

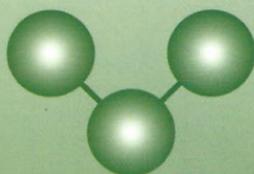
JIMMY GUTMAN MD

---

PRIMER EDICIÓN EN ESPAÑOL DEL  
BESTSELLER INTERNACIONAL DE LA SALUD

# GLUTATIÓN

## LA CLAVE PARA TU SALUD



Cómo aumentar el glutatión (GSH) – el antioxidante maestro del cuerpo, el combustible para el sistema inmune y un agente desintoxicante vital – con capítulos detallados sobre la lucha contra muchos de nuestros problemas de salud más comunes.

Prólogo por el **DR. GUSTAVO BOUNOUS**  
*'padre' del campo de la Inmunología de la proteína del suero de leche* autor: Avance en la defensa celular

  
kudo.ca

# GLUTATIÓN

LA CLAVE PARA TU SALUD

JIMMY GUTMAN, MD, FACEP

*Prólogo de*  
GUSTAVO BOUNOUS MD



KUDO.CA COMMUNICATIONS INC.  
MONTREAL, CANADA

Este libro trata de la fabricación y el uso de glutatión (GSH) por el cuerpo humano, y propone estrategias que, de acuerdo a la investigación científica, nos pueden beneficiar en tiempos de enfermedad y salud. El conocimiento sobre el GSH está aún en pañales, pero está evolucionando a pasos agigantados, como nuevas posibilidades terapéuticas y preventivas se hagan evidentes. A los lectores que tengan condiciones médicas existentes, a cualquier persona quien está tomando medicamentos, y a los sometidos a tratamiento médico de cualquier tipo, les exhortamos a buscar el consejo de un profesional médico calificado, antes de hacer uso de las recomendaciones de este libro.

Los autores y la casa editorial renuncian expresamente a la responsabilidad por el uso o aplicación de la información descrita en este libro.

Derechos Reservados © 2014  
Kudo.ca Communications Inc.  
Montreal Canadá

GLUTATIÓN – LA CLAVE PARA TU SALUD *por* Jimmy Gutman MD, FACEP  
Publicado en Canadá por Kudo.ca Communications Inc., Montreal  
Traducido del inglés por la Lic. Lessie Evona York Weatherman  
EDITOR: Stephen Schettini. Ilustración y diseño: Stephen Schettini  
Impreso en Canadá

Este libro no puede ser reproducido ni transmitido de cualquier forma o por cualquier medio: incluso electrónico; mecánico; de grabación, fotocopia, o sistema de almacenamiento de información sin el permiso por escrito del editor, excepto para el uso de breves citas en una reseña.

#### HISTORIAL DEL LIBRO

Cuarta edición en inglés, 2008: *Glutathione – Your Key to Health*  
ISBN 0-9731409-0-9

Publicado en Canadá por Kudo.ca Communications Inc., Montreal

Primera edición en español, 2014: *Glutatión – la clave para tu salud*  
ISBN 978-1-926560-07-6

Publicado en Canadá por Kudo.ca Communications Inc., Montreal

KUDO.CA COMMUNICATIONS  
Montreal, Canadá  
[www.kudo.ca](http://www.kudo.ca)

## LO QUE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD ESTÁN DICHIENDO ACERCA DE ESTE LIBRO

### **“EL MÁS COMPLETO, ACTUALIZADO Y AMENO”**

“Glutación: la clave para tu salud,” es el libro de referencia más completo, actualizado y ameno que hasta ahora he visto, sobre la cuestión fundamental de la suplementación antioxidante con el GSH. Se lo recomiendo.

RONALD KLATZ, MD, DO

*Presidente de la Academia Americana de Medicina Antienvejecimiento (A4M)*

### **“MUY RECOMENDABLE”**

Para el creciente número de personas interesadas en la medicina complementaria – una síntesis de los tratamientos alternativos y convencionales para la enfermedad – será obvio que este libro de Jimmy Gutman y Stephen Schettini es oportuno. El glutación desempeña un papel fundamental en la defensa contra tanto el envejecimiento como la enfermedad, y esta publicación bien ejecutada e investigada lo deja muy claro. Recomiendo altamente el glutación – el más poderoso protector de tu cuerpo – para cualquier persona que tenga la intención de vivir una vida más sana, de manera natural.

PHYLLIS BALCH CNC

*Autora, “Receta para la curación nutricional” y “Receta para el bienestar dietético”*

### **“DESMITIFICA EL TEMA”**

Existen muchos hechos y fantasías sobre el glutación: dónde trabaja, cuándo funciona, cómo elevar sus niveles. Ante la inminente integración generalizada del glutación en la práctica clínica, es refrescante encontrar una fuente que desmitifica el tema.

DR. ROGER D. ANDERSON

*Director, Investigaciones Clínicas Anderson*

### **“UNA OBRA DEFINITIVA”**

Aunque ampliamente documentado y escrito por un experto, es un libro ameno y de fácil lectura que deja muy en claro la importancia del glutación. Si aspiras a conservarte sano y juvenil, no dejes de leerlo y seguir sus consejos. Te cautivará, igual que a mí.

ERWIN MÖLLER, PHD

*Autor de 33 obras sobre salud y nutrición y exalumno del Dr. Linus Pauling, PhD*

### **"LEE ESTE LIBRO"**

¿Cómo puede ser que esta sustancia sea capaz de abordar tantos problemas de salud? Se debe a que el glutatión es "Tomador de Decisiones" del organismo referente al equilibrio oxidante/antioxidante. El Dr. Gutman ha reunido la flor y nata de las últimas investigaciones sobre el GSH, y ha puesto lo todo en un solo tomo. Lee este libro y entenderás la importancia vital del GSH para la salud de todas las células de tu cuerpo.

DR. BIKUL DAS

Investigador en biología molecular

*Autor: "La ciencia detrás del escualeno"*

### **"EXHAUSTIVO Y FASCINANTE"**

Una sinopsis completa y fascinante del glutatión. Fácil de leer. Cubre el tema por completo, y respalda todas las declaraciones con referencias médicas confiables. Deja de buscar bibliotecas e Internet...todo está aquí.

JAMES WEISS MD, FCCP

Medicina Pulmonar e Interna; Los Angeles, CA

### **"INVALUABLE"**

En primer lugar, el libro del Dr. Gutman recopila todos los informes científicos importantísimos acerca del glutatión en una sola fuente. En segundo lugar, los explica en un lenguaje muy accesible. Es una valiosa adición a cualquier biblioteca de la salud y para la comprensión de este tema crucial.

ALLAN SOMERSALL PHD, MD

Médico, Nutricionista, Químico

*Autor, "Avance en la defensa celular"*

### **"LA VANGUARDIA"**

Este libro proporciona acceso a la vanguardia de uno de los temas de investigación más populares del momento: el glutatión en la salud y la enfermedad. La lectura de él te abrirá un nuevo mundo de descubrimientos. Les recomiendo este libro a todo el mundo, desde los colegas de la investigación hasta aquellos que estén interesados en mejorar su salud.

DR. JEAN MARCOUX MD, FRCP(C)

*Presidente del Consejo Asesor de la Asociación Americana del Pulmón, Houston*

*Para mi esposa Susan y nuestros hijos  
Evan y Bianca. A través de las horas, los  
días y las semanas en que he estado inmerso  
en este proyecto tan importante, el amor y la  
paciencia de ellos nunca han flaqueado.*

## RECONOCIMIENTOS



ARRIBA A LA IZQUIERDA  
Jimmy Gutman MD

ARRIBA A LA DERECHA  
John Molson (Vice Presidente de  
Investigación y Desarrollo, Immunotec)

ABAJO A LA IZQUIERDA  
Dr. Wulf Droge

ABAJO A LA DERECHA  
Dr. Gustavo Bounous

He trabajado con cientos de trabajos teóricos, experimentos de laboratorio y estudios clínicos hechos por el **Dr. Gustavo Bounous**, y hablo con él a menudo y detenidamente. Con ingenio prodigioso, encanto y sabiduría, el Dr. Bounous ha transmitido a mí y a muchos otros profesionales de la salud los poderes extraordinarios del glutatión (GSH). Mi deuda con él es inconmensurable.

Gracias al **Dr. Wulf Droge**, quien ha continuado mi educación. Gracias a **John Molson**, el mejor estudiante de medicina que he tenido. Y por último, gracias a dos personas a quienes no conozco, pero que han hecho una profunda contribución a nuestro conocimiento del glutatión: **Alton Meister** y **Mary Anderson**.

## AGRADECIMIENTO

*a las personas que están detrás de esta edición en español*

Hace tiempo, en la década de los noventa, empecé a decirle a la gente que dentro de algunos años, la palabra "glutación" llegaría a formar parte del idioma inglés cotidiano. Lo que no había previsto, fue que esta palabra también haría grandes incursiones en el idioma español. Los individuos mencionados a continuación han jugado un papel importante al informar a la población hispanohablante hacia esta importante sustancia.



**Guillermo Romero y Alma Millán** me invitaron a hablar en la Ciudad de México allá en 1997. Dada su gran experiencia en salud y suplementos nutricionales, inmediatamente reconocieron el enorme potencial que el aumento de glutación tendría para la población en general. Con encanto, clase, e inteligencia, ellos fueron los

primeros en popularizar esta estrategia en México.

Más recientemente, el **Dr. Ricardo García Pelayo** se dedicó juntamente con su equipo a la tarea de difundir el conocimiento de glutación entre todas las personas hispanohablantes del mundo. Me es difícil recordar un orador o líder más influyente que este hombre. El Dr. García y sus compañeros han tenido un efecto muy positivo en miles de vidas en unos pocos años.



**Hilda Olavarrieta Loureiro** cuenta con una gran experiencia en presentaciones sobre el glutación. Es así como ha desarrollado una visión que la ubica dentro de los líderes más destacados en su ámbito de especialización. Su trabajo beneficia a miles de personas y es una inspiración para todos nosotros.

---

*Traducido del inglés por la Lic. Lessie Evona York Weatherman.  
Revisión por Rafael Perea y Candy Millán. Un agradecimiento especial por la experta y generosa colaboración de la Mtra. Nora Leticia Granados Alpizar.*

*JIMMY CUTMAN MD*

# CONTENIDO

|   |      |
|---|------|
| Lo que los profesionales de la salud están diciendo acerca de este libro. . . . | iii  |
| Reconocimientos . . . . .   | vii  |
| Prólogo por Gustavo Bounous MD . . . . .  | xv   |
| Prefacio por Jimmy Gutman MD . . . . .  | xvii |
| Nota del editor . . . . .   | xvii |
| Introducción. . . . .   | xix  |

## PARTE UNO EL GLUTATIÓN EN EL CUERPO

|   |    |
|---|----|
| <b>I—GLUTATIÓN (GSH)</b> . . . . .  | 3  |
| Importancia del glutatión . . . . .   | 3  |
| Investigación sobre el glutatión . . . . .  | 3  |
| GSH: la molécula . . . . .  | 6  |
| Oxidación y antioxidación . . . . .   | 7  |
| Glutatión: el antioxidante maestro . . . . .  | 8  |
| GSH: el potenciador del sistema inmunológico . . . . .  | 10 |
| GSH: el desintoxicante. . . . .   | 10 |
| Conclusión . . . . .  | 11 |
| <b>2—GSH Y DESINTOXICACIÓN</b> . . . . .  | 13 |
| Toxinas, glutatión y salud . . . . .  | 13 |
| Prevención . . . . .  | 15 |
| Fumar, y el tabaco . . . . .  | 16 |
| Radiación . . . . .   | 17 |
| Toxicidad de metales pesados . . . . .  | 18 |
| Toxicidad del mercurio . . . . .  | 19 |
| Las amalgamas dentales . . . . .  | 20 |
| Saturnismo . . . . .  | 22 |
| Contaminación Ambiental. . . . .  | 23 |
| Síndrome de fatiga crónica, síndrome de la Guerra del Golfo,<br>y sensibilidad química múltiple . . . . . | 24 |
| Conclusión . . . . .  | 27 |
| <b>3—GSH Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO</b> . . . . .  | 32 |
| El sistema inmunológico. . . . .  | 32 |
| La respuesta inmunológica. . . . .  | 33 |
| El sistema inmunológico y el GSH. . . . .   | 34 |
| Conclusión . . . . .  | 36 |
| <b>4—ELEVAR LOS NIVELES DEL GSH</b> . . . . .   | 38 |
| Precusores del GSH & fabricación celular . . . . .  | 39 |

|  |    |
|--|----|
| Fármacos.....                                | 39 |
| NAC (N-acetilcisteína).....                  | 39 |
| SAM (S-adenosil-metionina).....              | 41 |
| OTC y OTZ .....                              | 42 |
| Monoésteres y diésteres del GSH .....        | 42 |
| Productos Naturales .....                    | 42 |
| Glutación oral .....                         | 42 |
| Cisteína (L-cisteína).....                   | 42 |
| Metionina (L-metionina).....                 | 43 |
| Melatonina.....                              | 43 |
| Glutamina .....                              | 44 |
| Ácido lipoico .....                          | 46 |
| Silimarina (cardo mariano).....              | 47 |
| Proteínas del suero .....                    | 48 |
| Proteínas de suero de leche bioactivas ..... | 49 |
| Cofactores de la Producción del GSH .....    | 50 |
| Selenio .....                                | 50 |
| Vitaminas B1, B2.....                        | 51 |
| Vitaminas B6, B12, y el ácido fólico .....   | 51 |
| Vitamina C .....                             | 52 |
| Vitamina E.....                              | 54 |
| Otros micronutrientes .....                  | 54 |
| Conclusión .....                             | 55 |

## PARTE DOS GLUTATIÓN EN LA SALUD Y LA SANACIÓN

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5—CÁNCER.....</b>                                    | <b>62</b> |
| Carcinogénesis .....                                    | 62        |
| GSH y cáncer.....                                       | 63        |
| Prevención del cáncer .....                             | 64        |
| Posibilidades terapéuticas.....                         | 67        |
| Prevención/tratamiento de los efectos secundarios ..... | 69        |
| Malnutrición/caquexia .....                             | 70        |
| Conclusión .....  | 72        |
| <b>6—ENVEJECIMIENTO .....</b>                           | <b>76</b> |
| GSH y envejecimiento .....                              | 77        |
| Envejecimiento y desintoxicación .....                  | 79        |
| Envejecimiento y ejercicio.....                         | 79        |
| Inmunidad, envejecimiento y GSH.....                    | 80        |
| Artritis reumatoide .....                               | 81        |
| Conclusión .....  | 81        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>7—ENFERMEDAD DE PARKINSON</b> .....                     | <b>84</b>  |
| Síntomas y causas .....                                    | 84         |
| Tratamiento .....  | 85         |
| Enfermedad de Parkinson y el glutatión .....               | 85         |
| Conclusión .....   | 87         |
| <b>8—ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b> .....                     | <b>89</b>  |
| Causas .....   | 90         |
| GSH y la enfermedad de Alzheimer .....                     | 90         |
| Conclusión .....   | 91         |
| <b>9—ENFERMEDAD CARDÍACA, DERRAME CEREBRAL, COLESTEROL</b> | <b>93</b>  |
| Arteriosclerosis .....                                     | 93         |
| Dieta baja en fibra .....                                  | 93         |
| Enfermedades del corazón .....                             | 94         |
| Derrame cerebral .....                                     | 94         |
| Colesterol y la formación de la placa .....                | 95         |
| GSH y la arteriosclerosis .....                            | 98         |
| GSH y el colesterol .....                                  | 99         |
| GSH y la lesión por reperfusión .....                      | 99         |
| GSH y la circulación .....                                 | 100        |
| Conclusión .....   | 100        |
| <b>10—DIABETES</b> .....                                   | <b>103</b> |
| La diabetes y el sistema inmune .....                      | 104        |
| El papel del glutatión en la diabetes .....                | 105        |
| Conclusión .....   | 106        |
| <b>11—EL HÍGADO Y LA HEPATITIS</b> .....                   | <b>108</b> |
| La hepatitis tóxica .....                                  | 108        |
| La hepatitis infecciosa .....                              | 108        |
| Prevención .....   | 110        |
| El GSH en el hígado .....                                  | 110        |
| El GSH en el tratamiento de la hepatitis viral .....       | 111        |
| Conclusión .....   | 111        |
| <b>12—SIDA</b> .....                                       | <b>113</b> |
| Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) .....           | 113        |
| Papel de GSH en el SIDA .....                              | 114        |
| Conclusión .....   | 117        |
| <b>13—LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b> .....                     | <b>119</b> |
| La oxidación y la esclerosis múltiple .....                | 120        |
| El glutatión y la esclerosis múltiple .....                | 120        |
| El selenio y la esclerosis múltiple .....                  | 122        |
| Conclusión .....   | 122        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>14—ENFERMEDADES PULMONARES</b> .....                        | <b>124</b> |
| Los antioxidantes y los pulmones .....                         | 125        |
| Asma .....   | 126        |
| Bronquitis, enfisema y EPOC .....                              | 128        |
| El tabaquismo y el GSH. ....                                   | 130        |
| El síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) ..... | 131        |
| La fibrosis pulmonar .....                                     | 132        |
| La fibrosis quística. ....                                     | 133        |
| Conclusión .....   | 134        |
| <br>   |            |
| <b>15—ENFERMEDADES DIGESTIVAS</b> .....                        | <b>138</b> |
| Gastritis .....  | 138        |
| Úlceras estomacales .....                                      | 139        |
| Cáncer de estómago. ....                                       | 140        |
| GSH y el estómago .....  | 141        |
| La gastritis aguda .....                                       | 141        |
| Pancreatitis .....   | 143        |
| Enfermedades inflamatorias del intestino .....                 | 145        |
| Colitis ulcerosa .....   | 145        |
| La enfermedad de Crohn .....                                   | 146        |
| GSH en la enfermedad inflamatoria del intestino .....          | 147        |
| Conclusiones .....   | 148        |
| GSH y las enfermedades del estómago .....                      | 148        |
| Pancreatitis .....   | 148        |
| La enfermedad inflamatoria intestinal .....                    | 148        |
| <br>   |            |
| <b>16—LA INSUFICIENCIA RENAL Y LA DIÁLISIS.</b> .....          | <b>152</b> |
| Hemodiálisis .....   | 153        |
| Diálisis peritoneal .....                                      | 153        |
| Insuficiencia renal y GSH .....                                | 153        |
| GSH y la diálisis .....  | 154        |
| La ingesta de proteínas y la insuficiencia renal .....         | 156        |
| Conclusión .....   | 157        |
| <br>   |            |
| <b>17—OJOS, OÍDOS, NARIZ, GARGANTA Y DIENTES</b> .....         | <b>159</b> |
| Oftalmología .....   | 159        |
| Las cataratas .....  | 159        |
| La degeneración macular .....                                  | 161        |
| Glaucoma .....   | 161        |
| Oído, nariz y garganta. ....                                   | 162        |
| Glutatión en el tracto respiratorio superior. ....             | 162        |
| Sinusitis .....  | 162        |
| Infección del oído .....                                       | 163        |
| La sordera y la pérdida de audición .....                      | 164        |

|   |            |
|---|------------|
| Exposición al ruido . . . . .   | 164        |
| La pérdida de audición inducida por drogas o toxinas . . . . .            | 165        |
| La odontología . . . . .  | 166        |
| Conclusión . . . . .  | 167        |
| <b>18—EMBARAZO, LACTANCIA Y NACIMIENTO . . . . .</b>                      | <b>170</b> |
| Preeclampsia, eclampsia e hipertensión del embarazo . . . . .             | 170        |
| Preeclampsia y el GSH . . . . .   | 171        |
| La diabetes gestacional y la diabetes en el embarazo . . . . .            | 172        |
| El GSH y la diabetes en el embarazo . . . . .                             | 172        |
| Toxinas y teratógenos en el embarazo . . . . .                            | 172        |
| El GSH y la toxicología en el embarazo . . . . .                          | 173        |
| Alcohol y tabaco . . . . .  | 174        |
| Otras toxinas . . . . .   | 174        |
| El GSH, el parto y el período perinatal . . . . .                         | 174        |
| Oxígeno, fuente de la vida; y el estrés oxidativo . . . . .               | 175        |
| El GSH y la lactancia . . . . .   | 175        |
| Conclusión . . . . .  | 176        |
| <b>19—TRAUMA &amp; QUEMADURAS . . . . .</b>                               | <b>179</b> |
| Trauma físico . . . . .   | 179        |
| Quemaduras . . . . .  | 182        |
| Conclusión . . . . .  | 183        |
| <b>20—SICONEUROBIOLOGÍA . . . . .</b>                                     | <b>185</b> |
| Esquizofrenia . . . . .   | 185        |
| El síndrome de Down . . . . .   | 187        |
| GSH y el sueño . . . . .  | 188        |
| Enfermedad de Huntington . . . . .  | 189        |
| Conclusión . . . . .  | 190        |
| <b>21—CRISIS CEREBRALES . . . . .</b>                                     | <b>193</b> |
| Tratamiento . . . . .   | 193        |
| Daños causados en las crisis por radicales libres . . . . .               | 194        |
| Los niveles de glutatión en las crisis cerebrales . . . . .               | 194        |
| El glutatión protege de convulsiones . . . . .                            | 195        |
| Conclusión . . . . .  | 195        |
| <b>22—TRASTORNOS DE LA PIEL . . . . .</b>                                 | <b>198</b> |
| El GSH y las enfermedades de la piel . . . . .                            | 198        |
| Psoriasis . . . . .   | 199        |
| Dermatitis . . . . .  | 200        |
| Daños a la piel causados por el sol y la radiación ultravioleta . . . . . | 201        |
| Conclusión . . . . .  | 203        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>23—EL GLUTATIÓN EN EL VARÓN HUMANO.....</b>   | <b>205</b> |
| Los problemas de próstata .....                  | 205        |
| Hipertrofia prostática (próstata agrandada)..... | 205        |
| El cáncer de próstata.....                       | 206        |
| La infertilidad masculina .....                  | 208        |
| La calvicie y la pérdida del cabello.....        | 209        |
| Conclusión .....                                 | 210        |
| <b>24—AUTISMO.....</b>                           | <b>213</b> |
| Causas del autismo .....                         | 213        |
| El enlace de mercurio/timerosal .....            | 214        |
| El glutatión y el autismo.....                   | 215        |
| Conclusión .....                                 | 216        |

PARTE TRES  
EL GLUTATIÓN Y EL  
MANTENIMIENTO DE LA SALUD

|   |            |
|---|------------|
| <b>25—EJERCICIO Y RENDIMIENTO ATLÉTICO .....</b>        | <b>220</b> |
| El ejercicio y la salud .....                           | 220        |
| El envejecimiento y el ejercicio.....                   | 221        |
| El ejercicio y el sistema inmunológico.....             | 221        |
| El síndrome de sobreentrenamiento .....                 | 222        |
| El estrés oxidativo .....                               | 222        |
| El GSH y el rendimiento deportivo.....                  | 223        |
| El glutatión y la desintoxicación en los deportes ..... | 225        |
| Conclusión .....  | 226        |
| <b>26—ESTRÉS, GLUTATIÓN Y LA BUENA SALUD.....</b>       | <b>230</b> |
| Envejecer bien .....                                    | 232        |
| Mi trabajo me está matando.....                         | 234        |
| Muy estresado .....                                     | 234        |
| La plaga del Siglo 21.....                              | 235        |
| Medicina complementaria o alternativa .....             | 238        |
| Conclusión .....  | 239        |
| <b>GLOSARIO .....</b>                                   | <b>242</b> |

# PRÓLOGO

por GUSTAVO BOUNOUS MD

A finales de la década de 1970, la Facultad de Medicina de la Universidad McGill, en colaboración con otras escuelas de medicina canadienses, emprendió el vasto proyecto de investigación sobre la nutrición, involucrando varias especies de animales. Mi equipo, que en ese entonces tenía su sede en el Hospital General de Montreal, y que se componía de médicos e inmunólogos, estaba emocionado por haber conseguido datos concretos que vinculan la ingestión de proteínas con una salud óptima. Después de explorar los beneficios potenciales de una gran variedad de diferentes fuentes de proteínas, y de generar numerosas publicaciones, recibimos de una empresa suiza un paquete con concentrado de proteína de suero de leche (CPS) preguntando si este polvo podría ser utilizado comercialmente como alimento. Las proteínas del suero en este momento eran tratadas en gran parte como un subproducto excedente de la industria láctea, y gran parte de ellas se descartaban como un producto no alimenticio.

Para nuestra sorpresa descubrimos que esta proteína específica no solamente era nutricionalmente adecuada; sino que después de emplear medición de diversos parámetros, encontramos que era capaz de aumentar la respuesta inmune en varios animales. Tardó varios años más de investigación para descubrir que este lote de proteína era rico en los elementos básicos que el cuerpo necesita para producir el glutatión. El enfoque de mi equipo entonces se trasladó hacia el efecto de elevar el nivel de glutatión en el sistema inmune.

Nuestros éxitos en el laboratorio acabaron abruptamente un día, y yo me encontré completamente estupefacto, sin poder explicar por qué. Después de unos meses, me encontré con una noticia fortuita que me dio la respuesta. Al fabricante de la proteína particular que estábamos estudiando, le habían obligado a cambiar sus métodos de producción, exigiendo que usara métodos más agresivos de pasteurización; en el nuevo método, el producto se tuvo que calentar. Resultó que las proteínas específicas que necesitan las células para producir glutatión, son muy sensibles al calor, y se habían descompuesto, no siendo ahora precursores eficaces de glutatión.

Mi relación ventajosa con grandes científicos fue seguido por otro golpe de suerte en forma de algunas personas con excelente sentido comercial. Me ayudaron en el complejo y costoso proceso de patentar un método empleando la proteína de suero no desnaturalizada como un medio de aumentar el glutatión. Juntos, conseguimos una lechería en América del Norte capaz de producir esta delicada proteína de una manera que preservara su capacidad biológica para ejercer un efecto sobre la síntesis del glutatión.

Era obvio para todos nosotros que se trataba de un avance importante; pero en ese entonces, el conocimiento sobre el glutatión no estaba tan desarrollado

como lo está ahora. La ciencia médica no percibía las amplias implicaciones para la salud, del glutatión elevado. Ha sido para mi, tan abrumador como enormemente gratificante, escudriñar la explosión literal de material sobre la investigación del glutatión realizada en los últimos doce años.

El Dr. Jimmy Gutman ha sido la eminencia quien ha traído el conocimiento complejo de este tema al público en general. Él ha pasado años investigando el glutatión y la abundancia de sus potenciales aplicaciones clínicas, y ha escrito varios libros que explican estos importantes resultados en términos sencillos. Su formación como médico y como educador le ha capacitado perfectamente para traer estos descubrimientos a la luz. Las páginas siguientes contienen explicaciones claras que la mayoría de los laicos pueden entender, explicaciones respaldadas por abundantes resultados de investigaciones publicadas, suficientes para satisfacer al científico más obsesivo/compulsivo. Yo mismo he descubierto muchas facetas fascinantes de la actividad del glutatión mediante la revisión de sus manuscritos.

Le agradezco al Dr. Gutman por abrir el mundo de la investigación del glutatión a la vista del público. Le agradezco, su camaradería; sus preguntas que invitan a la reflexión; y su amistad a través de los años.

GUSTAVO BOUNOUS, M.D.

# Prefacio

Mi especialidad médica ha sido la medicina de emergencia. He pasado muchos largos turnos de trabajo en la sala de emergencias, pero también he participado en la investigación, la docencia y la gestión. Soy lo que se llama un "médico clínico académico." Hoy practico la medicina familiar, pero mi enfoque sigue siendo principalmente la enseñanza, una experiencia que me ha formado bien para escribir este libro.

Como médico de urgencias, no es tarea fácil tomar decisiones rápidas con confianza imperturbable. Es otra tarea aún, impartir esta habilidad a un estudiante. Al fin y al cabo, no existe mayor sensación de logro, que ver a un novato inicialmente asqueado al ver la sangre, ya convertido en un líder de equipo implementando los principales códigos de trauma. Logros como éste continuamente refuerzan mi amor a la enseñanza. Este libro nace del mismo tipo de amor. He tratado de presentar el material de una manera competente, pero concisa, para que el lector no se abrume con tecnicismos y jerga médica. Obviamente, nuestra intención es alcanzar al público más amplio posible. Sin embargo – siendo la ciencia médica lo que es – una buena cantidad de terminología científica ha entrado inadvertidamente en el texto. Para tu comodidad, encontrarás un extenso glosario al final del libro.

Mi enfoque aquí está basado en el método de enseñanza que desarrollaba con los residentes y los estudiantes de medicina; proporciono el material, pero aprenderlo es tu responsabilidad. Un libro de este tamaño, que abarca tantas áreas de la enfermedad – cada una erizada de sus propias especialidades médicas – sólo puede rozar la superficie. Para entender a fondo las ventajas notables del GSH, puedes optar por ir más allá de este texto introductorio. Además de los contenidos de cada capítulo, creo que la parte fundamental del libro es la extensa lista de referencias al final de cada capítulo. Espero que te profundices en este material.

Habiendo dicho eso, sinceramente espero que este tomo modesto te proporcione algo de percepción, y que te anime a explorar el impresionante mundo del GSH y el sistema de respuesta inmune del cuerpo humano.

Nuestra misión consiste en proporcionar información actualizada a través de la constante revisión y ampliación de este libro. Para hacerlo con eficacia, dependemos en parte de tus comentarios y retroalimentación. Ruego nos hagas saber lo que piensas; y más importante aún, lo que te gustaría ver en futuras ediciones.

JIMMY GUTMAN MD, FACEP

## NOTA DEL EDITOR

Fue en la primavera de 1997 que el Dr. Jimmy Gutman primero mencionó el glutatión para mí. Esta pequeña proteína se había encontrado primero en el cuerpo hace décadas, pero no estaba particularmente bien estudiada. Desde

entonces ha recibido mucha más atención, especialmente porque las nuevas, naturales, formas de elevar los niveles de GSH están disponibles. Su entusiasmo era contagioso, y sentándome a escuchar, comencé a vislumbrar por primera vez las idas y venidas del sistema inmunológico y la historia única del GSH en la enfermedad y en la salud. Resultó ser un cuento de moléculas sin vida encajándose en el rompecabezas bioquímico como si ellos supieran exactamente a dónde ir y qué hacer. Me quedé deslumbrado por el proceso de la vida, y profundamente impresionado por la implacable determinación del cuerpo para mantenerse saludable. Me di cuenta más claramente que nunca, que una respuesta inmune optimizada es la medicina preventiva por excelencia.

El Dr. Gutman ha estudiado desde entonces, y ha difundido la palabra GSH a lo largo y ancho, con resultados gratificantes. Su examen de cientos de estudios tal vez lo hace el médico más ampliamente informado del mundo sobre el papel del GSH. Este libro, que comenzó como un delgado volumen de apenas un centenar de páginas, se ha convertido en una biblia virtual para los miles de personas a quienes el glutatión es ahora una palabra familiar.

Y allí es donde entro en escena. El Dr. Gutman sabía de mi experiencia en la producción de libros de medicina y me pidió que trabajara con él en este proyecto. El resultado es una de las relaciones más fructíferas y agradables de mi carrera. El Dr. Gutman es el responsable del contenido de este libro; yo, de su entrega.

Mi meta ha sido aplicar un ojo rector a la presentación de la información y llegar a ser un abogado para el lector, con el objetivo último de hacer el tema accesible a la mayor audiencia posible. Se dieron muchos cambios y correcciones durante el crecimiento de este libro, pero muy pocos desacuerdos. Gracias a su escrutinio cuidadoso, el rigor científico del Dr. Gutman ha sobrevivido al proceso casi interminable de edición. Por mi parte, estoy satisfecho de que cualquier persona que quisiera hacerlo pueda, con un poco de esfuerzo, leer y seguir cualquier parte de este libro.

Algunos lectores puedan sentirse incómodos con el amplio uso de la terminología científica. Por desgracia, sin el lenguaje de la medicina es imposible manifestar lo desconocido y exponer plenamente el papel impresionante del GSH en el sistema inmune. Para ayudarte a comprender y familiarizarte con estas palabras, hemos añadido un glosario cerca del final del libro.

Ha sido un placer y una revelación trabajar con el Dr. Gutman. No soy médico, pero a veces soy paciente; he aprendido con los años, que la formación científica por sí sola no necesariamente hace un buen médico. De hecho, parece que sólo unos pocos médicos poseen el espíritu esencial de la curación. Pero el Dr. Gutman es uno de ellos. Compagina la integridad personal y la compasión con un sentido riguroso de investigación científica. Espero que a través del estudio de este libro llegues a valorar sus conocimientos tanto como yo lo hago.

STEPHEN SCHETTINI

*Stephen Schettini es el bloguero en jefe y anfitrión de [www.thenakedmonk.com](http://www.thenakedmonk.com).*

## INTRODUCCIÓN

Recoge cualquier publicación médica o revista de salud, y es muy probable que encuentres aún otro artículo que describa los beneficios del GSH (glutación). Una búsqueda electrónica sobre la literatura médica tradicional producida durante los últimos cinco años, genera una lista de más de veinte mil artículos sobre el tema. La ciencia médica ha conocido esta pequeña proteína durante más de tres cuartos de siglo; entonces, ¿por qué toda esta atención de repente? Se trata de nuevos descubrimientos acerca del GSH y el papel que desempeña en la respuesta inmune del cuerpo humano.

Al mismo tiempo, un número sin precedentes de los norteamericanos está tomando un papel activo en el mantenimiento de su propia salud. Cada vez más aceptamos mayor responsabilidad de nuestro propio bienestar, y estamos aprendiendo más y más sobre el mantenimiento preventivo. Esto alimenta una industria creciente basada en los suplementos nutricionales, la salud, y la dieta. Aunque nuestro interés es oportuno, no es una coincidencia. La edad promedio de la población de los países industrializados está en aumento; y si eso fuera poco, los sistemas de salud, ya sobrecargados, deben enfrentar la presión adicional de una población geriátrica desproporcionadamente grande. También tenemos los problemas ambientales con los que lidiar: el agotamiento de la capa de ozono; la contaminación en general; la difusión de las toxinas ambientales y venenosas. Estas cosas son a penas imperfectamente entendidas, aun por los expertos. Los medios de comunicación emiten noticias aterradoras de infecciones que son cada vez más resistentes a los antibióticos de hoy. Enfermedades que eran desconocidas hace más de veinte años, son ahora palabras comunes: SIDA, síndrome de fatiga crónica, enfermedad del Nilo Occidental, fibromialgia, SARS y otras. La tensión ineludible de la vida favorece el desarrollo del cáncer, enfermedades del corazón, y problemas gastrointestinales. Los antibióticos son cada vez menos eficaces, como los organismos microscópicos empiezan a demostrarse más listos que nosotros. La vieja actitud hacia la salud, que manda a arreglar a la gente exclusivamente cuando su cuerpo ya no funciona, está cediendo paso a una comprensión muy diferente: es preferible evitar un problema de salud, en lugar de tratar de solucionarlo una vez que llegue, si es que se puede tratar.

Hoy observamos cambios en dos direcciones. Por un lado, hay avances continuos en la tecnología y en la pericia médica. Por el otro, el interés en la

medicina alternativa o “complementaria” es cada vez mayor. Lo más interesante de todo, es que los médicos están cruzando la línea divisoria. Después de décadas de exclusión, al fin los regímenes y las terapias complementarias están siendo colocadas en el centro de la atención científica. Ésta constituye una gran noticia para pacientes y profesionales de la salud en todas partes.

El resultado es un cambio hacia terapias más completas. Por primera vez en décadas, los médicos están haciendo hincapié en la dieta, el estilo de vida, el ejercicio físico y el bienestar espiritual como componentes integrales del mantenimiento de la salud y la terapia. Además de los hábitos alimenticios equilibrados y los alimentos frescos, los regímenes dietéticos incluyen suplementos vitamínicos y otros productos naturales. Estos productos aumentan nuestro bienestar de diversas maneras, muchas de las cuales todavía están siendo descubiertas. Sus contribuciones a la prevención de las enfermedades del envejecimiento son alentadoras.

Este libro trata del GSH, una sustancia que el cuerpo fabrica naturalmente con el propósito de batallar contra la enfermedad y el envejecimiento. El texto te dirá cómo elevar los niveles del GSH de tu cuerpo, lo que te ayudará a defenderte contra la contaminación y las enfermedades del siglo XXI.

Los médicos y los pacientes por igual deben desarrollar un enfoque abierto, pero cauteloso, hacia todas las posibles herramientas terapéuticas y de diagnóstico, tanto convencionales como alternativas. Éste es el enfoque que hemos adoptado en este libro. Hemos examinado ambas formas de elevar los niveles del GSH. Toda la información tiene su base en la investigación científica dura. Para simplificar la presentación, se ha evitado la intrusión de superíndices y notas de pie; sin embargo, todas las fuentes de cada capítulo están enumeradas. La cantidad, variedad y confiabilidad de los datos de la investigación sobre el GSH son impactantes, y deja la importancia del glutatión fuera de toda duda. Aunque te animamos a estudiar estos documentos, no queremos que te quedes atascado en hechos tediosos; por esto, también incluimos anécdotas para mostrarte que el GSH es mucho más que una idea abstracta. En realidad es algo que influencia nuestra salud y nuestro bienestar diariamente.

Esperamos que este libro te capacite a ayudarte a ti mismo, y también a tus seres queridos. ¡Que disfrutes leyéndolo, y que tengas buena salud!

# I GLUTATIÓN (GSH)

Puedes haber oído hablar del 'glutati3n', o tal vez no. Sin embargo, los investigadores y los cient3ficos continúan descubriendo la importancia de esta sustancia en la salud y la enfermedad, y en los próximos años su nombre llegará ser tan conocido como el de 'colesterol' o 'vitamina.' Tu vida depende del glutati3n. Sin él, tu h3gado se marchitaría y se moriría a causa de la gran acumulaci3n de toxinas; tus células se desintegrarían por el estrés oxidativo ilimitado; y si eso fuera poco, tu cuerpo tendría muy poca resistencia a las bacterias, los virus o los cánceres. En el cuerpo, muchos sistemas de protecci3n, incluso el uso de vitaminas C y E, dependen en gran medida de esta molécula maravillosa.

## IMPORTANCIA DEL GLUTATI3N

No hay manera de exagerar la importancia del glutati3n para tu salud. Tu sistema inmunol3gico está constantemente a la caza de pat3genos (agentes de daño celular, toxicidad y enfermedad). Para neutralizarlos, el cuerpo necesita un suministro adecuado de glutati3n. Si no tiene suficiente, algunos de los invasores pueden penetrar, infectando el cuerpo y/o contribuyendo al envejecimiento, al daño acumulativo a largo plazo, y a un posible cáncer. No podemos evitar la enfermedad y el envejecimiento por completo, aunque algunos cient3ficos están persiguiendo el antiguo sueño de la inmortalidad; no obstante, manteniendo elevado nuestro nivel de glutati3n intracelular, a la vez mantenemos nuestro sistema inmunol3gico alerta y bien armado. El GSH es fundamental para la respuesta inmune.

## INVESTIGACI3N SOBRE EL GLUTATI3N

En los últimos veinte años la cantidad de investigaci3n sobre el GSH ha crecido enormemente. Hay una importante variedad de trabajos te3ricos; experimentos de laboratorio sobre la mesa; estudios epidemiol3gicos; proyectos con animales y – lo que es más importante – ensayos clínicos con seres humanos, han vinculado al glutati3n a una extraordinaria variedad de enfermedades. La lista es larga, y sería difícil de crearla si no fuera por la fuerza y la credibilidad de la investigaci3n. Sin embargo, ahora está claro que el papel del glutati3n en la respuesta inmune, la desintoxicaci3n y la antioxidaci3n es fundamental. Sin él, muchos procesos corporales fallarían.

Toda la informaci3n en este libro se deriva de los informes cient3ficos que aparecen al final de cada capítulo. Cientos de artículos han descrito cómo los niveles elevados de glutati3n ayudan a combatir las enfermedades del envejecimiento, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la formaci3n de cataratas, la degeneraci3n macular, y los cánceres del envejecimiento (por ejemplo, cáncer de próstata). Encontrarás referencias a todos estos temas en el índice.

Asimismo, se sabe que el GSH juega un papel crucial en el sistema cardiovascular, ayudando a prevenir enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares,

aterosclerosis, y lesiones por reperfusión. En una situación ideal donde el paciente hace ejercicio, come bien, evita el tabaco y mantiene un buen estilo de vida en general, la elevación de los niveles de glutatión puede en realidad ayudar a revertir la aterosclerosis (ver el capítulo 9). En el aparato digestivo, el glutatión ayuda al cuerpo a combatir la enfermedad inflamatoria del intestino, la hepatitis, la malnutrición, la pancreatitis y la úlcera péptica. Sus propiedades antioxidantes y su papel en el mantenimiento de la respuesta inmune han dado lugar a interesantes estrategias contra estos problemas demasiado comunes (ver el capítulo 15).

La sobredosis de ciertas drogas ha sido tratada durante algún tiempo con una variedad de sustancias para elevar el GSH, sustancias que se han convertido en pilares principales de la medicina de cuidados críticos. Sin embargo, sólo recientemente se ha reconocido que el GSH es un poderoso desintoxicante de muchas otras sustancias muy desagradables, incluso las emitidas por el humo del cigarrillo y el escape de los automóviles; tales contaminantes como metales pesados y pesticidas, y muchos carcinógenos bien conocidos. Lo creas o no, la evidencia muestra que el GSH aún ayuda a prevenir la pérdida de audición debida a la contaminación acústica (ver el Capítulo 17).

En las enfermedades infecciosas y en la inmunología, las propiedades antivirales del glutatión ayudan al cuerpo a combatir el SIDA, la hepatitis, el herpes y el resfriado común. Su papel al combatir la infección bacteriana también ha sido claramente descrito. Aunque los niveles de GSH elevados no efectúan una 'cura,' elevan y sostienen nuestra respuesta inmune natural, proporcionando el refuerzo para hacer frente a las amenazas a mano, y minimizan los daños. El GSH también tiene aplicaciones potenciales en contra de algunos trastornos autoinmunes, el síndrome de fatiga crónica, y estados de inmunosupresión.

El sistema inmunológico está continuamente en guardia contra la amenaza del cáncer. El glutatión ayuda a prevenir la carcinogénesis (la transformación de células normales en células cancerosas) mediante la eliminación de carcinógenos y mutágenos del cuerpo y la reducción del daño oxidativo al ADN y otras estructuras sensibles dentro de la célula. En los casos de cáncer diagnosticados, se ha demostrado que el glutatión suprime el crecimiento del tumor, previene la caquexia asociada con cáncer avanzado, y reduce los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia (ver el Capítulo 5).

En la medicina pulmonar o respiratoria, los niveles de glutatión elevados se han utilizado durante muchos años en Europa, y ahora más y más en América del Norte. El glutatión puede disolver la mucosidad (especialmente en la fibrosis quística), reducir el riesgo de ataques de asma, ayudar en la bronquitis aguda y crónica, y combatir el enfisema y la fibrosis pulmonar. Todos estos mecanismos se describen en el Capítulo 14.

