989), los polifenoles se pueden dividir en diferentes tipos dependiendo de su esqueleto carbonado, así como se muestra en la Tabla 1.

### 3.3.1. Biodisponibilidad de los polifenoles

La biodisponibilidad, según la OMS, se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción (biofase). Teniendo en cuenta que la sustancia está en equilibrio entre el sitio de acción y la circulación general, se asume que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo. Por ello, se acepta como definición operativa que la biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica. Para poder afirmar que los PFs ejercen un efecto beneficioso sobre la salud, no es solo necesario conocer la ingesta diaria de estos, también es fundamental conocer su biodisponibilidad (American Pharmaceutical Association, 1975).

La biodisponibilidad de los PFs depende de su estructura química y de las reacciones metabólicas que experimentan tras su ingestión. En algunos estudios se demuestra que dependiendo del polifenol (PF) que se trate, este tendrá un índice de absorción y de eliminación diferente, resultando ser por ejemplo, el ácido gálico e isoflavonas. Los PFs que tienen mayor índice de absorción son la catequina, las flavanonas y la quercetina glucosilada (Manach, Scalbert & Morand, 2004). La estructura química influye tanto en la absorción intestinal, en las reacciones de conjugación (metilación, sulfatación y glucuronidación) que pueden sufrir, así como en la naturaleza y cantidad de metabolitos formados por la flora intestinal. Por ejemplo, existen metabolitos como el aquol, enterolactona y enterodiol que tienen efectos sobre receptores estrogénicos. La absorción intestinal está relacionada con el grado de glicosilación, acilación y esterificación de los compuestos fenólicos. Algunos PFs no se pueden absorber en su forma natural. Antes de su

absorción, deben sufrir diversas transformaciones o bien por efecto de algunas enzimas intestinales o por efecto de la microflora colónica. Los PFs se presentan glicosilados, acetilados o en forma de ésteres. La glicosilación es un proceso químico en el cual se adiciona un carbohidrato a otra molécula. Cuando hay un grupo alcohol o tiol, se denomina glicosidación y la molécula resultante es el glicósido. La mayoría de los PFs en los alimentos están presentes en su forma glicosilada. Probablemente, la mayoría de ellos resisten la hidrólisis ácida del estómago y llegan íntegros al intestino delgado, donde solo las formas aglicosiladas se pueden absorber (D'Archivio et al., 2007).

En estudios experimentales *in vivo* en animales, se ha demostrado que algunos flavonoides como la quercetina se pueden absorber a nivel gástrico pero no en sus formas glicosiladas, lo mismo se demostró con algunos antocianos. La glicosilación tiene sus beneficios, en el caso del resveratrol, hace que este sea más estable y soluble además de resultar protegido de su degradación oxidativa (D'Archivio et al., 2007). El PF glicosilado se vuelve hidrofílico y la eliminación de sus residuos de azúcar son necesarios para su difusión pasiva a través de la luz intestinal. Aquí tienen un papel importante las  $\beta$ -glicosidasas endógenas humanas, como la  $\beta$ -glicosidasa citosólica, presentes en muchos tejidos, sobre todo en hígado e intestino delgado y rompiendo residuos como glucosa, arabinosa y xilosa (Day et al., 2000). Las  $\beta$ -glicosidasas, sin embargo, no son capaces de atacar ramnosa, caso del flavonol rutina (quercetina-3-O-ramnoglucósido), el cual solo es liberado por las  $\alpha$ -ramnosidasas de la microflora intestinal. La acilación es de menor trascendencia para la biodisponibilidad. Los flavanoles, como la epicatequina, suelen estar acilados, sobre todo por ácido gálico. La esterificación es común en ácidos fenólicos.

El ácido clorogénico, por ejemplo, es un ácido cafeico unido por enlace éster a ácido quínico, presente en altas concentraciones en el café y en las ciruelas. Una vez absorbidos los PFs sufren conjugaciones, incluyendo metilaciones, sulfataciones, glucuronidaciones o combinaciones de ellas, que forman parte del proceso de detoxificación que sufren los xenobióticos para facilitar su eliminación biliar y urinaria. El control de estas reacciones es asumido por enzimas endógenas específicas de cada reacción, como las UDP-glucuronosiltransferasas, catecol-O-metiltransferasas, sulfotransferasas y varias enzimas hepáticas de las fases I y II (Rechner et al., 2002).