También hemos incluido capítulos sobre muchas funciones metabólicas del glutatión, inclusive su papel en las complicaciones de la diabetes; la reducción de colesterol y la oxidación de colesterol malo (LDL); y su apoyo a los niveles de glóbulos rojos en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

Por último, presentamos la investigación que enfatiza la importancia del glutatión en el individuo sano. Para las personas físicamente activas, el GSH mejora el rendimiento deportivo; disminuye el tiempo de recuperación del estrés físico; y ayuda en la función inmune. Para la persona promedio, su papel en el mantenimiento de la salud simplemente no puede ser sobrestimada. La modulación del glutatión es una parte esencial de mantenerse joven, activo y saludable (ver los Capítulos 23 y 24)

En su libro sobre los antioxidantes, *Lo que usted debe saber sobre el milagro del súper antioxidante*, el Dr. Earl Mindell dice: 'Literalmente no podemos sobrevivir sin este antioxidante milagroso.' El Dr. John T. Pinto del Centro de Cáncer Sloan Kettering de Nueva York proclama, 'Es el antioxidante maestro.' Jean Carper, en su libro *¡Detén el envejecimiento ahora!*, asegura, 'Debes elevar tus niveles de glutatión, si es que quieres mantener tu juventud y vivir más tiempo. Los altos niveles de GSH predicen una buena salud y una larga vida. Los niveles bajos predicen la enfermedad temprana y la muerte.'

Más cercano a la ciencia elemental del glutatión, el Dr. Gustavo Bounous, investigador y autoridad sobre el GSH y la nutrición en la Universidad McGill en Montreal, dice: "En vista de los datos científicos existentes, todo lo que podemos esperar del entorno será la contaminación continua; el agotamiento del ozono; y el aumento de la virulencia de las infecciones. Creo que el mejoramiento de los niveles de glutatión permitirá una mejor calidad de vida."

No tienes que ser un científico para entender que a medida que la sociedad 'progresa,' dependemos cada vez más de la tecnología, y tenemos que vivir con sus numerosas subproductos insalubres. No todos ellos son tan tangibles como los residuos tóxicos. Existen también el estrés y la prisa de la vida moderna; pocos de nosotros tomamos el tiempo para escuchar con atención a las demandas de nuestro cuerpo, comer y hacer ejercicio de acuerdo con esas demandas, ni siquiera para descansar con la frecuencia que nos hace falta. Estamos impulsados por fuerzas que a veces nos dejan indiferentes hacia nuestras necesidades espirituales y físicas. Todo nuestro ser se ve afectado, pero un fuerte sistema inmunológico puede ayudarnos, absorbiendo la peor parte fisiológica del daño. Lo que necesitamos es un mantenimiento regular, juntamente con las importantísimas materias primas para hacer el glutatión.

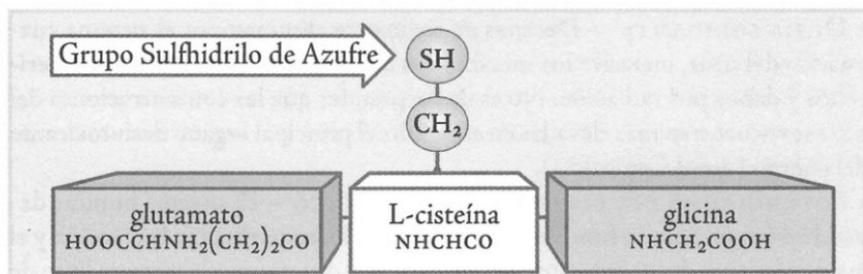


FIGURA 1 - La estructura molecular del glutatión

## GSH: LA MOLÉCULA

El vocablo "glutación" es el término general para el glutatión sulfhidrilo, abreviado como GSH. La 'SH' representa el grupo sulfhidrilo de azufre críticamente activo. El GSH es un péptido (proteína muy pequeña) que se produce naturalmente en el cuerpo, donde se ensambla por las células individuales reuniendo sus tres componentes: los aminoácidos glicina, glutamato (ácido glutámico), y la importantísima cisteína. Debido a que contiene tres aminoácidos, se conoce como un tripéptido. La estructura molecular del glutatión se representa en la Figura 1.

De estos tres aminoácidos, la cisteína es el más difícil de encontrar. La cisteína es un aminoácido que contiene azufre y proporciona el grupo sulfhidrilo a la molécula, por lo que es también el más importante de estas materias primas. Las células, al tener cisteína, pueden fabricar el GSH de manera eficiente. Sin embargo, este aminoácido queda ausente o deficiente en las dietas de muchas personas. Además, debe estar presente en forma accesible. La cisteína tiene problemas al sobrevivir el viaje de tu boca a tus células a menos que sea parte de una molécula más grande o de una proteína.

Sin suficiente cisteína, las células no pueden producir suficiente GSH, y el cuerpo sufre de tres maneras: la oxidación celular contribuye a la disminución general y al envejecimiento; las toxinas se acumulan en el cuerpo, causando daño adicional; y el sistema inmunológico está puesto en peligro, dejándonos vulnerables a la enfermedad. Por otro lado, hay muchos beneficios para el cuerpo con niveles elevados de glutatión. Algunas de sus funciones metabólicas incluyen:

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| Mejoramiento de la función inmunológica  | Síntesis de proteínas              |
| Eliminación de toxinas                   | Síntesis de prostaglandina         |
| Eliminación de carcinógenos              | Síntesis de leucotrienos           |
| Protección antioxidante celular          | Transporte de aminoácidos          |
| Protección contra la radiación ionizante | Activación y regulación de enzimas |
| Síntesis y reparación del ADN            |                                    |

Tabla 2 – Algunas de las funciones metabólicas de glutatión

Estas funciones pueden ser resumidas en tres categorías generales:

1 **ANTIOXIDANTE** – El GSH es el más poderoso antioxidante natural que existe en el cuerpo. La eficacia de otros antioxidantes como las vitaminas C y E depende del glutatión. Esto se describe en las páginas siguientes.

2 **DESINTOXICANTE** – Decenas de toxinas se eliminan por el sistema enzimático del GSH, inclusive los metabolitos de drogas, contaminantes, cancerígenos y daños por radiación. No es de sorprender que las concentraciones del GSH se encuentren más elevadas en el hígado, el principal órgano desintoxicante del cuerpo (ver el Capítulo 2).

3 **POTENCIADOR DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO** – El sistema inmune depende del GSH para su funcionamiento adecuado, en particular, la creación y el mantenimiento de los linfocitos de células T, que constituyen la primera línea de defensa del cuerpo contra la infección. Consulta el Capítulo 3 para más detalles.

Estas tres funciones no van por separado. En lo que respecta al sistema inmunológico, éste sólo usa el GSH para hacer su trabajo. Una molécula del GSH puede neutralizar un radical libre, ser reciclado por el sistema GSH, y luego eliminar una toxina aleatoria. El resto de Parte Uno describe estas funciones en detalle, y también cómo podemos mantenerlas. Antes de mirar al papel antioxidante del GSH, debemos describir los procesos de oxidación.

## OXIDACIÓN Y ANTIOXIDACIÓN

Hoy en día existe un enorme crecimiento en los mercados de la medicina preventiva y antienvjecimiento, y mucho tiempo y dinero se ha dedicado al investigar el desgaste provocado por vivir, respirar y comer. Esta actividad incesante arroja el estrés sobre cada una de las células del cuerpo, y cada célula debe responder, o sufrir daños. Se emplean términos como "oxidación," "radicales libres," "oxiradical" y "antioxidantes" para describir estos procesos. ¿Qué es lo que significan?

Todas y cada una de las células en el cuerpo son una máquina biológica que se desgasta poco a poco por el trabajo de mantenerse con vida. Es un sistema imperfecto. Como todas las máquinas, las células obtienen su energía a partir del consumo (oxidación) de combustible – nutrientes y oxígeno – pero esto tiene su precio. Este proceso produce residuos peligrosos (radicales libres u oxiradicales). Una de las tareas más rutinarias de nuestras células es la de neutralizar y eliminar estos desechos, y la sustancia clave que manejan es el glutatión. El glutatión es el principal antioxidante del cuerpo. Cuando se agote, los oxiradicales proliferan, haciendo estragos sin prisas pero sin pausas. En la Parte Dos verás que muchas enfermedades, sobre todo en sus "condiciones crónicas, avanzadas, tienen en común una deficiencia severa del GSH.

¿Cómo se forman los oxiradicales? Si pudieras mirar dentro de una célula, verías miles de pequeñísimas reacciones químicas que utilizan el oxígeno para metabolizar los nutrientes y liberar energía. Éste es el proceso necesario de oxidación. Pero la oxidación hace subproductos nocivos: oxiradicales, o átomos inestables.

Un átomo es un núcleo orbitado por electrones. Trabajando en parejas, como los niños en un subibaja, los electrones mantienen una órbita estable y equilibrada. Pero a veces durante la oxidación, un electrón desaparece de su órbita, dejando su socio desequilibrado, como se muestra en la Figura 2. El electrón restante corrige espontáneamente el desequilibrio robando un electrón de un vecino, que a su vez hace lo mismo. Imagina un parque lleno de niños saltando de subibaja a subibaja. La reacción en cadena que resulta de las moléculas alteradas puede causar un daño incalculable a las células individuales. Afortunadamente, nuestras células están equipadas con antioxidantes naturales: agentes que neutralizan los radicales libres, dándoles un electrón, un poco como un vigilante de un parque infantil asegura que cada niño tenga un socio.

Este proceso de oxidación y antioxidación se produce continuamente. La oxidación no es algo malo; después de todo, proporciona la energía, y es también una primera línea de defensa contra las bacterias y los virus. Pero si nuestra dieta carece de ciertos nutrientes o vitaminas, o si nuestro cuerpo experimenta

un exceso de estrés oxidativo además de una producción oxiradical aumentada, entonces las células individuales inevitablemente sufren. Esto no es sorprendente. Después de todo, la oxidación hace que el metal se oxide, que las manzanas se pudran, y que la mantequilla se vuelva rancia. También provoca el envejecimiento natural en los seres humanos. Pero sus efectos no terminan allí. Los radicales libres pueden dañar o destruir las paredes celulares, provocar la muerte celular (apoptosis), y alterar los patrones de ADN, lo que puede conducir al cáncer.

La peroxidación lipídica (una precipitada reacción oxidativa en cadena) es responsable de la descomposición de las grasas, sobre todo el colesterol "malo" (LDL-colesterol) que daña las arterias y produce los vasos sanguíneos bloqueados, la enfermedad cardíaca, y los derrames cerebrales (ver el Capítulo 9). La lista de enfermedades causadas por la oxidación y la formación de radicales libres crece más cada día. De hecho, se ha desarrollado un campo de la medicina completamente nuevo, llamado 'Biología de Radicales Libres;' estudia las enfermedades y los posibles efectos dañinos del estrés oxidativo. Hoy no hay duda de que los antioxidantes ayudan a disminuir el daño celular, reducir la amenaza de la enfermedad, y disminuir los efectos perjudiciales del envejecimiento.

Son muchos los factores que contribuyen al estrés oxidativo. Algunos de estos son la mala alimentación, la contaminación, las drogas, la radiación, el estrés, el trauma, las lesiones, las quemaduras, el envejecimiento, y la infección por bacterias o virus. Cada vez que tu sistema inmune se enfrenta a una amenaza, los radicales libres son liberados. Los radicales libres también se crean en grandes cantidades durante el ejercicio, al utilizar más energía y aumentarse la tasa de oxidación; y cada vez que tu cuerpo se encuentre con la fatiga, la enfermedad, la inflamación, la contaminación, las toxinas y la radiación. Como verás en los párrafos siguientes, el glutatión es el natural antioxidante clave de tu cuerpo. Puedes minimizar el daño oxidativo por aumentar los niveles de GSH intracelulares, manteniéndolos elevados.

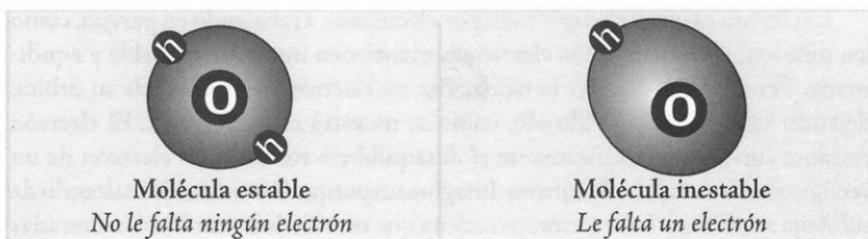


FIGURA 2 – Oxidación: una molécula estable de agua se convierte en un hidroxiradical.

## GLUTATIÓN: EL ANTIOXIDANTE MAESTRO

¿Cómo funciona el GSH con otros antioxidantes? Todos ellos tienen sus ventajas y desventajas. Nunca debes dejar de usar los suplementos establecidos, como las vitaminas C y E. Estas sustancias actúan sinérgicamente con el GSH; es decir que mejoran su eficacia mutuamente. Llamamos al GSH el antioxidante maestro, ya que repone la acción de muchos otros antioxidantes. Cuando las

vitaminas C y E recogen un oxiradical, deben pasarlo al sistema GSH para quedarse libres de ir y conseguir otros. De manera similar, el GSH neutraliza el peróxido y el ácido lipóico. De hecho, todos estos antioxidantes ayudan a neutralizar el uno al otro, y el glutatión es el centro de la antioxidación celular. Es el GSH, y no la vitamina, que en última instancia neutraliza al radical. Una molécula de GSH se encuentra con un hidroxiradical destructivo que tiene carga positiva, y le da un electrón, convirtiéndolo en agua inocua. La molécula de GSH no se ha convertido en un radical, sino que se une con otra molécula de GSH radicalizado para formar el GSSG neutro, no tóxico.

Otro antioxidante sinérgico es el selenio. Los estudios muestran que es clínicamente similar al glutatión, y que es un componente integral de la importante enzima GSH-peroxidasa. Por esta razón, el selenio se considera un reforzador del GSH.

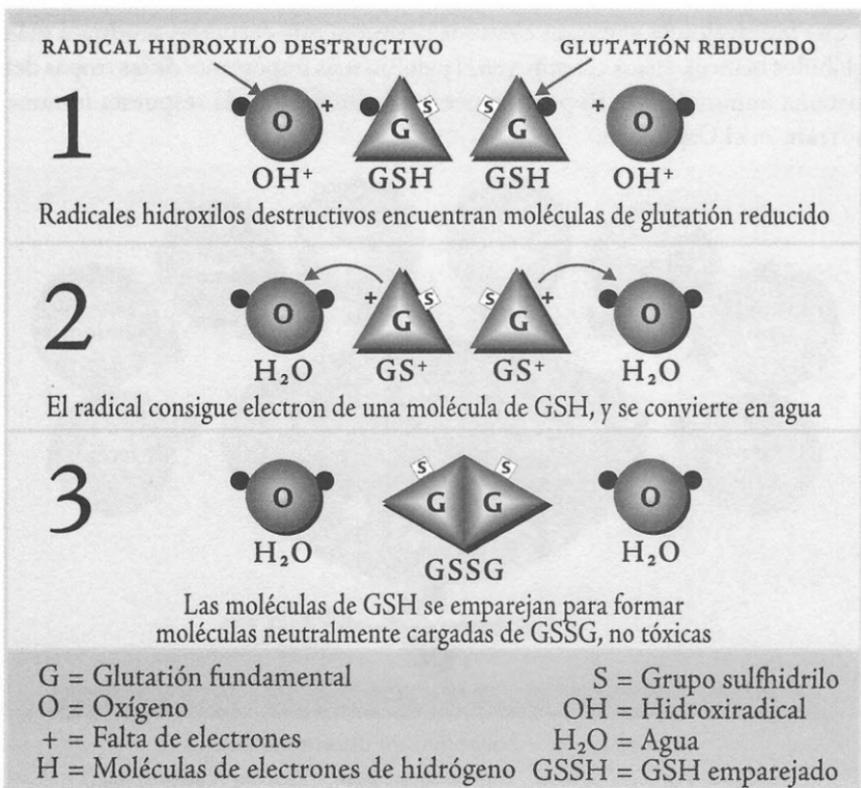


FIGURA 3 – Las moléculas de glutatión neutralizan los radicales libres mediante la entrega de un electrón, y luego se emparejan, para que ellas mismas permanezcan neutrales.

Ninguno de estos antioxidantes importantes, pero menores, se produce naturalmente en la célula: sólo el glutatión. Todos los demás se obtienen de los alimentos que comemos. El GSH es un componente vital y natural de tus

células: un antioxidante endógeno. Se fabrica dentro de las células, usando aminoácidos como precursores. Si quieres aumentar las defensas de tu cuerpo contra la oxidación, lo mejor es proveerle las materias primas que necesita para producir glutatión. El GSH se encuentra en el corazón de la antioxidación celular. Funciona en conjunción con los antioxidantes secundarios (exógenos): peróxido, ácido lipoico, vitamina C y vitamina E, liberándolos de iones cargados, destructivos, y permitiéndolos a volver a la batalla.

### GSH: EL POTENCIADOR DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Un cuerpo bien abastecido con glutatión intracelular lucha contra la enfermedad con más eficacia que el dependiente de los antioxidantes exógenos (dietéticos). El GSH ayuda a evitar que los patógenos se establezcan. Y cuando logren entrar, enfrentan a un sistema inmune mejorado. Por lo tanto, el glutatión proporciona ventajas terapéuticas y preventivas. Esto se debe principalmente a que los niveles de glutatión elevados permiten que el cuerpo produzca más glóbulos blancos. Estos constituyen el pelotón más importante de las tropas del sistema inmunológico. El papel general del glutatión en la respuesta inmune se trata en el Capítulo 3.



FIGURA 4 – Sobrevivir en un mundo hostil

((Adaptado de Kidd y Huber, "Natural antioxidants – First line of defense," 1991)

### GSH: EL DESINTOXICANTE

Inhalamos e ingerimos toxinas naturales y sintéticas cada día de nuestras vidas; y no hay manera de evitarlo, sobre todo en nuestros tiempos tecnológicos, nuestras congestionadas ciudades contaminadas, y con nuestros suministros de alimentos alterados por la ingeniería genética. Mientras el cuerpo tenga la salud y la nutrición que necesita, el cuerpo hace todo lo posible para eliminar

las toxinas y para protegerse. Nuestro principal órgano de desintoxicación es el hígado, el órgano más grande del cuerpo y también la depositaria de las concentraciones más altas del glutatión en el cuerpo. Los estudios experimentales han demostrado que los niveles bajos de glutatión conducen al mal funcionamiento del hígado, dando como resultado cantidades innecesariamente grandes de toxinas circulando por todo el cuerpo. Allí, continuamente dañan células y órganos individuales. El Capítulo 2 describe el papel del glutatión en la desintoxicación. El hígado y su función se describen en el Capítulo II.

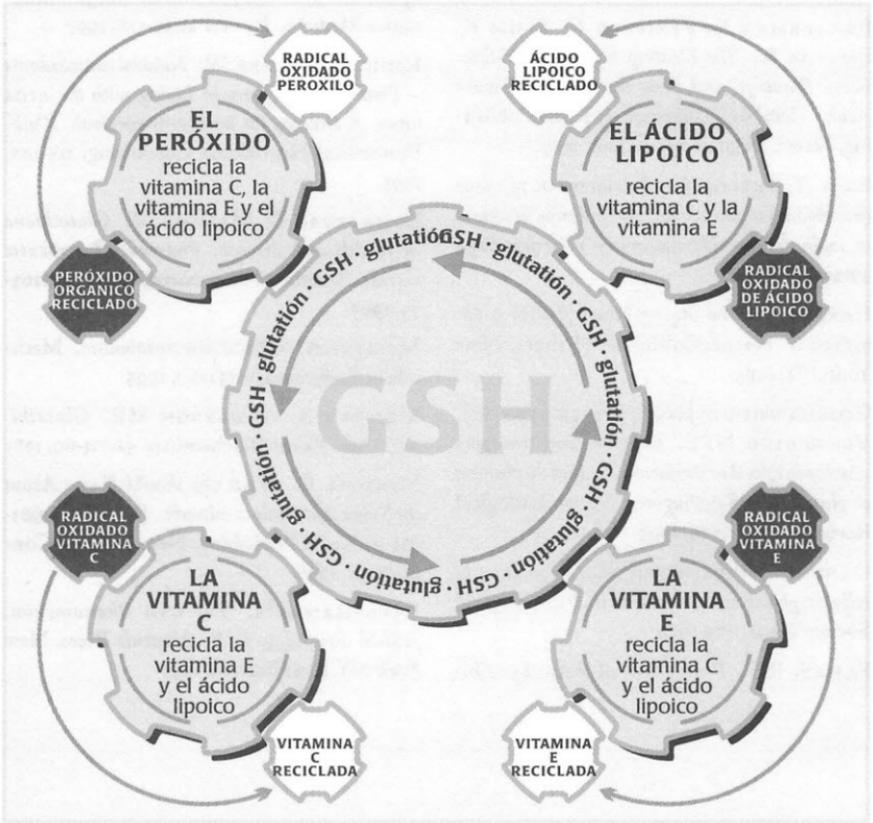


FIGURA 5 – Dentro de cada célula, los engranajes de antioxidación son impulsados por el GSH, ya que éste recicla el agua oxigenada, el ácido lipóico, las vitaminas C y E, y los pone a trabajar.

### CONCLUSIÓN

El glutatión lleva a cabo muchas funciones importantes en nuestro cuerpo, de los cuales se destacan tres. El GSH es: 1) el antioxidante natural más importante en nuestras células; 2) un sistema clave de enzimas para la desintoxicación de un sinnúmero de sustancias nocivas; y 3) un elemento crítico que sustenta el funcionamiento y el bienestar de nuestro sistema inmunológico. Estas funciones

vitales quedan fuera de toda duda, y una cantidad considerable de investigaciones están en marcha para descubrir toda la gama de aplicaciones clínicas para el papel preventivo y terapéutico de los niveles elevados del GSH.

## REFERENCIAS

- BEUTLER E. *Nutritional and metabolic aspects of glutathione*. Annual Review of Nutrition 9:287-302, 1989
- BRAVERMAN E, PFEIFFER C, BLUM K, SMAYDA R. *The Healing Nutrients Within: Facts, Findings, and New Research on Amino Acids*. [ISBN 0-87983-706-3] Keats Publishing, New Canaan, Connecticut, 1987
- BRAY T, TAYLOR C. *Enhancement of tissue glutathione for antioxidant and immune functions in malnutrition*. Biochemistry Pharmacology 47:2113-23, 1994
- CARPER J. *Stop Aging Now!* [ISBN 0-06-018355-1] HarperCollins Publishers, New York, NY, 1995
- COMMANDEUR JNM, STIJNTJES GJ, VERMEULEN NPE. *Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates*. Pharmacological Reviews 47: 271-330, 1995
- DENEKE SM, FANBURG BL. *Regulation of cellular glutathione*. American Physiological Society L163-L173, 1989
- FAHEY, RC. *Protection of DNA by Thiols*. Pharmac. Therapeut. 39: 101-108, 1988
- KIDD PM. *Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage*. Alternative Medicine Review 2:155-176, 1997
- KIDD PM, HUBER W. *Natural antioxidants – First line of defense in Living with the AIDS virus: A strategy for long term survival*. PMK Biomedical-Nutritional Consulting: 115-142, 1991
- LOMAESTRO B, MALONE M. *Glutathione in health and disease: Pharmacotherapeutic Issues*. Annals of Pharmacotherapy 29:1263-73, 1995
- MEISTER A. *Glutathione metabolism*. Methods in Enzymology 252:3-7, 1995
- MEISTER A, ANDERSON ME. *Glutathione*. Ann Revue Biochemistry 52:711-60, 1983
- MINDELL E. *What you should Know About the Super Antioxidant Miracle*. [ISBN 0-87983-721-7] Keats Publishing, New Canaan, Connecticut, 1996
- PRESSMAN AH. *The GSH Phenomenon*. [ISBN 0-312-15135-7] St. Martin's Press, New York NY. First Edition, 1997

PARTE UNO  
EL GLUTATIÓN EN EL CUERPO  
[CAPÍTULOS 1 A 4]

Parte Uno describe el glutatión (GSH) en términos generales. Sus cuatro capítulos describen el GSH en sí, su papel en la desintoxicación, el papel que desempeña en la respuesta inmune, y la forma de aumentar tus niveles del GSH. Parte Dos describe el papel de los bajos niveles del GSH en el desarrollo de enfermedades específicas, y cómo los suplementos del GSH pueden ayudar al cuerpo a luchar contra dichas enfermedades. Parte Tres analiza algunas de las ventajas preventivas de suplementar con GSH a las personas que gozan de buena salud.

**NOTA IMPORTANTE**

**EL GLUTATIÓN COMO SUPLEMENTO DIETÉTICO**

Hay que aclarar desde un principio una parte de la historia del glutatión frecuentemente mal entendida. La gente, al enterarse sobre el GSH por primera vez, suele ir a su tienda de artículos de salud, comprarlo, y dosificarse con ello. Si bien el GSH está disponible en esta forma, el glutatión ingerido tendrá efectos insignificantes sobre tu salud. Se descompone rápidamente en el aparato digestivo, y se elimina. El GSH debe fabricarse dentro de tus células, ya que es exactamente donde se encuentra naturalmente: en cada célula de tu cuerpo. La única manera eficaz de estimular la producción del GSH es proveerle a tu cuerpo los elementos básicos que necesita para fabricar el glutatión por sí mismo. Se han desarrollado algunos medicamentos farmacéuticos, tales como la N-acetilcisteína (NAC), para proporcionarle estos precursores. También existen maneras naturales para aumentar los niveles de glutatión, en particular el uso de proteínas de suero de leche desnaturalizadas (bioactivas). Estas se conocen a lo largo de este libro, y se describen detalladamente en el Capítulo 4.

## NEUROLOGÍA

- Enfermedad de Parkinson
- Enfermedad de Alzheimer
- Convulsiones
- Esclerosis múltiple
- Autismo

## PULMONAR.

- Disolución del mucus (especialmente en la fibrosis quística)
- Asma
- Bronquitis crónica
- Enfisema
- Fibrosis pulmonar

## CARDIOVASCULAR.

- Prevención de las enfermedades del corazón
- Prevención de derrame cerebral
- Prevención de la aterosclerosis
- Prevención del daño por reperfusión

## APARATO DIGESTIVO.

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Hepatitis
- Desnutrición
- Pancreatitis
- Úlcera péptica

## TOXICOLOGÍA.

- Ciertas sobredosis de drogas
- El humo del tabaco, gases de escape de automóviles
- Contaminantes: inclusive metales pesados, pesticidas
- Evita la pérdida de audición provocada por la contaminación acústica
- Desintoxica muchos carcinógenos bien conocidos

## ENFERMEDADES

### INFECCIOSAS E

### INMUNOLOGÍA

- Anti-viral (SIDA, hepatitis, herpes, resfriado común, etc.)
- Infección bacteriana
- Ciertas disfunciones autoinmunes
- Síndrome de fatiga crónica.
- Inmunosupresión

### CÁNCER.

- Prevención del cáncer
- Supresión del crecimiento tumoral
- Eliminación de agentes carcinógenos, mutágenos
- Retraso al daño oxidativo al ADN
- Prevención de caquexia
- Mitigación de los efectos secundarios de quimioterapia y radioterapia

### METABÓLICO.

- Mejora el rendimiento deportivo
- Disminuye el tiempo de recuperación de la tensión/daño físico
- Disminuye el colesterol y la oxidación de las LDL
- Apoya la hemoglobina en casos de insuficiencia renal

### ENFERMEDADES DE LOS OJOS.

- Cataratas
- Degeneración macular
- Glaucoma

Tabla 1 – Las posibles aplicaciones clínicas del GSH elevado

# 2 GSH Y DESINTOXICACIÓN

## TOXINAS, GLUTATIÓN Y SALUD

La ciencia médica y las medidas de salud pública han reducido notablemente las tasas de mortalidad, y han prolongado el promedio de vida, especialmente en los países desarrollados. Pero el desarrollo tiene su lado negativo. Nuestro entorno contiene decenas de miles de sustancias de toxicidad confirmada, y el ritmo de la vida y la mercadotecnia dirigida al consumidor fomentan malos hábitos en el estilo de vida que todos adoptamos en cierta medida. En el siglo XX, podemos esperar una vida más larga que la vida de nuestros antepasados, aunque potencialmente agobiada por las enfermedades crónicas. La promesa completa de la longevidad queda corta.

Lo sorprendente es que no sucumbimos aún más temprano ante la avalancha diaria de toxinas en los alimentos, el aire y el agua. Esta prolongación de la vida la debemos a nuestros mecanismos de defensa corporal, en particular al proceso de desintoxicación GSH. Pero al igual que todos los sistemas biológicos, aún este proceso puede ser abrumado por algún ataque extenso o prolongado, y finalmente puede empezar a malfuncionar.

| ÓRGANO  | GSH ( $\mu$ -mol/g) |
|---------|---------------------|
| Hígado  | 7.3                 |
| Riñón   | 4.0                 |
| Pulmón  | 2.9                 |
| Corazón | 2.4                 |
| Cerebro | 1.5                 |

TABLA 3 – Contenido de GSH en los órganos de animales del laboratorio

Aunque el GSH fue descubierto en 1888 por De-Rey-Pailhade, su función desintoxicante no fue reconocida hasta la década de los setentas del siglo XX. Durante los últimos cuarenta años, la comprensión científica de este proceso

se ha desarrollado lentamente, pero el enorme resurgimiento de interés en la medicina preventiva y en el GSH está dando pie a nuevos descubrimientos.

El hígado y los riñones son los principales órganos de desintoxicación y eliminación, y tienen los más altos niveles de GSH intracelular en el cuerpo (ver la Tabla 3). El GSH es el más importante tiol (aminoácido que contiene azufre) en los sistemas vivientes. Desempeña un papel fundamental, no sólo en los seres humanos y en los mamíferos, sino en todos los vertebrados; e incluso en los insectos, las plantas y los microorganismos.

El equipo de bioquímicos D.P. Jones, L.A. Brown y P. Sternberg, de la Escuela de Medicina de Emory en Atlanta, escribió, "El GSH tiene múltiples funciones en la desintoxicación, y su agotamiento ha sido asociado con un mayor riesgo de toxicidad química...el GSH puede ser agotado por diferentes agentes, y los niveles plasma del GSH varían según el género, la edad, la raza y los hábitos alimenticios." Ellos sugieren que mediante el control de los niveles de glutatión, al individuo se le puede medir el riesgo que tiene para convertirse en víctima de las toxinas ambientales.

H. Lew y A. Quitanihila, fisiólogos de la Universidad de California, verificaron el aspecto positivo de este descubrimiento. Incrementar los niveles de GSH hepático observados en las personas físicamente activas y en buena condición, las preparan mejor para luchar contra las amenazas tóxicas de sustancias tales como el acetaminógeno. R.J. Flanagan y T.J. Meredith en la Unidad de Venenos del Hospital Guy de Londres revisaron el uso de N-acetilcisteína (NAC), un medicamento que eleva el GSH en su aspecto como tratamiento desintoxicante. Creen que además de su uso típico como un tratamiento para la sobredosis de acetaminógeno, la investigación mostrará su potencial para desintoxicar al cuerpo de monóxido de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, y otros compuestos dañinos.

### *Estudios de caso*

*Ya sean acumulados a lo largo de los años o ingeridos en una sola dosis, muchas toxinas orgánicas e inorgánicas se eliminan del cuerpo por la acción del GSH. Sin suministros suficientes de glutatión, estas toxinas pueden hacer el cuerpo caer en un descenso lento o precipitado. Afortunadamente, pueden a veces ayudar a revertir este proceso los suplementos que elevan los niveles de GSH, siendo éstos dietéticos o en forma de medicamentos. Las siguientes historias ilustran esto.*

*Lara, una escritora técnica de 28 años de edad, hizo lo que podía para vivir un estilo de vida saludable. Hacía ejercicio regularmente, pero se le dificultaba cada vez más conseguir lo que necesitaba nutricionalmente. Muchos de los alimentos que había disfrutado anteriormente, incluso los productos lácteos y cárnicos, le dejaban con una sensación de hinchazón, mal humor y cansancio. Al fin se encontraba tomando varios suplementos para satisfacer sus necesidades dietéticas, pero sentía que quedaba corta. Además, los viajes hacia el centro de la ciudad se complicaban con episodios*

de picazón, ojos llorosos y dificultad para respirar. Los perfumes, los humos producidos por los autos, y otros olores, le hacían sentirse 'mal,' de modo que evitaba las muchedumbres. Afortunadamente, la naturaleza de su trabajo le permitía hacer la mayor parte de éste en casa. Al visitar una clínica local fue diagnosticada como agorafóbica. Esto no tenía sentido para ella, ya que le encantaba andar en la calle. Un nutricionista le sugirió que en realidad sufría de sensibilidad química múltiple, y le recetó el medicamento NAC, elevador de GSH, para que le desintoxicara.

Después de unas semanas de calambres, diarrea, sudores y micción considerable, comenzó a mejorar. Cautelosamente empezó a reintroducir alimentos favoritos en su dieta. Actualmente sigue tomando su baja dosis de NAC, y su tolerancia a olores externos continúa mejorando.

Linda, de 24 años, era una gerente de oficina recientemente desempleada; su pareja se había mudado brusca y súbitamente de su apartamento. Después de beber dos botellas de vino, ella tragó de treinta a cuarenta tabletas de paracetamol fuerza extra (500 mg). A la mañana siguiente, después de que los efectos del alcohol habían desaparecido, se presentó en la sala de urgencias del hospital local. No bombearon su estómago, por haber pasado tanto tiempo desde que tomara las pastillas. Su nivel sanguíneo acetaminógeno fue a 150 microgramos por mililitro (mg/ml) – suficiente para dañar el hígado si no se trataba – y su perfil inicial de enzimas hepáticas ya mostraba leves anormalidades. Como tratamiento, una dosis de NAC (N-acetilcisteína) se le dio de inmediato, y fue continuada cada cuatro horas durante los próximos tres días. También se utilizó carbón oral en el primer día. Sus anomalías en las enzimas del hígado empeoraron durante las primeras cuarenta y ocho horas, pero finalmente se invirtieron y volvieron a la normalidad. Aunque Linda sufría de náuseas y calambres durante su estadía en el hospital, estaba feliz de encontrarse con vida. Después de ser aprobada por el consultor siquiátrico, fue enviada a casa.

## PREVENCIÓN

Una deficiencia grave de la medicina tradicional es su enfoque en el tratamiento, en vez de en la prevención. Esta deficiencia no viene sin motivo. La necesidad de atender a la gente enferma o sufriendo, siempre es más urgente que la buena intención de reunirse con los sanos. Y nunca hay escasez de enfermos por ahí; en todo caso, hay insuficiencia de médicos. La necesidad de dirigirse a la cuestión de custodiar el bienestar ha caído a otras ramas de las artes curativas. Los enfoques que son sensibles a la nutrición pueden enseñarnos mucho. Pero la verdadera fuerza de tal custodia de la salud es la autoconciencia. Nosotros mismos debemos estudiar, y aprender a tomar el control de las condiciones que afectan nuestro propio bienestar. Tanto como nos sea posible, debemos evitar cualquier influencia nociva, identificar las que son inevitables, y proporcionar a nuestro cuerpo todos los recursos que necesita para poder luchar contra estos elementos dañinos.

## FUMAR, Y EL TABACO

Médicamente, estadísticamente y económicamente, el mayor riesgo para la salud en América del Norte es el consumo de tabaco. El enorme cuerpo de evidencia científica acumulada a lo largo de las últimas décadas no deja ninguna duda de que fumar cigarrillos aumenta profundamente el riesgo de contraer la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluso el asma, la bronquitis crónica y el enfisema), el cáncer y la enfermedad cardiovascular. A pesar de desempeñar su exitosa presión política y negación durante años, la industria del tabaco recientemente se ha visto obligada a admitir lo que la comunidad médica ha sabido durante mucho tiempo: los cigarrillos matan.

| EXPOSICIÓN  | Partículas respirables<br>( $\mu\text{g}/\text{metro cúbico}$ ) |     |     |     | Compuestos tóxicos, volátiles orgánicos<br>( $\mu\text{g}/\text{metro cúbico}$ ) |    |        |        |
|---|---|-----|-----|-----|--|----|--------|--------|
|   | 0   | 100 | 200 | 300 | 1  | 10 | $10^2$ | $10^4$ |
| Fotocopiadora con tóner seco<br>(formaldehído, estireno, etc.)        |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Habitación con fumadores<br>(benceno, muchas otras)                   |   | █   | █   |     |  |    | █      |        |
| Casa alfombrada<br>(pesticidas, otras, etc.)                          |   | █   |     |     |  | █  |        |        |
| Baño lleno de vapor<br>(cloroformo)                                   |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Ropa limpiada en seco encerrado<br>(percloroetileno, tricloroetileno) |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Garaje encerrado<br>(benceno, muchas otras)                           |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Chimenea<br>(benceno, muchas otras)                                   |   | █   | █   |     |  |    | █      |        |
| Humos de cocina<br>(muchos compuestos diferentes)                     |   | █   | █   |     |  |    | █      |        |
| Productos de limpieza para el hogar<br>(paradiclorobenceno, etc.)     |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Al aire libre en la ciudad<br>(muchos compuestos diferentes)          |   | █   |     |     |  |    | █      |        |
| Al aire libre en los suburbios<br>(muchos compuestos diferentes)      |   | █   |     |     |  |    | █      |        |

FIGURA 6 – Toxinas cotidianas (¡Estás mejor al aire libre!)

FUENTE: OTT Y ROBERTS, "Todos los días de exposición a contaminantes tóxicos"  
Scientific American 278(2):86-91, 1998

El humo del cigarrillo libera miles de diferentes productos químicos, y una sola bocanada contiene literalmente miles de millones de radicales libres. El humo en realidad quema vitaminas antioxidantes como la C y E y otros nutrientes, pero aún peor es la inflamación que provoca en los pulmones. Ésta es la fuente principal del estrés oxidativo. El grado de inflamación y daño pulmonar está directamente relacionado con el nivel de oxidación causado por el humo del cigarrillo. Además, el alquitrán de los productos de tabaco contiene carcinógenos potentes que causa no sólo el cáncer de pulmón, sino también todo tipo de otros tumores. El GSH es bien conocido por su manera de arrasar los radicales libres y neutralizar muchas de las toxinas a través del proceso de conjugación y eliminación. Si no estás listo para dejar de fumar, o si no puedes evitar el humo de segunda mano, los niveles elevados de GSH ayudarán a protegerte.

Muchos estudios han descrito el papel del GSH en la prevención o la supresión de los daños causados por el tabaquismo. Los médicos han ido hasta intentar tratar algunas de estas consecuencias – no solamente prevenirlas – con medicamentos que elevan los niveles de glutatión, como la NAC. Un análisis más detallado, y una revisión de los estudios clínicos se encuentran en el capítulo 14.

## RADIACIÓN

La radiación ionizante es una causa conocida del cáncer, y hace otros tipos de daño también. De todos los carcinógenos, es uno de los más ampliamente estudiados, y provoca alrededor de 3% de todos los cánceres. Parte de la radiación proviene de fuentes naturales, tales como los rayos cósmicos y los minerales naturalmente radioactivos. La fuente más común es la luz solar, que aumenta la amenaza de la radiación ultravioleta debido al agotamiento de la capa de ozono protectora. Otras fuentes incluyen los residuos nucleares de las centrales de energía, los residuos industriales, los residuos de las pruebas de armas, y algunos materiales de construcción. Todos los rayos X de las radiografías, mamografías, tomografías, y otros equipos de prueba médica son débiles, pero tienen un efecto acumulativo a lo largo del tiempo.

La exposición a la radiación resulta en la formación de hidroxiradicales: los más reactivos de todos los radicales libres. Muchos estudios han demostrado que el GSH desempeña un papel clave en su neutralización. Algunos médicos están aumentando los niveles de GSH de sus pacientes que están en radioterapia. Esto tiende a reducir los efectos secundarios que los pacientes experimentan, e incluso puede mejorar la eficacia de la terapia en sí.

L.A. Applegate en el Instituto Suizo de Investigación Experimental del Cáncer llevó a cabo unos estudios sobre las células humanas cultivadas en el laboratorio. Primero, su equipo agotaba sus niveles de glutatión con el fármaco BSO; entonces expusieron las células a la radiación. Encontraron una proporción significativamente más alta de mutaciones en el ADN, y por eso, un mayor riesgo de desarrollar cáncer. J. Navarro y un equipo de médicos españoles mostraron que las personas expuestas a la radiación sufrieron anomalías significativas en su GSH.

V.N. Bhattathiri dirigió un equipo de investigación en la India para estudiar a los pacientes que sufren de cáncer oral. Se midieron los niveles de GSH de cada paciente antes de la radioterapia, y la correlación con los efectos secundarios de la terapia. Quedaba claro que entre más bajos sus niveles iniciales de GSH, más lesiones sufrían. Después de estas pruebas, el equipo se sintió capaz de identificar cualquier susceptibilidad del paciente al daño por radiación a través de medir sus niveles de GSH. Recomendaron que la dosis de tratamiento se adapte a la capacidad del individuo para resistir la terapia.

Un grupo de investigadores de la genética en la Universidad de Nuremburgo en Alemania estudió el uso potencial de la NAC (un fármaco que mejora el GSH) para proteger las células blancas de la sangre humana de los daños causados por los rayos-X. Las células pretratadas con NAC claramente tenían una ventaja protectora sobre las no tratadas. El glutatión y su papel en el cáncer, la quimioterapia y la radioterapia se analizan en el Capítulo 5.

Los niveles mejorados de GSH también pueden reducir los efectos dañinos de las quemaduras solares. Se cree que la piel dañada por quemaduras del sol puede desarrollar diversas formas de cáncer de piel. En el Capítulo 21 se analizan algunos estudios importantes relacionados con la exposición al sol, el daño por radiación ultravioleta, y el glutatión.

## TOXICIDAD DE METALES PESADOS

Los metales pesados son los que pertenecen a los grupos de la tabla periódica desde el IIA-VIA. Los elementos semimetálicos: el boro, el arsénico, selenio, y telurio se incluyen a menudo. Aunque muchos de ellos son esenciales en pequeñas cantidades, pueden acumularse hasta niveles tóxicos. Absorbidos del medio ambiente y de la cadena alimenticia, se van acumulando en los sistemas biológicos—desde las plantas hasta el cuerpo humano—y pueden convertirse en un peligro significativo para la salud. De hecho, tales metales como el arsénico se utilizan como venenos. Los suplementos nutricionales como el hierro, o los medicamentos como el bismuto, son útiles o esenciales en las dosis apropiadas, pero rápidamente se vuelven tóxicos en niveles más altos.

|          |          |         |
|----------|----------|---------|
| Arsénico | Cobre    | Selenio |
| Arsina   | Oro      | Plata   |
| Bismuto  | Hierro   | Talio   |
| Cadmio   | Plomo    | Estaño  |
| Cromo    | Mercurio | Vanadio |
| Cobalto  | Níquel   | Zinc    |

Tabla 4 – Una lista de posibles toxinas de metales pesados

Los metales pesados ejercen su influencia en todo tipo de tejidos, y pueden afectar muchos sistemas corporales. El sistema nervioso, el sistema renal (de los riñones),

el sistema cardiovascular (corazón y circulación), el sistema hematológico (sangre), el sistema gastrointestinal (digestivo), y muchos otros se ven afectados uno después del otro. Los metales pesados cobran su daño mediante la generación de radicales libres, o interfiriendo bioquímicamente con funciones metabólicas normales.

El glutatión y las enzimas vinculadas con él, ayudan a regular y eliminar muchos de estos metales. Los estudios clínicos han descrito el papel del GSH en la toxicología de metales pesados, y su papel ha sido explicado en la forma en que las células procesan arsénico, arsina, bismuto, cadmio, cromo, cobalto, cobre, oro, hierro, plomo, mercurio, níquel, selenio, plata, talio, estaño, vanadio y zinc. De todas estas sustancias, el mercurio parece agotar más al GSH.

## TOXICIDAD DEL MERCURIO

El mercurio, uno de los metales pesados, es una toxina insidiosa pero potente que merece una atención especial. Es demasiado común en nuestro medio ambiente, y hay una inmensa polémica, sobre todo cuando surja el tema de amalgamas de mercurio (empastes). He visto a unos médicos y dentistas profesionales, generalmente serios y sobrios, listos para golpear sobre esta cuestión en los congresos de educación. Sin embargo, uno de los principios del juramento hipocrático es: 'Por encima de todo, no hacer daño.' Ciertamente hay suficiente evidencia clínica para exigir una mirada mucho más cercana al uso de esta importante neurotoxina en aplicaciones clínicas.

Las sustancias mercuríicas pueden ser orgánicas o inorgánicas. Las formas inorgánicas incluyen el mercurio puro o elemental (azogue), o las sales de mercurio (cloruro de mercurio, óxido de mercurio y otros). Estos pueden ser inhalados o ingeridos. Las ocupaciones de alto riesgo incluyen la odontología; la fabricación de baterías, explosivos, y joyas; la revelación fotográfica; y la taxidermia. El mercurio orgánico se presenta de muchas formas, siendo el metilmercurio la más común, además de ser altamente tóxico. El envenenamiento por este tipo de mercurio por lo general sigue la ingestión accidental. Los trabajadores agrícolas, los embalsamadores y los productores de pesticidas, fungicidas, insecticidas, bactericidas, medicamentos y conservadores están en riesgo.

Aunque es principalmente una neurotoxina (venenosa para los nervios), el mercurio puede causar una amplia gama de problemas, tales como insuficiencia renal, náuseas y vómitos severos, diarrea, lesiones bucales (estomatitis), inflamación de los pulmones (neumonía) y erupciones cutáneas. Afecta al sistema nervioso con síntomas tan sutiles como la inestabilidad emocional, la ansiedad, la pérdida de memoria, y el letargo. El refrán 'Loco como un sombrerero' tiene una base interesante en la verdad. Los hacedores de sombreros del siglo XIX utilizaban el mercurio elemental para formar sus sombreros y para poner peso sobre ellos, y con mucha frecuencia pagaban un precio neurológico muy alto por el contacto repetido con esta toxina. El envenenamiento grave por mercurio incluye hormigueo o pérdida de sensibilidad en las extremidades, falta de coordinación, temblores, dificultad para hablar, y visión de túnel. Estos síntomas pueden progresar hasta la parálisis, coma, y muerte.

El tratamiento tradicional del envenenamiento por mercurio requiere la unión del metal a moléculas orgánicas grandes, un proceso llamado quelación. Los agentes quelantes se pueden administrar por vía oral (por ejemplo, D-penicilamina), intramuscular (por ejemplo, Dimercaprol, BAL), o por vía intravenosa. Una vez quelado, el complejo de mercurio se elimina por excreción normal a través de la orina o las heces.

Se ha sabido desde hace mucho tiempo que el glutatión es una defensa celular fundamental contra la toxicidad del mercurio. Comienza por extinguir eficazmente la formación de radicales libres. Aún más crucial es su capacidad de unirse directamente a los compuestos de mercurio, lo que permite que la célula los expulse y el cuerpo los excrete.

Un artículo reciente de la revista *Archivos Internacionales de Salud Ocupacional y Ambiental* (International Archives of Occupational and Environmental Health) mide el impacto de la exposición al mercurio sobre los niveles de glutatión. Cuarenta y dos trabajadores de una fábrica de cloro-álcali expuestos al mercurio elemental, fueron comparados con setenta y cinco trabajadores no expuestos, de una planta de producción de cal. Como era de esperar, los niveles de mercurio fueron mayores en la sangre de los que trabajaban con el mercurio, pero también lo eran los niveles de peroxidación de lípidos. Obviamente, los efectos desintoxicantes de glutatión peroxidasa fueron significativamente reducidos.

En el laboratorio, muchos estudios han demostrado que el glutatión protege las células de la toxicidad. Al aumentar los niveles de GSH, un equipo de toxicólogos de la Universidad de Arizona fue capaz de disminuir el daño renal inducido por mercurio. Un equipo argentino tuvo el mismo éxito con la NAC para preservar la función renal. Resultados positivos similares se encontraron utilizando glutatión monóéster, selenio, y otros agentes para mejorar los niveles de GSH.

La experimentación sobre el hígado, los nervios y el intestino delgado – además de otros tejidos, e incluso en el desarrollo fetal – verifican que el mercurio agota el sistema de glutatión; que la disminución de los niveles de GSH conduce a un aumento en el daño tóxico producido por el mercurio; y que la elevación o el mantenimiento de glutatión protege las células de manera importante contra el envenenamiento por mercurio.

## AMALGAMAS DENTALES

Hay una gran controversia en torno a los efectos nocivos del mercurio empleado en los empastes dentales (amalgamas). El mercurio en los empastes así llamados ‘amalgamas de plata’ las hace maleables y fuertes. Ha sido uno de los pilares de la odontología desde hace décadas. Los estudios muestran que para los individuos promedios no expuestos al mercurio de otro modo, estos empastes representan la fuente predominante de exposición. Los mismos estudios también indican que la excreción urinaria de mercurio es significativamente mayor en los individuos con estos empastes, y que estos niveles de excreción corresponden a la cantidad de empastes en la boca. Un estudio alemán determinó que la excreción

de mercurio se podría reducir en cinco veces a largo plazo mediante retirar la amalgama. Un estudio reciente por G. Sandborgh-England en la *Revista de investigación dental* concluyó que "...el proceso de eliminación de los empastes de amalgama puede tener un impacto considerable en los niveles de Hg (mercurio) en fluidos biológicos."

Ésta es la pregunta de los \$64,000: ¿El mayor nivel de exposición al mercurio en realidad produce efectos nocivos? ¿O no? Un estudio reciente realizado por el australiano W. Blumer miró a 80 pacientes con amalgamas dentales, que también mostraban síntomas de intoxicación crónica por mercurio. Usando el quelante EDTA para eliminar el mercurio del cuerpo, se encontró que la orina de los pacientes con empastes tenía niveles bastante más altos de mercurio. Los empastes fueron retirados, y los pacientes continuaron tomando quelantes orales juntamente con suplementos de selenio (para elevar el glutatión peroxidasa). Después de tres meses, los pacientes no exhibían síntomas, o habían mejorado en gran medida.

Los defensores de la escuela de pensamiento 'amalgama toxicidad' están buscando maneras de desintoxicar a los pacientes y los profesionales de la odontología que están expuestos diariamente a los vapores de mercurio. Simplemente eliminar la exposición no es suficiente; al igual que otros metales pesados, el mercurio permanece incrustado intracelularmente en los tejidos más profundos a menos que sea quelado o eliminado adecuadamente.

La NAC (N-acetilcisteína) aumenta los niveles de GSH, y se ha utilizado para desintoxicar el mercurio orgánico. Investigadores del Departamento de Medicina Ambiental de la Universidad de Rochester, Nueva York, mostraron que la NAC administrada por vía oral acelera profundamente la excreción urinaria de metilmercurio a niveles hasta diez veces más de lo habitual. La NAC es capaz de desintoxicar compuestos de mercurio.

Uno de los científicos más importantes estudiando los metales pesados y la toxicidad del mercurio es el Dr. David Quig de Chicago, Illinois. El Dr. Quig ha explicado la interacción entre los compuestos de mercurio, glutatión, cisteína y otros metalotioneínas (compuestos orgánicos de metales y azufre). Siente que se han subestimado los efectos de la consistente exposición al mercurio de bajo nivel a largo plazo. Según él, la forma más eficaz de eliminar estas toxinas de los tejidos profundos como el cerebro, es por el consumo de proteína de suero de leche de alta calidad. Aunque la bioactividad de suero de leche natural puede ser fácilmente desnaturalizada, la proteína de suero de buena calidad puede tener propiedades significativas para mejorar el GSH. Varios grupos de investigación están actualmente conduciendo estudios que utilizan la proteína de suero sin desnaturalizar. Los precursores proteínicos del GSH actúan aquí como agentes quelantes orales.

Los altos niveles de envenenamiento por mercurio son a menudo tratados con diálisis de emergencia (filtración de la sangre). Unos médicos militares estadounidenses en su Coordinación de Farmacología, Ciencias de la Salud, en Bethesda, Maryland, llevaron a cabo un experimento para mejorar el trata-

miento, con resultados reveladores. Usando la diálisis, investigaron la capacidad de diez diferentes agentes quelantes para eliminar el mercurio del fluido sanguíneo. La mayoría de los especialistas de riñón se sorprendieron al encontrar que la NAC fue muy eficaz, incluso superando a los agentes tradicionales. Los médicos están empezando a aplicar este conocimiento a la práctica diaria, al usar la terapia GSH como complemento a los tratamientos habituales de emergencia.

### Estudio de caso

*Sheryl, una mujer de 32 años, madre de cuatro hijos, se había enfermado como resultado de la cesárea que le practicaron al nacer su último hijo hace dos años; la incisión quirúrgica tomaba demasiado tiempo para sanar. Su ginecólogo estaba desconcertado, y notó algo de atrofia muscular. Sheryl experimentaba tiempos de debilidad tan profunda que le dejaba postrada en cama durante varios días. Durante los próximos 18 meses, esta debilidad era recurrente, y finalmente la internaron en el hospital. Se consideraron varios diagnósticos, inclusive la esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica; pero los tratamientos aplicados para estas condiciones no le ayudaron. Entonces, su dentista sugirió que la toxicidad del mercurio podría ser un factor contribuyente, y siguiendo su consejo, Sheryl hizo que fueran quitadas sus amalgamas de mercurio.*

*Como intento de eliminar el mercurio residual, se le dieron suplementos herbales, y sus síntomas mejoraron modestamente. Unas investigaciones en el internet hicieron que el dentista conociera la NAC (N-acetilcisteína), y propuso que Sheryl la probara. Dentro de cinco días, ella experimentó un marcado aumento de fuerza. Después de diez días estaba caminando sin dolor. Dos semanas más tarde se montó en su bicicleta por primera vez en 2½ años. Tres semanas más tarde, a excepción de una leve náusea, se sintió "casi de vuelta a la normalidad."*

*Sheryl aún se siente bien, y sigue en su papel como madre de una familia activa.*

## SATURNISMO

El saturnismo (envenenamiento por plomo) es un problema de salud pública que se remonta a la época romana. El nombre en inglés, *plumbism*, proviene del uso de plomo (en latín, *plumbium*) en las tuberías de esa ciudad. Otras formas de exposición han sido comunes desde hace siglos a través de su uso en los utensilios para cocinar y comer; en la cerámica; y por el uso de plomo en las pinturas (afortunadamente descontinuado como ingrediente en la mayoría de las pinturas de casa). El licor casero *Moonshine* se prepara a veces utilizando radiadores de automóviles, tuberías, y barriles soldados con plomo. Los mecánicos, los fabricantes de baterías, soldadores y otros comerciantes están sujetos a la exposición ocupacional.

El envenenamiento por plomo es frecuentemente difícil de diagnosticar. Los síntomas pueden ser sutiles y apenas específicos. Sin embargo, la intoxicación

aguda puede ser acompañada de náuseas y vómitos, diarrea, insuficiencia renal, convulsiones, coma, parálisis y muerte. La exposición continua y repetida puede resultar en anemia, debilidad, dolores y molestias, e irritabilidad; por no hablar de una serie de disfunciones intelectuales, desde las dificultades de aprendizaje hasta profundos cambios mentales y conductuales. El tratamiento consiste en remover la fuente de exposición, y aplicar la terapia de quelación.

Como el mercurio, el plomo se desintoxica a nivel celular por el sistema de la enzima glutatión. El efecto prooxidante del plomo es contrarrestado por las capacidades antioxidantes del GSH, y la misma molécula de plomo puede ser conjugada o unida al glutatión, después de lo cual, se elimina del cuerpo.

La toxicidad del plomo afecta a muchos tejidos, inclusive el sistema nervioso central, y el periférico; el hígado; los riñones; y las células rojas de la sangre. El agotamiento de las reservas de GSH por lo general indica una mayor gravedad de la enfermedad. La restauración de los niveles de glutatión protege, y ayuda a eliminar el plomo. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de GSH con agentes como la NAC, además del uso de selenio, funciona como un complemento útil para las terapias tradicionales, actuando a nivel del hígado; los riñones; las células rojas sanguíneas; e incluso la lente del ojo, para contrarrestar el efecto deletéreo de envenenamiento por plomo.

La anemia (pérdida de las células rojas sanguíneas), característica de la toxicidad del plomo, es causada por varios factores diferentes, entre ellos, altos niveles del estrés oxidativo. Esto conduce a la peroxidación lipídica de la membrana de las células rojas, seguida por la ruptura celular. Un grupo de investigadores japoneses estudió unos trabajadores con alta exposición ocupacional al plomo, midiendo sus niveles de peroxidación lipídica, la concentración de plomo, y la actividad glutatión peroxidasa. Los resultados muestran que los niveles de plomo y los niveles de peroxidación parecen estar directamente relacionados, y los niveles de GSH-peroxidasa esencial cayeron según los niveles de plomo aumentaron.

## CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La exposición crónica a los xenobióticos (sustancias extrañas al organismo) puede dar lugar a cambios sutiles y difíciles de detectar en la salud, y también puede dar lugar a síndromes completamente desarrollados, conocidos como Enfermedades Ambientales (EA, por sus siglas en inglés). Estos con frecuencia se manifiestan en una combinación de pequeñas molestias – como dolores de cabeza, fatiga y letargo – que tienden a confundir el diagnóstico. Pueden ser bastante graves, como en el caso de SQM (sensibilidad química múltiple), que sólo recientemente se ha aceptado como un diagnóstico legítimo. Por razones similares, fue años antes de que la comunidad médica reconociera el síndrome de la Guerra del Golfo como una enfermedad específica.

Hay muchas fuentes de exposición a xenobióticos en el hogar. Las alfombras pueden ocultar los plaguicidas transportadas en el calzado; y un baño lleno de

vapor contiene cloroformo; la ropa lavada en seco y colgada en tu armario emite gases de percloroetileno y tricloroetileno; las chimeneas producen benceno; y los productos para la limpieza del hogar contienen paradiclorobenceno. En la oficina, el tóner de la fotocopiadora libera formaldehído y estireno, entre otros contaminantes químicos. Los estacionamientos cerrados son otra fuente de benceno, entre otros productos químicos. En la ciudad, en el aire libre, o incluso en zonas rurales, hay muchos diferentes compuestos que idealmente debemos evitar. Y, por supuesto, las habitaciones en que la gente está fumando tabaco contienen decenas de sustancias cancerígenas y otras sustancias químicas tóxicas. Hay que tener cuidado al usar removedores de moho, bolas de naftalina, detergentes, suavizantes perfumados, fertilizantes de césped, pesticidas, disolventes y productos de limpieza, pinturas, combustibles para calefacción, ciertos materiales de aislamiento, e incluso productos utilizados para la fabricación de los colchones y muebles. Una breve lista de sustancias desintoxicadas por conjugación con GSH se muestra en la Tabla 5. Afortunadamente, una gran cantidad de información publicada te puede ayudar a mantener un registro de estas sustancias, y donde se utilizan. Encontrarás algunas guías excelentes en tu librería local.

Ya que es grande el número de venenos en el medio ambiente en general, la exposición a los contaminantes ambientales es inevitable. Además, las concentraciones de sustancias específicas son altas en ciertos lugares de trabajo. En un artículo sobre la toxicidad química en los trabajadores industriales, D.V. Parke y A. Sapota hicieron una fuerte declaración acerca de las amenazas que pueden ser contrarrestadas por el GSH. Afirman que muchos trabajadores industriales demostrando síntomas de inflamación sistémica, son a menudo mal diagnosticados como sufriendo de artritis reumatoide, infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, y otras enfermedades. Los médicos deben estar informados más a fondo acerca de la capacidad de los contaminantes químicos para producir condiciones que imitan las enfermedades inflamatorias.

La exposición a ciertas sustancias químicas en el lugar de trabajo se ha conectado con el desarrollo de cáncer. R.K. Ross y sus colegas de la Universidad del Sur de California vincularon la deficiencia de las enzimas GSH con el cáncer de vejiga en los trabajadores expuestos a arilaminas, también presentes en el humo del cigarrillo.

### **SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA, SÍNDROME DE LA GUERRA DEL GOLFO, Y SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE**

Estos tres problemas de salud se tratan juntos aquí por varias razones. Están mutuamente conectados a una combinación de exposición a las toxinas del medio ambiente, una inapropiada respuesta inmunológica; y la predisposición genética. Dado que los síntomas pueden ser intermitentes y varían de una persona a otra, muchos médicos son reacios a ofrecer diagnósticos clínicos firmes, y estos nombres de enfermedades y definiciones le han costado a la comunidad médica mucho tiempo para que las acepte. Todavía existen pequeños grupos

de médicos quienes creen que estas enfermedades son sólo diferentes manifestaciones de una enfermedad psicológica.

La sensibilidad química múltiple es una enfermedad del medio ambiente en que la acumulación de varias toxinas alcanza un nivel peligroso, con pocos o menores síntomas. Cualquier carga toxicológica adicional puede ser la gota que desencadena una cascada de síntomas, a menudo imitando otras enfermedades. Tales circunstancias hacen muy difícil llegar a un diagnóstico claro. La responsabilidad de evitar una mayor exposición recae sobre el paciente. El profesional de la salud debe sugerir estrategias de desintoxicación. El uso de tratamientos para mejorar el glutatión se convertirá sin duda, en estándar en algún futuro.

Un artículo recientemente publicado en la *Revista de Medicina Americana* (American Journal of Medicine) por I.R. Bell, C.M. Baldwin y G. E. Schwartz de la Universidad de Arizona tenía la meta de resumir la relación del síndrome de fatiga crónica a la sensibilidad química. Establecieron que la sensibilidad química aguda es un factor en alrededor de  $\frac{1}{3}$  a  $\frac{1}{2}$  de los pacientes de fatiga crónica, y en aproximadamente el 5% de la población estadounidense. Entre 15% y 30% de la población en general reporta problemas menores, por lo menos, con intolerancias químicas.

Un estudio titulado *Enfermedades de la Guerra del Golfo: paradoja complejo médico, científico y político*, publicado por el Instituto de Medicina Molecular de California, también enseña un enlace con el síndrome de fatiga crónica. Hay una mayor incidencia del síndrome de fatiga crónica entre los veteranos de la Guerra del Golfo que en la población general. Ya que puede simular otras disfunciones multiorgánicas o inmunológicas crónicas, existe el peligro de un mal diagnóstico y un tratamiento incorrecto.

Los científicos del Centro de Investigación de Riesgos Ambientales en New Jersey han determinado que aunque el síndrome de fatiga crónica (SFC) y el síndrome de sensibilidad química múltiple (SQM) se diagnostican entre los veteranos de la Guerra del Golfo, los síntomas difieren sustancialmente de los diagnósticos del SFC y SQM en la población en general. Las discrepancias se encuentran en los parámetros inmunológicos, la demografía y el pronóstico.

Una platica sobre el síndrome de fatiga crónica, también llamado síndrome de disfunción de la fatiga/inmune crónica (DFIC), no estaría fuera de lugar en el capítulo sobre la inmunología (Capítulo 3). Desde un punto de vista causal, el SFC no es tanto un problema toxicológico, sino más como un trastorno inmunitario. Se clasifica mejor como un síndrome posviral o posinfecciosa. La secuencia causal frecuentemente empieza con una enfermedad viral aguda. Generalmente, esto se sigue por una respuesta hiperactiva linfática: inflamación de los ganglios, o agrandamiento de los ganglios linfáticos (un síntoma de la "fiebre glandular"). Por razones desconocidas, algunas personas desarrollan una respuesta inmunológica y neuroendocrinológica anormal. Esta inhabilidad de luchar contra amenazas para la salud se combina con un desequilibrio en las secreciones hormonales del cuerpo, y luego comienza a producir los síntomas de SFC.

|   |  |
|---|--|
| Acetaminófono (Tylenol, Atasol, Paracetamol, otros)                                       | Benzopirenos (platos a la parrilla [barbacoa], el escape de combustible, cigarrillos, otros) |
| Otros productos farmacéuticos (Adriamicina, otros)  | Metales pesados (plomo, mercurio, cadmio, cobalto, cobre, otros)                             |
| Acetona (agente disolvente común, y para la limpieza; agente industrial)                  | Plaguicidas organofosforados (paratión, otros)   |
| Aflatoxina B <sub>1</sub> (toxina natural, cancerígeno de las nueces con moho, otros)     | Peróxidos (peróxidos lípidos, peróxidos de colesterol, otros)                                |
| Hidrocarburos alifáticos (cloruro de vinilo, hexaclorohexano, plásticos, otros)           | Isotiocianatos, Carbamatos, Tiocarbamatos  |
| Hidrocarburos aromáticos (disolventes, combustibles, bromobencenos, clorobencenos, otros) | Arilaminas, haluros de arilo (exposiciones industriales, otros)                              |
| Nitrosaminas (alimentos ahumados, embutidos, salchichas, otros)                           | Sulfatos, nitrocompuestos, naftaleno (combustible, combustible subproductos, otros)          |

*TABLA 5 – Una breve lista de sustancias desintoxicados por conjugación GSH; existen otros incontables.*

Los reumatólogos ahora tienen mejor definición del síndrome, lo que permite un diagnóstico más preciso. Se caracteriza por fatiga persistente, dolor musculoesquelético, alteraciones del sueño, y anomalías cognitivas y psicológicas. Un examen preciso para diagnosticar el SFC no existe todavía, pero los investigadores están tratando de detallar los muchos cambios sutiles, bioquímicos y fisiológicos que se producen. Uno de estos grupos está dirigido por el Dr. Paul Cheney, uno de los primeros médicos al describir el síndrome en los años 80 y principios de los 90. Fundador y director de la Clínica de Cheney en Carolina del Norte, su investigación se encuentra en la vanguardia de nuestra comprensión de la fatiga crónica. Él cree que a pesar de que el evento inicial puede ser viral, son alteraciones posteriores en la síntesis de proteínas y la producción de enzimas que conducen a la insuficiencia hepática y la desintoxicación intracelular.

Inicialmente, el Dr. Cheney utilizó glutatión oral o glutatión inyectable, y después, la NAC (N-acetilcisteína), el fármaco precursor de GSH; todos con éxito modesto. Cuando la proteína bioactiva de suero sin desnaturar se encontraba disponible, muchos pacientes respondieron con resultados dramáticamente favorables. Esta fuente dietética de los precursores de GSH se describe en el Capítulo 4.

El bien reconocido alemán, químico en inmunología, Dr. Wulf Droge acuñó el término "Síndrome de Baja CG" para describir una serie de estados de enfermedad asociados con una disminución de la cisteína y el glutatión.

Estos incluyen el síndrome de fatiga crónica, la SIDA, ciertos tipos de cáncer, la sepsis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, traumatismo mayor, y otros.

### Estudio de caso

*William, un abogado de Alabama, notó un cambio en su estado de salud cuando tenía 39 años. Sus primeras visitas a varios médicos no produjeron diagnósticos ni concluyentes ni precisos; ni le ayudaron las opciones de tratamiento. No fue capaz de continuar con su habitual carga de trabajo exigente, y se vio obligado a dejar de ejercer su profesión como abogado en 1994. Su propia investigación le llevó a un grupo local de apoyo para el SFC. Sugirieron que consultara con una prestigiosa clínica del Sudeste que se especializaba en la fatiga crónica. El tratamiento inicial con vitaminas, nutrientes y cambios en la dieta le resultó mínimamente satisfactorio. El jefe de esa clínica se encontraba investigando el uso de proteína de suero no desnaturalizado, y después de 12 semanas, la mejoría de William fue notable. Tres meses más tarde, se despertó una mañana y "se sentía bien otra vez." Ese día levantó sus palos de golf por primera vez en cinco años. En la actualidad está rondando en los 90, y volverá a ejercer como abogado en el otoño.*

### CONCLUSIÓN

El número de toxinas que nuestros cuerpos tienen que enfrentar todos los días es verdaderamente impresionante. Para hacer frente a esta carga, una persona saludable, descansada, bien alimentada debe mantener fuertes defensas inmunológicas y bioquímicas. El papel del GSH en estos sistemas de defensa no puede ser exagerado. El glutatión desintoxica un gran número de contaminantes, agentes carcinógenos, metales pesados, herbicidas, pesticidas, y radiación. Estamos expuestos todos los días a toxinas como el humo del cigarrillo, las emisiones de automóviles, conservantes de alimentos; y amalgamas dentales; y nuestro cuerpo depende del GSH para eliminarlas. Las sustancias que elevan los niveles de GSH se están utilizando cada vez más en el campo de la toxicología con un éxito considerable.

### REFERENCIAS

- ABT G, VAGHEF H, GEBHART E, ET AL. *The role of N-acetylcysteine as a putative radioprotective agent on X-ray-induced DNA damage as evaluated by alkaline single-cell electrophoresis.* Mutation Research 384: 55-64, 1997
- APPLEGATE LA, LAUTIER D, FRENK E, TYRRELL RM. *Endogenous glutathione levels modulate the frequency of both spontaneous and long wavelength ultraviolet induced mutations in human cells.* Carcinogenesis 13: 1557-1560, 1992
- AUST SD, CHIGNELL CF, BRAY TM, KALYANARAMAN B, MASON RP *Free radicals in toxicology.* Toxicology and Applied Pharmacology 120:168-178, 1993
- AWASTHI YC, DAO DD. *Glutathione-mediated detoxification mechanisms of human placenta.* Placenta Suppl. 3: 289-301, 1981
- BAKER DH, CZARNECKI-MAULDON GL. *Pharmacological role of cysteine in ameliorating or exacerbating mineral toxicities.* American Institute of Nutrition 117:1003-1010, 1987

- BAKER MA, DILLARD CJ, TAPPEL AL. Effect of gold on selenium and glutathione peroxidase activities in rat tissues. *Drug Nutr. Interact.* 3: 141-152, 1985
- BALLATORI N. Glutathione mercaptides as transport forms of metals. *Adv. Pharmacol.* 27: 271-298, 1994
- BALLATORI N, LIEBERMAN MW, WANG W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. *Environ. Health Perspect.* 106: 267-271, 1998
- BALLATORI N, WANG W, LIEBERMAN MW. Accelerated methylmercury elimination in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice. *American J. Pathol.* 152: 1049-1055, 1998
- BARBARO G, DI LORENZO G, RIBERSANI M, ET AL. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C genotype. *J. Hepatol.* 30: 774-782, 1999
- BELL IR, BALDWIN CM, SCHWARTZ GE. Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *American J. Med.* 105(3A): 74S-82S, 1998
- BERGEROW J, ZANDER D, FREIER I, DUNEMANN L. Long-term mercury excretion in urine after removal of amalgam fillings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66: 209-212, 1994
- BHATTATHIRI VN, SREELEKHA TT, SEBASTIEN P, ET AL. Influence of plasma GSH level on acute radiation mucositis of the oral cavity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29: 383-386, 1994
- BIAGLOW JE, VARNES ME, EPP ER, ET AL. Role of GSH and other thiols in cellular response to radiation and drugs. *Drug Metabolism Review* 20:1-12, 1989
- BLAIR PC, THOMPSON MB, BECHTOLD M, ET AL. Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology* 63: 25-34, 1990
- BLUMER W. Mercury toxicity in dental amalgam fillings. *J. Adv. In Med.* 11: 219-221, 1998
- BOSE S, MUKHOPADHYAY B, CHAUDHURY S, BHATTACHARYA S. Correlation of metal distribution, reduced glutathione and metallothioneine levels in liver and kidney of rat. *Indian J. Exp. Biol.* 32:679-681, 1994
- BULAT P, DUJIC I, POTKONJAK B, VIDAKOVIC A. Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury. *Int. Arch. Occup. Environm. Health* 71 Suppl: S37-S39, 1998
- BUMP EA, BROWN JM. Role of GSH in the radiation response of mammalian cells in vitro and in vivo. *Pharmacology and Therapeutics* 47:117-136, 1990
- BURTON CA, HATELID K, DIVINE K, ET AL. Glutathione effects on toxicity and uptake of mercuric chloride and sodium arsenite in rabbit renal cortical slices. *Environ. Health Perspect.* 103 Suppl 1: 81-84, 1995
- CHAUDHARI A, DUTTA S. Alterations in tissue GSH and angiotensin converting enzyme due to inhalation of diesel engine exhaust. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 9:327-337, 1982
- CHEN CY, HUANG YL, LIN TH. Lipid peroxidation in liver of mice administered with nickel chloride: with special reference to trace elements and antioxidants. *Biol. Trace Elem. Res.* 61: 193-205, 1998
- CHEN TS, RICHIE JP JR, LANG CA. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. *Drug Metab. Dispos.* 18: 882-887, 1990
- CHHABRA SK, HASHIM S, RAO AR. Modulation of hepatic glutathione system of enzymes in suckling mouse pups exposed transplacentally to malathione. *J. Appl. Toxicol.* 13: 411-416, 1993
- CROSS CE, HALLIWELL B, BORISH ET, ET AL. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine* 107:526-545, 1987
- DAGGETT DA, NUWAYSIR EF, NELSON SA, ET AL. Effects of triethyl lead administration on the expression of glutathione S-transferase isoenzymes and quinone reductase in rat kidney and liver. *Toxicology* 117: 61-71, 1997
- DAGGETT DA, OBERLEY TD, NELSON SA, ET AL. Effect of lead on rat kidney and liver: GST expression and oxidative stress. *Toxicology* 128: 191-206, 1998

- DELEVE LD, KAPLOWITZ N. *GSH metabolism and its role in hepatotoxicity*. *Pharmacology and Therapeutics* 52:287-305, 1991
- DROGE W, HOLME E. *Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction*. *FASEB. J.* 11: 1077-1089, 1997
- EKE BC, VURAL N, ISCAN M. *Combined effects of ethanol and cigarette smoke on hepatic and pulmonary xenobiotic metabolizing enzymes in rats*. *Chem. Biol. Interact.* 102: 155-167, 1996
- ERCAL N, TREERATPHAN P, HAMMOND TC, ET AL. *In vivo indices of oxidative stress in lead-exposed C57BL/6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N-acetyl-cysteine*. *Free Radic. Biol. Med.* 21: 157-161, 1996
- ERCAL N, TREERATPHAN P, LUTZ P, ET AL. *N-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress*. *Toxicology* 108: 57-64, 1996
- FERGUSON CL, CANTILENIA LR JR. *Mercury clearance from human plasma during in vitro dialysis: screening systems for chelating agents*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30: 423-441, 1992
- FLANAGAN RJ, MEREDITH TJ. *Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology*. *American J. Med.* 91(3C): 131S-139S, 1991
- GARNER M, REGLINSKI J, SMITH WA, STEWART MJ. *The interaction of colloidal metals with erythrocytes*. *J. Inorg. Biochem.* 56: 283-290, 1994
- GIRARDI G, ELIAS MM. *Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride-induced nephrotoxicity*. *Toxicology* 67: 155-164, 1991
- GIRARDI G, ELIAS MM. *Effect of different renal glutathione levels on renal mercury disposition and excretion in the rat*. *Toxicology* 81: 57-67, 1993
- GOSHORN RK. *Chronic fatigue syndrome: a review for clinicians*. *Semin. Neurol.* 18: 237-242, 1998
- GRAF P, SIES H. *Hepatic uptake of cadmium and its biliary release as affected by dithioerythritol and glutathione*. *Biochem. Pharmacol.* 33: 639-643, 1984
- GSTRAUNTHALER G, PFALLER W, KOTANKA P. *Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure*. *Biochem. Pharmacol.* 32: 2969-2972, 1983
- GURER H, OZGUNES H, NEAL R, ET AL. *Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats*. *Toxicology* 128: 181-189, 1998
- GYURASICS A, KOSZORUS L, VARGA F, GREGUS Z. *Increased biliary excretion of glutathione is generated by the glutathione-dependant hepatobiliary transport of antimony and bismuth*. *Biochem. Pharmacol.* 44:1275-1281, 1992
- HANADA K, SAWAMURA D, TAMAI K, HASHIMOTO I, KOBAYASHI S. *Photo-protective effect of esterified GSH against ultraviolet B induced sunburn cell formation in the hairless mice*. *Journal of Investigative Dermatology* 108:727-730, 1997
- HASAN M, HAIDER SS. *Acetyl-homocysteine thiolactone protects against some neurotoxic effects of thallium*. *Neurotoxicology* 10: 257-261, 1989
- HIROTA Y. *Effect of methylmercury on the activity of glutathione peroxidase in rat liver*. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: 556-558, 1986
- HOUSER MT, MILNER LS, KOLBECK PC, ET AL. *Glutathione monoethyl ester moderates mercuric chloride-induced acute renal failure*. *Nephron* 61: 449-455, 1992
- Hsu JM. *Lead toxicity as related to GSH metabolism*. *Journal of Nutrition* 101:26-33, 1981
- HULTBERG B, ANDERSON A, ISSAKSON A. *Alterations of thiol metabolism in human cell lines induced by low amounts of copper, mercury or cadmium ions*. *Toxicology* 126: 203-212, 1998
- JONES DP, BROWN LA, STERNBERG P. *Variability in glutathione-dependant detoxification in vivo and its relevance to detoxification of chemical mixtures*. *Toxicology* 105: 267-274, 1995
- KATAWA M, SUZUKI KT. *The effect of cadmium, zinc or copper loading on the metabolism of amino acids in mouse liver*. *Toxicology Letters* 20:149-154, 1984
- KELLY GS. *Clinical applications of N-acetylcys-*

teine. *Altern. Med. Rev.* 3: 114-127, 1998

KEOGH JP, STEFFEN B, SIEGERS CP. Cytotoxicity of heavy metals in the human small intestinal epithelial cell line I-407: the role of glutathione. *J. Toxicol. Environ. Health* 43: 351-359, 1994

KIDD PM. GSH: Systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Medicine Review* 2:155-176, 1997

KIDD PM. The free radical oxidant toxins of polluted air. in: Levine SA, Kid PM. Antioxidant Adaptation - Its role in free radical pathology 69-103, 1985

KRETZSCHMAR M, KLINGER W. The hepatic GSH system - influences of xenobiotics. *Experimental Pathology* 38:145-164, 1990

LASH LH, ZALUPS RK. Alterations in renal cellular glutathione metabolism after in vivo administration of a subtoxic dose of mercuric chloride. *J. Biochem. Toxicol.* 11: 1-9, 1996

LEE TC, WEI ML, CHANG WJ, ET AL. Elevation of glutathione levels and glutathione S-transferase activity in arsenic-resistant Chinese hamster ovary cells. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 25: 442-448, 1989

LEW H, QUINTANILHA A. Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 16: 59-68, 1991

LIVARDJANI F, LEDIG M, KOPP P, ET AL. Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology* 66: 289-295, 1991

LUND ME, BANNER W JR, CLARKSON TW, BERLIN M. Treatment of acute methylmercury ingestion by hemodialysis with N-acetylcysteine (Mucomyst) infusion and 2, 3-dimercaptopropane sulfonate. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 22: 31-49, 1984

MOLIN M, BERGMAN B, MARKLUND SL, ET AL. Mercury, selenium, and glutathione peroxidase before and after amalgam removal in man. *Acta Odontol. Scand.* 48: 189-202, 1990

MOLIN M, MARKLUND SL, BERGMAN B, NILSSON B. Mercury, selenium, and glu-

tathione peroxidase in dental personnel. *Acta Odontol. Scand.* 47: 383-390, 1989

NAVARRO J, OBRADOR E, PELLICER JA, ET AL. Blood glutathione as an index of radiation-induced oxidative stress in mice and humans. *Free Radic. Biol. Med.* 22: 1203-1209, 1997

NEAL R, COOPER K, GURER H, ERCAL N. Effects of N-acetylcysteine and 2, 3-dimercaptosuccinic acid on lead induced oxidative stress in rat lenses. *Toxicology* 130: 167-174, 1998

NICOLSON GL, NICOLSON NL. Gulf War illnesses: complex medical, scientific and political paradox. *Med. Confl. Surviv.* 14: 156-165, 1998

ORNAGHI F, FERRINI S, PRATI M, GIAVINI E. The protective effects of N-acetyl-L-cysteine against methyl mercury embryotoxicity in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 20: 437-445, 1993

OTHMAN AI, EL MISSIRY MA. Role of selenium against lead toxicity in male rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 12: 345-349, 1998

OTT WR, ROBERTS JW. Everyday exposure to toxic pollutants. *Scient. Ameri.* 278(2):86-91, 1998

PARKE DV, SAPOTA A. Chemical toxicity and reactive oxygen species. *Internat. J. of Occupational Med. and Environmental Health* 9:331-340, 1996

PLANAS-BOHNE F, ELIZALDE M. Activity of glutathione-S-transferase in rat liver and kidneys after administration of lead or cadmium. *Arch. Toxicol.* 66: 365-367, 1992

POLLET C, NATELSON BH, LANGE G, ET AL. Medical evaluation of Persian Gulf veterans with fatigue and / or chemical sensitivity. *J. Med.* 29: 101-113, 1998

QUEIROZ ML, PENNA SC, SALTES TS, ET AL. Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. *Human Exp. Toxicol.* 17: 225-230, 1998

QUIG D. Cysteine metabolism and metal toxicity. *Altern. Med. Rev.* 3: 262-270, 1998

REA WJ ET AL. Food and chemical sensitivity after environmental chemical overexposure. *Annals of Allergy* 41:101-110, 1987

REICKS M, RADER JI. Effects of dietary tin

- and copper on rat hepatocellular antioxidant protection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 195:123-128, 1990
- ROSS RK, JONES PA, YU MC. *Bladder cancer epidemiology and pathogenesis*. Seminars in Oncology 23:536-545, 1996
- SANDBORGH-ENGLAND G, ELINDER CG, LANGWORTH S, ET AL. *Mercury in biological fluids after amalgam removal*. *J. Dental Res.* 77: 615-624, 1998
- SANDHIR R, GILL KD. *Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats*. *Biol. Trace Elem. Res.* 48: 91-97, 1995
- SARAFIAN TA, BREDESEN DE, VERITY MA. *Cellular resistance to methylmercury*. *Neurotoxicity* 17: 27-36, 1996
- SARKAR D, DAS D, BHATTACHARYA S. *Role of exogenous reduced glutathione on time dependant 203Hg distribution in liver and kidney of a freshwater teleost, Anabas testudineus*. *Biomed. Environ. Sci.* 10: 60-64, 1997
- SASAKURA C, SUZUKI KT. *Biological interaction between transition metals (Ag, Cd, Hg), selenide/sulfide and selenoprotein*. *P. J. Inorg. Biochem.* 71: 159-162, 1998
- SELIG C, NOTHDURFT W, FLIEDNER TM. *Radioprotective effect of N-acetylcysteine on granulocyte/macrophage colony-forming cells of human bone marrow*. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119: 346-349, 1993
- SHI X, FLYNN DC, LIU K, DALAL N. *Vanadium (IV) formation in the reduction of vanadate by glutathione reductase/NADPH and the role of molecular oxygen*. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 27: 422-427, 1997
- SINGHAL RK, ANDERSON ME, MEISTER A. *Glutathione, a first line defense against cadmium toxicity*. *FASEB J.* 1: 220-223, 1987
- SMITH CV, JONES DP, GUENTHNER TM, LASH LH, LAUTERBERG BH. *Compartmentalization of GSH: implications for the study of toxicity and disease*. *Toxicology and Applied Pharmacology* 140:1-12, 1996
- SMITH TK. *Dietary modulation of the glutathione detoxification pathway and the potential for altered xenobiotic metabolism*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 289: 165-169, 1991
- STOHS SJ, BAGCHI D. *Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions*. *Free Radic. Biol. Med.* 18: 321-336, 1995
- SUGAWARA E, NAKAMURA K, MIYAKE T, ET AL. *Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead*. *Br. J. Ind. Med.* 48: 239-242, 1991
- THOMPSON AM. *The oxidizing capacity of the Earth's atmosphere: Probable past and future changes*. *Science* 256: 1157-1165, 1992
- VALLIS KA. *GSH deficiency and radiosensitivity in AIDS patients*. *Lancet* 337:918-919, 1991
- VIJAYALAKSHMI K, SOOD PP. *Ameliorative capacities of vitamins and monothiois post therapy in the restoration of methylmercury altered glutathione metabolism*. *Cell. Mol. Biol.* 40: 211-224, 1994
- VOS O, ROOS-VERHEY WSD. *Endogenous versus exogenous thiols in radioprotection*. *Pharmacology and Therapeutics* 39:169-177, 1988
- WALTHER UI, MUCKTER H, FICHTI B, FORTH W. *Influence of glutathione on zinc-mediated cellular toxicity*. *Biol. Trace Elem. Res.* 67: 97-107, 1999
- WOODS JS, ELLIS ME. *Up-regulation of glutathione synthesis in rat kidney by methyl mercury*. *Biochem. Pharmacol.* 50: 1719-1724, 1995
- WRIGHT LS, KORNGUTH SE, OBERLY TD, SIEGEL FL. *Effects of lead on glutathione S-transferase expression in rat kidney: a dose-response study. Relationship to mercury-induced oxidative stress*. *Toxicol. Sci.* 46: 254-259, 1998
- XIE J, FUNAKOSHI T, SHIMADA H, KOJIMA S. *Comparative effects of chelating agents on pulmonary toxicity of systemic nickel in mice*. *J. Appl. Toxicol.* 16: 317-324, 1996
- ZALUPS RK, BARFUSS DW. *Participation of mercuric conjugates of cysteine, homocysteine, and N-acetylcysteine in mechanisms involved in the renal tubular uptake of inorganic mercury*. *J. American Soc. Nephrol.* 9: 551-561, 1998
- ZHANG Q, ZHOU XD, DENNY T, ET AL. *Changes in immune parameters seen in Gulf War veterans but not in civilians with chronic fatigue syndrome*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6: 6-13, 1999

PARTE DOS  
GLUTATIÓN EN LA  
SALUD Y LA SANACIÓN  
[CAPÍTULOS 5 AL 24]

*Los capítulos en Parte Dos describen la actividad del glutatión en una amplia variedad de enfermedades, y demuestran cómo juega papeles específicos en patologías relacionadas con el estrés oxidativo, la toxicología, y la disfunción inmunológica.*

# 3

## GSH Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

### EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Es sorprendente ver cuántas personas todavía creen que pescar un resfrío es el resultado de estar sentado en un chiflón de aire, o de salir con el cabello mojado. Es un hecho sencillo y bien establecido que el resfriado común es una enfermedad contagiosa, transmisible. No nos resfriamos a causa del aire frío, a pesar del nombre de la enfermedad. Tanto la expresión como el concepto erróneo están profundamente arraigados en nuestra cultura. Sin embargo, la causa real de la enfermedad es exponerse al virus mismo.

Otros podrían culpar al estrés por estar resfriados, diciendo que es el resultado de haber trabajado demasiado, o de haber hecho demasiado ejercicio. Estos se acercan mucho más a la verdad. A pesar de que estos factores por sí mismas no causan un resfriado, es cierto que nos hacen más vulnerables al virus. Al cansarse excesivamente, estos pacientes han disminuido temporalmente sus recursos inmunes, y sufren las consecuencias: el virus les vence. La mayoría de las visitas al médico se realizan después de un fracaso del sistema inmunitario al intentar a contrarrestar una amenaza específica. La buena noticia es que el sistema inmunológico puede ser reforzado.