La catecol-O-metiltransferasa cataliza la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosil-L-metionina a PFs como la quercetina, luteolina, ácido cafeico, catequinas y cinidinas. La actividad de esta enzima se presenta en el riñón e hígado principalmente. La sulfoniltransferasa cataliza la transferencia de un grupo sulfato desde la 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato a los grupos hidroxilos de diversos sustratos incluidos los PFs. Normalmente, se presenta en el hígado pero hay que decir que la sulfatación de los PFs aún no está del todo definida. Las UDP-uridindifosfo-glucuronosiltransferasas son enzimas de membrana situadas en el retículo endoplasmático de numerosos tejidos. Cataliza la transferencia del ácido UDP-glucurónico tanto a PFs como esteroides, ácidos biliares y principales constituyentes de la dieta. La glucuronidación se produce en el intestino e hígado. Parece ser que los PFs son primero glucuronizados, durante la absorción intestinal, y después sulfatados y metilados en hígado; y posiblemente, de nuevo metilados en los riñones antes de su excreción, tanto en ratas (Piskula & Terao, 1998) como en humanos (Watson & Oliveira, 1999). Los PFs no absorbidos llegan al colon donde son metabolizados por la flora bacteriana, en cuanto los absorbidos y metabolizados en el hígado, pueden regresar al intestino vía circulación enterohepática.

El colon posee un enorme potencial catalítico e hidrolítico. Las reacciones de desconjugación tienen lugar rápidamente, liberando los aglucones de los flavonoides. Algunas bacterias no son capaces de hidrolizar los aglucones hasta compuestos fenólicos más sencillos, como ácidos fenilacéticos y fenilpropiónicos, que pueden ser absorbidos, como lo denota el hecho de que son encontrados en orina después del consumo de flavonoides. Este tipo de metabolitos son ácidos aromáticos que aún poseen grupos fenólicos libres y pueden, por tanto, retener parte de la capacidad reductora de la molécula madre. Esto contribuiría a explicar el aumento en la capacidad antioxidante de plasma observada tras el consumo de productos ricos en flavonoides, como el vino tinto, té o algunos zumos de frutas. Se debe también tener en cuenta que las concentraciones de estos metabolitos (y también de flavonoides) serán mucho mayores en el intestino que en plasma, por lo que es presumible que ejerzan efectos locales (Scalbert & Williamson, 2000).

### 3.3.2. Distribución biológica de los polifenoles ingeridos

La biodisponibilidad de los PFs, tras su administración oral, es normalmente muy baja. Es muy raro que superen en tejidos una concentración  $\geq 10 \mu\text{m}$ . Por tanto, todos aquellos efectos descritos *in vitro*, a concentraciones superiores a su biodisponibilidad, no se deben extrapolar a modelos *in vivo* (Asensi et al., 2002).

### 3.3.3. Polifenoles de la uva

Los compuestos polifenólicos de la uva se encuentran en la piel, especialmente en las células epidérmicas y en las semillas; siendo su concentración baja en la pulpa. La cantidad y calidad de polifenoles en la uva depende principalmente de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo (Infante, 1997). Los principales constituyentes fenólicos del vino con capacidad antioxidante son: derivados de ácidos fenólicos; ácidos cinámicos y tirosina; estilbenos; flavonoides y proantocianidinas.

Las proantocianidinas son extraídas de las semillas de uva (*Vitis vinifera*), las cuales son polifenoles que están presentes en el extracto de uva, así como ácidos grasos esenciales (Blumenthal, Goldberg & Brinkmann, 2000). De todos los componentes presentes en *Vitis vinifera*, los compuestos fenólicos, especialmente las proantocianidinas han atraído intereses de las farmacéuticas. Estos antioxidantes naturales tienen acciones como secuestradores de radicales libres, mejoran la vasodilatación y poseen propiedades anticancerígenas, antialérgicas, antiinflamatorias y estimulación inmune. Por último, la actividad estrogénica promueve la inhibición de las enzimas fosfolipasa A2, ciclooxigenasa y lipooxigenasa (Rice-Evans, 1995), estimulando otras como la superóxido dismutasa (Santangelo et al., 2007).