Pocas personas son conscientes de esto, ni siquiera los que conscientemente trabajan por su propio bienestar. Muchos de nosotros sabemos muy bien cómo cuidar el corazón y los músculos, pero sólo unos pocos prestamos atención al sistema inmunológico, a pesar de que éste es nuestra primera línea de defensa contra los ataques infecciosos y destructivos. Para mantener una buena respuesta inmunológica, debemos hacer ejercicio habitualmente (de 45 a 60 minutos, 3 veces por semana); ingerir comidas reguladas y variadas; mantener un peso corporal ideal; dormir con regularidad (8 horas para los adultos jóvenes, menos para los ancianos); suplementar nuestra dieta con vitaminas, minerales y micronutrientes; evitar el estrés excesivo y, curiosamente, reírnos mucho. También debemos evitar la radiación y las toxinas, el abuso del tabaco, el alcohol y la caféina, y el uso innecesario de antibióticos y esteroides. Consulta la Tabla 7.

La defensa inmunológica es un sistema extraordinariamente sofisticado. Un examen microscópico de cualquier parte del cuerpo humano muestra que está pululando de microorganismos tales como bacterias, parásitos y hongos, y eso es únicamente en nuestros adentros. El entorno del cual obtenemos nuestro aire, agua y alimentos también está saturado de microorganismos. Es sorprendente que sobrevivamos después de todo.

Tradicionalmente, consultamos a un médico sólo cuando la enfermedad realmente está arraigada. A menudo, el médico pone en marcha una estrategia ofensiva

o de 'ataque' con antibióticos, compuestos antivirales, o quimioterapia en un intento de exterminar al invasor. A pesar de los efectos secundarios de los fármacos, y otros inconvenientes, esta estrategia ofensiva se ha demostrado ser ampliamente eficaz. Es la mejor manera que hemos encontrado para lidiar en esta guerra.

Sin embargo, es preferible evitar la guerra en absoluto. Después de todo, el campo de batalla es tu cuerpo. Aún cuando la medicina gane, la matanza sigue. Los efectos secundarios de los fármacos, y las secuelas de la quimioterapia son como la destrucción aleatoria de la guerra en que personas inocentes mueren. No podemos exagerar el valor de una estrategia defensiva: una medicina preventiva que detenga los invasores, impidiendo que establezcan un punto de avanzada en la batalla y evitando un conflicto general. Un sistema inmunológico optimizado es, sin duda, la mejor prevención. Podemos hacer esto a través de custodiarlo y alimentarlo al igual que custodiamos al resto de nuestro cuerpo.

## LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmunológica busca, identifica y ataca los microorganismos amenazantes: alérgenos, células cancerosas, y el tejido injertado: colectivamente llamados antígenos. La reacción del cuerpo se llama una respuesta antigénica.

Cuando un patógeno entra en el torrente sanguíneo, las células inmunes se activan. Existen varios tipos, inclusive las células polimorfonucleares que forman el pus. Estas células grandes simplemente engullen los patógenos y los digieren. Los linfocitos pequeños – aunque mucho más sofisticados – se encargan de los patógenos a través de adaptar una específica defensa frente a ellos.

Los linfocitos B identifican patógenos, y los marcan como objetivos para los linfocitos T. Las células T auxiliares alertan células inmunes para que lleguen a la batalla; los linfocitos T citotóxicos destruyen al intruso, y las células T supresoras apagan la respuesta inmunológica cuando el trabajo haya sido finalizado.

Sin embargo, la respuesta inmunológica sana puede ser puesta en peligro. Puede haber muy pocas células inmunes; las células en sí mismas pueden ser incompetentes; o pueden ser abrumadas por un patógeno especialmente agresivo. En muchos casos, el lado adaptivo del sistema inmunológico identifica, y posteriormente recuerda, la firma química de un agente patógeno; y es capaz de manejarlo de manera más eficaz la próxima vez que lo enfrente. Esto conduce a la inmunidad parcial o completa. Por ejemplo, puedes pescar el sarampión una sola vez.

El sistema inmunológico es impresionante, pero no es infalible. A veces puede responder a las amenazas como si no fueran amenazas, y a las funciones metabólicas normales como si fueran ataques contra el cuerpo. Queremos que nuestra respuesta inmunológica proteja contra la infección, ignore sustancias inocuas, acepte órganos trasplantados; mas que no ataque sus propios órganos, y que proteja el cuerpo contra la carcinogénesis y el crecimiento tumoral. Queremos evitar infecciones recurrentes, respuestas alérgicas a sustancias inocuas, el rechazo a órganos trasplantados, la enfermedad autoinmune en que el cuerpo ataca sus propios sistemas, y enfermedades autoinmunes y cáncer. Ver la Tabla 6.

Entre las respuestas comunes no deseadas, las dos más frecuentes son la enfermedad autoinmune y las alergias. En la enfermedad autoinmune el cuerpo confunde al tejido normal con un antígeno ajeno y lo ataca, dando paso a la destrucción del tejido sano. En el caso de las alergias, el sistema inmune confunde una sustancia inocua con una potencialmente peligrosa, y reacciona con una respuesta agresiva, a veces mortal.

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| Lupus                      | Polimiositis                   |
| Miastenia gravis           | Esclerodermia                  |
| Síndrome de fatiga crónica | Enfermedad de Lou Gehrig (ALS) |
| Artritis reumatoide        | Enfermedad de Grave            |
| Esclerosis múltiple        | Enfermedad de Crohn            |

Tabla 6 – Algunas enfermedades autoinmunes

## EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL GSH

Nuestra narración sobre células polimorfonucleares y linfocitos en la sección anterior describe sólo una parte del sistema inmunológico. Los linfocitos B representan aproximadamente el 10% de todos los linfocitos circulantes, y trabajan liberando las inmunoglobulinas para que ataquen y destruyan a los patógenos invasores. Más o menos 80% de los linfocitos son células T. Cuando este sistema se interrumpe, la puerta se abre a la infección y la salud se ve comprometida. Por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) destruye las células T auxiliares, y deja las células T asesinas aisladas y sin potencia. Como resultado, la invasión de microorganismos que el cuerpo normalmente rechazaría con facilidad, es capaz de causar las infecciones graves que caracterizan el SIDA.

El GSH desempeña un papel central en el funcionamiento de nuestras células inmunes. El Dr. Gustavo Bounous, un experto distinguido en el campo del GSH, dice: “El factor limitante en la actividad adecuada de los linfocitos es la disponibilidad de GSH.” Esto es sorprendentemente obvio en el ejemplo del virus de la inmunodeficiencia humana, o VIH: la causa del SIDA (ver el Capítulo 12).

El SIDA es esencialmente una disfunción de células T. Generalmente, los pacientes sufren de bajos niveles de GSH, y especialmente del conteo bajo de GSH, células T. Varios estudios han demostrado que los niveles de GSH pueden predecir las probabilidades de supervivencia y calidad de vida de un paciente con SIDA.

El crecimiento saludable y la actividad de las células inmunes dependen de la disponibilidad de GSH. El agotamiento experimental de GSH disminuye gravemente la capacidad de estas células para luchar contra los agentes patógenos, y deja la puerta abierta a la enfermedad. En numerosos estudios, el nivel del GSH intracelular en los linfocitos corresponde directamente con la eficacia de la respuesta inmunológica. En los términos más sencillas, el GSH es una especie de ‘alimento’ para el sistema inmunológico.

En algunas enfermedades autoinmunes tales como el artritis reumatoide (Capítulo 6), el lupus (LES), y en el envejecimiento normal (Capítulo 6), los

linfocitos células T muestran una respuesta débil a los antígenos. Además, estas condiciones inflamatorias crónicas se han asociado con las concentraciones bajas de GSH en el suero y en las células rojas sanguíneas.

Un linfocito ataca a un patógeno mediante la liberación de productos químicos oxidantes poderosos, tales como el peróxido, y se protege frente a dichos productos químicos mediante la neutralización de ellos con el GSH. Además, los linfocitos deben replicarse a sí mismos una y otra vez (expansión monoclonal) con el fin de atacar a toda la población del patógeno. Esto requiere el uso de oxígeno, y libera más oxidantes. Con el fin de continuar multiplicándose eficientemente, el GSH debe contrarrestar los efectos de la oxidación una vez más. Así que la lucha contra la infección consume el GSH de dos maneras: al usarlo para estabilizar los radicales libres, y también para cultivar nuevas células inmunes. Esto es evidente en las infecciones agudas, como la neumonía bacteriana. En las infecciones crónicas, tales como la hepatitis C, o el SIDA, el agotamiento de GSH es aún más pronunciada. La investigación reciente ha demostrado que los niveles elevados de GSH permiten al sistema inmune abordar estas infecciones con mayor eficacia.

El Dr. Bounous, juntamente con su equipo de la Universidad McGill, midió la respuesta inmunológico de los animales de laboratorio alimentados con un aislado de proteína de suero bioactivo específicamente preparado, y rico en precursores de GSH. Estos animales demostraron altos niveles de GSH intracelular, y también una respuesta aumentada al desafío inmunológico. Curiosamente, los animales alimentados con una dieta similar de cisteína enriquecido con caseína (ver el Capítulo 4) no se beneficiaron de los mismos efectos.

Así que la actividad protectora de GSH es doble: mejora la actividad de las células inmunes, mientras funciona como un antioxidante dentro de ellas.

| HACER   | NO HACER                                   |
|---|--|
| Hacer ejercicio con regularidad (45-60 min., 3 veces a la semana)                             | Abusar el tabaco                           |
| Consumir comidas regulares y variadas   | Abusar el alcohol                          |
| Mantener peso corporal ideal  | Abusar la cafeína                          |
| Dormir con regularidad (8 horas para el joven adulto, menos para personas de la tercera edad) | Usar los antibióticos de manera inadecuada |
| Suplementar tu dieta con vitaminas, minerales & micronutrientes                               | Usar los esteroides de manera inadecuada   |
| Evita el estrés excesivo  | Exponerte a la radiación                   |
| Reír mucho  | Exponerte a toxinas                        |

Tabla 7 – El mantenimiento del sistema inmunológico: qué hacer; qué no hacer

Un número alarmante de infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos, como fascitis necrotizante, también conocida como enfermedad carnívora; enterococos resistentes a la vancomicina; y estafilococos resistentes a la metilicina han entrado en nuestros hospitales y comunidades. Algunos profesionales de la salud creen que los virus tales como los que causan el SIDA y la hepatitis C son sólo la punta del iceberg, y que una ola de patógenos emergentes viene en camino. Viejos enemigos, como la tuberculosis, que anteriormente se pensaba eliminada, han regresado con una venganza, y ahora no son susceptibles a los tratamientos exitosos de ayer. El mejoramiento de nuestros niveles de GSH es una precaución práctica contra esta tendencia siniestra e inquietante.

|  | <b>Respuesta deseada</b> | <b>Respuesta no deseada</b>  |
|--|--------------------------|------------------------------|
| <b>Agente infeccioso</b><br><b>inmunidad</b> | Protectora               | <i>Infección recurrente</i>  |
| <b>No daño</b>                               | Sin respuesta            | <i>Alergia</i>               |
| <b>Órgano trasplantado</b>                   | Aceptación               | <i>Rechazo</i>               |
| <b>Órgano propio</b>                         | Autotolerancia           | <i>Enfermedad autoinmune</i> |
| <b>Tumor</b>                                 | Inmunidad al tumor       | <i>Cáncer</i>                |

TABLE 8 – Respuestas inmunológicas deseadas y no deseadas

## CONCLUSIÓN

El sistema inmunológico utiliza varias células para combatir las infecciones y otras amenazas, y el crecimiento y la actividad saludable de estas células dependen de la disponibilidad del GSH. El glutatión es el núcleo de todas las funciones inmunes; y los niveles de GSH bajas se observan en muchas enfermedades, especialmente en el SIDA, que se caracteriza por un sistema inmunológico gravemente comprometido.

El aumento y el mantenimiento de los niveles de GSH pueden reducir al mínimo el riesgo de estas enfermedades. Aunque sólo las personas muy enfermas son muy deficientes en GSH, las de salud buena o regular pueden beneficiarse con suplementos de GSH, sobre todo en estos días cuando estamos expuestos como nunca antes, a las toxinas ambientales, y a las bacterias resistentes a fármacos. El uso de suplementos de GSH para combatir enfermedades específicas se habla en la Parte 2.

Sin lugar a dudas, el mejor tipo de medicina preventiva es un sistema inmune optimizado; y una estrategia fundamental para optimizarlo, es alimentarlo con GSH.

## REFERENCIAS

- ANDERSON ME. *GSH and GSH delivery systems*. *Advances in Pharmacology* 38:65-78, 1997
- BOUNOUS G, BATIST G, GOLD P. *Immunoenhancing property of dietary whey proteins in mice: role of glutathione*. *Clinical and Investigative Medicine* 12:154-161, 1989
- BOUNOUS G, GOLD P. *The biological activity of undenatured dietary whey protein in mice: role of glutathione*. *Clinical and Investigative Medicine* 14:296-309, 1991
- BOUNOUS G, KONGSHAVN P. *Influence of dietary proteins on the immune system of mice*. *Journal of Nutrition* 112:1747-1755, 1982
- BOUNOUS G, KONGSHAVN P. *Differential effect of dietary protein type on the B-cell and T-cell immune responses in mice*. *Journal of Nutrition* 115:1403-1408, 1985
- DROGE W, POTTMEYER-GERBER C, SCHMIDT H, NICK S. *Glutathione augments the activation of cytotoxic T lymphocytes in vivo*. *Immunobiology* 172:151-156, 1986
- FIDELUS RK, GINOUVES P, LAWRENCE D, TSAN MF. *Modulation of intracellular glutathione concentrations alters lymphocyte activation and proliferation*. *Experimental Cell Research* 170:269-275, 1987
- FIDELUS RK, TSAN MF. *Glutathione and lymphocyte activation: a function of aging and autoimmune disease*. *Immunology* 61:503-508, 1987
- FURUKAWA T, MEYDANI SN, BLUMBERG JB. *Reversal of age associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice*. *Mechanisms of Aging and Development* 38:107-117, 1987
- GMUNDER H, DROGE W. *Differential effects of glutathione depletion of T-cell subsets*. *Cellular Immunology* 138:229-237, 1991
- HAMILOS DL, WEDNER HJ. *The role of glutathione in lymphocyte activation*. *Journal of Immunology* 135:2740-2747, 1985
- KIDD PM. *Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage*. *Alternative Medicine Review* 2:155-176, 1997
- ROTILIO G, KNOEPFEL L, STEINKUHLER C, PALMARA AT, CIROLO MR, GARACI E. *Effects of intracellular redox status on cellular regulation and viral infection*. in: *Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection*, C. Pasquier et al (eds.), 1994

# 4 ELEVAR LOS NIVELES DEL GSH

Si el glutatión se fabrica dentro del cuerpo, ¿qué es lo que podemos hacer para mantener o elevar los niveles de GSH? Algunos fármacos pueden hacerlo, también unas fuentes naturales. Comer glutatión no puede hacerlo. Existen muchas ideas sobre cómo elevar los niveles de GSH en el cuerpo, pero solamente unas pocas realmente funcionan, y algunas tienen efectos colaterales. Con el fin de aprovechar el gran potencial de GSH en salud y enfermedad, debemos disipar los mitos y aclarar los hechos. Esto requiere una comprensión de la composición química de esta importante proteína.

El GSH es un tripéptido – una proteína compuesta de tres aminoácidos – en este caso, la glicina, el glutamato (ácido glutámico), y la cisteína. La estructura química del glutatión no sobrevive con facilidad el proceso digestivo, y por esta razón, comerlo no elevará los niveles de GSH. El cuerpo lo fabrica dentro de la célula, usando bloques de construcción (precursores) del GSH en nuestros alimentos. La glicina y el glutamato son fácilmente disponibles en las dietas norteamericanas, pero las proteínas contenedoras de cisteína son mucho más difíciles de conseguir. La Figura 7 muestra unas fuentes de estos tres aminoácidos componentes del glutatión.

La cisteína, un aminoácido que contiene azufre, o “tiol,” es responsable de la actividad biológica (bioactividad) de toda la molécula. La cisteína como un aminoácido aislado tiene problemas al transportarse desde tu boca hasta tus células. Gran parte de él se descompone, o es alterado en el aparato digestivo o en el torrente sanguíneo. Por esta razón debemos tomar la cisteína en una forma que resista la descomposición. Si el cuerpo no recibe estos alimentos contenedores de azufre en la sangre, no podemos hacer el GSH.

Otros aminoácidos tiol incluyen la cistina (diferente de la cisteína) y la metionina. La cistina se conoce como un aminoácido “disulfuro” porque contiene dos moléculas de cisteína unidas por sus átomos de azufre: un así llamado “puente disulfido.” La cistina no se encuentra generalmente como un aminoácido libre.

La metionina puede servir como un bloque de construcción para el glutatión, pero tiene la tendencia a convertirse en homocisteína, lo que plantea el riesgo de enfermedades del corazón.

Existen varias maneras de elevar los niveles de GSH. Todos los productos farmacéuticos y naturales listados en la Tabla 10 se describen en este capítulo. También explicamos cómo el GSH funciona con otros nutrimentos o cofactores.

## **PRECURSORES DEL GSH & FABRICACIÓN CELULAR**

Los bloques de construcción (precursores) de glutamato, cisteína y glicina de cualquier fuente deben ser provistos en una forma que puede transportarse desde la boca a través del sistema digestivo, entrar en la sangre, y finalmente, pasar por la pared celular. Una vez allí, la célula los combina en GSH. El glutamato se deriva de fuentes alimenticias que contienen ácido glutámico sin cocer: glutamina y glutamato. Se encuentra en las proteínas no desnaturalizadas de suero de leche. La cisteína proviene de tales fuentes de proteínas como huevos, leche cruda, proteína de suero sin desnaturalizar; y en pequeñas cantidades de otros alimentos. El aminoácido metionina puede descomponerse en cisteína. Varios fármacos sirven como sistemas de suministro de cisteína. La glicina se encuentra en alimentos ricos en los aminoácidos colina, glicina, serina y treonina. Sólo cuando los tres precursores, glutamato, cisteína y glicina, son absorbidos por el cuerpo y han pasado a través de la pared de las células individuales, el cuerpo puede fabricar glutatión.

## **FÁRMACOS**

Muchos de los estudios descritos en este libro se llevaron a cabo utilizando fármacos para elevar los niveles de GSH en los sujetos de prueba. Estos fármacos se describen primero. Posteriormente, se analizan sustancias naturales que promueven el GSH.

### **NAC (N-ACETILCISTEÍNA)**

La NAC es un potente precursor de glutatión, que durante años ha estado disponible como un medicamento (Mucomist, Parvolex, etc.), así como en los estantes de las tiendas de suplementos de salud. Es una variante del aminoácido L-cisteína, con una molécula 'acetil' adjunta. Esto mejora enormemente la bio-disponibilidad (utilidad) de cisteína a la célula, lo que le permite sobrevivir el viaje desde el sistema digestivo a la sangre, y finalmente a través de las paredes de las células individuales.

Durante muchos años, este fármaco ha sido utilizado para disolver la mucosidad en las enfermedades pulmonares, como la fibrosis quística, bronquitis crónica, asma y enfisema; y sigue siendo el tratamiento estándar para la sobredosis de paracetamol. La mayoría de estudios de GSH en los seres humanos utilizaban la NAC. Juntamente con otros experimentos con animales y en el laboratorio, medían la eficacia de la NAC en contra de una serie de enfermedades que se caracterizan por el estrés oxidativo, formación de radicales libres, y el agotamiento de glutatión. Estas enfermedades incluyen la infección por VIH/SIDA, cáncer, enfermedades del corazón, daño provocado por el uso de tabaco, y envenenamiento por metales pesados.

Su uso en las terapias contra el cáncer es emocionante, ya que puede aumentar sustancialmente los niveles de glutatión, y se ha convertido en un anticancerígeno prometedor, especialmente para los fumadores y otros en alto riesgo de cáncer. También se sabe que tiene efectos antitumorales directos, y su capacidad para desintoxicar las células normales le ayuda a contrarrestar los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, su eficacia depende de las circunstancias, y este fármaco debe usarse con cuidado. Los pacientes con cáncer que deseen tomar NAC deben platicarlo con su oncólogo.

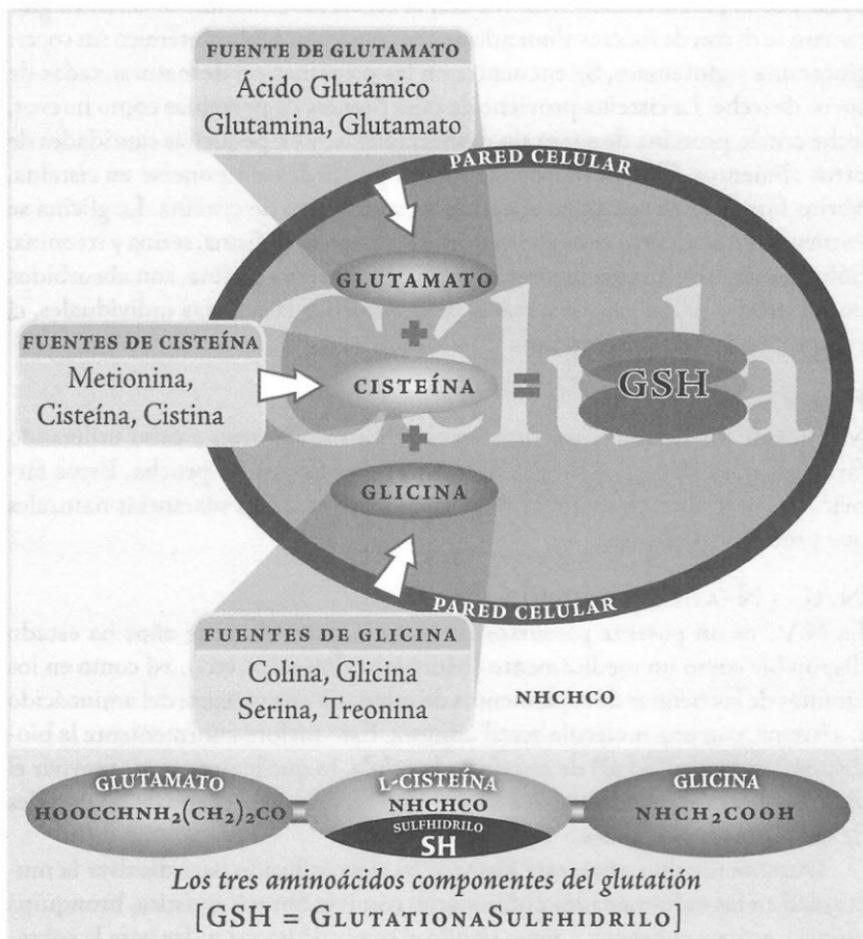


FIGURA 7 – El GSH se fabrica en cada célula del cuerpo, de tres aminoácidos precursores (bloques de construcción): el glutamato; la glicina; y la más importante, la cisteína, que contiene el grupo sulfhidrilo biológicamente activa (SH)

La NAC ha sido utilizada en la investigación del SIDA desde la década de los noventa, cuando se descubrió que los pacientes con VIH llegan a ser profundamente deficientes en glutatión. Se han producido muchos datos por estudios

realizados en el Instituto Nacional de la Salud de la Universidad de Stanford, y en muchas otras instituciones de gran prestigio alrededor del mundo.

La terapia NAC tiene dos problemas comunes: en primer lugar, es un producto farmacéutico, y lleva en sí una cierta toxicidad; en segundo lugar, los niveles de GSH inducidos por la NAC alcanzan un valor máximo y un rápido declive en cuestión de horas. Por esto, al fármaco se le describe de corta vida media. Sus picos rápidos son frecuentemente seguidos por una rápida caída, frecuentemente hasta niveles inferiores a lo normal. Para mantener los niveles de GSH constantemente elevados, la NAC debe ser tragada o inyectada varias veces al día, y esto es muy difícil para el cuerpo. Muchas personas comiendo NAC reportan síntomas no deseados, incluso erupción cutánea, respiración sibilante, náuseas, vómitos, calambres y diarrea. Otros encuentran el olor y sabor inaceptables. Aunque es raro, la muerte ha sido reportada en asociación con la NAC. Sin embargo, sigue siendo la forma más utilizada para elevar los niveles de glutatión en el ámbito clínico.

El tratamiento de las sobredosis de drogas o enfermedad pulmonar aguda con NAC requiere un seguimiento por profesionales de la salud. La dosis oral sugerida sin receta oscilan entre 200-2400 mg/día, dependiendo de la salud del paciente.

| Fármacos        | Productos naturales                    | Co-factores del GSH  |
|-----------------|--|----------------------|
| NAC             | Glutatión oral                         | Selenio              |
| SAM             | Cisteína                               | Vitamina B1          |
| OTC             | Metionina                              | Vitamina B2          |
| OTZ             | Melatonina                             | Vitamina B6          |
| Procisteína     | Glutamina                              | Vitamina B12         |
| GSH monoésteres | Ácido lipoico                          | Folato, ácido fólico |
| GSH diésteres   | La silimarina (cardo mariano)          | Vitamina C           |
|                 | Proteínas de suero de leche bioactivas | Vitamina E           |
|                 |  | Otros nutrientes     |

*TABLA 9 – Sustancias promotoras del GSH descritas en este capítulo*

### SAM (S-ADENOSIL-METIONINA)

La SAM es una forma de metionina ya parcialmente convertida en cisteína. Puede ser útil en el tratamiento de la cirrosis y la colestasis, y es cada vez más popular en Europa como un medicamento estabilizador del estado de ánimo. Su posible uso en los Estados Unidos como un antidepresivo está bajo investigación. La SAM es caro de sintetizar, y puede reaccionar mal con otros antidepresivos.

Sus efectos secundarios a dosis terapéuticas pueden incluir sequedad de la boca, agitación, y problemas gastrointestinales.

## OTC Y OTZ

La OTC (ornitina descarboxilasa, procisteína) y la OTZ (oxotiazolidina carboxilato) son fuentes de suministro sintéticas: un sustrato para la enzima 5-oxyprolinase que los convierte primero en S-carboxi-cisteína, y más tarde los hidroliza en cisteína, que el hígado utiliza para hacer GSH. Sin embargo, la requerida enzima 5-oxyprolinase no está presente en todos los tejidos, y el valor de OTC/OTZ es limitado. La mayoría de los estudios no usaron ni animales de laboratorio, ni cultivos de tejidos humanos. Pequeños estudios han sido realizados con el SIDA y los pacientes con cáncer; además, hay más estudios en progreso. Estos medicamentos no están fácilmente disponibles para los médicos ni al público en general.

## MONOÉSTERES Y DIÉSTERES DEL GSH

Estos compuestos sintéticos sirven como sistemas de suministro de GSH bastante eficaces, pero al metabolizarse, pueden convertirse en alcohol, lo que potencialmente agota el GSH. Muy pocos estudios se han llevado a cabo en los seres humanos, pero bien reconocidos investigadores sobre GSH, como el fallecido Alton Meister, y Mary Anderson, han sido optimistas sobre una mayor elaboración de sus aplicaciones clínicas. Sin embargo, la seguridad de estos productos a largo plazo es una cuestión abierta.

## PRODUCTOS NATURALES

### GLUTATIÓN ORAL

¿Por qué no comer el GSH? Después de todo, está disponible gratuitamente en frutas frescas, verduras y carnes. También una variedad de empresas químicas lo ofrecen en forma de pastillas o de polvo. Desafortunadamente, el GSH prefabricada no es particularmente útil para el cuerpo. Una pequeña cantidad de reducido GSH unido a proteínas puede llegar al torrente sanguíneo, pero la mayor parte se pierde en el proceso digestivo, de manera que no puede aumentar los niveles de GSH intracelular eficazmente. Los investigadores han demostrado la escasa biodisponibilidad de GSH oral, especialmente en el hígado, donde más se necesita. E.W. Flagg y su equipo de la Universidad de Emory, Atlanta, señalan incluso una posible disminución de GSH en la sangre después de la ingestión de alimentos que contienen GSH. En términos médicos, el GSH oral tiene un efecto insignificante sobre los parámetros inmunológicos.

### CISTEÍNA (L-CISTEÍNA)

La disponibilidad de la cisteína determina la cantidad de GSH que podemos sintetizar. ¿Por qué no comer este aminoácido inesencial? Está disponible a través de puntos de suministro farmacológico y en tiendas de alimentos de salud,

y efectivamente puede aumentar el GSH intracelular un poco. Sin embargo, la cisteína como un suplemento dietético puede promover la hypercysteinemia y la potencial toxicidad. Debido a que la cisteína se oxida fácilmente en el tracto digestivo, su absorción en el torrente sanguíneo y las células es limitada. La cisteína que llega al torrente sanguíneo se oxida más, convirtiéndose en subproductos potencialmente tóxicos, algunos de los cuales contienen el radical hidroxilo, un oxidante altamente reactivo. Esto derrota sus propósitos previstos como antioxidante.

La evidencia clínica indicando que la cisteína dietética tiene un efecto insignificante sobre la respuesta inmune ha sido demostrada por los investigadores el Dr. Gustavo Bounous y el Dr. Gerry Batist, de Montreal. Compararon precursores de proteínas específicas en la proteína de suero bioactivo Immunocal con una combinación de cisteína/caseína. Los animales alimentados con cisteína oral no mostraron respuesta positiva.

### METIONINA (L-METIONINA)

La metionina es un aminoácido esencial que está presente en muchos alimentos, y ha sido identificada como un precursor de GSH. También está disponible en puntos de venta de suministro farmacológicos y tiendas naturistas. La transformación metabólica de la metionina en GSH es un proceso complejo, que se ve muy afectado por otros factores. Por ejemplo, los niveles de metionina son muy bajos cuando la enfermedad hepática está presente, e inexistente en los recién nacidos. En dosis más arriba de ciertos niveles, puede ser tóxico. De gran preocupación es el hecho de que la metionina es también un precursor de la homocisteína, recientemente identificado como un factor de alto riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis (endurecimiento de las arterias).

### MELATONINA

La melatonina es una hormona natural fabricada por la glándula pineal, que se encuentra profundamente dentro del cerebro. La melatonina es un derivado del aminoácido triptófano y el neurotransmisor serotonina. Durante mucho tiempo ha sido reconocido por su papel en la regulación de los ciclos de sueño y vigilia, y ha ganado popularidad como un suplemento para el tratamiento del jet lag, insomnio y otros trastornos del sueño.

Como la mayoría de las hormonas, es raro que la melatonina participe en una sola función. Investigaciones recientes han dado lugar a un gran número de artículos que describen las funciones de la melatonina, inclusive sus posibles efectos anti-envejecimiento; su aplicación contra la enfermedad de Alzheimer, y contra dolores de cabeza en racimo; su papel en la prevención del cáncer y terapias contra el cáncer; y su valor como un inmunoestimulante. La melatonina es conocida por ser un potente antioxidante, además de jugar un papel en la estimulación de otros antioxidantes.

Aparte de su capacidad para funcionar de manera independiente como un antioxidante, se ha demostrado que la melatonina eleva eficazmente los niveles

de glutatión en muchos tejidos, inclusive los del cerebro, hígado, músculo, y también en el suero de la sangre. Algunos de sus beneficios positivos están asignados específicamente a esta capacidad.

Un estudio científico interesante midió los niveles de melatonina contra los niveles de glutatión durante el sueño. Un equipo de investigadores de la Universidad de Texas mostró que los sujetos que recibieron melatonina duplicaron sus niveles de glutatión cerebral en 30 minutos. Al igual que GSH en cualquier parte del cuerpo, elimina los radicales hidroxilos tóxicos, pero este GSH cerebral es más eficaz con el sueño. Parece que la melatonina podría proteger el cerebro y el tejido nervioso debido a su capacidad para mejorar el GSH. Varios estudios europeos han apoyado estos hallazgos.

Este mismo equipo en Texas, dirigido por R.J. Reiter, ha publicado numerosos trabajos que vinculan la melatonina a la producción de GSH. En un experimento sobre la fisiología del deporte, el glutatión muscular se midió antes y después del ejercicio prolongado. Mediante el uso de la melatonina como pretratamiento para los sujetos antes del estrés del ejercicio, las disminuciones usuales y significativas en los niveles de GSH debido al estrés oxidativo fueron eliminados.

La seguridad a largo plazo de la melatonina no ha sido establecida y la respuesta a ella varía de persona a persona. Este producto sólo debe utilizarse en consulta con un profesional apropiado de salud.

## GLUTAMINA

La glutamina (GAM) es el más abundante de los aminoácidos libres que se encuentran en el cuerpo. Es común tanto en la sangre como en el tejido muscular, y es el segundo aminoácido más común en el cerebro después del ácido glutámico (GA). Los tres aminoácidos semiesenciales – la glutamina, el ácido glutámico y el ácido gamma amino butírico (GABA) – están estrechamente relacionados, y se clasifican como los aminoácidos glutamatos. El glutamato es una sal de ácido glutámico.

Descrito por el Dr. Eric Braverman como “los tres mosqueteros del cerebro,” la GAM, el GA, y el GABA son semejantes en nombre y categoría, pero muy diferentes en función. En el cerebro, el GABA sirve como un neurotransmisor inhibitorio (calmante), GA como un neurotransmisor excitatorio, y la GAM principalmente como una fuente de energía y mediador de GA y GABA. Algunos defensores de la glutamina han referido a ella como “el combustible del cerebro.”

Estos tres aminoácidos por lo general caen en una misma discusión porque tienen la capacidad de metabolizarse, convirtiéndose el uno en el otro. Por ejemplo, si el cerebro detecta una falta de ácido glutámico, se puede llamar a la glutamina de los músculos, hacerla meterse en el torrente sanguíneo y luego pasar a través de la barrera sangre-cerebro, y transformarla en ácido glutámico o glutamato.

El nitrógeno es un componente fundamental de todos los aminoácidos, y con frecuencia se libera cuando se descompongan. Desafortunadamente este

nitrógeno libre se convierte fácilmente en amoníaco, especialmente tóxico para el tejido nervioso y el cerebro. El hígado tiene que trabajar duro para convertir el nitrógeno en urea para que pueda ser excretado en la orina. Por otro lado, el nitrógeno también puede unirse al ácido glutámico, formando glutamina. Debido a que la glutamina es única entre los aminoácidos – el único con dos moléculas de nitrógeno – el ácido glutámico sirve como un “sumidero” para recoger nitrógeno libre, protegiendo muchos tejidos del daño.

La glutamina es crucial para el metabolismo y el mantenimiento de los músculos. También es el principal nutriente para las células que recubren el tracto intestinal. En períodos de estrés o enfermedad grave, los niveles de glutamina pueden bajar mucho. Es por eso que constituye un suplemento tan útil para los atletas, los pacientes quirúrgicos, los que sufren de la pérdida de masa muscular por SIDA o cáncer, y para los que sufren diversos trastornos gastrointestinales.

La glutamina también puede estimular el sistema inmune, actuar como un preventivo del cáncer y como un tratamiento; desintoxicar el cuerpo; y apoyar el metabolismo del hígado. El Dr. Ronald Klatz de la Academia Americana de Medicina Antienvejecimiento (A4M) describe la glutamina como liberador de la hormona de crecimiento, y un agente antienvjecimiento. La superposición de las posibles aplicaciones clínicas de glutamina y glutatión no es coincidencia en absoluto. La glutamina suministra el cuerpo con glutamato (ácido glutámico), el segundo componente más importante de GSH después de cisteína.

Ya sea por vía oral o por vía intravenosa, la suplementación con glutamina aumenta las concentraciones de glutatión. T.R. Harward en Florida y M. Basoglu en Turquía llevaron a cabo estudios similares para medir el efecto de la fortificación de la glutamina en los niveles de GSH en el intestino. Los niveles de peroxidación lipídica y el estrés oxidativo bajaron drásticamente en ambos experimentos. Y. Cao en Arkansas encontró un aumento triple en el GSH intestinal después de la suplementación con glutamina.

R. Denno y J.D. Rounds de la Universidad de Harvard llevaron a cabo un estudio sobre la nutrición parenteral: nutrientes suministrados por vías distintas al estómago y los intestinos. Esto es muy importante durante las largas cirugías, y bajo otras circunstancias especiales. Mostraron que cuando se incluyó la glutamina, los niveles de glutatión plasma aumentaron significativamente y apoyaban las funciones del hígado. R.W. Hong del mismo equipo mostró que los suplementos de glutamina mejoran las probabilidades de supervivencia contra tales amenazas tóxicas como sobredosis de acetaminofeno, al preservar las reservas de glutatión en el hígado.

La glutamina también desempeña un papel en la terapia del cáncer. Las células tumorales a menudo actúan como una trampa, robando glutamina de otras partes del cuerpo, y conduciendo a la pérdida de masa muscular, y a la atrofia. Por esta razón, muchos terapeutas de cáncer evitaban la glutamina en el pasado, por temor a que fuera alimento para el cáncer. Ahora se sabe que la verdad es todo lo contrario. La glutamina promueve la producción de GSH,

lo que aumenta la defensa del sistema inmune contra las células tumorales, y facilita la tolerancia del tejido normal hacia la quimioterapia y la radioterapia.

Otro estudio de la Universidad de Arkansas, dirigido por el Dr. K. Rouse, mostró cómo es que suplementos orales de glutamina podrían reducir glutatión en los tumores – haciéndolos más susceptibles a la quimioterapia – y elevan el glutatión en las células sanas, haciéndolas más resistentes a la quimioterapia. S. Yoshida y A. Kaibara realizaron experimentos similares en Japón, y concluyeron que la suplementación con glutamina previene la deficiencia de glutamina y glutatión, y mejora el metabolismo de las proteínas en las víctimas del cáncer.

La glutamina se encuentra en muchos vegetales y alimentos de origen animal, pero se destruye fácilmente con la cocción. La espinaca cruda y el perejil son buenas fuentes. Pollo, pescado, carne de cerdo y carne de res son ricos en glutamina. Sin embargo, comer carne cruda conlleva ciertos riesgos para la salud. Los individuos más valientes pueden comer sushi, carpaccio, kibbi o bistec tártaro: todos son productos crudos de animales.

La glutamina está siendo ampliamente investigada como un suplemento nutricional para ciertos pacientes hospitalizados. Más investigación sigue siendo necesaria, y la dosis apropiada para varios escenarios todavía no ha sido determinada, incluso la cantidad exigida por el cuerpo durante períodos de estrés físico. Los comprimidos comprados en la tienda contienen tan poco como 0,5 gramos (500 mg). También hay una presentación de glutamina en forma de polvo; a menudo se toma en dosis diarias de 4 o 5 gramos. En situaciones extremas – después de un trasplante de médula ósea, por ejemplo – dosis de hasta 40 gramos por día han sido administradas. La glutamina suplementaria glutamina debe mantenerse absolutamente seca, o se degradará, convirtiéndose en amoníaco.

Los individuos completamente sanos no necesitan suplementos de glutamina. Puede provocar efectos secundarios tales como malestar gastrointestinal. Las personas mayores y los pacientes con insuficiencia hepática y renal deben ser cautelosos. Cualquier uso serio de este suplemento debe ser supervisado por un profesional de la salud.

## ÁCIDO LIPOICO

También llamado 'ácido alfalipoico' o 'ácido tióctico', el ácido lipoico es un compuesto disulfuro que actúa como un antioxidante eficaz; un neutralizador de varias toxinas, inclusive algunos metales pesados; y un coenzima importante para el reciclaje de otros antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y el glutatión. El ácido lipoico se produce naturalmente en el cuerpo, pero también ha aparecido recientemente en los estantes de las tiendas naturistas. Se está investigando activamente por la comunidad científica por sus méritos médicos.

La investigación ha puesto de manifiesto los beneficios del ácido lipoico para condiciones tales como diabetes, infección por VIH y SIDA, enfermedades del hígado, toxicidad de cadmio y plomo, cataratas, intoxicación por setas amanitas, lesión por reperfusión (tras derrame cerebral y ataque cardíaco) y deficiencias de

Vitamina E. También se extiende la resistencia de los fisiculturistas y su tiempo de recuperación de una lesión. Puedes notar que sus ventajas se superponen por completo a los del glutatión. El ácido lipoico es vital para la conversión del glutatión en su vaivén entre su estado oxidado (GSSG) y su forma reducida (GSH) (ver la Figura 3, Capítulo 1). Regenera la vitamina C, la vitamina E y la coenzima Q10. También puede proporcionar apoyo óxido reducción (redox) a otros grupos de azufre y reacciones de energía NADPH.

Aunque el ácido lipoico ha sido descrito por muchos investigadores como un antioxidante con derecho propio, los científicos tales como H. Bast y G.R. Haenen del Departamento de Fármacoquímica en los Países Bajos creen que el ácido lipoico en realidad protege contra la peroxidación lipídica, manteniendo el GSH en su estado reducido (no oxidado), y que el GSH es el antioxidante activo en este escenario. De hecho, se mostró que el ácido lipoico en ausencia de glutatión, en realidad promueve la oxidación. Una de las razones que el glutatión se ha llamado el "antioxidante maestro" es porque su enzima crítica, la glutatión reductasa, mantiene el ácido lipoico en su estado reducido (no oxidante).

La capacidad del ácido lipoico para mejorar la función de GSH se ha demostrado por otros científicos. E. Buses en Alemania estableció que la protección ofrecida por el ácido lipoico contra el daño por radiación resulta de mayor viabilidad celular debido a los niveles elevados de glutatión.

Algunos distinguidos investigadores estadounidenses estudiando el ácido lipoico, dirigidos por L. Packer, trabajan en la Universidad de California en Berkeley. Explican que el ácido lipoico proporciona cistina intacta, lo que hace la cisteína disponible para las células. Es clínicamente significativo que el ácido lipoico ayuda a restaurar el glutatión cuando éste es deficiente. Las dosis recomendadas varían de 100 a 200 mg/día.

## SILIMARINA (CARDO MARIANO)

La planta de cardo mariano, conocido científicamente como *Silybum marianum* ha sido utilizado por los herbolarios desde hace siglos para tratar una variedad de trastornos del hígado, como hepatitis, cirrosis hepática, ictericia y enfermedad de la vesícula; y para luchar contra una serie de toxinas, entre ellas, las setas amanitas venenosas. El ingrediente activo del cardo mariano es la silimarina, un compuesto formado por los flavonoides de la silibina, silidianina, silicristina, y se encuentra en las semillas.

Muchos médicos han estudiado este extracto herbal y su uso en la toxicología y la enfermedad del hígado. Parece estimular el crecimiento y la regeneración de las células hepáticas dañadas. Sin embargo, sus bioflavonoides parecen actuar principalmente como eliminadores de radicales libres y para apoyar las vías de enzimas de desintoxicación.

Estudios adicionales que describen esta acción han demostrado la capacidad impresionante de la silimarina para promover la producción de glutatión. Claramente evita la peroxidación lipídica y mantiene los niveles de GSH. La

silibina tiene un efecto protector sobre las sobredosis de acetaminógeno, tratado tradicionalmente con el fármaco NAC. La silimarina puede aumentar el GSH hasta un 35% en ciertos estados de deficiencia de glutatión, y acelera la desintoxicación de xenobióticos de manera correspondiente.

Las dosis recomendadas varían en gran medida, de 50 a 500 miligramos tres veces al día. Las reacciones tóxicas pueden incluir gases, calambres y diarrea. Las enfermedades del hígado no deben ser tratadas sin el consejo de un profesional de la salud.

## PROTEÍNAS DEL SUERO

El suero de leche, un gran grupo de proteínas, es un componente de la leche de todos los mamíferos, inclusive los seres humanos. El suero de leche más comúnmente disponible proviene de la leche de vaca. La leche cruda contiene de 5% a 10% de proteína, de los cuales el 80% es caseína; y 20%, suero de leche. La caseína es uno de los pilares de la producción de queso. Durante mucho tiempo el suero fue tratado como un subproducto no significativo de la industria láctea, pero sus ventajas como un suplemento nutricional están creando una nueva ola de interés.

Muchos derivados de la leche y de los productos de suero de leche se venden a las personas conscientes de la salud. Estos productos son extremadamente variables en su contenido proteínico, su concentración, las formas de las proteínas presentes, y otros factores que determinan la bioeficacia del producto, inclusive el nivel de desnaturalización de la proteína. La desnaturalización se refiere a la ruptura estructural de la proteína, que puede no afectar a su valor como comida, pero que puede afectar su acción biológica (bioactividad) en el cuerpo. Muchos nutricionistas señalan que el contenido de grasa o lactosa de los productos lácteos puede todavía ser lo suficientemente alta como para causar preocupación. Otros tienen reservas acerca de la industria de la leche y su uso libre de antibióticos y esteroides para aumentar la producción. Y no podemos pasar por alto el verdadero problema de las toxinas ambientales liposolubles e hidrosolubles que entran en la leche.

El suero de leche fresca contiene los precursores potentes de GSH como la lactoferrina, betalactalbumin, y albúmina de suero que son fácilmente desnaturalizados. Cuando se consume intacta, son fácilmente digeribles, y sus productos de degradación constituyentes entran fácilmente en el torrente sanguíneo, sirviendo como sistemas de suministro de cistina y cisteína. Desde allí son llevados a células individuales, donde estos precursores son transportados a través de la pared celular y metabolizados en GSH.

Son frágiles y fácilmente desnaturalizados. Contienen componentes termolábiles que pueden ser modificadas fácilmente por el calentamiento, además de tener una forma mecánica que se descompone rápidamente por tensiones físicas tales como la agitación o el removido. Cuando la mayoría de los productos lácteos lleguen a tu mesa, su bioactividad se ha perdido por completo, aunque su valor nutritivo se mantiene. Los productos lácteos son por lo general pasteurizados

varias veces para proteger contra la contaminación bacteriana. Esto casi inevitablemente destruye su utilidad como precursores de glutatión.

Para mantener dichos precursores en forma bioactiva, unos medios especiales deben ser diseñados y utilizados para extraer las proteínas del suero de la leche, y el proceso debe ser monitorizado cuidadosamente. Las concentraciones de proteína en los productos de suero varían de tan poco como 20% a más del 90%. Varían mucho en su composición, así como en la medida en que los precursores de GSH están desnaturalizados o descompuestos. Algunos son bioactivos. La mayoría no lo son.

## PROTEÍNAS DE SUERO DE LECHE BIOACTIVAS

Las proteínas de suero de leche bioactivas contienen altos niveles de proteína no desnaturalizada, y también se denominan proteínas de suero de leche sin desnaturalizar. En términos científicos, conservan la actividad biológica original de los componentes termolábiles y la forma mecánica de las proteínas, garantizando el mayor nivel de actividad promotora de GSH.

Nuestro conocimiento del efecto sostenido de proteínas de suero dietético para mantener el GSH es el resultado de la investigación iniciada en la Universidad de McGill en Montreal a principios de los ochenta. El Dr. Gustavo Bounous estudiaba la administración de suplementos de proteína, cuando por casualidad descubrió el potencial bioactivo de la proteína de suero. Investigó el efecto de esta proteína en el sistema inmunológico, y publicó algunos resultados interesantes. Sus hallazgos alentaban a muchos otros equipos científicos a estudiar estas cualidades promotoras del GSH en pruebas que investigaban una amplia variedad de enfermedades. El Dr. Bounous y su equipo llegaron a desarrollar una proteína de suero de leche hecho en condiciones que maximizan la bioactividad de la proteína.

Esta proteína ha sido patentado por sus efectos al sostener la inmunología, y mejorar el GSH. Se extrae exclusivamente de leche producida sin antibióticos. El proceso produce la proteína de suero 90% pura, y ha recibido una patente para su método de uso. También el EE.UU. recientemente le concedió una patente como agente quimioterapéutico. Es el primer suplemento natural que reciba este reconocimiento.

Su historia se apoya en la Fase I, los ensayos clínicos II y III, inclusive la investigación de las enfermedades infecciosas (VIH/SIDA, hepatitis, enfermedad de Lyme, las infecciones bacterianas); terapia contra el cáncer, enfermedad pulmonar, síndrome de fatiga crónica, y otros trastornos asociados con un alto estrés oxidativo y una baja actividad de glutatión. Se ha vendido en Europa y el Oriente por los distribuidores farmacéuticos. En América del Norte este producto totalmente natural está disponible sin receta médica, aunque ciertas agencias gubernamentales y compañías de seguros reembolsan a los pacientes siempre y cuando presenten una receta médica.

La proteína de suero bioactiva, no desnaturalizada, es un extracto natural de la leche, y una respuesta ideal: una forma segura, fiable y eficaz para elevar y mantener los niveles de GSH.

|   |                        |
|---|------------------------|
| Concentración de proteína total             | Tipos de proteínas     |
| Grado de desnaturalización (descomposición) | Contenido de grasa     |
| Contenido de lactosa                        | Indisponibilidad       |
| Indisponibilidad                            | Contaminantes, toxinas |

Tabla 10 – Variables de proteína de suero

## COFACTORES DE LA PRODUCCIÓN DEL GSH

### SELENIO

El elemento traza, selenio, funciona principalmente como antioxidante, pero tiene otras funciones en la síntesis de proteínas y otros procesos metabólicos; actúa sinérgicamente (mano a mano) con otros antioxidantes, en particular la vitamina E. Sus aplicaciones clínicas han recibido gran cantidad de atención, y estamos a punto de ver un aumento en el número de ensayos clínicos que utilizan este mineral.

Las plantas absorben el selenito de sodio – un compuesto inorgánico encontrado en el suelo – y la convierten en selenio: metionina orgánica. Cuando comamos estas plantas, la selenometionina bien se utiliza para hacer la proteína, o se convierte nuevamente, esta vez en selenocisteína. La porción de cisteína de esta molécula contribuye a la producción de GSH. Este selenio es un componente esencial de la enzima glutatión peroxidasa, críticamente importante.

Al navegar de arriba abajo en una lista de investigaciones y ensayos clínicos sobre el selenio, uno se acuerda de las investigaciones y ensayos clínicos sobre el GSH. Ambos tienen que ver con los mismos tipos de enfermedades, síntomas clínicos y resultados. El selenio se ha relacionado con enfermedades del corazón y con la aterosclerosis; el tratamiento del cáncer y su prevención; y la función del hígado y del páncreas; la desintoxicación de metales pesados, el apoyo inmunológico; la infertilidad masculina; el SIDA; la enfermedad de Crohn, pancreatitis, fibrosis quística y la esclerosis múltiple: un reflejo de los contenidos de este libro sobre el GSH.

La mayoría de los científicos están de acuerdo en que la forma principal en el que el selenio combate estas enfermedades, es mediante la elevación de los niveles de glutatión peroxidasa, la única conocida forma metabólicamente activa de selenio en el cuerpo.

Un estudio reciente patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (EE. UU.) causó un gran revuelo. Habiendo examinado los informes favorables sobre el selenio como cancerpreventivo, el Instituto inició un estudio sobre el cáncer de la piel. Los pacientes recibieron selenio o un placebo, y fueron monitoreados durante ocho años, a ver si volvían sus lesiones en la piel. Los resultados iniciales fueron decepcionantes; no había evidencia de que el selenio protege contra la recurrencia de cáncer de piel. Sin embargo, fueron grandemente sorprendidos al encontrar que su grupo de prueba sufrió tasas significativamente más bajas

de otros tipos de cáncer, incluso el cáncer de pulmón, próstata y colon (ver los Capítulos 5, 14 y 15). Estos resultados inesperados pasaron a una serie de nuevos estudios, algunos de los cuales todavía están en curso.

El selenio se encuentra en abundancia en alimentos cultivados en suelos ricos en selenio, y en los productos cárnicos y lácteos de animales que han sido criados comiendo esas plantas. La ingesta diaria recomendada es de 40 a 70 microgramos (mcg), una cantidad que se encuentra en las dietas normales, de manera que no se requiere la suplementación.

¡Ten cuidado! Demasiado selenio tiene una toxicidad muy conocida, y algunas personas sufren efectos adversos en dosis tan bajas como 250 mcg/día. En 1000 mcg/día, muchos síntomas se hacen evidentes. El selenio se vende generalmente en dosis de 25 a 200 mcg. Puede ser un complemento alimenticio natural, pero debe ser abordado con cautela. Las personas con buena salud y consumiendo una dieta razonable, no deben tomar más de 25 a 50 mcg/día.

## VITAMINAS B1, B2

Las vitaminas hidrosolubles B1 (tiamina) y B2 (riboflavina), fueron dos de las primeras vitaminas descubiertas en las décadas de los 1920s y 30s. Cada uno de ellos desempeña varias funciones importantes en nuestro cuerpo. La vitamina B1 es esencial para el metabolismo de hidratos de carbono y la producción de energía. También ayuda a la conversión de los ácidos grasos en las hormonas esteroides. La vitamina B2 se involucra igualmente en la producción de energía y la regulación hormonal, y ayuda a combinar los aminoácidos individuales en proteínas más grandes, el glutatión siendo uno de ellos.

Las vitaminas B1 y B2 mantienen el glutatión y las enzimas relacionadas con ellas en sus formas activas, lo que permite el GSH a funcionar a su capacidad óptima. Estos componentes integrales de coenzimas producen el glutatión reductasa y la NADPH, esencial para reciclar el glutatión oxidado (GSSG), convirtiéndolo nuevamente en glutatión reducido (GSH), la forma activa.

La ingesta diaria de estas dos vitaminas recomendada en la actualidad es de 1 a 2 miligramos. La mayoría de los médicos creen que estos valores son demasiado bajos, y que es sólo una cuestión de tiempo antes de que se eleven. Las dosis de 50 a 150 mg no son poco comunes, y muchos consideran que el nivel óptimo se sitúa entre 25 y 300 mg/día. Al parecer, no es tóxico; estas dosis más altas no han revelado efectos adversos. Los nutricionistas a veces prescriben 500 mg/día para algunas condiciones, pero para la mayoría de los estados casi normales, de 10 a 50 mg/día debería ser suficiente.

## VITAMINAS B6, B12, Y EL ÁCIDO FÓLICO

Al igual que sus primos B1 y B2, las vitaminas B6 (piridoxina) y B12 (cobalamina) también son solubles en agua. Ambos juegan un papel indirecto pero importante en el metabolismo del glutatión. La vitamina B6 es una de las vitaminas más utilizadas en nuestro cuerpo, y contribuye a más de sesenta sistemas enzimáticos. Es crucial para el metabolismo y la función de muchos aminoácidos y ácidos grasos

esenciales, por lo que la mayoría de los tejidos dependen de ella. La vitamina B12 actúa como una coenzima en la producción y regulación de las células rojas de la sangre, la mielina y otros tejidos neurológicos. Es propenso al agotamiento en varias enfermedades, incluso la absorción deficiente, el alcoholismo, la anemia perniciosa, y las complicaciones del vegetarianismo estricto.

El ácido fólico – también conocido como folate o folacina – participa en una serie de varios procesos, incluso la síntesis del ADN y la neurotransmisión. Trabaja en conjunto con la vitamina B12 en el metabolismo de aminoácidos y la síntesis de proteínas. Su papel en la enfermedad cardiovascular ha sido recientemente destacado: disminuye los niveles elevados de homocisteína, un grave riesgo para la enfermedad cardiovascular. El folato tiende a empujar la cisteína preferentemente hacia la producción de glutatión en lugar de la producción de homocisteína.

En América del Norte las recomendaciones dietéticas diarias para vitaminas B6, B12 y ácido fólico son de 0,5 a 2 mg, de 1 a 2 mcg, y 150 a 250 mcg, respectivamente. Algunos nutricionistas pueden recomendar tanto como 50 a 500 mg de vitamina B6, 100 a 500 mcg de vitamina B12, y 400 a 2000 mcg de ácido fólico. La vitamina B12 tiene una toxicidad insignificante, pero la vitamina B6 puede ser neurotóxico en dosis más altas. El ácido fólico es relativamente seguro, a menos que se tome solo, por una persona deficiente en ciertas vitaminas del complejo B, especialmente la B12. En circunstancias normales, se recomienda un máximo de 10 a 50 mg de vitamina B6, 10 a 50 mcg de vitamina B12, y 400 mcg de ácido fólico por día.

## VITAMINA C

La vitamina soluble en agua, vitamina C, tiene varios nombres, incluso 'ácido ascórbico' y 'ascorbato'. Ha sido un foco para la investigación antioxidante durante más tiempo que cualquier otro antioxidante. Linus Pauling, el principal investigador de la vitamina C, es considerado por muchos como el abuelo de la biología de los radicales libres. Él abrió el camino por el que éste y muchos otros libros han evolucionado. Miles de artículos se han escrito sobre él, y la investigación sigue hacia adelante. Sin embargo, incluso después de todo este tiempo, el tema de la vitamina C en la salud y la enfermedad sigue siendo cargado de controversia.

La enfermedad clásica de la deficiencia de vitamina C es el escorbuto. Más recientemente, el uso de la vitamina C se ha estudiado en el cáncer, la medicina antienvejecimiento, trastornos cardiovasculares, estrés emocional o físico, y por supuesto, en la inmunología y enfermedades infecciosas. Es un antioxidante, pero realiza muchas otras funciones en nuestro cuerpo. Está implicada en la reparación de los huesos, cartílagos y tejidos suaves; el apoyo de los distintos sistemas biológicos, incluso el reciclaje de las vitaminas del complejo B, el ácido fólico y otros antioxidantes; almacenamiento de hierro; y una lista de otras funciones vitales demasiado larga y complicada para ser tratada en este libro.

Se menciona aquí debido a sus importantes vínculos con el metabolismo del glutatión. Está íntimamente involucrado en el sistema de la enzima glutatión-transhidrogenasa – impulsado por el GSH – que mantiene el GSH, la vitamina

C, la vitamina E y otros antioxidantes en su estado reducido (no oxidado).

Numerosos estudios han demostrado la capacidad de la vitamina C para apoyar los niveles y la actividad del glutatión. C. S. Johnston, C. G. Meyer y J.C. Srilakshmi de la Universidad Estatal de Arizona llevaron a cabo un estudio doble ciego, comparando los niveles de GSH de tres grupos: los integrantes de uno comieron una dieta baja en vitamina C; los de otro comieron vitamina C a 500 mg/día; y los del tercero recibieron 2000 mg/día. Los que tomaron la vitamina tenían considerablemente más altos conteos de glóbulos rojos GSH que el grupo bajo en vitamina C. Hubo poca diferencia en el nivel de glutatión entre los dos grupos que tomaron la vitamina C.

Lo contrario es igualmente cierto. La vitamina C es mucho menos eficaz y rápidamente agotada sin glutatión adecuado. Cuando una molécula de vitamina C pesque un radical libre, lo neutraliza eficazmente. Sin embargo, el complejo de la vitamina C queda inmovilizado. O bien es expulsado de la célula y eliminado por el cuerpo, o se recicla para volver a hacer más trabajo. En este último caso, el glutatión es el agente de reciclaje. El GSH y las enzimas de GSH aceptan el radical libre del complejo de la vitamina C, y lo liberan para que vuelva al trabajo. Este ciclo conduce la función antioxidante en nuestro organismo (ver la Figura 5, capítulo 1).

S. Mendiratta, J.M. Mayo y Z.C. Qu, de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, realizaron un estudio convincente, demostrando este fenómeno en el plasma humano y las células rojas sanguíneas. Cuando el contenido de GSH fue agotado a propósito con la sustancia química diamida, la vitamina C finalmente se perdió del plasma, o se encontraba funcional y gravemente alterada en las células rojas sanguíneas, permaneciendo en su estado oxidado (deshidro-ascorbato). El glutatión permitía su transformación posterior en la forma funcional, ascorbato.

Todavía hay mucho desacuerdo sobre la dosis conveniente de vitamina C. Aunque tanto las cantidades diarias de la vitamina recomendadas en EE.UU. como en Canadá están en el rango de 30 a 60 mg/día, muchos científicos y nutricionistas consideran que esta cifra es demasiado baja. Los defensores de la megadosis de vitamina C no son adversos a tomar 10, 20, o 30 000 mg/día.

Está bien documentado que el suministro de vitamina C más allá de un cierto umbral se elimina del cuerpo, a menudo acompañado de calambres y diarrea. Otros investigadores creen que la vitamina C es potencialmente dañina en dosis altas. Puede servir como un pro-oxidante, y también compite fuertemente con otros antioxidantes, en ocasiones alterando su función. E.W. Flagg y su equipo de la Universidad de Emory en Atlanta demostraron que los altos niveles de ingesta de vitamina C corresponden a los niveles de GSH bajos.

Si los niveles de glutatión son adecuados, no es necesario tomar más de 200 a 1000 mg/día de vitamina C.

## VITAMINA E

La liposoluble vitamina E está en segundo lugar como el suplemento más popular de Estados Unidos, después de la vitamina C. Debido a la gran cantidad de información y los estudios clínicos positivos realizados sobre esta vitamina, su popularidad probablemente continuará creciendo. Algunos han estimado que si todos los norteamericanos tomaran suplementos adecuados de vitamina E, los costos de atención de salud podrían reducirse en miles de millones de dólares.

Los estudios han demostrado los beneficios en la prevención y en la terapia del cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades del envejecimiento, la cicatrización de heridas, la enfermedad neurodegenerativa y muchos otros estados de salud. Además de su papel claramente definido como antioxidante, participa en la desintoxicación de muchos compuestos y en el sistema inmunológico.

Como la vitamina C, la vitamina E tiene un papel importante en el sistema de la enzima glutatión-transhidrogenasa – impulsado por el GSH – que mantiene el GSH, la vitamina C, la vitamina E y otros antioxidantes en su estado reducido (no oxidado) (ver la Figura 5, Capítulo 1). Los estudios con el GSH y la vitamina E se asemejan a aquellos hechos con GSH y la vitamina C, ya que estos antioxidantes dependen unos de otros para la función y el reciclaje adecuado. El efecto sinérgico de la vitamina E y el glutatión se puede atribuir a la capacidad de la vitamina E para ayudar al GSH con antioxidación, y para su modulación directa de la relación entre el glutatión y las enzimas.

La vitamina E viene en varias formas, naturales y sintéticos. Esta vitamina en realidad representa diferentes sustancias de las cuales alfa-, beta-, delta-, y gamma-tocoferoles son los más activos. La forma natural de tocoferol encontrada con más frecuencia es la D-alfa-tocoferol, que es más potente y más biodisponible que el DL-alfa-tocoferol sintético.

Las cantidades diarias recomendadas oscilan entre 25 y 50 UI (unidades internacionales); sin embargo los estudios sugieren que la mayoría de nosotros experimentaríamos un mayor beneficio tomando dosis mucho más altas. Unos regímenes populares utilizan dosis de 100-1200 UI/día. Con adecuados niveles de GSH, es poco probable que se necesita más de 400 UI/día. En los niveles excesivos, la vitamina E es tóxica, y puede provocar efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares, y neurológicos.

## OTROS MICRONUTRIENTES

La deficiencia de magnesio puede conducir a un deterioro de la enzima gamma glutamil transpeptidasa, importante en la síntesis de glutatión.

El vanadio es un elemento traza que depende de glutatión para permanecer en un estado reducido (no oxidado) y para aumentar su biodisponibilidad. Bajo ciertas condiciones, el vanadio puede reciclar el GSH. Sin embargo, el vanadio en altas concentraciones es tóxico y puede agotar el glutatión.

La deficiencia de zinc también es perjudicial para el metabolismo del glu-

tación, reduciendo la concentración de GSH, especialmente en las células rojas sanguíneas. El zinc también lleva una cierta toxicidad; en niveles altos puede reducir el GSH.

## CONCLUSIÓN

Para que nuestro cuerpo mantenga niveles saludables de glutatión, el factor limitante en nuestra ingesta diaria de alimentos suele ser el aminoácido cisteína. Debe estar en una forma que pueda sobrevivir el viaje desde la boca hasta nuestras células. Por desgracia, sólo comer el glutatión o el libre aminoácido cisteína, no provee a la célula lo que necesita para fabricar el glutatión.

Varios medicamentos y productos naturales pueden hacer esto de manera eficiente. La NAC (N-acetilcisteína) es un fármaco poderoso que se utiliza comúnmente en la medicina de cuidados críticos, la toxicología y la medicina pulmonar. Ha sido el más estudiado de todas las modalidades promotores de GSH, y aplicaciones clínicas nuevas se están desarrollando todos los días.

Muchos productos naturales ejercen algunos de sus efectos positivos a través de apoyar o elevar los niveles de glutatión directamente. Los aislados de proteína de suero sin desnaturalizar constituyen un desarrollo emocionante, y uno de estos, una marca que lleva el nombre 'Immunocal'®, ha sido patentado para aumentar los niveles de glutatión y para mejorar la función inmune. Ensayos clínicos en curso se están realizando para ponerla a prueba varias condiciones médicas.

## REFERENCIAS

- ALMASIO P, BORTOLINI M, PAGLIARO L, ET AL. Role of *s*-adenosyl methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Drugs* 40: (S3): 111-123, 1990
- ANDERSON ME. GSH and GSH delivery compounds. *Advances in Pharmacology* 38:65-78, 1997
- ANDERSON ME, LEVY EJ, MEISTER A. Preparation and use of glutathione monoesters. *Methods Enzymol.* 234: 492-499, 1994
- ANDERSON M, POWRIE F, PURI R, MEISTER A. Glutathione monoethyl ester: Preparation, uptake by tissues, and conversion to glutathione. *Archives Biochemistry and Biophysics* 239:538-48, 1985
- ANONYMOUS, RECORD SUPPLIED BY PUBLISHER. *Monograph: Alpha-lipoic acid.* *Altern. Med. Rev.* 3: 308-311, 1998
- BALANSKY RB, D'AGOSTINI F, ZANACCHI P, DE FLORA S. Protection by *N*-acetylcysteine of the histopathological and cytogenical damage produced by exposure of rats to cigarette smoke. *Cancer Lett.* 64: 123-131, 1992
- BARLOW-WALDEN LR, REITER RJ, ABE M, ET AL. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem. Int.* 26: 497-502, 1995
- BASOGLU M, YILIRGAN I, AKCAY F, ET AL. Glutathione and nitric oxide concentrations in glutamine-infused rabbits with intestinal ischemia/reperfusion. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 35: 415-419, 1997
- BAST H, HAENEN GR. Interplay between lipoic acid and glutathione in the protection against microsomal lipid peroxidation. *Biochem. Biophys. Acta.* 963: 558-561, 1988
- BAST H, HAENEN GR. Regulation of lipid peroxidation by glutathione and lipoic acid: involvement of liver microsomal vitamin E free radical reductase. *Adv. Exp. Med. Biol.* 264: 111-116, 1990

- BAUR A, HARRER T, PEUKERT M, ET AL. *Alpha-lipoic acid is an effective inhibitor of human immuno-deficiency virus (HIV-1) replication.* *Klin. Wochenschr.* 69: 722-724, 1991
- BIEWENGA GP, HAENEN GR, BAST. *The pharmacology of the antioxidant lipoic acid.* *Gen. Pharmacol.* 29: 315-331, 1997
- BIRNBAUM S, WINITZ M, GREENSTEIN J. *Quantitative nutritional studies with water soluble, chemically defined diets. III - Individual amino acids as sources of "non-essential" nitrogen.* *Archives Biochemistry and Biophysics* 72:428-36, 1957
- BISHAYEE A, CHATTERJEE M. *Selective enhancement of glutathione S-transferase activity in liver and extrahepatic tissues of rat following oral administration of vanadate.* *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.* 19: 83-89, 1993
- BISHAYEE A, CHATTERJEE M. *Time course effects of vanadium supplement on cytosolic reduced glutathione level and glutathione S-transferase.* *Biol. Trace Elem. Res.* 48: 275-285, 1995
- BJORKMAN L, LANGWORTH S, LIND B, ET AL. *Activity of antioxidative enzymes in erythrocytes and concentration of selenium in plasma related to mercury exposure.* *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* 7: 157-164, 1993
- BONGERS V, DE JONG J, STEEN I, ET AL. *Antioxidant-related parameters in patients treated for cancer chemoprevention with N-acetylcysteine.* *Eur. J. Cancer* 31A:921-923, 1995
- BOUNOUS G, GOLD P. *The biological activity of undenatured whey proteins: The role of glutathione.* *Clinical Investigative Medicine* 14:296-309, 1991
- BOUNOUS G, KONGSHAVN P. *Influence of dietary whey proteins on the immune system of mice.* *Journal of Nutrition* 112:1747-55, 1982
- BOUNOUS G, LETOURNEAU L, KONGSHAVN P. *Influence of dietary protein type on the immune system of mice.* *Journal of Nutrition* 113:1415-21, 1983
- BOUNOUS G, BATIST G, GOLD P. *Immuno-enhancing property of dietary whey protein in mice: Role of glutathione.* *Clinical Investigative Medicine* 12:154-61, 1989
- BOUNOUS, DR. GUSTAVO BOUNOUS G, SHENOUDA N, KONGSHAVN P, OSMOND D. *Mechanism of altered B-cell response induced by changes in dietary protein type in mice.* *Journal of Nutrition* 115:1409-17, 1985
- BRAY T, TAYLOR C. *Enhancement of tissue glutathione for antioxidant and immune functions in malnutrition.* *Biochemistry Pharmacology* 47:2113-23, 1994
- BUSSE E, ZIMMER G, SCHOPHOHL B, KORNUBER B. *Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo.* *Arzneimittelforschung* 42: 829-831, 1992
- CAMPOS R, GARRIDO A, GUERRA R, VALENZUELA A. *Silybin dibemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver.* *Planta Med.* 55: 417-419, 1989
- CAO Y, FENG Z, HOOS A, KLIMBERG VS. *Glutamine enhances gut glutathione production.* *J. Parenter. Enteral Nutr.* 22: 224-227, 1998
- CLARK LC, COMBS GF JR, TURNBULL BW, ET AL. *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial.* *Nutritional Prevention of Cancer Study Group.* *JAMA* 276: 1957-1963, 1996
- CLARK LC, DALVIN B, KRONGRAD A, ET AL. *Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation : results of a double-blind cancer prevention trial.* *Br. J. Urol.* 81: 730-734, 1998
- CLARK LC, HIXSON LJ, COMBS GF JR, ET AL. *Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps.* *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2: 41-46, 1993
- COMBS GF JR, CLARK LC, TURNBULL BW. *Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium.* *Biomed. Environ. Sci.* 10: 227-234, 1997
- CONAWAY CC, JIAO D, KELLOFF GJ, ET AL. *Chemopreventive potential of fumaric acid, N-acetylcysteine, N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and beta-carotene for tobacco-nitrosamine-induced lung tumors in A/J mice.* *Cancer Lett.* 124: 85-93, 1998
- CONSTANTINESCU A, PICK U, HANDEL-

- MAN ET AL. Reduction and transport of lipoic acid by human erythrocytes. *Biochem. Pharmacol.* 17: 253-261, 1995
- COSTAGLIOLA C, MENZIONE M. Effect of vitamin E on the oxidative state of glutathione in plasma. *Clin. Physiol. Biochem.* 8: 140-143, 1990
- D'AGOSTINI F, BAGNASCO M, GIUNCIUGLIO D, ET AL. Inhibition by N-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and micrometastasis in mice. *Int. J. Oncol.* 13: 217-224, 1998
- DAVREUX CJ, SORIC I, NATENS AB, ET AL. N-acetylcysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 8: 432-438, 1997
- DENNO R, ROUNDS JD, FARIS R, ET AL. Glutamine-enriched total parenteral nutrition enhance plasma glutathione in the resting state. *J. Surg. Res.* 15: 35-38, 1996
- DICKENSON A. Benefits of nutritional supplements. Council for Responsible Nutrition. 1-68, 1998
- DROGE W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetyl-cysteine. *Pharmacology* 46: 61-65, 1993
- DWORKIN BM. Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Chem. Biol. Interact.* 91: 181-186, 1994
- FLAGG EW, COATES RJ, ELEY JW, ET AL. Dietary glutathione intake in humans and the relationship between intake and plasma total glutathione level. *Nutrition and Cancer* 21: 33-46, 1994
- FLOREANI M, SKAPER SD, FACCI L, ET AL. Melatonin maintains glutathione homeostasis in kainic acid-exposed rat brain tissues. *FASEB J* 11: 1309-1315, 1997
- GREGUS Z, STEIN AF, VARGA F, KLASSEN CD. Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114: 88-96, 1992
- HAN D, HANDELMAN G, MARCOCCI L, ET AL. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cysteine utilization. *Biofactors* 6: 321-338, 1997
- HAN D, TRITSCHLER HJ, PACKER L. Alpha-lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte Jurkat cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 207: 258-264, 1995
- HARA M, ABE M, SUZUKI T, REITER RJ. Tissue changes in glutathione metabolism and lipid peroxidation induced by swimming are partially prevented by melatonin. *Pharmacol. Toxicol.* 78: 308-312, 1996
- HARWARD TR, COE D, SOUBA WW, ET AL. Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J. Surg. Res.* 56: 351-355, 1994
- HEALTH CANADA. Nutrition recommendations: The report of the Scientific Review Committee. Health Canada, 1990
- HIRAI R, NAKAI S, KIKUISHI H, KAWAI K. Evaluation of the immunological enhancement activities of Immunocal. Otsuka Pharm Co. Dec. 13, 1990
- HOLDINESS MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 20: 123-134, 1991
- HONG RW, ROUNDS JD, HELTON WS, ET AL. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. *Ann. Surg.* 215: 114-119, 1992
- INSTITUTE OF MEDICINE, FOOD AND NUTRITION BOARD. Public policy news - Translating the science behind the dietary reference intakes. *J. American Diet. Assoc.* 98: 756, 1998
- IP C. Comparative effects of antioxidants on enzymes involved in glutathione metabolism. *Life Sci.* 34: 2501-2506, 1984
- JACOB C, MARET W, VALLEE BL. Selenium redox biochemistry of zinc-sulfur coordination sites in proteins and enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 1910-1914, 1999
- JAIN A, MADSEN DC, AULD P, ET AL. L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine precursor, stimulates growth and normalizes tissue glutathione concentrations in rats fed a sulfur amino acid-deficient diet. *J. Nutr.* 125: 851-856, 1995
- JIANG LJ, MARET W, VALLEE BL. The

glutathione redox couple modulates zinc transfer from metallothionein to zinc-depleted sorbitol dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95: 3483-3488, 1998

JOHNSTON CS, MEYER CG, SRILAKSHMI JC. Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *American J. Clin. Nutr.* 58: 103-105, 1993

KALAYJIAN RC, SKOWRON G, EMGUSHOV RT, ET AL. A phase I/II trial of intravenous L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (procyteine) in asymptomatic HIV-infected subjects. *J. Acq. Immune Def. Syndr.* 7: 369-374, 1994

KALEBIC T, KINTER A, POLI G, ET AL. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocyte cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88: 986-990, 1991

KAPLOWITZ N, AW T, OOKHTENS M. The regulation of hepatic glutathione. *Ann Revue Pharmacology and Toxicology* 25:715-44, 1985

KELLY GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 3: 114-127, 1998

KLATZ R. *Grow young with HGH* [ISBN 0-06-098434-1]. Harper Perennial, 1997

KLIMBERG VS, MCCLELLAN JL. CLAUDE H. ORGAN JR. *Honorary Lectureship. Glutamine, cancer, and its therapy.* *American J. Surg.* 172: 418-424, 1996

KOCH S, LEIS A, STOKIC D, KHAWLI F ET AL. Side effects of IV N-acetylcysteine. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 149:A321, 1994

KOTLER M, RODRIGUEZ C, SAINZ RM, ET AL. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J. Pineal Research* 24: 83-89, 1998

LEDERMAN MM, GEORGER D, DANDO S, ET AL. L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylic acid (procyteine) inhibits expression of the human immunodeficiency virus and expression of the interleukin-2 receptor alpha chain. *J. Acq. Immune Def. Syndr.* 8: 107-115, 1995

LEVY EJ, ANDERSON ME, MEISTER A. Transport of glutathione diethyl ester into

human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 9171-9175, 1993

LEVY EJ, ANDERSON ME, MEISTER A. Preparation and properties of glutathione diethyl ester and related derivatives. *Methods Enzymol.* 234: 499-505, 1994

LIEBERMAN S, BRUNING N. *The Real Vitamin and Mineral Book. Second Ed.* Avery Pub., NY, 1997

LOCKITCH G. Selenium: clinical significance and analytical concepts. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 27: 483-541, 1989

LOMAESTRO B, MALONE M. Glutathione in health and disease: Pharmacotherapeutic Issues. *Annals of Pharmacotherapy* 29:1263-73, 1995

LOOK MP, ROCKSTROH JK, RAO GS, ET AL. Serum selenium, plasma glutathione (GSH) and erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in asymptomatic versus symptomatic human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infection. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51: 266-272, 1997

MANT T, TEMPOWSKI J, VOLANS G, TALBOT J. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *British Medical Journal* 2 89:217-19, 1984

MAY JM, MENDIRATTA S, HILL KE, BURK RF. Reduction of dehydroascorbate to ascorbate by the selenoenzyme thioreoxin reductase. *J. Biol. Chem.* 272: 22607-22610, 1997

MEISTER A, ANDERSON ME. Glutathione. *Ann Revue Biochemistry* 52:711-60, 1983

MEISTER A. New aspects of glutathione biochemistry and transport, selective alteration of glutathione metabolism. *Nutrition Revue* 42:397-410, 1984

MENDIRATTA S, QU ZC, MAY JM. Erythrocyte ascorbate recycling: antioxidant effects in blood. *Free Radic. Biol. Med.* 24: 789-797, 1998

MIGUEZ MP, ANUNDI I, SAINZ-PARDO LA, LINDROS KO. Hepatoprotective mechanism of silymarin: no evidence for involvement of cytochrome P450 2E1. *Chem. Biol. Interact.* 91: 51-63, 1994

MISSO NL, POWERS KA, GILLON RL, ET AL. Reduced platelet glutathione peroxidase

- activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy* 26: 838-847, 1996
- MUZES G, DEAK G, LANG I, ET AL. Effect of silymarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease. *Orv. Hetil.* 131: 863-866, 1990
- NATH KA, SALAHUDEEN AK. Autoxidation of cysteine generates hydrogen peroxide: cytotoxicity and attenuation by pyruvate. *American J. Physiol.* 262 (2 Pt 2): F306-F314, 1993
- NISHIUCH Y, SASAKI M, NAKAYASU, ET AL. Cytotoxicity of cysteine in culture media. *In Vitro* 12: 635, 1976
- OLNEY JW, HO OL, RHEE V. Cytotoxic effect of acid and sulphur containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Brain Res.* 14: 61-76, 1971
- O'RIORDAIN MG, DE BEAUX A, FEARON KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 12(11-12 Suppl):S82-S84, 1996
- PABLOS MI, AGAPITO MP, GUTIERREZ R, ET AL. Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks. *J. Pineal Research* 19: III-115, 1995
- PABLOS MI, CHUANG J, REITER RJ, ET AL. Time course of the melatonin-induced increase in glutathione peroxidase activity in chick tissues. *Biol. Signals* 4: 325-330, 1995
- PACKER L, TRITSCHLER HJ, WESSEL K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic. Biol. Med.* 22: 359-378, 1997
- PACKER L, WITT EH, TRITSCHLER HJ. Alpha-lipoic acid as a biologic antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.* 19: 227-250, 1995
- PORTA P, AEBI S, SUMMER K, ET AL. L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylic acid, a cysteine prodrug: Pharmacokinetics and effects on thiols in plasma and lymphocytes in human. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 331-334, 1991
- PURI R, MEISTER A. Transport of glutathione, as gamma-glutamylcysteinylglycyl ester, into liver and kidney. Proceedings of the National Academy of Science USA 80:5258-60, 1983
- REDMAN C, SCOTT JA, BAINES AT, ET AL. Inhibitory effect of selenomethionine on growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett.* 125: 103-110, 1998
- REITER RJ, TANG L, GARCIA JJ, MUNOZ-HOYOS A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci.* 60: 2255-2271, 1997
- REITER RJ, TANG L, CABRERA J, ET AL. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol. Signals Recept.* 8: 56-63, 1999
- ROEDERER M, STAAL FJ, ELA SW, HERZENBERG LA, HERZENBERG LA. N-acetylcysteine: potential for AIDS therapy. *Pharmacology* 46: 121-129, 1993
- ROUSE K, NWOKEDI E, WOODLIFF JE, EPSTEIN J, KLIMBERG JS. Glutamine enhances selectivity of chemotherapy through changes in glutathione metabolism. *Ann. Surg.* 221: 420-426, 1995
- SAEZ G, THORNALLY PJ, HILL HAO, ET AL. The production of free radicals during the oxidation of cysteine and their effects on isolated rat hepatocytes. *Biochem Biophys Acta* 719:24-31, 1982
- SELHUB J, JACQUES PF, BOSTOM HG, D'AGOSTINO RB, WILSON PWF, BELANGER AJ, O'LEARY DH, WOLF PA, SCHAEFER EJ, ROSENBERG IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *The New England Journal of Medicine* 332:286-291, 1995
- SHEAR NH, MALKIEWICZ IM, KLEIN D, ET AL. Acetaminophen-induced toxicity to human epidermoid cell line A431 and hepatoblastoma cell line Hep G2, in vitro, is diminished by silymarin. *Skin Pharmacol.* 8: 279-291, 1995
- SHUG AL, MADSEN DC. Protection of the ischemic rat heart by procysteine and amino acids. *J. Nutr. Biochem.* 5: 356-359, 1994
- SOUBA WW. Glutamine and cancer. *Ann. Surg.* 218: 715-728, 1993
- STADTMAN TC. Specific occurrence of selenium in enzymes and amino acid tRNAs. *FASEB J.* 1: 375-379, 1987

- STONE J, HINKS LJ, BEASLY R, ET AL. *Reduced selenium status of patients with asthma.* Clin. Sci. 77: 495-500, 1989
- VALE JA, BUCKLEY BM. *Asthma associated with N-acetyl cysteine infusion and paracetamol poisoning.* British Medical Journal 287:1223, 1983
- VALE JA, WHEELER DC. *Anaphylactoid reactions to N-acetyl cysteine.* Lancet 2(8305):988, 1982
- VALENZUELA A, ASPILLAGA M, VIAL S, GUERRA R. *Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat.* Planta Med. 55: 420-422, 1989
- VALENZUELA A, GARRIDO A. *Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin.* Biol. Res. 27: 105-112, 1994
- VAN ZANDWIJK N. *N-acetylcysteine for lung cancer prevention.* Chest 107: 1437-1441, 1995
- WALTON NG, MANN TAN, SHWA KM. *Anaphylactoid reactions to N-acetyl cysteine.* Lancet 2(8155):1298, 1979
- WITSCHI A, REDDY S, STOFER B, LAUTERBERG B. *The systemic availability of oral glutathione.* European Journal of Clinical Pharmacology 43:667-9, 1992
- YOSHIDA S, KAIBARA A, YAMASAKI K, ET AL. *Effect of glutamine supplementation on protein metabolism and glutathione in tumor-bearing rats.* J. Parenter. Enteral Nutrition 19: 492-497, 1995

# 5 CÁNCER

Pocas palabras provocan tanto temor y aversión dentro del consultorio médico como el vocablo 'cáncer.' Se conocen más de un centenar de tipos de esta enfermedad, de diferentes niveles de agresión. Muchos son susceptibles al tratamiento, y algunos son curables. Sin embargo, el cáncer es la segunda causa de muerte en América del Norte, después de las enfermedades cardiovasculares. Un tercio de los estadounidenses finalmente morirán de algún tipo de cáncer. Cabe destacar que muchos cánceres pueden evitarse mediante un régimen triple: mantener una buena dieta, evitar los agentes carcinógenos, y fortalecer las defensas del organismo.

Los cánceres más comunes son el de próstata (en el hombre) y de mama (en la mujer), seguidos por el cáncer de pulmón y el colorrectal. Les sigue el cáncer de vejiga en los hombres, el cáncer de útero en las mujeres, linfoma en los hombres y cáncer de ovario en las mujeres. (Ver la Figura 8).

## CARCINOGÉNESIS

Las células sanas tienen un mecanismo incorporado que sólo permite la duplicación celular con tres fines: el crecimiento normal, la recuperación del tejido dañado, y el reemplazo de células perdidas en el metabolismo normal del organismo. Sin embargo, las células pueden perder su capacidad para regular el crecimiento, duplicándose incontroladamente, y con el tiempo, formando una masa de tejido canceroso. Este tumor puede crecer lo suficiente como para desplazar a los tejidos normales, a veces liberando células enfermas que propagan el cáncer en otras partes del cuerpo por el proceso de metástasis. Los síntomas se desarrollan cuando ese crecimiento comienza a interferir con las funciones corporales, o a agotar sus recursos energéticos.

No está totalmente claro cómo y por qué estas células pierden su autor-

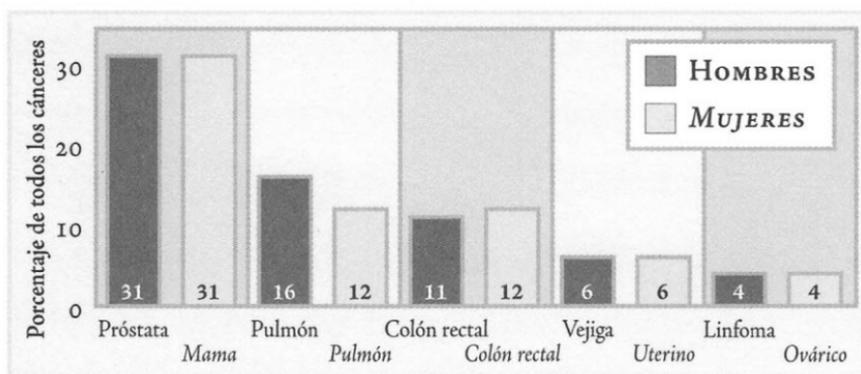


FIGURA 8 – Incidencia relativa de varios tipos de cáncer

regulación, aunque muchas causas posibles han sido señaladas. Algunos carcinógenos ambientales predeciblemente iniciarán el crecimiento canceroso, inclusive, una variedad de productos químicos, y los altos niveles de radiación. Otros factores son menos predecibles. Las diferencias en nuestra composición genética o en nuestros sistemas inmunológicos aparentemente protegen a algunas personas más eficazmente que a otras. También sabemos que la susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer a veces se hereda de la familia o del conjunto genético racial, pero los factores desencadenantes son todavía desconocidos.

Aparte de los factores genéticos, podemos identificar los siguientes factores causales: la contaminación del humo del cigarrillo; el escape de combustibles fósiles; los metales pesados, pesticidas y otros; la radiación ionizante de los rayos X; los residuos nucleares; la radiación ultravioleta (UV) solar intensificada por una capa de ozono empobrecida. La mala alimentación es un factor importante, y por último, ciertos virus pueden contribuir al desarrollo de cáncer: el SIDA, la hepatitis C, el virus de Epstein-Barr y el virus del papiloma humano (ver Figura 9).