El resveratrol (RESV) es una fitoalexina natural con propiedades antioxidantes, ampliamente consumido en la dieta mediterránea en forma de maní, uvas y vino. El interés por los compuestos presentes en el vino se ha incrementado desde los estudios epidemiológicos, indicando una correlación inversa entre el consumo de vino tinto y la incidencia de enfermedad cardiovascular (Bhat, Kosmeder & Pezzuto, 2001). Además, RESV ha expuesto una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo, antiinflamatorios, propiedades antivirales y antitumorales en ratas (Frémont, 2000).

El RESV, ha despertado un gran interés en la comunidad científica debido al amplio espectro de sus efectos biológicos. Sus propiedades

anticancerosas fueron propuestas por primera vez por Jang et al. (1997). Los mecanismos anticancerígenos propuestos para el RESV incluyen: a) inhibición de las actividades ribonucleótido reductasa (Fontecave, Lepoivre, Elleingand, Gerez & Guittet, 1998), DNA polimerasa (Sun, Cunningham & Gantt, 1998), proteínquinasa C (Stewart et al., 1999) o ciclooxigenasa-2 (Martín, Villegas, La Casa & de la Lastra, 2004); b) inhibición de la proliferación celular (Sauer, Wartenberg & Hescheler, 2001) y de la carcinogénesis inducida por radicales libres (Jang et al., 1997); y c) la inducción de la apoptosis (Martín et al., 2004). También se han reportado efectos del resveratrol en la reproducción masculina (Shin et al., 2008).

### 3.3.4. Resveratrol y biodisponibilidad

El potencial anticancerígeno del RESV está limitado por su baja biodisponibilidad (Asensi et al., 2002). Modificaciones estructurales de la molécula del RESV preservando la actividad biológica, representarían una estrategia muy útil. Existe una relación entre la estructura química y la actividad del RESV. El grupo OH en posición 4' y la configuración *trans* son determinantes estructurales necesarios para inhibir la proliferación celular (Stivala et al., 2001). El t-PTER es un análogo estructural dimetoxilado del RESV, con propiedades anticancerígenas similares (Rimando et al., 2002); en general, mantiene esos determinantes estructurales. En estudios previos ha demostrado ser un potente antifúngico (60-100 veces más potente que el RESV). En ratas y humanos el resveratrol es absorbido rápidamente, metabolizado por glucoronidos o conjugados de sulfato y distribuidos a varios órganos (Yu et al., 2002). En general, los metabolitos de los polifenoles son rápidamente eliminados del plasma, lo que indica que es necesario un consumo diario de productos vegetales para mantener altas concentraciones de estos metabolitos en la sangre (Manach et al., 2004).

**Tabla 1.** Clasificación de los principales polifenoles identificados en la dieta humana de acuerdo con el número de átomos de carbono del esqueleto base.

Átomos de Carbono	Esqueleto	Tipo	Ejemplos presentes en vino
6	C <sub>6</sub>	Fenoles simples Benzoquinonas	
7	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	Ácidos fenólicos	Ácido gálico
8	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub>	Derivados de tirosina Ácidos fenilacéticos	Tirosol
9	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub>	Ácidos cinámicos Fenilpropenos Cumarinas	Ácido cafeico
10	C <sub>6</sub> -C <sub>4</sub>	Naftoquinones	
13	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	Xantonas	
14	C <sub>6</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	<b>Estilbenos</b> <b>Antraquinones</b>	<b>Resveratrol</b>
15	C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub>	Flavonoides Isoflavonoides	Quercetina Cianidina Catequina Miricetina Malvidina
18	(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Lignan Neolignan	
30	(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Bioflavonoides	
n9	(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ) <sub>n</sub>	Ligninas	
n6	(C <sub>6</sub> ) <sub>n</sub>	Melaninas catecólicas	
n15	(C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> ) <sub>n</sub>	Taninos condensados	Procianidina

Tomado de Leighton & Urquiaga (2000).

---

## CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que el RESV reduce el estrés oxidativo y aumenta la supervivencia celular dependiendo de la concentración usada. En las células, se ha identificado que el consumo de RESV aumenta los niveles antioxidantes de la SOD (Kairisalo et al., 2011).

Es difícil hacer una afirmación concluyente sobre el efecto real del resveratrol en la salud animal. Los estudios aún están en etapas iniciales, porque hay demasiada variabilidad en el diseño de los estudios. Además, todavía hay algunos interrogantes que deben abordarse como son la dosis de resveratrol y el tiempo, que deben consumirse los organismos para tener la respuesta esperada.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Almier, M., De Rosa, G., Grasso, F., Napolitano, F., y Bordi, A. (2002). Effect of climate on the response of three oestrus synchronization techniques in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 71, 157-168.
- American Pharmaceutical Association. (1975). *The Bioavailability of Drug Products*. Washington, DC.
- Aruoma, O.I. (1999). Free radicals, antioxidant and international nutrition. Asia Pacific. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 8, 53-63.
- Asensi, M., Medina, I., Ortega, A., Carretero, J., Bano, M.C., Obrador, E., y Estrela, J.M. (2002). Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability. *Free radical Biology & Medicine*, 33, 387-398.
- Barbosa, K.B., Costa, N.M., Alfenas, R., De Paula, S.O., Minim, V.P., y Bressan, J. (2010). Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Revista de Nutrição*, 23, 629-643.
- Baskin, C.R., Hinchcliff, K.W., DiSilvestro, R.A., Reinhart, G.A., Hayek, M.G., Chew, B.P., Burr, J.R., y Swenson, R.A. (2000). Effects of dietary antioxidant supplementation on oxidative damage and resistance to oxidative damage during prolonged exercise in sled dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 886-891.
- Beerda, B., Schilder, M.B.H., Bernadina, W., Van Hoof, J.A., De Vries, H.W., y Mol, J.A. (1999). Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. II. Hormonal and immunological responses. *Physiology & Behavior*, 66, 243-254.
- Bhat, K.P.L., Kosmeder, J.W., y Pezzuto, J.M. (2001). Biological effects of resveratrol. *Antioxidants & Redox Signaling*, 3, 1041-1064.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., y Brinkmann, J. (eds.). (2000). *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Boston (MA): Integrative Medicine Communications.
- Bohus, B., Koolhass, J.M., Nyakas, C., Steffens, A.B., Fokkema, D.S., y Scheurink, A.J.W. (1987). Physiology of Stress: a Behavioral View. En: Wiepkema, P.R. & Van Adrichem, P.W.M. (eds.), *Biology of Stress in Farm Animals: An Integrative Approach* (pp. 57-70). Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers.
- Boots, A.W., Haenen, G.R., y Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585, 325-337.
- Caballero, S.C., y Sumano, H.S. (1993). Caracterización del estrés en bovinos. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 25, 15-30.