La Sociedad Americana del Cáncer hace las siguientes sugerencias para minimizar el riesgo de cáncer: mantener un peso corporal adecuado; comer todos los días una dieta variada que incluya frutas y verduras; consumir más alimentos ricos en fibra (granos enteros, cereales, legumbres, etc.); reducir el consumo total de grasas; limitar la ingestión de bebidas alcohólicas y de alimentos ahumados, y los conservados con sal y nitratos (ver también la figura 9).

El cáncer comienza con una mutación en el código genético de la célula: una reprogramación de los patrones de desarrollo que produce un crecimiento descontrolado. Una combinación de factores genéticos y ambientales que incluye la dieta, puede contribuir a esta duplicación aberrante. Una teoría sugiere que cuando los radicales libres se forman en el núcleo de la célula, su código de ADN puede quedar dañado. Otra teoría sugiere que factores como la mala alimentación y el humo del cigarrillo comprometen al sistema inmunológico y debilitan las defensas del cuerpo que de otro modo podrían destruir una nueva célula cancerosa desde el principio, mientras todavía es vulnerable. Independientemente de la teoría, tenemos una deuda con nosotros mismos de prestar atención a todos los factores posibles, y aprovechar cualquier manera de minimizar el riesgo de cáncer. Una de estas maneras consiste en mantener los niveles adecuados de GSH.

## GSH Y CÁNCER

Se han escrito centenares de artículos médicos describiendo el papel del GSH en la prevención de cáncer y en su tratamiento. Se dividen en tres grupos principales: 1) La prevención, inclusive la desintoxicación de carcinógenos, la antioxidación, y el aumento de la respuesta inmunológica; 2) las posibilidades terapéuticas, tales como las metodologías antitumorales, y el tratamiento y prevención de la desnutrición y la caquexia; y 3) la función especial del GSH en la quimioterapia y la radioterapia, mediante la cual se aumenta la eficacia de estos arduos tratamientos, mientras minimiza sus efectos secundarios. (ver Tabla II).

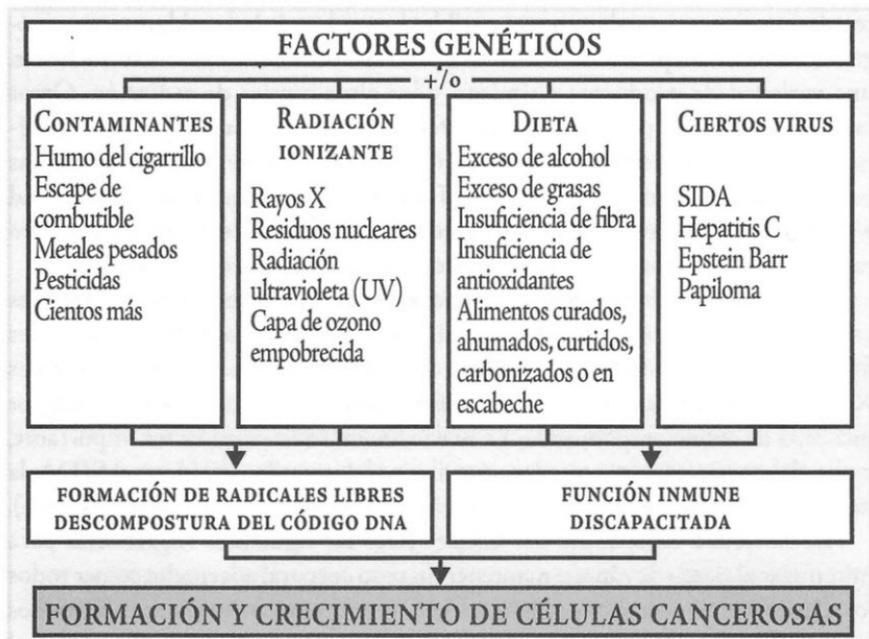


FIGURA 9 – Factores que llevan al desarrollo del cáncer

## PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Un artículo de 1996 en el *European Journal of Cancer* (Revista Europea del Cáncer) llegó a sugerir que los radicales libres fueran clasificados como una tipo importante de agentes carcinógenos. Debido a su gran capacidad como el mayor antioxidante de la célula (ver Capítulo 1), el GSH puede absorber oxiradicales y otros radicales libres mientras se están formando en la célula. Esto evita que sucedan daños a diversas partes de la célula, especialmente al ADN en su núcleo. El GSH aporta el beneficio adicional de mejorar el efecto de otros antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E y el selenio. Esto refuerza aún más la capacidad del cuerpo para destruir los radicales libres. Por si esto fuera poco, el GSH también desempeña un papel importante en la síntesis y reparación del ADN.

No cabe duda que el buen funcionamiento del sistema enzimático del glutatión protege del cáncer. Esto está claramente ilustrado por un estudio publicado en el *Journal of the National Cancer Institute* (Revista profesional del Instituto Nacional del Cáncer). Esta investigación se enfocó en las personas con deficiencia de la enzima glutatión-S transferasa-mu-1 (GSTM1). La GSTM1 es un importante antioxidante que también desintoxica los carcinógenos comunes causantes del cáncer de vejiga, tales como el humo del tabaco. Aproximadamente una de cada dos personas hereda dos copias defectuosas del gen GSTM1, y como resultado, se afecta el funcionamiento de esta enzima. Se encontró que un 25% de todos los cánceres de vejiga se produjeron en las personas que carecen de esta enzima, y que los grandes fumadores a quienes les falta este gen eran seis veces más propensos a desarrollar cáncer de vejiga.

| PREVENCIÓN DE CÁNCER             | POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS                        | INTERACCIÓN/ TRATAMIENTO DE EFECTOS SECUNDARIOS |
|----------------------------------|---|---|
| Desintoxicación de carcinógenos  | Características antitumorales                     | Quimioterapia                                   |
| Antioxidación                    | Tratamiento/ prevención de malnutrición, caquexia | Radioterapia                                    |
| Respuesta inmunológica aumentada |   |   |

TABLA 11 – *Los papeles potenciales del GSH en el cáncer*

Existe un vínculo entre la pérdida de actividad del glutatión, y el desarrollo de cáncer de próstata. Otra enzima de glutatión, el glutatión-S-transferasa-pi-1 (GSTP1) casi siempre desaparece en las lesiones cancerosas y precancerosas de próstata. Parece que el cáncer de próstata comienza con la inactivación de esta enzima de glutatión. Muchos estudios han encontrado un vínculo entre la pérdida de GSTP1 y la transformación maligna de los tejidos prostáticos. Algunos estudios similares han relacionado genes carentes de GSH al cáncer de mama y de pulmón, y sobre todo en los fumadores. Varios científicos han sugerido que las personas deberían ser evaluadas por estos defectos genéticos o enzimáticos como una manera de determinar su nivel de riesgo.

El GSH también desempeña un papel específico en la desintoxicación de numerosos y conocidos carcinógenos y mutágenos en el medio ambiente.

Conjugando o neutralizando estas sustancias que causan cáncer, el GSH las convierte en una forma que el cuerpo puede eliminar. El papel del GSH en la desintoxicación simplemente no puede ser sobrevaluado. Dado que el hígado es el órgano principal desintoxicante del cuerpo, no es de extrañar que contenga las concentraciones más altas de GSH en el cuerpo.

La Delegación de Quimioprevención del Instituto Nacional del Cáncer (EE. UU.) durante la última década ha estado desarrollando medicamentos para disminuir la incidencia de esta temible enfermedad. Las sustancias que aumentan los niveles de GSH, como la N-acetilcisteína (NAC) y el derivado de selenio (ver el Capítulo 4), la selenometionina, aparecen en su lista corta de las terapias efectivas. Uno de los éxitos importantes de sus esfuerzos de investigación es la demostración estadística de que el selenio protege contra el cáncer de próstata (ver el Capítulo 23). Otros estudios han identificado al selenio como protector contra los cánceres de colon, los rectales y de pulmón, así como los pólipos colónicos. R.B. Balansky, C.C. Conaway, H. Witschi, y otros investigadores estadounidenses y europeos han demostrado con éxito que la NAC puede retrasar el crecimiento de los cánceres inducidos por toxinas como uretano, nitrosaminas, doxorubicina, etilnitrosourea, y otros agentes causantes de cáncer.

La NAC aparentemente protege contra los efectos carcinógenos del humo del cigarrillo. N. Van Zandwijk del Instituto del Cáncer de los Países Bajos, escribe, "La NAC ha surgido como un muy prometedor agente quimiopreventivo contra el cáncer." S. De Flora hizo un resumen de un extenso estudio sobre la quimiopreención; el estudio fue patrocinado por el Proyecto Euroscan, y describió los muchos efectos positivos de la NAC como agente preventivo contra el cáncer. Se revisaron sus posibles usos en contra de cánceres de pulmón, mama, colon y piel; y los mecanismos verdaderos por los cuales la NAC y el GSH ejercen estos efectos protectores.

- Mantener un peso corporal adecuado
- Comer una dieta variada
- Incluir una gran variedad de frutas y verduras en su dieta diaria
- Comer más alimentos ricos en fibra (granos integrales, cereales, legumbres, etc.)
- Reducir la ingestión total de grasas
- Limitar el consumo de bebidas alcohólicas
- Limitar los alimentos ahumados o preservados con sal o nitratos

*TABLA 12 – Sociedad Americana del Cáncer: Guía de dieta & nutrición*

Uno de los efectos del glutatión sobre el sistema inmunológico es controlar y equilibrar el crecimiento de las células linfocitos T (un tipo de glóbulos blancos), lo que refuerza la respuesta inmunitaria. Los individuos inmunodeprimidos son a menudo más propensos a contraer el cáncer, siendo un buen ejemplo el sarcoma de Kaposi, un cáncer encontrado mayormente en pacientes de SIDA. Los especialistas en cáncer han desarrollado recientemente una estrategia llamada inmunoterapia en un intento por optimizar las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. La inmunoterapia consiste en herramientas para estimular el sistema inmunológico. Un equipo japonés de la Universidad de Kyoto demostró que la adición de NAC a las citoquinas – una clase de agentes inmunoterapéuticos – estimulaba las células inmunes y sus productos bioquímicos. Sugieren que éste puede ser un complemento eficaz para el tratamiento del cáncer primario del hígado.

|                           |                              |
|---------------------------|------------------------------|
| Aflatoxina BI             | Dimetilnitrosamina           |
| N-acetil-2-amino fluorina | Sulfonato de etilo de metano |
| Benzantraceno             | N-metilo-4-aminoazobenzina   |
| Benzapireno               | 7-metilo-benzantraceno       |
| Benzidina                 | 3-metilo-colantraceno        |
| Dimetihidrazina           | I-nitropireno                |

*TABLA 13 – Algunos importantes cancerígenos y mutágenos ambientales*

Otras sustancias anticancer producidas naturalmente por el sistema inmunológico son el factor de necrosis tumoral (FNT) y el interleusin-2 (IL-2). Los científicos de Glaxo Wellcome Investigación y Desarrollo demostraron que la NAC actúa contra los tumores mediante la elevación de la FNT. En el laboratorio la NAC detuvo el crecimiento del tumor en más de un tercio de los ratones inyectados con células cancerosas. C.Y. Yim y J.B. Hibbs en la Universidad de Utah tuvieron un éxito similar en la supresión del crecimiento tumoral mediante el uso de la NAC para estimular la IL-2 (un promotor de la actividad de los glóbulos blancos) en las células linfocinas asesinas, un tipo de linfocitos T.

## POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

La extirpación quirúrgica del cáncer sólo es factible si el tumor no se ha esparcido mucho, y es accesible. La radiación y/o la terapia química pueden ayudar, pero ambos infligen gran daño tanto en las células normales como en las cancerosas. Una piedra angular de la investigación reciente ha sido la búsqueda de maneras para limitar el daño a las células normales hecho por tales tratamientos contra el cáncer.

La quimioterapia es un envenenamiento controlado del paciente, basado en la idea de que las células cancerosas de rápido crecimiento son más sensibles al veneno que las células normales. Muchos, pero no todos, de los agentes quimioterapéuticos producen efectos secundarios especialmente desagradables. La terapia de radiación funciona de manera similar. El área cancerosa está seleccionada y bombardeada con radiación. El tumor es teóricamente más sensible a la radiación que el tejido circundante sano, pero este tratamiento también puede producir graves efectos secundarios.

Experimentos recientes demuestran que el contenido de GSH, tanto de las células normales como de las cancerosas, les hace más o menos susceptibles al daño. Los altos niveles de GSH claramente ayudan a proteger las células de la quimioterapia, mientras los bajos niveles las hacen vulnerables. Sería ideal si los niveles de GSH fueran altos en las células normales y bajos en células tumorales, pero muchas células humanas de cáncer tienen niveles de GSH particularmente altos. El cáncer es la única condición conocida en que los niveles de GSH, de otra manera estrictamente regulados, son excedidos. Es característico de las células cancerosas, eludir los controles normales regulatorios.

Las células tumorales con alto contenido de GSH frecuentemente muestran una resistencia a la quimioterapia, por lo que se ha intentado reducir los niveles de GSH en células cancerosas usando fármacos como el butionina sulfoximina (BSO). El problema es que el BSO reduce los niveles de GSH en las células sanas también, magnificando los efectos secundarios ya intolerables de la quimioterapia. Así que este enfoque es poco práctico.

No obstante, puede haber una manera para disminuir el GSH únicamente en células de cáncer. Paradójicamente, los precursores que elevan los niveles de glutatión en las células normales desencadenan una reacción opuesta en las

células cancerosas. Cuando la producción de GSH es sobreestimulada en las células cancerosas, éstas detienen la producción de glutatión en un proceso llamado inhibición por retroalimentación negativa, haciéndolos más susceptibles a la destrucción. Mientras tanto, el tejido normal utiliza los precursores para producir glutatión, dejándolo con mejores defensas.

Esta paradoja se describió tan temprano como 1986, por el equipo de A. Russo en la revista profesional *Cancer Research* (Investigación sobre el cáncer). Cuando el fármaco oxothiadolizine-4-carboxilato (OTZ), que promueve el GSH, fue introducido en células humanas de cáncer de pulmón, su nivel de glutatión no aumentó a pesar de que los niveles de GSH en las células normales a su alrededor lo hizo. Investigadores de la Universidad de McGill, Sylvain Barucheld, Gerry Batist, y su equipo en Montreal demostraron que el OTZ podía reducir el GSH en las células de cáncer de mama, a la vez que lo aumentaba en células normales. Este equipo trabajaba más adelante con el Dr. Gustavo Bounous, y publicó resultados similares en la revista *Cancer Research*, utilizando la proteína de suero de leche Immunocal para proveer los precursores alimenticios de GSH.

Algunos estudios realizados con el mismo producto también se llevaron a cabo en pacientes con carcinoma metastático, el cáncer diseminado a otras partes del cuerpo. Estos pacientes recibieron Immunocal durante seis meses. Aunque no eliminó el cáncer, un porcentaje significativo, o manifestó una regresión del tumor, o exhibió una estabilización. La mayoría también experimentó la ventaja de una normalización en el nivel de la hemoglobina y en el conteo de glóbulos blancos. Los mismos investigadores demostraron que los niveles de GSH elevados pueden aumentar la acción anticancer de ciertos agentes quimioterapéuticos.

Otro equipo canadiense – esta vez de la Universidad de Saskatchewan – condujo ensayos clínicos en pacientes con cáncer avanzado y progresivo. A estos pacientes se les dio dosis tóxicas de paracetamol como quimioterapia, además de la NAC para elevar sus niveles de glutatión. Los investigadores tenían la esperanza que la NAC pudiera aumentar el GSH sólo en las células normales, y los resultados les dieron la razón. Más de la mitad de los pacientes, o mostró una mejoría, o evidenció una estabilización.

Sin embargo, a los especialistas en cáncer aún les preocupa que la elevación del GSH no selectiva pueda, en ciertos casos, disminuir las ventajas de la quimioterapia. Consecuentemente, cualquier terapia del GSH debe constituir una parte integral del tratamiento de cáncer en su conjunto. Los pacientes de cáncer nunca lo deben iniciar por su cuenta, y deben hablar primero con su médico responsable.

Estudios adicionales han investigado los efectos de las proteínas nutritivas sobre sustancias químicas que causan cáncer en los animales. Investigadores que realizan experimentos similares en Canadá y Australia sometieron roedores al potente carcinógeno dimetilhidrazina, que causa un cáncer de colon similar al de los humanos, y les alimentaron con una variedad de proteínas. Los animales que consumieron el concentrado sin desnaturalizar de proteína de suero de leche, mostraron menor cantidad de tumores y una dimensión tumoral reducida. Los

científicos encontraron que esta proteína ofreció “una protección considerable al huésped,” aun más que cualquier otra proteína.

Se acepta como un hecho de la vida que la incidencia y las tasas de mortalidad causados por el cáncer aumentan con la edad. Ciertos tipos de cáncer, de hecho, pueden ser considerados como enfermedades del envejecimiento, especialmente el cáncer de la glándula prostática (ver el capítulo 23). Cambios específicos de envejecimiento hacen a los pacientes más susceptibles al cáncer. También tienen menos protección contra el daño oxidativo, y una disminución de la respuesta inmunológica (ver Capítulo 6). El efecto protector del GSH disminuye con la edad. Por lo general, perdemos de 20% a 40% del GSH después de los 65 años.

Un estudio reciente demostró de forma convincente que los niveles normales de andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en los hombres mayores conducen a una disminución de los niveles de GSH en la glándula prostática. La terapia antiandrogénica – también conocida como castración química – es un tratamiento común para el cáncer de próstata. Se sabe que los andrógenos actúan como estresores oxidativos, y que pueden alterar el equilibrio prooxidante/antioxidante. Niveles disminuidos del GSH conducen a la pérdida de la función antioxidante, y pueden desencadenar el mecanismo de la carcinogénesis prostática.

El análisis de sangre del antígeno prostático específico (APE) se utiliza como prueba de detección para el cáncer de próstata, y para dar seguimiento al progreso de los hombres que padecen este tipo de cáncer. Los niveles más altos de la APE usualmente indican el progreso de la enfermedad, mientras que la caída de los niveles muestra el éxito del tratamiento. Unos estudios que siguen los niveles de la APE en pacientes que toman sustancias promotoras del GSH están ahora en desarrollo. La terapia de GSH tiene una mínima potencialidad de toxicidad, y se espera que llegue a ser un tratamiento estándar.

En 2007 los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fueron publicados por un equipo encabezado por unos eminentes investigadores de fama mundial, los Dres. Richard Tozer y Droge Wulf. El objetivo del estudio era averiguar si un aislado de una proteína de suero especialmente preparado podría mejorar la calidad en las variables de vida en pacientes con cáncer quienes recibían quimioterapia. No solo se mejoraron estos resultados, sino también se demostró una mejoría estadísticamente importante en la prevención, e incluso en la reversión de la severa pérdida de peso (caquexia) normalmente observado en estos pacientes.

## **PREVENCIÓN/TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS**

La quimioterapia y la radioterapia conducen a un enorme aumento en la formación de los radicales libres y la acumulación de metabolitos tóxicos. Si el problema no se resuelve, los efectos secundarios empeoran. Numerosos estudios han demostrado que cuando los pacientes se alimenten bien – especialmente cuando sus dietas incluyen vitaminas y suplementos – su tolerancia a estas

desagradables terapias mejora. Los pacientes con altos niveles intracelulares de GSH experimentan muchos menos efectos secundarios de la quimioterapia, y las células con niveles más altos de GSH portan una mayor protección contra el daño por radiación, disminuyendo así los efectos colaterales de la radioterapia.

Los radioterapeutas que estudian el papel protector del GSH han correlacionado la existencia de altos niveles de glutatión antes del tratamiento, con menos quemaduras subsecuentes por radiación. El tratamiento previo, o el tratamiento simultáneo con productos que elevan y mantienen altos los niveles de GSH, proporcionan a los pacientes una mayor tolerancia a la terapia. El Capítulo 2 contiene más información detallada sobre el GSH y la toxicidad de la radiación.

Algunas mujeres con cáncer fueron tratadas en la Universidad de California (San Diego) utilizando la quimioterapia estándar de cisplatino, suplementada con administración intravenosa de glutatión. Esto les permitió tomar dosis más altas de quimioterapia, mientras que experimentaron menos efectos secundarios. Un estudio similar, pero mucho más extenso, se llevó a cabo en el Hospital General Occidental de Edimburgo, Escocia. Más de ciento cincuenta pacientes que recibían tratamiento para el cáncer de ovario con cisplatino y glutatión, fueron monitorizados referente a los efectos secundarios, la calidad de vida, y el resultado. Este grupo de pacientes se comparó con otro grupo que no recibía el glutatión. El primer grupo mostró estadísticamente menos depresión, vómito, pérdida de cabello, dificultad respiratoria y neurotoxicidad. Su concentración mental y su función renal mejoraron de una manera medible, y hubo una clara tendencia hacia un mejor resultado.

La pérdida de cabello frecuentemente ocasionada por la quimioterapia quizá no ponga la vida del paciente en peligro; sin embargo, le puede resultar extremadamente angustiante, especialmente al estar viviendo un momento en que no necesita estrés adicional. La pérdida de cabello también puede sugerir un daño infligido a otras células que se regeneran rápidamente, como las que recubren el intestino. El investigador J.J. Jiménez de la Universidad de Miami, y otros, han demostrado que la NAC puede proteger de la calvicie causada por los agentes comunes de la quimioterapia, como la ciclofosfamida.

La evidencia sugiere que las estrategias de mejora en el nivel del glutatión pueden hacer que ciertos agentes de la quimioterapia sean más eficientes. Estos incluyen la adriamicina, la ciclofosfamida, el cisplatino y otros. Sin embargo, es imprescindible que los pacientes hablen con el médico responsable antes de comenzar cualquier terapia para elevar el nivel del GSH, ya que existen casos teóricos en que la elevación no específica de glutatión puede llegar a interferir con el tratamiento contra el cáncer, aunque esto constituye un riesgo menor, después de que el curso de la quimioterapia o la radioterapia se haya completado.

## **MALNUTRICIÓN/CAQUEXIA**

El tratamiento anticancer a menudo se acompaña por la pérdida de peso, apetito, energía y fuerza. La buena nutrición resulta fundamental, y debe in-

cluir los apropiados suplementos dietéticos. El mismo cáncer, el tratamiento anticancer, y el estado comprometido de la nutrición: todos bajan los niveles intracelulares de glutatión. Esto debilita en gran medida las defensas antioxidantes e inmunológicas, haciendo que los pacientes queden más susceptibles a otras enfermedades e infecciones oportunistas. El conocido inmunólogo e investigador alemán Wulf Droge ha estudiado la pérdida del peso y de la masa muscular en el cáncer, el SIDA, la sepsis y otras enfermedades. Él ha notado las similitudes que existen entre ellos, y señala una causa común: el agotamiento del GSH. Tanto él como otros investigadores, al continuar sus estudios, han puesto a prueba la posibilidad de que la terapia para mejorar el glutatión sea capaz de retrasar o detener este proceso de degeneración.

El incremento de la síntesis del GSH depende de la ingestión de alimentos que contienen cisteína. Las fuentes ricas de este precursor de GSH son muy difíciles de conseguir, y frecuentemente no son bien tolerados por el paciente. La cisteína es disponible como un aminoácido libre y se puede tomar, pero tiene atributos tóxicos; por eso, no se recomienda. Los fármacos NAC y OTC (ver el Capítulo 4) pueden elevar los niveles de GSH, pero sus efectos son de corta duración. Además, tienen poco valor nutritivo. Las proteínas del suero de leche tienen un valor nutritivo excelente, pero por lo general carecen de precursores del GSH. La fuente ideal de la cisteína alimenticia debe ser natural, nutritiva, bioactiva y sin desnaturalizar.

En 2007, un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fue publicado por un equipo encabezado por los mundialmente eminentes investigadores, los Dres. Richard Tozer y Droge Wulf. El objetivo del estudio era averiguar si un aislado de la proteína de suero de leche especialmente preparado podría mejorar las variables de la calidad de vida en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia. Los resultados no solo se mejoraron, sino también se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la prevención, e incluso una reversión de la pérdida severa de peso (caquexia) normalmente observada en estos pacientes.

### *Historias clínicas*

*La quebequense Ivy-Marie es una mujer muy activa de treinta y siete años de edad, sobreviviente de cáncer de mama. Después de que ella se sometiera a su primera intervención quirúrgica, el informe del patólogo sugirió que recibiera una docena de sesiones de quimioterapia y radioterapia. Ella empezó a sufrir muchos efectos secundarios, entre ellos un abatimiento profundo y agotamiento, toda una nueva experiencia para ella. Después de diez sesiones de terapia y muchas visitas a su médico para lidiar con tales efectos secundarios, Ivy-Marie comenzó a ingerir 30 grs. diarios de un concentrado de proteína de suero de leche. Su fortaleza física y su sentido de bienestar mejoraron en una semana, y ella toleró sus dos últimas sesiones de quimioterapia con pocos efectos colaterales. Ha vuelto a su rutina normal, y permanece libre de cáncer.*

*Quejándose de dolor del abdomen, Luisa, originaria de Alberta, Canadá,*

tenía cincuenta y cuatro años cuando se percató de que sufría de cáncer ovárico. Mientras esperaba que llegara la fecha de su cirugía, presentó tos persistente y malestar general, que resultaron ser una metástasis (la esparción del cáncer) que había invadido su pulmón. Al fin, necesitaba una cirugía pélvica para aliviar su malestar, pero decidió no someterse a tratamiento para su metástasis al pulmón. Empezó a tomar diariamente una proteína bioactiva especialmente preparada del suero de leche, además de unas multivitaminas; notó un gran mejoramiento después de unas semanas. Cuatro meses después, las radiografías no revelaron ningún aumento en el tamaño del tumor. Después de nueve meses las radiografías pusieron en manifiesto una disminución del tamaño del tumor. Luisa aún disfruta atendiendo a su familia y a su hogar.

## CONCLUSIÓN

Existen muchos tipos de cáncer, y quizá centenares de causas potenciales de ellos, pero la mayoría de los casos se acompañan por un nivel bajo de defensas antioxidantes en el organismo. Por si fuera poco, la mayoría de las terapias anticancer imponen una enorme carga sobre el cuerpo, y pueden agotar las pocas defensas naturales remanentes. Aquellos que padecen cáncer deben ponerse en manos de los mejores médicos que puedan hallar, pero también deben cuidar su alimentación de una manera especial. Los pacientes reciben grandes dosis de fármacos, y como resultado, sufren la inapetencia y la falta de energía, especialmente mientras se sometan a la quimioterapia o la radioterapia. Una fuente natural de energía también capaz de reforzar las defensas antioxidantes podría hacer toda la diferencia para las personas que sufren esta enfermedad angustiante, y su nocivo tratamiento. Las proteínas bioactivas de suero de leche sin desnaturalizar constituyen una forma ideal para aumentar los niveles de GSH, además de satisfacer los requerimientos proteicos. El glutatión elevado reabastece las defensas antioxidantes, contribuye a la síntesis y reparación del ADN, y ayuda a desintoxicar numerosas sustancias carcinógenas y mutágenas.

## REFERENCIAS

- AMES BN. *Understanding the causes of aging and cancer*. Microbiologia II: 305-308, 1995
- BALANSKY RB, D'AGOSTINI F, ZANACCHI P, ET AL. *Protection by N-acetylcysteine of the histopathological and cytogenetic damage produced by exposure of rats to cigarette smoke*. Cancer Lett. 64: 123-131, 1992
- BALANSKY RM, DE FLORA S. *Chemoprevention by N-acetylcysteine of urethane-induced clastogenicity and lung tumors in mice*. Int. J. Cancer 77: 302-305, 1998
- BARUCHEL S, VIAU G. *In vitro selective modulation of cellular GSH by a humanized native milk protein isolate in normal cells and rat mammary carcinoma model*. Anticancer Res. 16: 1095-1100, 1996
- BARUCHEL S, VIAU G, OLIVIER R, BOUNOUS G, WAINBERG M. *Nutriceutical modulation of GSH with humanized native milk serum protein isolate, Immunocal: application in AIDS and cancer*. In: *Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Diseases*. Eds: L. Montagnier, R. Olivier, C. Pasquier. Inst. Pasteur. Pub. Marcel Dekker 1996
- BARTA O, BARTA VD, CRISMAN MV, AKERS RM. *Inhibition of blastogenesis by whey*. American J. Vet. Res. 52: 247-253, 1991
- BELL DA, TAYLOR JA, PAULSON DF, ET

- AL. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1159-1164, 1993
- BEUTLER E, GELBART T. Plasma glutathione in health and in patients with malignant disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 105: 581-584, 1985
- BHATTATHIRI VN, SREELEKHA TT, SEBASTIAN P, ET AL. Influence of plasma GSH level on acute radiation mucositis of the oral cavity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29: 383-386, 1994
- BONGERS V, DE JONG J, STEEN I, ET AL. Antioxidant-related parameters in patients treated for cancer chemoprevention with N-acetylcysteine. *Eur. J. Cancer* 31: 921-923, 1995
- BOONE CW, KELLOFF GJ. Biomarker endpoints in cancer chemoprevention trials. *IARC Sci. Publ.* 142: 273-280, 1997
- BOUNOUS G, BATIST G, GOLD P. Whey proteins in cancer prevention. *Cancer Letters* 57:91-94, 1991
- BOUNOUS G, PAPPENBURG R, KONGSHAVN P, GOLD P, FLEISZER D. Dietary Whey protein inhibits the development of dimethylhydrazine induced malignancy. *Clinical and Investigative Medicine* 11:213-217, 1988
- BOURTOURAUULT M, BULEON R, SAMPEREZ S, ET AL. Effect of proteins from bovine milk serum on multiplication of human cancer cells. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 185: 319-323, 1991
- BRAY TM, TAYLOR CG. Enhancement of tissue GSH for antioxidant and immune functions in malnutrition. *Biochemical Pharmacology* 47:2113-2123, 1994
- BURT RW. Cohorts with familial disposition for colon cancers in chemoprevention trials. *Journal of Cellular Biochemistry - Supplement* 25: 131-135, 1996
- CLARK LC, COMBS GF JR, TURNBULL BW, ET AL. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 277: 1520, 1997
- CLARK LC, DALKIN B, KRONGRAD A, ET AL. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br. J. Urol.* 81: 730-734, 1998
- CLARK LC, HIXSON LJ, COMBS GF JR, ET AL. Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2: 41-46, 1993
- COMBS GF JR, CLARK LC, TURNBULL BW. Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Med. Klin.* 92 (Suppl 3): 42-45, 1997
- CONAWAY CC, JIAO D, KELLOFF GJ, ET AL. Chemopreventive potential of fumaric acid, N-acetylcysteine, N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and beta-carotene for tobacco-nitrosamine-induced lung tumors in A/J mice. *Cancer Lett.* 124: 85-93, 1998
- D'AGOSTINI F, BAGNASCO M, GIUNCIUGLIO D, ET AL. Inhibition by oral N-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung micrometastases in mice. *Int. J. Oncol.* 13: 217-224, 1998
- DE FLORA S, ET AL. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *The American Journal of Medicine* 91:3c-122s-3c-130s, 1991
- DE FLORA S, CESARONE CF, BALANSKY RM, ET AL. Chemopreventive properties and mechanisms of N-Acetylcysteine. The experimental background. *J. Cell Biochem. Suppl.* 22: 33-41, 1995
- DELNESTE Y, JEANNIN P, POTIER L, ET AL. N-acetyl-L-cysteine exhibits antitumoral activity by increasing tumor necrosis factor alpha-dependent T-cell cytotoxicity. *Blood* 90: 1124-1132, 1997
- DREHER D, JUNOD AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur. J. Cancer* 32: 30-38, 1996
- DROGE ET AL. *in print*
- DROGE W, GROSS A, HACK V, KINSCHERF R, SCHYKOWSKI M, BOCKSTETTE M, MIHM S, GALTER D. Role of cysteine and GSH in HIV infection and cancer cachexia: Therapeutic intervention with N-acetylcysteine. *Advances in*

Pharmacology 38: 581-600, 1997.

FALCONER W, DUCRUET T, KARABADJIAN A, BOUNOUS G, MOLSON J, DROGE W. Cysteine-rich protein reverses weight loss in lung cancer patients receiving chemotherapy or radiotherapy. *Antioxidants and Redox Signaling*, (in press), 2008

GUENGERICH FP, THEIR R, PERSMARK M, ET AL. Conjugation of carcinogens by theta class glutathione S-transferases: mechanisms and relevance to variations in human risk. *Pharmacogenetics 5 Spec. No: S103-107*, 1995

HARRIES LW, STUBBINS MJ, FORMAN D, ET AL. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis 18: 641-644*, 1997

HECKBERT SR, WEISS NS, HORNUNG SK, ET AL. Glutathione S-transferase and epoxide hydrolase activity in human leukocytes in relation to risk of lung cancer and other smoking-related cancers. *J. Natl. Cancer Inst. 84: 414-422*, 1992

HIETANEN E, BARTSCH H, BEREZIAT JC, ET AL. Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study. *Eur. J. Clin. Nutr. 48: 575-586*, 1994

IZZOTTI A, ORLANDO M, GASPARINI L, ET AL. In vitro inhibition by N-acetylcysteine of oxidative DNA modifications detected by 32P postlabeling. *Free Radic. Res. 28: 165-178*, 1998

JIMENEZ JJ, HUANG HS, YUNIS AA. Treatment with ImuVert/N-acetylcysteine protects rats from cyclophosphamide/cytarabine-induced alopecia. *Cancer Invest. 10: 271-276*, 1992

KENNEDY RS, KONOK JP, BOUNOUS G, BARUCHEL S, LEE TDG. The use of a whey protein concentrate in the treatment of patients with metastatic carcinoma: A phase I-II clinical study. *Anticancer Research 15:2643-2650*, 1995

KETTERER B, HARRIS JM, TALASKA G, ET AL. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environmental Health Perspectives 98: 87-94*, 1992

KOBRINSKY NL, HARTFIELD D, HORNER H, ET AL. Treatment of advanced malignancies

with high-dose acetaminophen and N-acetylcysteine rescue. *Cancer Invest. 14: 202-210*, 1996

LENTON KJ, THERRIault H, FULOP T, ET AL. Glutathione and ascorbate are negatively correlated with oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis 20: 607-613*, 1999

McINTOSH GH, REGESTER GO, LeLEU RK, ROYLE PJ, SMITHERS GW. Dairy proteins protect against dimethyl-hydrazine induced intestinal cancers in rats. *Journal of Nutrition 125:809-816*, 1995

MOHANDAS J, MARSHALL JJ, DUGGIN GG, ET AL. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Cancer Res. 44: 5086-5091*, 1984

MULDERS TMT, KEIZER HJ, BREIMER DD, MULDER GJ. In Vivo characterization and modulation of the glutathion/glutathione S-transferase system in cancer patients. *Drug Metab. Rev. 27: 191-229*, 1995

NAKANISHI Y, MATSUKI H, TAKAYAMA K, ET AL. Glutathione derivatives enhance Adriamycin cytotoxicity in a human lung adenocarcinoma cell line. *Anticancer Res. 17: 2129-2134*, 1997

O'DWYER PJ, HAMILTON TC, YAO KS, TEW KD, OZOLS RF. Modulation of GSH and related enzymes in reversal of resistance to anticancer drugs. *Hematology / Oncology Clinics of North America 9(2):383-396*, 1995

PAPENBURG R, BOUNOUS, DR. GUSTAVO BOUNOUS G, FLEISZER D, GOLD P. Dietary milk proteins inhibit the development of dimethyl-hydrazine induced malignancy. *Tumor Biology 11:129-136*, 1990

PLAXE S, FREDDO J, KIM S, ET AL. Phase I trial of cisplatin in combination with glutathione. *Gynecologic Oncology 55: 82-86*, 1994

REDMAN C, SCOTT JA, BAINES AT, ET AL. Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett. 125: 103-110*, 1998

RICHIE JP JR. The role of GSH in aging and cancer. *Experimental Gerontology 27:615-626*, 1992

RIPPLE MO, HENRY WF, RAGO RP, WILDING G. Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma

## 6

## ENVEJECIMIENTO

Las reglas para el envejecimiento indudablemente se están rompiendo. En 1900 la esperanza de vida de un norteamericano era de 49 años. Por el año 2000, era de 78, y está subiendo. Con los avances científicos y médicos, un nuevo tipo de doctor está emergiendo: el especialista en la longevidad. Los médicos ahora pueden escribir sus exámenes para que el comité de examinadores les certifique como especialistas en el Antienvjecimiento. El Dr. Ronald Klatz, fundador y presidente de la Academia Americana de Medicina Antienvjecimiento (A4M), que representaba más de 8500 miembros en 1999, afirma que "Los profesionales de la salud creen que el envejecimiento no es inevitable... Dentro de cincuenta años, cuando millones de Baby Boomers empiecen a llegar a la edad de 100 años, vamos a mirar hacia atrás para ver la ciencia médica de hoy como si se tratara de la Edad Media." El demógrafo de la Universidad Duke, James Vaupel, dice: "No hay ninguna evidencia de que la expectativa de vida humana se acerque a su límite máximo." Muchos creen que una vida de 100 a 120 años es una meta accesible. (ver la Figura 10).

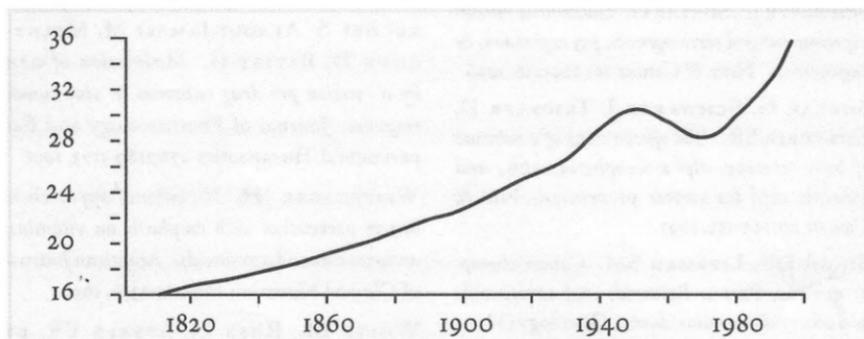


FIGURA 10 – La mediana de la edad, ciudadanos de Estados Unidos, desde 1810 hasta 1996 [Fuente: OFICINA DEL CENSO DE LOS EE.UU.]

Los mejoramientos del siglo XX en la higiene, la salud y el estilo de vida, así como los avances en los antibióticos, las vacunas y la atención médica han contribuido a extender la duración de la vida humana. Todos queremos mantener nuestra salud durante estos años de vejez. Un conocimiento práctico del GSH puede ayudar a asegurarnos que los avances nos aporten una buena calidad de vida. Más del 12% de los norteamericanos tienen más de 65 años y ocupan una proporción creciente de la población a medida que los *Baby Boomers* se envejecen. La mayoría sufre de enfermedades del corazón, derrames cerebrales, ciertos tipos de cáncer, artritis, Alzheimer, Parkinson, cataratas y otras enfermedades debilitantes (ver la Tabla 14). El estrés oxidativo es una característica

común a todas estas enfermedades, y la teoría del envejecimiento por radicales libres, basada en el daño oxidativo, subyace a la mayoría de los tratamientos anti-envejecimiento.

## GSH Y ENVEJECIMIENTO

El sistema antioxidante GSH es la 'central eléctrica' del cuerpo para la difusión y la eliminación de los radicales libres que amenazan con dañar las células, tejidos y órganos; frena así la aproximación del envejecimiento. John T. Pinto del Centro de Cáncer Sloan Kettering en Nueva York proclama al GSH "El antioxidante maestro." Jean Carper en su libro de mayor venta, *Stop Aging Now!* (¡Detén el envejecimiento ahora!) destaca el mismo punto: "Debes elevar tus niveles de GSH, si quieres mantener tu juventud y vivir más tiempo. Los niveles altos de GSH predicen una buena salud a medida que envejeces, y una larga vida. Los niveles bajos predicen la enfermedad temprana, y la muerte." Estas opiniones se derivan de convincentes y fascinantes investigaciones y experimentaciones. Las disminuciones en GSH específicamente relacionados con la edad se observan en todos los tejidos, que incluyen el hígado, riñón, pulmón, corazón, bazo y cerebro. Los estudios de laboratorio sobre el papel de GSH en el envejecimiento muestran la deficiencia de éste en todas las especies en su vejez, desde los mosquitos y las moscas hasta ratas y ratones (ver la Tabla 15).

|                            |            |                           |             |
|----------------------------|------------|---------------------------|-------------|
| Enfermedades del corazón   | CAPÍTULO 9 | Enfermedad de Parkinson   | CAPÍTULO 7  |
| Derrame cerebral/apoplejía | CAPÍTULO 9 | Enfermedad de la próstata | CAPÍTULO 23 |
| Ciertos tipos de cáncer    | CAPÍTULO 5 | Degeneración macular      | CAPÍTULO 17 |
| Artritis reumatoide        | CAPÍTULO 6 | Cataratas                 | CAPÍTULO 17 |
| Enfermedad de Alzheimer    | CAPÍTULO 8 | Inmunodeficiencia         | CAPÍTULO 6  |

*TABLA 14 – Enfermedades del envejecimiento consideradas en este libro*

Hallazgos similares en humanos indican que los sujetos de edad avanzada conllevan riesgos mayores de enfermedad y discapacidad. Las concentraciones de GSH en la sangre de las personas más jóvenes (20-40 años) son de 20% a 40% más altas que en aquellas de 60-80 años. Los estudios realizados por los principales expertos sobre el envejecimiento (C.A. Lang, M. Julius y otros) sugieren que los niveles elevados de GSH dan a las personas de edad avanzada una ventaja física, psicológica y sociológica sobre las que tenían niveles más bajos.

Los investigadores Mara Julius y Calvin Lang midieron las concentraciones de glutatión en individuos comunitarios de más de 60 años de edad, esque-

matizando estos valores con relación a la salud, el número de enfermedades y factores de riesgo para las enfermedades crónicas (tabaco, alcohol, colesterol, presión arterial y obesidad). Los niveles de glutatión más altas correspondieron a efectos disminuidos de envejecimiento y una mejor salud en general. Aquellas personas con los niveles 20% más altos, experimentan alrededor de un tercio de la tasa de la artritis, presión arterial alta, enfermedades del corazón, trastornos circulatorios y otras enfermedades.

El Dr. Lang también analizó los niveles de glutatión en grupos según su edad: 20-40, 40-60, 60-80 y 80-100 años. El grupo más joven tenía niveles aceptables, pero un 14% de las personas de 40 a 60 años, y un 53% de los de 60 a 80 años tenían niveles críticamente bajos. Curiosamente, sólo 24% de los individuos de 80 a 100 años tenían niveles bajos; es posible que eso explique cómo llegaron a una edad tan avanzada en primer lugar.

Los italianos G. Paolisso y MR Tagliamonte fueron un paso más allá, comparando a los adultos menores de 50 años con los mayores de 50. Tanto el GSH como la función antioxidante estaban deprimidos en el grupo de mayor edad. Sin embargo, individuos mayores de cien años de edad tenían niveles de GSH más altos que el otro grupo, los mayores de 50. Una vez más, esto puede explicar su longevidad inusual.

Varios investigadores a lo largo de los años también han demostrado que la duración de la vida se puede extender mediante la restricción de la dieta y el mantenimiento de un bajo peso corporal. Ninguna explicación satisfactoria ha surgido de este fenómeno, pero algunos científicos han demostrado que los niveles de glutatión se elevan en estos individuos longevos. Los investigadores sugieren que el glutatión puede estar implicado en un mecanismo molecular que contribuye a la longevidad.