- Cannon, W.B. (1935). Stresses and strains of homeostasis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 189, 1-14.
- Cañas, P., y Valenzuela, A. (1991). Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados en la fisiología orgánica y celular (*Biological and nutritional role of taurine and its derivatives on cellular and organic physiology*). *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 41,139-151.
- Chanock, S.J., El-Benna, J., Smith, R.M., y Babior, B.M. (1994). The respiratory Bursa oxidase. *The Journal of Biological Chemistry*, 269, 24519-24522.
- Conner, E.M., y Grisham, M.B. (1996). Inflammation, Free Radicals, and Antioxidants. *Nutrition*, 12, 274-277.
- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., y Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanità*, 43, 348-361.
- Davies, K.J.A., Sevanian, A., Muakkassah-Kelly, S.F., y Hochstein, P. (1986) .Uric acid-iron complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Annual Review of Biochemistry*, 235, 747-754.
- Day, A.J., Canada, F.J., Díaz, J.C., Kroon, P.A., Mclauchlan, W.R., Faulds, C.B., Plumb, G.W., Morgan, M.R.A., y Williamson, G. (2000). Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *Federation of European Biochemical Societies*, 468, 166-170.
- De Boer, S.F., Koopmans, S.J., Slangen, J.L., y Van Der Gugten, J. (1990). Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. *Physiology and Behavior*, 47, 1117-1124.
- Díaz-Rosales, P., Chabrilón, M., Arijo, S., Martínez-Manzanares, E., Morifiño, M.A., y Balebona, M.C. (2006). Superoxide dismutase and catalase activities in *Photobacterium damselae ssp. Piscicida*. *Journal of Fish Diseases*, 29, 355-364.
- Dimitrios, B. (2006). Sources of natural Phenolic antioxidants. *Trends in Food Science & Technology*, 17, .505-512.
- Downey, J.M. (1991). Superoxide dismutase therapy for miocardial ischemia. *Free Radical Research Communications*, 2, 703-720.
- Dreher, D., y Junod, A.F. (1996). Role of oxygen free radicals in cancer development. *European Journal of Cancer*, 32, 30-38.
- Durak, I., Perk, H., Kavutçu, M., Canbolat, O., Akyol, O., y Beduk, Y. (1994). Adenosine deaminase, 5'nucleotidase, xantine oxidase, superoxide dismutase and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radical Biology & Medicine*, 16, 825-831.
- Fauvel, J.P.; Quelin, P.; Ducher, M.; Rakotomalala, H.; Leville, M. (2001). Perceived Job Stress but not Individual Cardiovascular Reactivity to Stress Is Related to Higher Blood Pressure at Work. *Hypertension*, 38, 71-75.
- Fita, I., y Rossman M.G. (1985). The NADPH binding site on liver catalase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 1604-1681.
- Fontecave, M., Lepoivre, M., Elleingand, E.; Gerez, C., y Guittet, O. (1998). Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS Letters*, 421, 277-279.
- Frankel, E.N., Waterhouse, A.L., y Teissedre, P.L. (1995). Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43, 519-525.
- Frémont, L. (2000). Biological effects of resveratrol. *Life Science*, 66, 663-673.
- Fridovich, I. (1975). Oxygen: boon and bane. *American Scientist*, 63, 54-59.
- Gerschman, R., Gilbert, D.L., Nye, S.W., Dwyer, P., y Fenn, W.O. (1954). Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science*, 119, 623-626.

- Gulati, S., Singh, A.K., Irazu, J.K., Orak, K., Rajagopalan, P.R., y Fitts, C.T. (1992). Singh I Ischemia-reperfusion injury: biochemical alterations in peroxisomes of rat kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 295, 90-100.
- Gutteridge, J.M., y Halliwell, B. (2000). Free Radicals an Antioxidants in the Year. A Historical Look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899, 163-147.
- Hall, S. (2003). In vino vitalis? Compounds activate life-extending genes. *Science*, v.301, p.1165.
- Halliwell, B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, 141, 312-322.
- \_\_\_\_\_. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35, 1147-1150.
- Halliwell, B., y Gutteridge, J.M.C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press. p. 617-783.
- Haqqi, T.M., Anthony, D.D., Gupta, S., Ahmad, N., Lee, M.S., Kumar G.K., y Mukhta, H. (1999). Prevention of collagen induced arthritis in mice by polyphenolic fraction from green tea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 4524-4529.
- Harborne, J.B. (1989). *Methods in Plant Biochemistry*. Vol. 1: Plant Phenolics. London: Academic Press.
- Herskin, M.S., y Munksgaard, L. (2004). Relations between adrenocortical and nociceptive responses toward acute stress in individual dairy cows. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 13(Suppl.1), 635-638.
- Infante, R. (1997). Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas. ¿Blanco o tinto? *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 9, 19-22.
- Jakobovits, A.A., y Szekeres, L. (2002). Interactions of stress and reproduction a personal view. *Zentralblattfür Gynäkologie*, 124, 189-193.
- Jang, M., Cai, L., Udenai, G.O., Slowing, K.V., Thomas, C.F., Beecher, C.W., Fong, H.H., Farnsworth, N.R., Kinghom, A.D., Mehta, R.G., Moon, R.C., y Pezzuto, J.M. (1997). Cancer chemo preventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275, 218-220.
- Kairisalo, M.; Bonomoa, A.; Hyrskyluotoa, A.; Mudòb, G.; Belluardob, N.; Korhonen, L.; Lindholma, D. (2011). Resveratrol reduces oxidative stress and cell death and increases mitochondrial antioxidants and XIAP in PC6.3-cells. *Neuroscience Letters*, 488, 263–266,.
- Lambert, J.D., Hong, J., Yang, G., Liao, J., y Yang, C.S. (2005). Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 284-291.
- Lay, D., y Wilson, M. (2001). *Physiological indicators of Stress in Domestic Livestock*. Symposium on Concentrated Animal Feeding Operations Regarding Animal Behavior, Care, and Well-Being, Indiana. 1-25.
- Leighton, F., y Urquiaga, I. (2000). Polifenoles del vino y salud humana. *Antioxidantes y Calidad de Vida*, 7, 5-13.
- Manach, C., Scalbert, A., y Morand, C. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79, 727-747.
- Mancini, R.A., y Hunt, M.C. (2005). Current research in meat color. *Meat Science, Oxford, UK*, 71, 100-121.
- Martín, A.R., Villegas, I., La Casa, C., y de la Lastra, C.A. (2004). Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochemical Pharmacology*, 67, 1399-1410.
- Matteri, R.L., Carroll, J.A., y Dyer, C.J. (2001). Neuroendocrine Response to Stress. En: Moberg, G.P. & Mench, J.A. (eds.), *The biology of animal stress. Basic principles and implications for animal welfare* (pp. 43-76). New York: CABI Publishing.
- Meister, A., y Anderson, M.E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711-760.

- Miller, D.B., y O'Callaghan, J.P. (2002). Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism*, 51(Suppl.1), 5-10.
- Nair, V.D., Yuen, T., Olanow, C.W., y Sealson, S.C. (2004). Early single cell bifurcation of pro- and antiapoptotic states during oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 279, 27494-257501.
- Orive, G., Hernández, R.M., Rodríguez, A., Domínguez, A., y Pedraza, J.L. (2003). Drug delivery in biotechnology: present and future. *Current Opinion in Biotechnology*, 14, 659-64.
- Piskula, M.K., y Terao, J. (1998). Accumulation of (-)-epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration and distribution of conjugation enzymes in rat tissues. *The Journal of Nutrition*, 128, 1172-1178.
- Rechner, A.R., Kuhnle, G., Bremner, P., Hubbard, G.P., Moore, K.P., y Rice-Evans C.A. (2002). The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, 33, 220-235.
- Retana-Márquez, S., Bonilla-Jaime, H., Vázquez-Palacios, G., Domínguez-Salazar, E., Martínez-García, R., y Velázquez-Moctezuma, J. (2003). Body weight gain and diurnal differences of corticosterone changes in response to acute and chronic stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 207-227.
- Rice-Evans, C. (1995). Plant polyphenols: free radical scavengers or chain-breaking antioxidants? *Biochemical Society Symposium*, 61, 103-116.
- Rimando, A.M.; Cuendet, M.; Desmarchelier, C.; Mehta, R.G.; Pezzuto, J.M.; Duke, S.O. (2002). Cancer Chemopreventive and Antioxidant Activities of Pterostilbene, a Naturally Occurring Analogue of Resveratrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 3453-3457.
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., y Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanità*, 43, 394-405.
- Sauer, H., Wartenberg, M., y Hescheler, J. (2001). Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 11, 173-186.
- Scalbert, A., y Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Nutrition Journal*, 130, 2073-2085.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *Scientific American*, 6, 692-698.
- Shin, S., Jeon, J.H., Park, D., Jang, M.J., Choi, J.H., Choi, B.H., Joo, S.S., Nahn, S.S., Kim, J.C., y Kim, Y.B. (2008). Trans-Resveratrol relaxes the corpus cavernosum vivo and enhances testosterone levels and sperm quality in vivo. *Archives of Pharmacal Research*, 31, 83-87.
- Sikka, S.C. (1996). Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Frontiers in Bioscience*, 1, 78-86.
- Srivastava, S.K., y Ansari, N.H. (1980). The peroxidatic and catalytic activity of catalase in normal and acatalasemic mouse liver. *Biochim Biophys Acta*, 633, 317-322.
- Stahl, W., y Sies, H. (1997). Antioxidant defense vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes*, 46(Suppl.2), 14-18.
- Stewart, G.S., Maser, R.S., Stankovic, T., Bressan, D.A., Kaplan, M.I., Jaspers, N.G., Raams, A., Byrd, P.J., Petrini, J.H., y Taylor, A.M. (1999). The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell*, 99, 577-587.
- Stivala, L.A., Savio, M., Carafoli, F., Perucca, P., Bianchi, L., Maga, G., Forti, L., Pagnoni, U.M., Albin, A., Prosperi, E., y Vannini, V. (2001). Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol. *Journal of Chemical Biology*, 276, 22586-22594.