S.L. Nuttall y su equipo británico publicaron un estudio revelador en *The Lancet* (La lanceta), comparando los niveles de GSH en individuos de diferentes edades y estados de salud. Los jóvenes sanos tenían los niveles más altos que los ancianos sanos. Los niveles más bajos se encontraron en los pacientes enfermos de edad avanzada. Los resultados mostraron claramente que los niveles de GSH disminuyen a medida que envejecemos y nos enfermamos. Entre más grave la enfermedad, más evidente el descenso.

De vuelta en el laboratorio, los científicos están tratando de determinar si los niveles elevados de GSH en realidad pueden extender la vida útil. El experto en envejecimiento John Richie Jr. cree que la deficiencia de glutatión puede ser una causa bioquímica del proceso de envejecimiento. En algunos de sus experimentos, la MgtC – un fármaco promotor de GSH similar a OTC – se suministró como alimento a los mosquitos. Se encontró que sus niveles de GSH fueron de 50% a 100% más alto, y su vida útil se incrementó en casi un 40%. En otro experimento, Diane Birt de la Universidad de Nebraska alimentó a hámsteres con la proteína de suero concentrado, lactoalbúmina, un precursor de GSH. Estos animales también vivieron más tiempo. Curiosamente,

los hámsteres de control alimentados con una dieta que incluía la caseína y la cisteína, o la metionina, no se beneficiaron. De hecho, las altas cargas de cisteína les resultaron perjudiciales, lo que muestra cómo la bioactividad de estos aminoácidos cambia cuando son una parte de una proteína más grande, en lugar de ser aminoácidos libres.

El Dr. Gustavo Bounous y otros investigadores de la Universidad McGill demostraron este efecto anti-envejecimiento a través de usar un producto natural para elevar los niveles de GSH. Unos ratones se alimentaron de un aislado de proteína de suero de leche especialmente desarrollado – que más tarde fue registrado con la marca Immunocal – y se compararon sus niveles de GSH y su vida útil con los de ratones en una dieta estándar. No sólo se encontraron que los niveles de GSH en los tejidos eran más altos, sino que los ratones alimentados con suero de leche tenían una vida media de 27 meses (correspondiente a una edad humana de 80 años) en comparación con el promedio de 21 meses (equivalente humano de 55 años) para los que comían la dieta de control. Es un sorprendente aumento de 30%. Otros experimentos utilizando la cisteína y la caseína (otra proteína de la leche) ni aumentaron la longevidad ni elevaron los niveles de GSH.

## ENVEJECIMIENTO Y DESINTOXICACIÓN

A medida que envejecemos, los niveles de GSH caen y nos volvemos cada vez más vulnerables a las amenazas tóxicas de muchos fármacos y contaminantes. Las personas mayores suelen tener bastantes problemas de salud sin contar con carga adicional de fármacos y toxinas. T.S. Chen, J. P. Ritchie y C. A. Lang, conocidos investigadores sobre el envejecimiento, sugieren que los bajos niveles de GSH en el hígado que envejece, disminuyen la capacidad del cuerpo para desintoxicar venenos, que incluyen las dosis tóxicas de paracetamol. Teniendo en cuenta el amplio uso de los medicamentos recetados en la población geriátrica, esto es muy importante.

|        |     |         |     |         |     |
|--------|-----|---------|-----|---------|-----|
| Hígado | 29% | Riñón   | 22% | Bazo    | 22% |
| Pulmón | 39% | Corazón | 27% | Cerebro | 33% |

TABLA 15 – Disminución de GSH en ratones mayores [JP Ritchie Jr., 1992]

## ENVEJECIMIENTO Y EJERCICIO

El aumento de la actividad física como una forma de vida corresponde claramente con la longevidad y mejoría de la salud. Hay muchas razones, y algunos investigadores se han centrado en el papel de los antioxidantes y el GSH. H.M. Alessio y E.R. Blasi, de la Coordinación de Educación Física, Universidad de Miami, lo resumió diciendo que el ejercicio puede elevar las enzimas antioxidantes y cofactores, y que los niveles de antioxidantes son inversamente relacionados con la mortalidad.

Los alemanes M. Kretzschmar y D. Muller sugieren en una serie de informes, que las personas mayores pueden compensar la disminución de los niveles de glutatión a través del ejercicio. El aumento resultante en los niveles de GSH puede proteger contra muchas de las enfermedades comunes a las personas mayores. Los israelíes A.Z. Reznick y E.H. Witt fueron más allá de eso, al sugerir que la función antioxidante elevada permite que las personas que envejecen, toleren más ejercicio sin los efectos nocivos del exceso de entrenamiento.

El capítulo 24 analiza el glutatión y el rendimiento deportivo, explicando cómo los niveles de glutatión aumentan con el ejercicio, y cómo este fenómeno repele algunos de los efectos nocivos del exceso de ejercicio. Se ha sugerido varias veces que la actividad física promueve la longevidad mediante el aumento de los niveles de glutatión.

## **INMUNIDAD, ENVEJECIMIENTO Y GSH**

El envejecimiento se caracteriza por un descenso en el sistema inmune, lo que explica, en parte, el aumento de la incidencia de cáncer y otras enfermedades, especialmente las infecciones comunes entre los individuos que envejecen. R.K. Fidelius y M.F. Tsan, del Servicio de Investigación de la Administración de Veteranos, han asociado los bajos niveles de GSH con este aumento de susceptibilidad. Al oscilar entre elevar y reducir los niveles de glutatión, fueron capaces de alterar la habilidad del sistema inmunológico para identificar y responder a sustancias específicas.

A medida que el sistema se envejezca, los linfocitos T (ver el Capítulo 3) se someten a los cambios más significativos, dejándonos menos capaces de responder a los virus, bacterias y otras amenazas. La misma insuficiencia de células T también se ha identificado en ciertas enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide (RA) y el lupus eritematoso sistémico (LES).

Grupos de estudio separados fueron capaces de mejorar la respuesta inmune en los envejecidos animales de laboratorio utilizando el GSH o fármacos promotores de GSH como la OTC (ornitina descarboxilasa) o 2me (2-mercapto-etanol), y estas pruebas pasaron a estudios en humanos. Los investigadores de la Universidad Tufts, el Dr. Simin Meydani y el Dr. Dayang Wu demostraron que mediante la adición de GSH a las células blancas sanguíneas de las personas de edad avanzada, su actividad inmunológica se acercaba a los niveles de los individuos mucho más jóvenes. El mismo equipo continuó sus investigaciones, llegando a hacer un estudio in vitro en seres humanos, y alimentando a sus sujetos con suplementos que elevaban sus niveles de GSH. Tales pruebas tuvieron resultados igualmente positivos relacionados con la respuesta inmune. Estos investigadores líderes en los campos del envejecimiento e inmunología concluyen que el aumento del estrés oxidativo y/o un menor consumo de antioxidantes contribuyen a la disminución de la función de las células blancas sanguíneas y la respuesta inmunológica debilitada en los ancianos.

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica común, que progresa con el envejecimiento (ver la Figura 11). Aunque se desconoce su causa exacta, se han identificado varios factores. Una fuerte evidencia muestra que muchos de los cambios en las articulaciones RA afectadas son resultados de la oxidación y daño causados por radicales libres. Algunos investigadores también han implicado la pobre actividad de las células T y la actividad hiperactiva de células B. Los científicos también han demostrado que el contenido de células T GSH en las articulaciones reumatoides son mucho más bajos que en células T periféricas de los mismos pacientes. La modulación del GSH puede desempeñar un papel; un equipo de reumatólogos del Centro Médico de la Universidad de Leiden, Holanda, disminuyó la inflamación a nivel celular mediante el uso de la NAC para elevar el glutatión en estos tejidos.

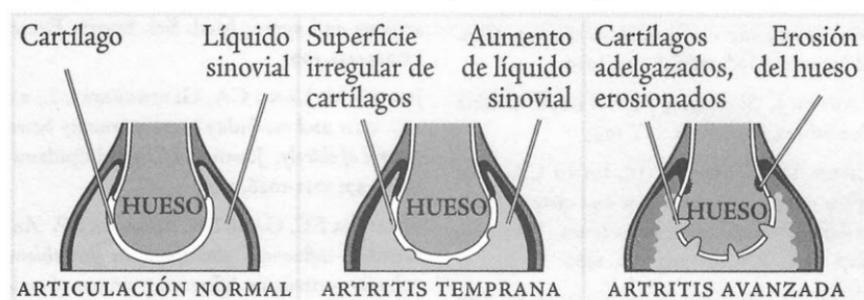


FIGURA 11 – La progresión de la artritis reumatoide

## CONCLUSIÓN

No hay duda de que el daño oxidativo celular contribuye al envejecimiento y sus muchas enfermedades. Se ha documentado que los que viven hasta 100 años o más, tienen niveles atípicamente altos de glutatión, y ya sabemos que los oxyradicales son muy destructivos. Dado que GSH es un poderoso antioxidante, parece razonable esperar una conexión entre la longevidad y el GSH. Se podría al menos mejorar nuestras defensas y calidad de vida inmune en un momento cuando muchas personas experimentan un problema de salud tras otra. Aunque no somos ratones, la extensión de la vida útil de este roedor de un 30% a un 50% sugiere que el GSH puede reducir el desgaste del envejecimiento sobre la salud en general. Aparte del proceso de envejecimiento, la buena salud generalmente está asociada con altos niveles de GSH. Y el GSH ayuda al hígado tratar con los efectos tóxicos de los medicamentos utilizados por los ancianos. También puede mejorar el valor del ejercicio, y a su vez, elevar el sistema GSH y contribuir al mejoramiento de la salud general y el bienestar. El GSH puede mejorar nuestra respuesta inmune en el momento en que ésta normalmente comienza a disminuir; prevenir enfermedades del envejecimiento; y mejorar la función de las células T: una parte fundamental del sistema inmunológico.

## REFERENCIAS

- ALESSIO HM, BLASI ER. *Physical activity as a natural antioxidant booster and its effect on a healthy life span*. Res. Q. Exerc. Sport. 68:292-302, 1997
- BENZI G, PASTORIS O, MARZATICO F, VILLA RF. *Age-related effect induced by oxidative stress on the cerebral glutathione system*. Neurochem. Res. 14:473-481, 1989
- BIRT DF, SCHULDT GH, SALMASI S. *Survival of hamsters fed graded levels of two protein sources*. Lab. Animal Sci. 32:363-366, 1982
- BOUNOUS G, GERVAIS F, AMER V, BATIST G, GOLD P. *The influence of dietary whey protein on tissue GSH and the diseases of aging*. Clin. & Investig. Med. 12: 343-349, 1989
- CARPER J. *Stop Aging Now!* Harper Collins Publishers, New York, NY 1995
- CHEN TS, RICHIE JP JR, LANG CA. *The effects of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 190:399-402, 1989
- CHEN TS, RICHIE JP JR, LANG CA. *Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification*. Drug Metab. Dispos. 18:882-887, 1990
- FIDELUS RK, TSAN MF. *GSH and lymphocyte activation: a function of aging and autoimmune disease*. Immunology 61:503-508, 1987
- FLETCHER RH, FLETCHER SW. *GSH and Aging: Ideas and evidence*. Lancet 344:1379-1380, 1994
- FURUKAWA T, MEYDANI SN, BLUMBERG JB. *Reversal of age associated decline in immune responsiveness by dietary GSH supplementation in mice*. Mechanisms of Aging and Development 38:107-117, 1987
- GRINGHUIS SI, LEOW A, PAPENDRECHT-VAN DER VOORT EA, ET AL. *Displacement of linker for activation of T cells from the plasma membrane due to redox balance alterations results in hyporesponsiveness of synovial fluid T lymphocytes in rheumatoid arthritis*. J. Immunol. 164:2170-2179, 2000
- GUTTERIDGE JM. *Aging and free radicals*. Med. Lab. Sci. 49:313-318, 1992
- HARMAN D. *Free radicals in aging*. Mol. Cell. Biochem. 84:155-161, 1988
- HARMAN D. *Free radical theory of aging*. Mutat. Res. 275:257-266, 1992
- HAZELTON GA, LANG CA. *Glutathione contents of tissues in the aging mouse*. Biochem. J. 188:25-30, 1980
- HAZELTON GA, LANG CA. *Glutathione peroxidase and reductase activities in the aging mouse*. Mech. Aging Dev. 29:71-81, 1985
- J1, LL. *Antioxidant enzyme response to exercising and aging*. Med. Sci. Sports Exerc. 25:225-231, 1993
- JULIUS M, LANG CA, GLEIBERMAN L, ET AL. *GSH and morbidity in a community based sample of elderly*. Journal of Clinical Epidemiology 47: 1021-1026, 1994
- KHANNA SC, GARG SK, SHARMA SP. *Antioxidant-influenced alterations in glutathione reductase activity in different age groups of male mice*. Gerontology 38:9-12, 1992
- KLATZ R. *Grow young with HGH [ISBN 0-06-098434-1]*. Harper Perennial. 1997
- KNIGHT JA. *Free radicals: their history and current status in aging and disease*. Ann. Clin. Lab. Sci. 28:331-346, 1998
- KRETZSCHMAR M, MULLER D. *Aging, training and exercise*. A review of effects on plasma glutathione and lipid peroxides. Sports Med. 15:196-209, 1993
- KRETZSCHMAR M, MULLER D, HUBSCHER J, ET AL. *Influence of aging, training and acute physical exercise on plasma glutathione and lipid peroxides in man*. Int. J. Sports Med. 12, 218-222, 1991
- LANG CA, NARYSHKIN S, SCHNEIDER DL, MILLS BJ, LINDEMAN RD. *Low blood GSH in healthy aging adults*. Journal of Laboratory & Clinical Medicine 120:720-725, 1992
- LANG CA, WU WK, CHEN T, MILLS BJ. *Blood glutathione: a biochemical index of life span enhancement in the diet restricted*

# 7

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

También conocido como 'parálisis agitante,' la enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades debilitantes más comunes de América del Norte. A menudo se considera como una enfermedad de la vejez: una persona de cada cien la desarrollará para cuando les llegue la jubilación, pero la mitad de ellas la tendrá para cuando cumplan cuarenta años.

La enfermedad de Parkinson se desarrolla progresivamente. Las células nerviosas degeneran lentamente en el mesencéfalo, la parte del cerebro que controla el movimiento (la capa de los ganglios basales que lleva el nombre 'sustancia negra'). En materia de salud normal, los mensajes de la corteza motora inician el movimiento libre, y los neurotransmisores liberados de los ganglios basales, en respuesta a los mismos mensajes lentos, reducen la velocidad del movimiento (lo amortiguan), proporcionando la flexibilidad y destreza que damos por sentado. Estos dos neurotransmisores son la dopamina, que estimula el efecto de amortiguación; y la acetilcolina, que lo inhibe.

### SÍNTOMAS Y CAUSAS

Se desconoce su causa exacta, pero la enfermedad de Parkinson se caracteriza por el daño celular en los ganglios basales. La producción de dopamina se hace más lenta, y aparecen los síntomas característicos. Se inicia con la debilidad o rigidez acompañada de un ligero temblor de las manos o la cabeza. Con el tiempo los trémulos van en aumento, los músculos se endurecen más, y hay un deterioro visible en el equilibrio y la coordinación. En etapas avanzadas, los síntomas incluyen rigidez generalizada, babeo, pérdida del apetito, postura encorvada, una caminata arrastrando los pies, y una expresión facial fija. Con el tiempo, las habilidades de comunicación pueden verse afectadas. La demencia, la depresión, y otros problemas emocionales son comunes.

Los factores genéticos juegan un papel también, pero hay otras causas que contribuyen, incluso ciertos medicamentos, pesticidas, monóxido de carbono, manganeso, heroína de la calle, algunos virus específicos, y el tipo de traumas repetitivos a la cabeza sufridas por el boxeador Mohammed Ali (demencia pugilística). Los investigadores del Instituto Nacional de Salud de Bethesda han identificado recientemente un gene programado para la producción de una

- Lobund-Wistar rat. *Prog. Clin. Biol. Res.* 287:241-246, 1989
- MAURICE MM, VAN DER VOORT EAM, VILET AI, TAK PP, BREEDVELD FC, VERWEIJ CL. *Chronic oxidative stress in rheumatoid arthritis: Implications for T-cell function. Oxidative Stress in Cancer, AIDS and Neurodegenerative Diseases.* Institute Pasteur. Editors Montagnier L, Olivier R, Pasquier C. Marcel Dekker, 1998
- MERRY P, WINYARD PG, MORRIS CJ, GROOTVELD M, BLAKE DR. *Oxygen-free radicals, inflammation, and synovitis: the current status.* *Annals of Rheumatic Disease* 48:864-870, 1989
- MEYDANI SN, WU D, SANTOS MS, HAYEK MG. *Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence.* *American Journal of Clinical Nutrition* 62(s):1462-1476, 1995
- MICHELET F, GUEGUEN R, LEROY P, ET AL. *Blood and plasma glutathione measured in healthy subjects by HPLC: relation to sex, aging, biological variables, and life habits.* *Clin. Chem.* 41:1509-1517, 1995
- NOHI H. *Involvement of free radicals in aging: a consequence or cause of senescence.* *Br. Med. Bull.* 49:653-667, 1993
- NUTALL SL, MARTIN U, SINCLAIR AJ, KENDALL MJ. *Glutathione in sickness and in health.* *Lancet* 351: 645-646, 1998
- PAOLISO G, TAGLIAMONTE MR, RIZZO MR, ET AL. *Oxidative stress and advancing age: results in healthy centenarians.* *J. American Geriatric Soc.* 46:833-838, 1998
- POOT M. *Oxidants and antioxidants in proliferative senescence.* *Mutat. Res.* 256:177-189, 1991
- REMACLE J, MICHIELS C, RAES M. *The importance of antioxidant enzymes in cellular aging and degeneration.* *EXS.* 62:99-108, 1992
- REZNICK AZ, WITT EH, SILBERMANN M, PACKER L. *The threshold of age in exercise and antioxidants action.* *EXS.* 62:423-427, 1992
- RICHIE JP JR. *Correction of a GSH deficiency in the aging mosquito increases its longevity.* *Proc. of the Society for Experimental Biology and Medicine* 184:113-117, 1987
- RICHIE JP JR. *The role of GSH in aging and cancer.* *Experimental Gerontology* 27:615-626, 1992
- SALMON M, GASTON JSH. *The role of T-cell lymphocytes in rheumatoid arthritis.* *British Medical Bulletin* 51:332-345, 1995
- VINA J, SASTRE J, ANTON V, ET AL. *Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants.* *EXS.* 62:136-144, 1992
- WU D, MEYDANI SN, SASTRE J, HAYEK M, MEYDANI M. *In vitro GSH supplementation enhances interleukin-2 production and mitogenic response of peripheral blood mononuclear cells from young and old subjects.* *Journal of Nutrition* 124: 655-663, 1994

proteína llamada alfa-sinucleína. Existe la esperanza de que esta pista abra la puerta a nuevos descubrimientos sobre la enfermedad de Parkinson, y a formas innovadoras con que tratarla.

## TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe cura definitiva para la enfermedad de Parkinson, pero es tratable, más eficazmente en sus inicios. Por eso, el diagnóstico temprano es mejor; los tratamientos convencionales, por el momento, incluyen la medicación que intenta restaurar el equilibrio neuroquímico, sustituyendo o complementando la producción de la dopamina por el cuerpo. Técnicas neuroquirúrgicas e implantes de tejido han tenido algo de éxito. Algunos científicos están desarrollando electrodos implantables en el cerebro para estimular las vías neurales específicas. Los fármacos tales como la selegilina se han mostrado prometedores. Un equipo dirigido por los investigadores P. Jenner y C.W. Olanow del Centro de Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas en Londres ha demostrado que la selegilina puede aumentar la actividad del GSH. Recientemente, los fármacos más nuevos, como el pramipexol y el ropinirol se han convertido en tratamientos más eficaces.

## ENFERMEDAD DE PARKINSON Y GLUTATIÓN

Investigaciones recientes han revelado dos importantes hallazgos: en primer lugar, el análisis bioquímico de los tejidos cerebrales afectados indica daños consistentes con el amplio estrés oxidativo y la circulación de los radicales libres que le siguen; en segundo lugar, los niveles de GSH en estos tejidos son especialmente bajos. Una característica notable de Parkinson es una disminución aproximada del 40% durante las primeras etapas de la enfermedad. Un grupo de investigadores de la Universidad del Sur de California, dirigido por J.D. Adams Jr., fue capaz de demostrar que en la enfermedad de Parkinson avanzada, los niveles de glutatión caen hasta apenas un 2% de lo normal. Si la caída de GSH es una causa, o si es un síntoma de este daño, no lo sabemos; es un tema que no queda claro. Pero hay buenas noticias: los elevados niveles de GSH reducen la velocidad del progreso de los daños en los tejidos del cerebro. Algunos síntomas pueden incluso revertirse.

Dado que el daño causado por los radicales libres es un componente invariable de la enfermedad de Parkinson, los investigadores han experimentado con una variedad de antioxidantes de alta dosis. Además de las más conocidas antioxidantes, también se ha utilizado la terapia de glutatión. El GSH no es solamente un antioxidante excepcional, sino que la sustancia negra de los pacientes de Parkinson es especialmente deficiente en ella, por lo que su necesidad es particularmente grande. El equipo de investigación de M. Gabby en Israel mostró que los niveles de GSH elevadas reducen más eficazmente la toxicidad dopaminérgica de las vitaminas antioxidantes C y E. Paradójicamente, mientras que las células del cerebro necesitan la dopamina para funcionar, la dopamina en ciertas ocasiones es realmente tóxica para los mismos tejidos. Esto puede

ser por que los fármacos que elevan los niveles de L-dopa, como la Sinemet, sólo funcionan durante unos años antes de que los efectos desaparezcan y el paciente se deteriore posteriormente.

El Dr. P. Jenner y su equipo, de los Laboratorios de Investigación Experimental de la Enfermedad de Parkinson, Londres, han examinado exhaustivamente el papel de GSH en la evolución de esta enfermedad. Encontraron que los niveles de glutatión caen sistemáticamente en el inicio de la Enfermedad de Parkinson, y creen que los niveles elevados de GSH pueden ayudar a evitar el daño neuronal.

El equipo de D. Offen en el Centro Médico Beilinson en Israel realizó experimentos sobre las neuronas mismas que participan en el metabolismo de la dopamina. Para frenar este declive empleaban antioxidantes; y encontraron que los antioxidantes GSH, NAC y ditioleitol (que contienen azufre) funcionaban bien. En el lenguaje cauteloso de la ciencia médica, ellos los describieron como "marcadamente protectivos" a las células cerebrales. Esto corrobora los resultados del trabajo de M. Gabby (arriba), apoyando más a fondo la teoría de que el GSH puede prevenir o retrasar la muerte celular inducida por la dopamina.

G. Sechi y su equipo en Italia estudiaron un grupo de pacientes de Parkinson sin tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad. Ahora recibieron la terapia de GSH por vía intravenosa dos veces al día durante un mes. Todos los pacientes mejoraron significativamente, demostrando más de un 40% de disminución en su discapacidad. La mejora se desvaneció dos a cuatro meses después del último tratamiento con GSH.

Otros autores han llamado la atención hacia el papel de fármacos promotores de GSH en el tratamiento de esta enfermedad. Hay mucha evidencia para apoyar la utilidad de los niveles de glutatión elevadas. Hoy, sin embargo, hay maneras de aumentar los niveles de GSH sin el uso de fármacos: ver el Capítulo 4.

### *Estudios de casos*

*El glutatión es parte del sistema de defensa del cuerpo, y nos protege contra el comienzo de muchos procesos de enfermedad. También puede ayudar a revertir ciertas condiciones o síntomas, ya sea temporal o permanentemente. La siguiente historia ilustra la aparente utilidad de la suplementación con GSH en un caso particular.*

*Wally, un fanático del béisbol de setenta y cuatro años, fue diagnosticado con la enfermedad de Parkinson en mayo de 1997. Su enfermedad progresó rápidamente, y los médicos le empezaron a dar Sinemet (carbidopa/levodopa). En noviembre comenzó a experimentar fuertes dolores de cabeza – presumiblemente resultados de la medicación – y él la dejó de tomar. Hasta ese momento había sido un hombre muy activo, pero ahora se deterioró hasta el punto en que no podía levantarse de la cama, ni siquiera de una silla sin ayuda. Dice que el movimiento se sentía como "caminar en el cemento fresco." Estaba constantemente fatigado, y pronto necesitaba una silla de*

ruedas para salir de su casa. Los médicos usaban otros medicamentos como el Eldepryl (clorhidrato de selegilina) y el Requip (ropinirol hidrocloreto). Le ayudaron un poco. En marzo de 1998 Wally comenzó a tomar Immunocal, una proteína natural que eleva los niveles de GSH. Después de cinco días se habían desaparecidos sus dolores de cabeza. Dentro de dos semanas, su cansancio había disminuido. Dos meses más tarde, Wally estaba caminando bien de nuevo, y finalmente fue capaz de visitar el nuevo estadio del equipo de béisbol, los Ángeles – Edison Field – y trotar alrededor de la manzana. No había ninguna otra intervención terapéutica, y siete meses más tarde su estilo de vida activo continuaba.

Carol, a los 62 años, mantenía una práctica legal activa hasta 1990. Después de un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en 1986, durante un tiempo fue capaz de continuar con su profesión como abogada, pero al fin tuvo que renunciar. El estrés agravaba sus síntomas, y los síntomas a su vez aumentaban sus niveles de estrés. Fue tratada con un número de diferentes medicamentos, pero su salud siguió deteriorándose hasta que finalmente necesitaba ayuda en el hogar para llevar a cabo las tareas cotidianas. Dejó de conducir su auto, y dejó de andar en sus paseos diarios, que le fascinaban. Luego, a los pocos días de comenzar a tomar una proteína de suero bioactivo aislado, notó que su fuerza regresaba. Semanas después, volvía a explorar su vecindario, y nueve meses más tarde estaba conduciendo su auto nuevamente.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida de las células cerebrales que regulan la dopamina. La evidencia significativa señala al papel del estrés oxidativo y los niveles de GSH dramáticamente bajos, como causas críticas contribuyentes a este daño. Los estudios han demostrado que proteger estas células del daño y la muerte puede, a través de elevar los niveles de GSH, tener éxito tanto en el laboratorio como en los pacientes, y es un buen complemento a los tratamientos médicos convencionales.

## REFERENCIAS

- ADAMS JD JR, KLAIDMAN LK, ODUNZE IN, SHEN HC, MILLER CA. Alzheimer's and Parkinson's disease. Brain levels of glutathione, glutathione disulfide, and vitamin E. *Molecular Chemical Neuropathology* 14(3):213-226, 1991
- ADAMS JD JR, ODUNZE IN. Oxygen free radicals and Parkinson's disease. *Free Radical Biol Med* 10(2):161-169, 1991
- DI MONTE DA, CHAN P, SANDY MS. Glutathione in Parkinson's disease: a link between oxidative stress and mitochondrial damage? *Annals of Neurology* 32(suppl): S111-115, 1992
- EBADI M, SRINIVASAN SK, BAXI MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 48(1):1-19, 1996
- GABBY M, TAUBER M, PORAT S, SIMANTOV R. Selective role of glutathione in protecting human neuronal cells from dopamine-induced apoptosis. *Neuropharmacology* 35(5):57 - 578, 1996

- JENNER P. *Oxidative damage in neurodegenerative disease*. The Lancet 344:796-798, 1994
- JENNER P. *Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders*. Pathologie Biologie 44(1):57-64, 1996
- JENNER P, OLANOW CW. *Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease*. Neurology 47(6 suppl 3):S161-170, 1996
- OWEN AD, SCHAPIRA AHV, JENNER P, MARSDEN CD. *Oxidative stress and Parkinson's disease*. Annals of the New York Academy of Science 786:217-223, 1996
- OFFEN D, ZIV I, STERNIN H, MELAMED E, HOCHMAN A. *Prevention of dopamine-induced cell death by thiol antioxidants: possible implications for treatment of Parkinson's disease*. Experimental Biology 141(1):32-39, 1996
- PERRY TL, GODIN DV, HANSEN S. *Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency?* Neuroscience Letter 33(3):305-310, 1982
- REIDERER P, SOFIC E, RAUSCH WD, SCHMIDT B ET AL. *Transition metals, ferritin, glutathione, ascorbic acid in Parkinsonian Brains*. Journal of Neurochemistry 52: 515-520, 1989
- SECHI G, DELEDDA MG, BUA G, SATTAWM, DEIANA GA, PES GM, ROSATI G. *Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 20(7):1159-70, 1996
- SIAN J, DEXTER DT, LEES AJ, DANIEL S, JENNER P, MARSDEN CD. *Glutathione-related enzymes in brain in Parkinson's disease*. Annals of Neurology 36(3):356-361, 1994
- SIAN J, DEXTER DT, LEES AJ, DANIEL S, AGID Y, JAVOY-AGID F, JENNER P, MARSDEN CD. *Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia*. Annals of Neurology 36(3): 348-355, 1994
- SIMONIAN NA, COYLE JT. *Oxidative stress in neurodegenerative diseases*. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 36:83-106, 1996
- SPENCER JPE, JENNER P, HALLIWELL B. *Superoxide-dependent depletion of reduced glutathione by L-Dopa and dopamine. Relevance to Parkinson's disease*. Neuroreport 6(11):1480-84, 1995
- ZHANG F, DRYHURST G. *Effects of L-cysteine on the oxidation chemistry of dopamine: new reaction pathways of potential relevance to idiopathic Parkinson's disease*. Journal of Medical Chemistry 37(8):1084-98, 1994

# 8 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia en América del Norte, y en la actualidad afecta a más de cuatro millones de personas. Los estudios estiman que hasta cinco a diez por ciento de los adultos mayores de 65 años se verá afectada. Entre las personas de más de 80 años de edad, esta cifra puede subir hasta en uno de cada tres. Dado al cambio en nuestra demografía de la población hacia una vida más larga, esto representa una enorme carga para el futuro. La enfermedad de Alzheimer sigue a las enfermedades del corazón, el cáncer y el derrame cerebral, para ser la cuarta causa más común de muerte.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa con deterioro progresivo de la memoria, la comprensión, las funciones intelectuales y el comportamiento. Puede tener un inicio sutil con una lenta progresión que dure más de veinte años; o el paciente puede deteriorarse rápidamente, con una disminución devastador en la capacidad mental en un corto período de tiempo. La duración media es de unos siete años.

No debe confundirse con la simple falta de memoria normal del envejecimiento; la enfermedad de Alzheimer conduce a errores significativos de memoria, cambios de humor dramáticos, arrebatos emocionales, comportamiento infantil, incapacidad de retener nueva información, y confusión o desorientación general, sobre todo por la noche. La salud y las habilidades disminuyen hasta que uno no es capaz de cuidar a sí mismo, y finalmente muere.

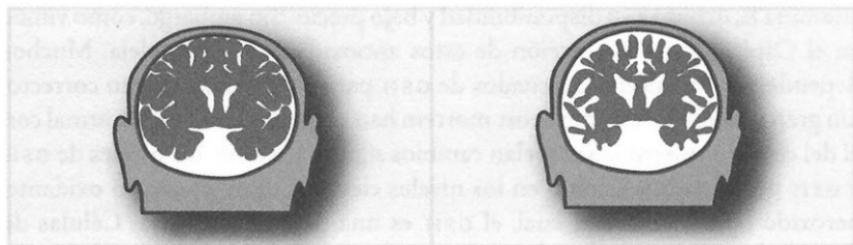


FIGURA 12 – Cerebro normal (izquierdo) y cerebro con Alzheimer's (derecho)

## CAUSAS

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una degeneración de las células nerviosas del cerebro, y una contracción de la masa cerebral. Aunque su causa exacta todavía tiene que ser determinada, ciertos cambios en el cerebro han sido bien identificados. Los pacientes tienen disminuidos o alterados niveles de ciertos neurotransmisores como la acetilcolina y el ácido gamma-amino butírico (GABA), que transmiten mensajes de una neurona a otra. Otros dos rasgos más llamativos son los ovillos neurofibrilares y la formación de la placa neural.

Varias teorías intentan explicar estos cambios. Anteriormente se pensó que el Alzheimer era una variante del proceso normal del envejecimiento, lo que solía llamarse "la demencia senil." Ahora está claro que el Alzheimer es una condición anormal, pero una serie de factores pueden al menos retrasar o retardar su progresión. Investigaciones recientes han identificado una proteína de la sangre llamada apolipoproteína E (ApoE), que parece estar alterada en los pacientes de Alzheimer, y conduce a daños en las células nerviosas. Otros estudios señalan a la interacción de esta proteína con metales pesados como el aluminio y mercurio; y diferentes elementos tales como hierro, zinc y calcio; que conducen a la formación de placa. Un argumento fuerte se hace para indicar el papel del estrés oxidativo y la formación de radicales libres como causantes de los daños en estos tejidos.

## GSH Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

¿Cómo y dónde encaja el GSH en esta imagen? Si los metales pesados están involucrados en la progresión de la enfermedad de Alzheimer, el GSH puede jugar un papel crucial en su eliminación y la desintoxicación. Ciertos estudios han demostrado que cuando el aluminio 'se retire' de las células, utilizando quelantes, los síntomas de la enfermedad de Alzheimer pueden reducirse o retrasarse. Como describimos en el Capítulo 2, una de nuestras principales defensas contra estas toxinas es un sistema adecuada de enzimas GSH. Y mientras investigadores definen más detalladamente cómo los radicales libres contribuyen a la destrucción de las células cerebrales, el papel del GSH como el antioxidante intracelular principal vendrá a la vanguardia.

El enfoque de muchas investigaciones ha sido el papel de los antioxidantes en el alivio de los síntomas de Alzheimer y su progresión, especialmente la vitamina E, debido a su disponibilidad y bajo precio. Sin embargo, como vimos en el Capítulo 1, la interacción de estos antioxidantes es compleja. Muchos dependen de los niveles adecuados de GSH para su funcionamiento correcto. Un gran número de estudios post mortem han comparado el tejido normal con el del cerebro enfermo. Se revelan cambios significativos en los niveles de GSH y GSH peroxidasa, así como en los niveles elevados de la poderoso oxidante, peróxido lípido, contra el cual, el GSH es una defensa primaria. Células de fibroblastos cultivados usando tejidos cerebrales afectados por la enfermedad de Alzheimer son más sensibles a los daños por radicales libres que el tejido

normal. Los sitios de este aumento de vulnerabilidad probablemente ocurren a nivel mitocondrial. Adams y su equipo de investigación encontraron que los niveles de GSH disminuyeron en el área del cerebro involucrada en la memoria a corto plazo (el hipocampo). Jenner y sus colaboradores encontraron una disminución similar en las áreas del cerebro que participan en el funcionamiento intelectual superior (la corteza cerebral).

Aunque la enfermedad de Alzheimer es sin duda un problema multifactorial, ciertos aspectos deben ser resaltados. No está claro si el daño oxidativo es la causa, o sólo un efecto de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no hay duda de que el estrés oxidativo disminuido puede retardar o disminuir la progresión de la enfermedad. Adicionalmente, la parte aparentemente jugada por toxinas como los metales pesados debe abordarse. En cualquiera de los casos, los niveles de GSH elevados pueden ser una estrategia vital en contra de de estos peligros.

### *Estudio de caso*

*A pesar de contar con excelente atención en casa, Max finalmente tuvo que ser institucionalizado para su enfermedad de Alzheimer. A su mujer de 78 años de edad, la artritis y las enfermedades del corazón la habían dejado incapaz de darle el cuidado de alto mantenimiento que él requería. Anteriormente él era un vendedor muy sociable a quien le encantaba contar un buen chiste; en su condición actual ni siquiera estaba consciente de quién estaba en la habitación. Su historial como fumador de uno a dos paquetes de cigarrillos al día le dejó con bronquitis crónica, que requería terapia de inhalación frecuente. Para el tratamiento de sus secreciones cada vez más espesas, el terapeuta respiratorio comenzó a usar Mucomyst (N-acetilcisteína, un fármaco promotor del GSH). Después de varias semanas usando la Mucomyst, Max comenzó a sonreír cuando su esposa entraba en su habitación y estaba visiblemente contento por sus visitas.*

### **CONCLUSIÓN**

En la enfermedad de Alzheimer ciertas proteínas parecen reaccionar con los metales pesados y otros elementos, conduciendo a la formación de placa. El estrés oxidativo y la formación de radicales libres, sin duda juegan un papel al fomentar este daño. Cuando los metales pesados se eliminan mediante quelantes, los síntomas de la enfermedad de Alzheimer pueden ser reducidos o retrasados.

No está claro si el daño oxidativo es la causa o es sólo un efecto de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los antioxidantes tales como la vitamina E pueden ser útiles. Su función antioxidante aumenta al máximo mediante el mantenimiento de los niveles adecuados de GSH. Por la disminución del estrés oxidativo, la progresión de esta enfermedad puede ser retardada o disminuida.

## REFERENCIAS

- ADAMS JD JR, KLAIDMAN LK, ODUNZE IN, SHEN HC, MILLER CA. *Alzheimer's and Parkinson's disease. Brain levels of glutathione, glutathione disulfide, and vitamin E.* Molecular Chemical Neuropathology 14:213-226, 1991
- BALAZS L, LEON M. *Evidence of an oxidative challenge in the Alzheimer's brain.* Neurochemical Research 19:1131-1137, 1994
- BENZI G, MORETTI A. *Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease?* Neurobiol Aging 16:661-674, 1995
- CEBALLOS-PICOT I, MERAD-BOUDIA M, NICOLE A, THEVENIN M, HELLIER G, LEGRAIN S, BERR C. *Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type : place of the extracellular glutathione peroxidase.* Free Radical Biology and Medicine 20:579-587, 1996
- CONNOR RJ, MENZIES SL, ST. MARTIN SM, MUFSON EJ. *A histochemical study of iron, transferrin, and ferritin in Alzheimer's diseased brains.* Journal of Neuroscience Research 31: 75-83, 1992
- JENNER P. *Oxidative damage in neurodegenerative disease.* Lancet 344:796-798, 1994
- LOHR JB, BROWNING JA. *Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses.* Psychopharmacological Bulletin 31:159-165, 1995
- LOVELL MA, EHMANN WD, BUTLER SM, MARKESBERY WR. *Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease.* Neurology 45:1594-1601, 1995
- TREPANIER G, FURLING D, PUYMIRAT J, MIRAULT ME. *Immunocytochemical localization of seleno-glutathione peroxidase in the adult mouse brain.* Neuroscience 75:231-243, 1996

# 9

## ENFERMEDAD CARDÍACA, DERRAME CEREBRAL Y COLESTEROL

### ARTERIOSCLEROSIS

Las enfermedades del corazón y los derrames cerebrales (accidentes cerebrovasculares) son la principal causa de muerte en América del Norte. Ambos son resultados del mismo proceso: la arterioesclerosis, también llamada aterosclerosis o endurecimiento de las arterias. Ésta es una enfermedad tan común en el mundo desarrollado que ha sido considerado como una parte normal del proceso de envejecimiento. De hecho, evidencia abrumadora la relaciona estrechamente con cuestiones de dieta y estilo de vida, tales como el fumar y la falta de ejercicio; lo que sugiere que esta importante causa de mortalidad y morbilidad es evitable, o que su progreso puede ser desacelerado, o aún invertido.

Aunque es más común en las personas mayores, las primeras etapas de esta enfermedad se encuentran a veces en los niños, las personas de alrededor de los treinta años puede sufrir daños importantes.

Las consecuencias de la arteriosclerosis son desastrosas: insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, derrame cerebral, insuficiencia renal, presión arterial alta, problemas de circulación y muchas otras dolencias. Otros factores contribuyentes agravan esta condición, y se deben gestionar a lo largo de nuestras vidas para asegurar la salud y la longevidad. Algunos de los factores de riesgo se enumeran a continuación y en la Tabla 16, juntamente con sugerencias de cómo lidiar con ellos.

### DIETA BAJA EN FIBRA

La fibra dietética agrega volumen a las heces, que luego pasan a través de los intestinos más fácilmente, ayudando a la función intestinal normal. Las dietas bajas en fibra afectan la absorción de grasa, y aumentan los niveles de colesterol. Una dieta alta en fibra es fundamental. La fibra suficiente se puede encontrar al comer una variedad de frutas, vegetales y granos todos los días.

Para entender cómo el GSH puede ayudar a evitar y a tratar esta enfermedad, vamos a ver cómo se desarrolla la arteriosclerosis. La pared de la arteria consta de tres capas (ver Figura 13): un epitelio resistente, un mesotelio grueso y musculoso, y un delicado endotelio. El endotelio es especialmente propenso

a los daños, y las rayas finas de depósitos de grasa pueden acumularse allí. En la arteria sana, este proceso se combate por varios procesos, incluso las defensas antioxidantes naturales. En las arterias dañadas por alta presión, estrés, o tabaquismo, estos depósitos de grasa se acumulan. En un intento de reparar el daño, el cuerpo coloca plaquetas, calcio y tejido cicatricial. La placa se espesa y hace la zona más pegajosa de lo normal, fomentando la acumulación de lípidos adicionales. Lentamente, la arteria se vuelve lo suficientemente obstruida para inhibir el flujo de sangre, privando los órganos y músculos de oxígeno.

## **ENFERMEDADES DEL CORAZÓN**

La mala circulación afecta a todos los sistemas de órganos, incluso el cerebro, los riñones, los ojos y las extremidades, pero su agobio principal es la enfermedad cardíaca. Cuando se corte el flujo sanguíneo a las áreas del corazón a través de las arterias coronarias, el resultado es un ataque al corazón. El dolor de la angina (angina de pecho) viene de los tejidos del corazón que no pueden obtener suficiente oxígeno, debido al flujo insuficiente de sangre. Un corazón con flujo sanguíneo deficiente se debilita, y eso conduce a la insuficiencia cardíaca. El endurecimiento de las arterias a menudo conduce a la hipertensión arterial, lo que pone el corazón aún más en peligro.

Los médicos tratan de evitar esta espiral descendente con medicamentos que disminuyen la presión arterial, diluyen la sangre, disminuyen el colesterol, fortalecen las contracciones del músculo cardíaco y mejoran el flujo de sangre arterial. La cirugía puede proporcionar una manera de circunvalar las obstrucciones. Una operación de baipás coronario consiste en una vena injertada, que no pasa por la obstrucción. La angioplastia es una forma de aplastar la placa contra la pared arterial haciendo más espacio y permitiendo a la sangre pasar.

## **DERRAME CEREBRAL**

Un derrame cerebral es causado por el bloqueo del flujo sanguíneo (isquemia) que priva al cerebro de oxígeno. Todos los órganos vitales son propensos a la isquemia cuando las arterias se vuelven estrechas y duras. En estos casos, es importante diluir la sangre y controlar los niveles de colesterol. Ocasionalmente, se realiza la cirugía para eliminar la acumulación de placa en las arterias que conducen al cerebro.

Tanto la privación de oxígeno del tejido cerebral, como su posterior reintroducción (ver 'la lesión por reperfusión,' a continuación) causa un daño significativo. Neurólogos de la Universidad de California (San Francisco) mostraron la importancia del glutatión en la protección del cerebro contra tales ataques. Los animales cuyos niveles de glutatión se redujeron artificialmente sufrieron significativamente mayor daño cerebral después de un accidente cerebrovascular. Los neurocirujanos de la Universidad de Washington fueron más lejos, al demostrar que el agotamiento del glutatión también conduce a un mayor estrechamiento de las arterias críticas que sirven aquellas áreas privadas de oxígeno.

**FIBRA**

Una dieta alta en fibra es fundamental. Incluye una variedad de frutas, verduras y granos.