- Sun, A.Y., Simonyi, A., y Sun, G.Y. (2002). The “French Paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radical Biology & Medicine*, 32, 314-318.
- Sun, Z., Cunningham, F.X., y Gantt, E. (1998). Differential expression of two isopentenyl pyrophosphate isomerases and enhanced carotenoid accumulation in a unicellular chlorophyte. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 11482-11488.
- Torres-Farfán C., Richter H.G., y Germain A.M. (2004). Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland. *The Journal of Physiology*, 554, 41-56.
- Torres-Farfán, C., Richter, H., Rojas-García, P., Vergara, M., Forcelledo, M.L., Valladares, L., Torrealba, F., Valenzuela, G.J., y Seron-Ferre, M. (2003). mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 450-458.
- Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility a clinical perspective. *Human Reproduction Update*, 14, 243-258.
- Ulrich-Lai, Y.M., Arnhold, M.M., y Engeland, W.C. (2006). Adrenal splanchnic innervations contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats modulating adrenal sensitivity to ACTH. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 290, 1-8.
- Watson, D.G., y Oliveira, E.J. (1999). Solid-phase extraction and gas chromatography mass spectrometry determination of kaempferol and quercetin in human urine after consumption of Ginkgo biloba tablets. *Journal of Chromatography*, 723, 203-210.
- Wolfe, K.L., Kang, X., He, X., Dong, M., Zhang, Q., y Liu, R.H. (2008). Cellular antioxidant activity of common fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 8418-8426.
- Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T., y Newmark, H.L. (2001). Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual Review of Nutrition*, 21, 381-406.
- Yoshida, C., y Nakao, T. (2005). Response of plasma cortisol and progesterone after ACTH challenge in ovariectomized lactating dairy cows. *The Journal of Reproduction and Development*, 51, 99-107.
- Yu, C., Shin, Y.G., Chow, A., Li, Y., Kosmeder, J.W., Lee, Y.S., Hirschelman, W.H., Pezzuto, J.M., Mehta, R.G., y Van Breemen, R.B. (2002). Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol. *Pharmaceutical Research*, 19, 1907-1914.

- 
1. Profesora, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Caldas, Manizales. e-mail: [miryam.velez@ucaldas.edu.co](mailto:miryam.velez@ucaldas.edu.co)
  2. Profesor Asociado, Departamento de Salud Animal, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas, Manizales. e-mail: [lfuribe@ucaldas.edu.co](mailto:lfuribe@ucaldas.edu.co)
  3. Profesora Departamento de Morfofisiología, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil. e-mail: [mariaines@nin.ufms.br](mailto:mariaines@nin.ufms.br)  
Universidad de Caldas Calle 65 # 26-10, Manizales, Caldas, Colombia. e-mail: [miryam.velez@ucaldas.edu.co](mailto:miryam.velez@ucaldas.edu.co)