**GRASA**

Come alimentos ricos en grasas sólo ocasionalmente. Estos incluyen la comida frita, comida chatarra, los productos cárnicos, la mantequilla, la manteca, la margarina, y los productos ricos en lácteos.

**EL ACEITE DE COCINA**

Utiliza el aceite puro de oliva prensado en frío, o aceite de canola sin refinar. El calentamiento del aceite aumenta sus efectos perjudiciales.

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

Si tu familia tiene un historial de enfermedades cardiovasculares, consulta a tu médico para revisiones médicas regulares.

**ESTRÉS**

Reduce los niveles de estrés y emplea técnicas de relajación.

**EJERCICIO**

Haz ejercicio moderado regularmente durante 30-45 minutos, por lo menos tres veces por semana.

**PRESIÓN ARTERIAL**

Supervisa la presión arterial y mantenla normal.

**TABACO**

Evita fumar, y evita el humo ambiental del tabaco de segunda mano, que es una poderosa fuente de oxidación.

**PESO**

Mantén un peso corporal adecuado.

*TABLA 16 – Cómo evitar la arteriosclerosis*

**COLESTEROL Y LA FORMACIÓN DE LA PLACA**

El proceso de la formación de placa es complejo, y se necesitan años para que llegue al punto de causar síntomas. Sin embargo, es claro que ciertos tipos de sustancias grasosas son más peligrosas que otras. El LDL, el colesterol malo, conduce a la formación de la placa, mientras que el HDL – colesterol bueno – lo impide. Otros factores aumentan el riesgo de este tipo de grasas, especialmente el estrés oxidativo.

La oxidación hace que la grasa se vuelva rancia. En nuestro torrente sanguíneo este cambio químico se llama la peroxidación de lípidos, y produce depósitos de grasa que se pegan a las paredes de las arterias. La formación correspondiente de radicales libres conduce a una mayor peroxidación de lípidos, y el posterior endurecimiento de las arterias. El humo del cigarrillo libera grandes cantidades de radicales libres en el torrente sanguíneo, lo que explica por qué más fumadores mueren de enfermedades cardiovasculares que por cáncer de pulmón. Por razones similares, los diabéticos también son propensos a daño vascular.

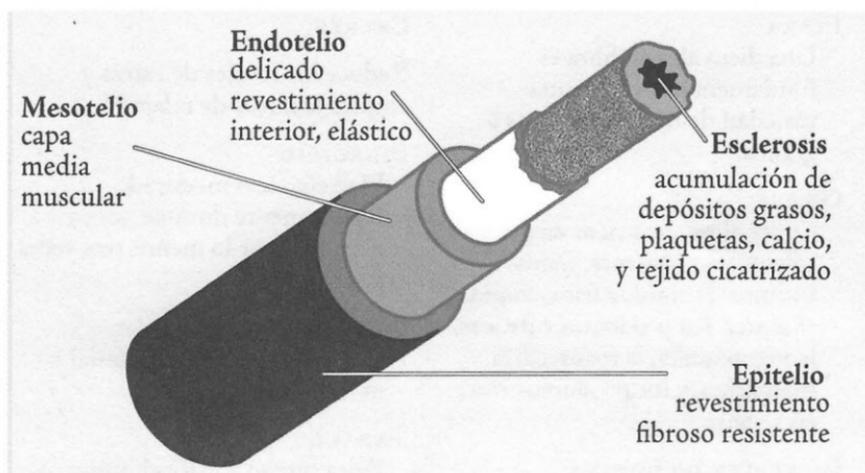


FIGURA 13 – La arteria, y el sitio de arteriosclerosis

Los investigadores han identificado muchas causas de las enfermedades cardiovasculares. Los cambios bioquímicos que provocan la oxidación de las grasas, especialmente el colesterol LDL, son importantes, pero también se están estudiando las sustancias químicas involucradas en la respuesta inflamatoria asociada, la función plaquetaria y el envejecimiento del músculo cardíaco. El nuevo campo de la biología de los radicales libres está revelando un papel mayor de aquel que se consideraba anteriormente para el estrés oxidativo en la enfermedad cardíaca. Miles de artículos publicados describen el papel de la oxidación en la arteriosclerosis; muy extensos estudios están en curso para establecer el papel de los suplementos de vitaminas y minerales en el tratamiento y la prevención de esta enfermedad.

Un excelente artículo publicado por un equipo cardíaco combinado de investigadores canadienses y japoneses revisó la evidencia para el papel del estrés oxidativo en la cardiopatía isquémica aguda. Ellos sugieren que el uso de la terapia antioxidante antes de los procedimientos tales como la angioplastia, el baipás coronario, y la trombólisis puede ayudar a evitar complicaciones.

Sin mecanismos protectores, adecuados para combatir los radicales libres y la peroxidación lipídica, los sistemas vasculares se vencen rápidamente por la aterosclerosis. El equipo de M.J. Kendall en la Universidad de Birmingham examinó más de dos mil pacientes con confirmada diagnosis de enfermedad arterial coronaria en un ensayo clínico aleatorio. Los pacientes que tomaron suplementos antioxidantes redujeron el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 47%. Algunos cardiólogos afirman que los ensayos clínicos bien definidos no han demostrado fuera de toda duda que los antioxidantes son esenciales; sin embargo, una encuesta de cardiólogos publicado en la Revista americana de cardiología (American Journal of Cardiology) encontró que entre estos mismos cardiólogos, la impresionante cifra del 44% toma antioxidantes.

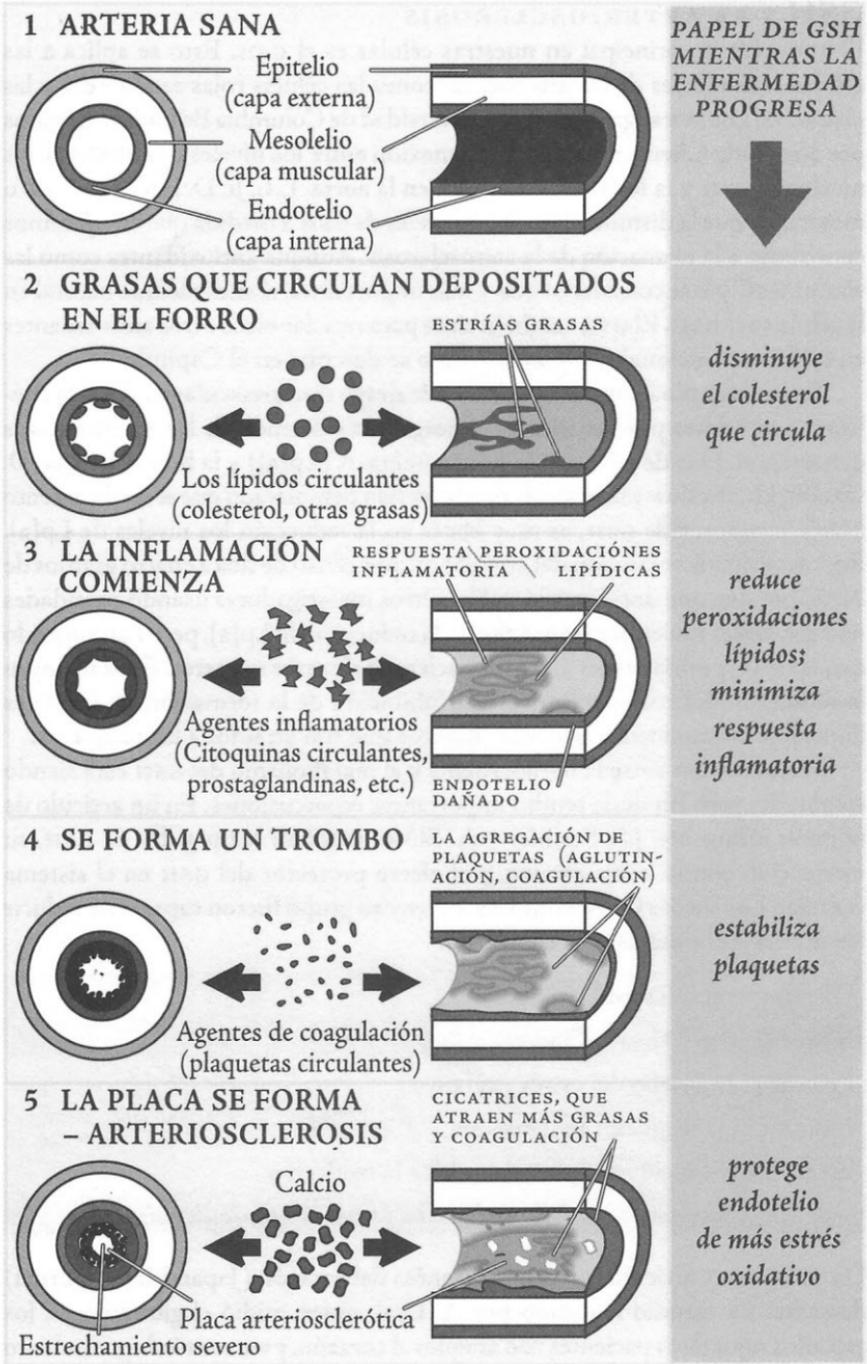


FIGURA 14 – El inicio y el desarrollo de la arteriosclerosis

## GSH Y LA ARTERIOSCLEROSIS

El antioxidante principal en nuestras células es el GSH. Esto se aplica a las células endoteliales de las arterias, así como las células rojas sanguíneas y las plaquetas. Los investigadores de la Universidad de Columbia Británica, dirigidos por Kimberly Cheng, mostraron la conexión entre los niveles de colesterol, los niveles de GSH y la formación de placa en la aorta. L.L. Ji, D. Dillon, y E. Wu mostraron que la disminución de los niveles de GSH a medida que envejecemos contribuye a la formación de la aterosclerosis. Aunque antioxidantes como las vitaminas C y E se consideran más y más importantes, el antioxidante natural en la célula es el GSH. El GSH también sirve para reciclar estos otros antioxidantes en su forma funcionalmente activa. Esto se describe en el Capítulo 1.

En la determinación de los factores de riesgo cardiovasculares, ciertas pruebas o marcadores pueden indicar el riesgo o la existencia de las enfermedades del corazón. Dos de ellos son la lipoproteína-A (Lp[a]) y la homocisteína. D. Gavish, J.L. Breslow y otros investigadores han demostrado que el medicamento NAC, promotor de GSH, es muy eficaz en la reducción los niveles de Lp[a]. Reportaron una reducción del 50% al 70% por el uso de dos a cuatro gramos de NAC por día, una dosis considerable. Otros investigadores usando cantidades más tolerables tuvieron menos éxito en la reducción de Lp[a], pero han sugerido que la NAC podría influir en la aterosclerosis de otras maneras. Ellos incluyen la reducción del colesterol malo y la inhibición de la formación de radicales libres por los monocitos: glóbulos blancos que son atraídos a las plaquetas.

La asociación entre la homocisteína y el metabolismo del GSH está siendo elaborado, pero sin duda tendrá importantes repercusiones. En un artículo de opinión influyente, J.S. Stamler y A. Slivka meditan los papeles de GSH, su interacción con la homocisteína, y el efecto protector del GSH en el sistema vascular. Los suecos O. Wiklund, G. Fager y su grupo fueron capaces de reducir los niveles de homocisteína con NAC.

Disminuye el colesterol circulante

Minimiza peroxidación lipídica

Protege el endotelio del estrés oxidativo

Disminuye la respuesta inflamatoria

Estabiliza la función plaquetaria, inhibe la oxidación

*TABLA 17 – GSH en la lucha contra la arteriosclerosis*

Un interesante artículo la Revista japonesa del corazón (Japan Heart Journal) describió un estudio realizado por A. Usal, quien midió el glutatión en los glóbulos rojos de 21 pacientes con ataques al corazón, y encontró el agotamiento de glutatión evidente, lo que indica que este evento representa una gran demanda de GSH. Enfatizando este punto, un artículo de la Revista de medicina de Nueva Inglaterra, por Blankenberg et al., mostró que los bajos niveles de

GSH peroxidasa están asociados con un mayor riesgo de ataque al corazón, y que mediciones como estas pueden constituir una herramienta para evaluar el pronóstico de los individuos. Además, el equipo dice que el aumento de la actividad del glutatión peroxidasa podría reducir el riesgo de ataque al corazón.

## **GSH Y EL COLESTEROL**

Las proteínas de suero sin desnaturalizar elevan el GSH celular, y algunos de ellos – incluso el Immunocal – pueden contener niveles inusualmente elevados de lactoferrina, una proteína importante conocida por su acción preventiva en LDL-colesterol. Además, se ha demostrado que el aumento de los niveles de GSH mejora la reducción de los niveles de colesterol total, mediante el aumento de la actividad de la enzima hidroxilasa de colesterol. X. Zhang y A.C. Beynen compararon varias proteínas que reducen el colesterol en la sangre y el hígado. Sus resultados mostraron que las proteínas de suero de leche fueron más eficaces que otras proteínas de la leche, o mezclas de aminoácidos. Los autores sugieren que los niveles más bajos de colesterol resultan en la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado.

Los investigadores han demostrado que los niveles de selenio se correlacionan bien con los niveles de HDL (colesterol bueno). En un estudio doble ciego, el equipo de P.V. Luoma fue capaz de mejorar la proporción entre el buen colesterol y el malo en sujetos sanos, alimentándolos con suplementos de selenio. La única actividad biológica del selenio tiene lugar en la formación de glutatión peroxidasa, y es a través de esta acción que el selenio ejerce sus efectos positivos. Los italianos G. Franceschini y J.P. Werba tuvieron un éxito similar alterando relaciones HDL/LDL, utilizando NAC (N-acetilcisteína).

## **GSH Y LA LESIÓN POR REPERFUSIÓN**

Si un coágulo de sangre priva a los tejidos de la sangre y el oxígeno durante más de un periodo muy breve, su capacidad de producir energía vital entra en peligro. El sistema inmunológico responde mediante la acumulación de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco, agravando el daño a través de la liberación de aún más productos de oxidación. Cuando la cirugía de baipás, o los fármacos trombolíticos, descompongan el coágulo y restablezcan el flujo de oxígeno, los tejidos sufren algo llamado “reperfusión.” Pero cuando las inundaciones de sangre fresca entren en el tejido en inanición, éste responde con un aumento de la producción de energía que hace excepcionalmente fuerte el estrés oxidativo en el tejido, precisamente en el momento en que sus recursos antioxidantes se han agotado, provocando, paradójicamente, mayor daño. Esta condición se conoce como lesión por reperfusión.

Los farmacólogos tales como K. S. Kilgore y B.R. Lucchesi de la Universidad de Michigan hace mucho tiempo sugirieron que los antioxidantes se deben administrar juntamente con la terapia trombolítica. Los cardiólogos de la Universidad de Brescia en Italia han demostrado el agotamiento significativo del glutatión después de la isquemia cardíaca, y la capacidad de la NAC para combatir este agotamiento.

## GSH Y LA CIRCULACIÓN

Hay muchas otras formas en que GSH protege los vasos sanguíneos, pero su estudio excede el alcance de este libro. Ellas implican el papel del GSH en el mantenimiento del tono del músculo liso en la pared del vaso, y los cambios y el equilibrio en las sustancias, inclusive las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, y los factores plaquetarios. Para obtener información más detallada te invitamos a consultar las referencias al final de este capítulo.

## CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que el glutatión disminuye la oxidación de las grasas (peroxidación lipídica), reduce el colesterol circulante, minimiza la respuesta inflamatoria alrededor de la placa arteriosclerótica, estabiliza las plaquetas, y protege el revestimiento sensible de las arterias. Todos estos son aspectos importantes para combatir el endurecimiento de las arterias y la enfermedad cardíaca posterior. El glutatión también disminuye el daño al tejido privado de oxígeno durante la isquemia, y además, durante las complicaciones posteriores de la reperfusión.

Las enfermedades cardiovasculares han tenido un enorme impacto en nuestra población. Son evitables en alto grado, y las estrategias para aumentar el GSH deben ir mano a mano con una dieta y un estilo de vida responsables. Tales medidas pueden evitar, e incluso pueden ayudar a revertir estas enfermedades demasiado comunes.

## REFERENCIAS

- AMBROSIO G, TRITTO I, GOLINO P. *Reactive oxygen metabolites and arterial thrombosis*. *Cardiovasc. Research* 34:445-452, 1997
- BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W, NEWMAN WP III, TRACY RE, WATTIGNEY WA. *Association between multiple, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults*. *New England Journal of Medicine* 338: 1650-1656, 1998
- BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, BICKEL C, ET AL. *Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. *New England Journal of Medicine* 349: 1605-1613, 2003
- BRESLOW JL, AZROLAN N, BOSTOM A. *N-acetylcysteine and lipoprotein*. *Lancet* 339: 126-127, 1992
- CECONI C, CURELLO S, CARGNONI A, ET AL. *The role of glutathione status in the protection against ischaemic and reperfusion damage: effects of N-acetylcysteine*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 20: 5-13, 1988
- CHENG KM, AGGREY SE, NICHOLS CR, GARNETT ME, GODIN DV. *Antioxidant enzymes and atherosclerosis in Japanese quail: Heritability and genetic correlation estimates*. *Canadian Journal of Cardiology* 13:669-676, 1997
- DHALLA NS, GOLFMAN L, TAKEDA S, ET AL. *Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: A brief review*. *Can. J. Cardiol.* 15: 587-593, 1999
- FRANCHESCHINI G, WERBA JP, SAFA O, ET AL. *Dose-related increase of HDL-cholesterol levels after N-acetylcysteine in man*. *Pharmacol. Res.* 28: 213-218, 1993
- FREI B. *Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action*. *American J. Med.* 97(suppl 3A): 5S-13S, 1994
- GAVISH D, BRESLOW JL. *Lipoprotein[a] reduction by NAC*. *The Lancet* 337: 203-204, 1991

- GAZIANO JM. *Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk*. The American Journal of Medicine 97: 3a 18S-3a-21S, 1994
- GAZIANO JM. *Randomized trials of dietary antioxidants in cardiovascular disease prevention and treatment*. J. Cardiovascular Risk 3: 368-371, 1996
- HALLIWELL B. *Current status review: Free radicals, reactive oxygen species, and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis*. British Journal of Experimental Pathology 70:737-757, 1989
- HANSEN PR. *Lipoprotein (a) reduction by N-acetylcysteine*. Lancet 337: 672-673, 1991
- HASSAN AS, HACKLEY JJ, JEFFERY EH. *Role of GSH in the regulation of hepatic cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, the rate-limiting enzyme of bile acid biosynthesis*. Steroids, 44:373-380, 1984
- HENNEKENS CH, GAZIANO JM. *Antioxidants and heart disease: Epidemiology and clinical evidence*. Clinical Cardiology 16: I.10-I.15, 1993
- HESS ML, MANSON NH. *The oxygen free radical system and myocardial dysfunction*. Advances in Myocardiology 5:177-181, 1985
- HODIS HN, MACK WJ, LABREE L, CASHIN-HEMPHILL L, SEVANIAN A, JOHNSON R, AZEN SP. *Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis*. Journal of the American Medical Association 273: 1849-1854, 1995
- HOFFMAN RM, GAREWAL HS. *Antioxidants and the prevention of coronary heart disease*. Archives of Internal Medicine 155: 241-246, 1995
- JILL, DILLON D, WU E. *Myocardial aging: antioxidant enzyme systems and related biochemical properties*. American Journal of Physiology 261:R386-R392, 1991
- KASHIWAGI A, ASAHINA T, NISHIO Y, IKEBUCHI M, TANAKA Y, KIKKAWA R, SHIGETA Y. *Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells*. Diabetes 45: S84-S86, 1996
- KENDALL MJ, NUTTALL SL, MARTIN U. *Antioxidant therapy - a new therapeutic option for reducing mortality from coronary artery disease*. J. Clin. Pharm. Ther. 23: 323-325, 1998
- KIDD PM. *Cell membranes, endothelia, and atherosclerosis - the importance of dietary fatty acid balance*. Alt. Medicine Reviews 1: 148-167, 1996
- KIDD PM. *Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage*. Alternative Medicine Review 2:155-176, 1997
- KILGORE KS, LUCCHESI BR. *Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response*. Clin. Biochem. 26: 359-370, 1993
- KUBOW S, GOYETTE N, KERMASHA S, STEWART-PHILLIP J, KOSKI K. *Effects of dietary lipid and protein composition on serum lipids and tissue lipid peroxidation in the Syrian Hamster*. Inform 3:484, 1992
- LEONCINI G, SIGNORELLO MG, PIANA A, CARRUBBA M, ARMANI U. *Hyperactivity and increased hydrogen peroxide formation in platelets of NIDDM patients*. Thrombosis Research 86: 153-160, 1997
- LUOMA PV, SOTANIEMI EA, KORPELA H, KUMPULAINEN J. *Serum selenium, glutathione peroxidase activity and high-density lipoprotein cholesterol - effect of selenium supplementation*. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 46: 469-472, 1984
- MEHTA J. *Intake of antioxidants among American cardiologists*. American J. Cardiol. 79: 1558-1560, 1997
- MIURA K, ET AL. *Cysteine uptake and glutathione level in endothelial cells exposed to oxidative stress*. American Journal of Physiology 262: C50-C58, 1992
- MIZUI T, KINOUCHE H, CHAN PH. *Depletion of glutathione by buthionine sulfoximine enhances cerebral ischemic injury in rats*. Am. J. Physiol. 262:H313-H317, 1992
- OCHI H, MORITA I, MUROTA S. *Roles of gsh and glutathione peroxidase in the protection against endothelial cell injury induced by 15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid*. Archives of Biochemistry and Biophysics 294:407-411, 1992

- O'KEEFE JH, LAVIE CJ, MCCALLISTER BD. *Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease*. Mayo Clinic Proceedings 70: 69-79, 1995
- RIMM EB, STAMPFER MJ. *The role of antioxidants in preventive cardiology*. Curr. Opin. Cardiol. 12: 188-194, 1997
- SCANU AM. *N-acetylcysteine and immunoreactivity of lipoprotein[a]*. The Lancet 337: 1159, 1991
- STAMLER JS, SLIVKA A. *Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease*. Nutrition Reviews 54:1-30, 1996
- STAMPFER MJ, MALINOW MR. *Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk?* The New England Journal of Medicine 332:328-329, 1995
- USAL A, ACARTURK E, YUREGIR GT, ET AL. *Decreased glutathione levels in acute myocardial infarction*. Japan Heart J. 37: 177-182, 1996
- WIKLUND O, FAGER G, ANDERSON A, ET AL. *N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels*. Atherosclerosis 119: 99-106, 1996
- ZHANG X, BEYNEN AC. *Lowering effect of dietary milk-whey protein v. casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats*. British Journal of Nutrition 70:139-146, 1993
- ZHOU D, MAYBERG MR, LONDON S, GAJDUSEK C. *Reduction of intracellular glutathione levels produces sustained arterial narrowing*. Neurosurgery 39: 991-997, 1996

# 10 DIABETES

La diabetes mellitus o “diabetes de azúcar” es la condición glandular más común en América del Norte. Afecta a 10-25 millones de personas, la mayoría de los cuales aún no han sido diagnosticadas. Los diabéticos corren un riesgo por encima de la media, de desarrollar enfermedades del corazón y derrames cerebrales, las principales causas de muerte en los EE.UU. y Canadá. Dado que la mayoría de los tipos de la diabetes y sus complicaciones están relacionadas con el estilo de vida y el medio ambiente, esto es en su mayor parte un problema que se puede evitar.

La diabetes mellitus es un trastorno de la insulina que afecta el metabolismo del azúcar del cuerpo. La importante hormona insulina es responsable de la absorción de azúcar en las células para obtener energía según su demanda; y en el hígado y las células de grasa para el almacenamiento de energía. Hay dos tipos principales de diabetes mellitus.

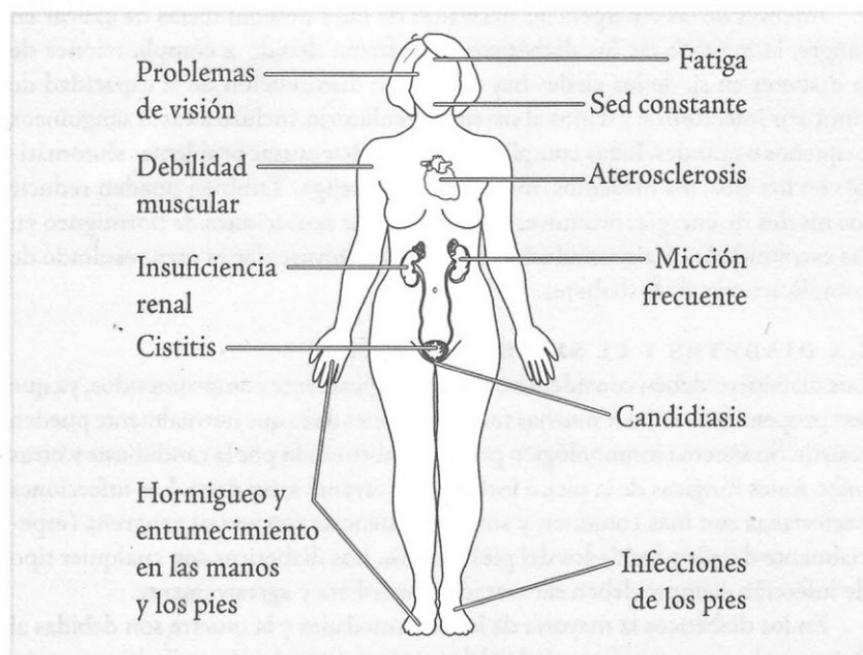


FIGURA 15 – *Viviendo con Diabetes*

En la diabetes mellitus, Tipo 1, se destruyen células productoras de insulina en el páncreas. Con inyecciones regulares de insulina, el paciente puede llevar una vida normal. Sin ella, puede caer en coma y morir.

En la diabetes mellitus, Tipo 2, la producción pancreática de insulina disminuye, o el cuerpo pierde gradualmente su capacidad de utilizarla. Ésta es por amplio margen la forma más común de diabetes, y por lo general está vinculada a los malos hábitos alimenticios, la obesidad, y un precario estilo de vida.

Tanto la diabetes Tipo 1 como el Tipo 2 generalmente se caracterizan por niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aunque en casos de sobredosis de medicamentos o enfermedad/estrés al tomar el medicamento, los niveles de azúcar en sangre pueden desplomarse (hipoglucemia). Ambos eventos son potencialmente graves.

La hiperglucemia produce sed excesiva y micción, fatiga, pérdida de peso y deshidratación. En ocasiones, las enfermedades que amenazan la vida (coma hiperosmolar o cetoacidosis) pueden resultar de niveles excesivos de azúcar. Éstas son emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata.

Algunos diabéticos recurren a las inyecciones de insulina o píldoras para bajar los niveles de azúcar, y son susceptibles a las complicaciones de los niveles bajos de azúcar en sangre. Esto puede suceder por tomar demasiada medicación, perder una comida, aumentar sus gastos de energía, enfermarse, tener fiebre, o sufrir cualquier tipo de estrés. Esta condición también debe ser tratada inmediatamente. Por lo general, algo dulce, como una bebida o un alimento, es suficiente y produce resultados rápidos.

Además de las emergencias derivadas de tales desequilibrios de azúcar en sangre, la mayoría de los diabéticos se enferma debido a complicaciones de la diabetes en sí, de los cuales hay dos tipos: disminución de la capacidad de combatir infecciones; y daños al sistema circulatorio, incluso a vasos sanguíneos pequeños o grandes. Estas complicaciones pueden causar problemas sintomáticos en los ojos, los músculos, los riñones y la vejiga. También pueden reducir los niveles de energía, promover la sed, y causar sensaciones de hormigueo en las extremidades. La acumulación de placa cardiovascular es otro resultado de complicaciones de la diabetes.

## **LA DIABETES Y EL SISTEMA INMUNE**

Los diabéticos deben considerarse inmunológicamente comprometidos, ya que son propensos a contraer muchas más infecciones de lo que normalmente pueden resistir. Su sistema inmunológico puede ser abrumado por la candidiasis y otras infecciones fúngicas de la piel, e incluso del torrente sanguíneo. Las infecciones bacterianas son más comunes, y sus consecuencias son serias: gangrena (especialmente del pie y los dedos del pie) y sepsis. Los diabéticos con cualquier tipo de infección siempre deben ser tratados inmediata y agresivamente.

En los diabéticos la mayoría de las enfermedades y la muerte son debidas al daño circulatorio por enfermedades del corazón, infarto de miocardio, hipertensión arterial, aterosclerosis, insuficiencia cerebrovascular, insuficiencia renal, neuropatía, ceguera y otros efectos de la circulación de la sangre alterada. De hecho, las complicaciones diabéticas son la principal causa de ceguera en los EE.UU. Los diabéticos también son más propensos a las cataratas y glaucoma (ver el Capítulo 17).

## EL PAPEL DEL GLUTATIÓN EN LA DIABETES

El GSH juega un papel importante en la lucha contra la diabetes. Hemos visto que puede evitar problemas circulatorios como la arteriosclerosis y los derrames cerebrales, las principales causas de muerte diabética (ver el Capítulo 9). El GSH también mejora el sistema inmunológico. Muchas visitas al médico o al hospital podrían evitarse si los diabéticos fueran menos propensos a la infección. Niveles de GSH elevadas pueden ayudar, al proporcionar los elementos encontrados en la Tabla 18.

Apoyo al sistema inmunológico contra las infecciones

Disminución del estrés oxidativo de la hiperglucemia

Disminución de la agregación plaquetaria

Prevención de complicaciones vasculares incluyendo:

- Aterosclerosis (así como enfermedades del corazón, derrame cerebral)
- Nefropatía (daño renal)
- Retinopatía (daño en la retina)
- Neuropatía (daño en los nervios)

TABLA 18 – Posible ayuda proporcionada por los niveles elevados de GSH

De esta manera, el GSH puede ayudar a un sistema inmune debilitado a combatir infecciones bacterianas y/o por hongos; además de apoyar la circulación comprometida en su lucha contra el endurecimiento de las arterias (arteriosclerosis), insuficiencia renal (nefropatía), pérdida de visión (retinopatía) y problemas neurológicos (neuropatía). También retarda el estrés oxidativo y la anemia en pacientes de diálisis.

Queda claro que los pequeños vasos sanguíneos de los diabéticos están sujetos a la degeneración acelerada, pero todavía están siendo identificadas las causas de esta enfermedad. Estudios recientes demuestran que los diabéticos son más propensos que otros al estrés oxidativo y la formación de radicales libres. De hecho, la sangre y los tejidos de los diabéticos se caracterizan por niveles críticamente bajos de GSH.

Estudios realizados por R.K. Sundaram sugieren que esta deficiencia antioxidante precede a las complicaciones posteriores de la diabetes. K. Yoshida y su grupo de investigadores han demostrado que la baja o débil síntesis de GSH conduce a un mayor daño celular y otras complicaciones. Yendo un paso más allá, los ensayos de Thornalley revelaron una correspondencia entre los niveles de GSH bajos, y mayores complicaciones diabéticas. S.K. Jain y R. McVie sugieren que los bajos niveles de GSH característicos de la diabetes juegan un papel en la alteración de la secreción de insulina en pacientes diabéticos no controlados.

Muchos investigadores han establecido una relación entre los niveles de GSH bajos y una mayor probabilidad de daño endotelial, con aumento de agregación plaquetaria.

Otros investigadores han estudiado más específicamente la relación de GSH a complicaciones aisladas, tales como la hipertensión, la neuropatía diabética y la nefropatía, con resultados favorables. El papel del GSH al proteger las células rojas sanguíneas del daño oxidativo en el caso de la diálisis renal es también muy prometedor (ver el Capítulo 16).

### Estudio de caso

Deana era una empresaria motivada y positiva que desarrolló un centro de bienestar (wellness center) a pesar de que sufría de un caso grave de diabetes. Cada vez más fatigada, esta tejana de 32 años continuaba dirigiendo su centro, incluso después de recibir y rechazar un trasplante de riñón, y de haber experimentado la pérdida de visión y tratamientos de diálisis. Con el tiempo, desarrolló una infección crónica del pie que requeriría el desbridamiento semanal del tejido muerto. Su médico temía que la amputación posiblemente le iba ser necesaria. Ella comenzó a tomar altas dosis de la proteína de suero Immunocal, y encontró que sus niveles de energía aumentaron durante varias semanas. Las pruebas de función renal y de los niveles de hemoglobina mejoraron; las dosis de medicación para su anemia e hipertensión fueron disminuidas o eliminadas; la circulación periférica era mejor. Cinco meses más tarde, el pie estaba curado. Deana se ha casado, y continúa dirigiendo su clínica.

### CONCLUSIÓN

El daño circulatorio contribuye sustancialmente a las complicaciones diabéticas, y el GSH ayuda a combatir el daño oxidativo que contribuye a este daño circulatorio. De hecho, la sangre y los tejidos de los diabéticos se caracterizan por niveles críticamente bajos de GSH. Estas complicaciones podrían evitarse o minimizarse si los diabéticos fueran menos propensos a la infección, y los niveles de GSH elevados pueden ayudar a lograrlo (ver el Capítulo 3).

### REFERENCIAS

BRAVENBOER B, KAPPELLE AC, HAMMERS FPT, VAN BUREN T, ERKELENS DW, GISPEN WH. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetologia* 35:813-817, 1992

CERIELLO A, CURCIO F, DELLO RUSSO P, PEGORARO I, STEL G, AMSTAD P, CERUTTI P. The defense against free radicals protects endothelial cells from hyperglycemia-induced plasminogen activator inhibitor 1 over-production. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 6:133-137, 1995

CERIELLO A, GIACOMELLO R, STEL G,

MOTZ E, TABOGA C, TONUTTI L, PIRISI M, FALLETI E, BARTOLI E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 44:924-928, 1995

CERIELLO A, MOTZ E, CAVARAPE A, LIZZIO S, RUSSO A, QUATRARO A, GIUGLIANO D. Hyperglycemia counterbalances the antihypertensive effect of glutathione in diabetic patients: evidence linking hypertension and glycemia through the oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Complications* 11:250-255, 1997

# II EL HÍGADO Y LA HEPATITIS

La hepatitis es una inflamación del hígado. Los dos tipos principales de hepatitis en América del Norte son la hepatitis alcohólica (un tipo de hepatitis tóxica) y la hepatitis infecciosa (viral), por lo general causada por los virus A, B o C.

## LA HEPATITIS TÓXICA

La hepatitis tóxica es una enfermedad no infecciosa producida por la exposición a sustancias químicas que dañan el hígado. La lista de los agentes nocivos es bastante extensa, pero el simple abuso de alcohol representa la gran mayoría de los casos. El alcoholismo tiende a ser una enfermedad crónica, y esta inflamación prolongada a menudo conduce a la cirrosis (cicatrización) del hígado.

## LA HEPATITIS INFECCIOSA

La hepatitis infecciosa es la más común de todas las enfermedades infecciosas graves en América del Norte. Se estima que quizá un medio millón de estadounidenses por año contraen la enfermedad. Dada la creciente prevalencia de un relativamente nuevo virus de la hepatitis — el Tipo C — es probable que este número aumente. Un recuento exacto es difícil, porque la mayoría de los casos de hepatitis aguda no se diagnostican o no son declarados: la enfermedad a menudo se siente no más grave que la gripe. Otros virus y agentes patógenos pueden causar hepatitis, pero con menos frecuencia que los tipos de virus de la hepatitis A, B y C (ver la Tabla 19).

El curso de la enfermedad es variable. El paciente puede pasar desde ser totalmente asintomático, hasta morir en un pequeño porcentaje de casos. La mayoría de las personas con hepatitis infecciosa sufre algunas semanas de una enfermedad similar a la gripe, que consiste en fatiga, dolores, fiebre leve, pérdida de apetito, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Los casos más graves presentan ictericia, orina oscura, heces de color claro, picazón y estados mentales alterados, cayendo a veces en coma. La mayoría de los pacientes experimentan una recuperación completa, pero algunos avanzan a la hepatitis crónica, y posiblemente a la cirrosis.

La extensión de la inflamación del hígado determina qué tan mal funciona. En la disfunción hepática, el hígado usualmente no puede filtrar y eliminar las toxinas, ayudar a la digestión, regular la composición química de la sangre, procesar y almacenar los nutrientes, ni cumplir con otras funciones vitales. La extensión de la disfunción puede ser medida por las pruebas de función hepática

- CIUCHI E, ODETTI P, PRANDO R. *Relationship between glutathione and sorbitol concentrations in erythrocytes from diabetic patients.* Metabolism 45:611-613, 1996
- CIUCHI E, ODETTI P, PRANDO R. *The effect of acute glutathione treatment on sorbitol level in erythrocytes from diabetic patients.* Diabetes Metabolism 23:58-60, 1997
- CURCIO F, CERIELLO A. *Decreased cultured endothelial cell proliferation in high glucose medium is reversed by antioxidants: new insights on the pathophysiological mechanisms of diabetic vascular complications.* In Vitro Cell Developmental Biology 28A: 787-790, 1992
- CURCIO F, PEGORARO I, DELLO RUSSO P, FALLETTI E, PERRELLA G, CERIELLO A. *SOD and GSH inhibit the high glucose-induced oxidative damage and the PDGF increased secretion in cultured human endothelial cells.* Thrombolysis and Hemostasis: 74:969-973, 1995
- DI SIMPLICIO P, DE GIORGIO LA, CARDAIOLI E, LECIS R, MICELI M, ROSSI R, ANICHINI R, MIAN M, SEGHERI G, FRANCONI F. *Glutathione, glutathione utilizing enzymes and thioltransferase in platelets of insulin-dependent diabetic patients: relation with platelet aggregation and with microangiographic complications.* European Journal of Clinical Investigation 25:665-669, 1995
- DONNINI D, ZAMBITO AM, PERRELLA G, AMBESI-IMPIOMBATO FS, CURCIO F. *Glucose may induce cell death through a free radical-mediated mechanism.* Biochem Biophys Research Communications 219:412-417, 1996
- JAIN SK, MCVIE R. *Effect of glycemic control, race and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients.* Metabolism 43:306-309, 1994
- KAKKAR R, MANTHA SV, RADHI J, PRASAD K, KALRA J. *Antioxidant defense system in diabetic kidney: a time course study.* Life Science 60:667-679, 1997
- KASHIWAGI A, ASAHINA T, NISHIO Y, IKEBUCHI M, TANAKA Y, KIKKAWA R, SHIGETA Y. *Glycation, oxidative stress, and scavenger activity: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells.* Diabetes 45:S84-S86, 1996
- LOW PA, NICKANDER KK, TRITSCHLER HJ. *The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy.* Diabetes 46:S38-S42, 1997
- MURAKAMI K, KONDO T, OHTSUKA Y, FUJIWARA Y, SHIMANDA M, KAWAKAMI Y. *Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus.* Metabolism 38:753-758, 1989
- RUDICH A, KOZLOVSKY N, POTASHNIK R, BASHAN N. *Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes.* American Journal of Physiology 272:E935-E940, 1997
- SUNDARAM RK, BHASKAR A, VIJAYALINGAM S, VISWANATHAN M, MOHAN R, SHANMUGASUNDARAM KR. *Antioxidant status and lipid peroxidation in Type II diabetes mellitus with and without complications.* Clinical Science 90:255-260, 1996
- THORNALLEY PJ, McLELLAN AC, LO TW, BENN J, SONKSEN PH. *Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications.* Clinical Science 91:575-582, 1996
- VIJAYALINGAM S, PARTHIBAN A, SHANMUGASUNDARAM KR, MOHAN V. *Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Diabetic Medicine 13:715-719, 1996
- YOSHIDA K, HIROKAWA J, TAGAMI S, KAWAKAMI Y, URATA Y, KONDO T. *Weakened cellular scavenging activity against oxidative stress in diabetes mellitus: regulation of glutathione synthesis and efflux.* Diabetologia 38:201-210, 1995

(las PFH), una medida de ciertas enzimas hepáticas en la sangre. Las PFH constituyen un indicador muy preciso del bienestar del hígado.

El tratamiento para la hepatitis aguda generalmente sigue a un régimen conservador: mucho descanso, una buena alimentación y mucho líquido. Se debe ejercer especial cuidado para evitar la propagación de la enfermedad.

|                            | HEPATITIS A   | HEPATITIS B  | HEPATITIS C   |
|----------------------------|---|--|---|
| Transmisión                | Contaminación fecal de agua y alimentos. Las heces se infectan de dos a tres semanas antes, hasta ocho días después del inicio de la ictericia.                                   | Transfusiones de sangre contaminadas, intercambio sexual de los fluidos corporales, uso compartido de agujas. Transmisión posible de la madre al feto en útero.  | Agujas hipodérmicas compartidas, sexo no protegido, y transfusiones de sangre pre-1992. Transmisión posible a partir madre al feto en útero.  |
| Síntomas                   | Síntomas similares a la gripe, tales como fatiga, dolor de estómago e intestinos; pérdida de apetito, náuseas, diarrea; orina oscura, e ictericia. De vez en cuando sin síntomas. | Ictericia, fatiga, dolor abdominal, dolor en las articulaciones, pérdida de apetito; náuseas y vómitos. Puede conducir a la cirrosis hepática o cáncer. La mayoría de personas infectadas no desarrollan infección crónica. De vez en cuando sin síntomas. | Por lo general, sin síntomas agudos. Fatiga, dolor abdominal y articular, pérdida de apetito; ictericia, náuseas y vómitos. Al hígado, le puede causar daño crónica como la cirrosis y el cáncer. |
| El tratamiento tradicional | El reposo en cama, el aumento de la ingesta de líquidos. Hay vacunas disponibles. Inmunización con inmunoglobulina.   | El Interferón reduce las posibilidades de recidiva y es eficaz en el 30%-40% de los casos. Hay vacunas disponibles.  | El Interferón. Si no es eficaz, Rebetrón, una combinación de Interferón y Ribavirina. No hay vacuna.  |
| Las infecciones por año    | Hasta 200,000.  | De 150,000 a 300,000   | De 150,000 a 300,000  |

TABLA 19 – Los tres tipos principales de hepatitis viral

## LA HEPATITIS CRÓNICA

Algunos casos de hepatitis tóxica o infecciosa se convierten en hepatitis crónica, lo que plantea un problema mayor. Para los pacientes con hepatitis crónica se prescriben esteroides o Interferón. En ambos casos, los beneficios deben ser sopesados frente a los efectos secundarios. En la hepatitis tóxica, el paciente debe ser alejado de la toxina agresora. Esto puede ser un reto cuando la causa es el alcohol.

## PREVENCIÓN

La mejor manera de hacer frente a todas las formas de hepatitis es la prevención: saneamiento e higiene, examinación cuidadosa de los productos sanguíneos, vacunas; evitar las toxinas como el alcohol y las drogas intravenosas; y evitar el contacto con los fluidos corporales de las personas infectadas.

## EL GSH EN EL HÍGADO

Los hepatólogos saben que el GSH desempeña un papel vital en el hígado; es la más abundante enzima antioxidante de ese órgano. Ya dijimos que las concentraciones de GSH son más altas en el hígado que en cualquier otro órgano del cuerpo. Esto es porque funciona como un sustrato para los procesos claves de desintoxicación en el hígado (ver el Capítulo 2).

En la Fase I de la desintoxicación del hígado, se transforman las toxinas en formas solubles en agua. El GSH es esencial en la Fase II, que neutraliza o conjuga estos productos, y ayuda al cuerpo a eliminarlos a través del intestino o los riñones. Si estas dos fases de desintoxicación se ven afectadas por cualquier razón, las toxinas se acumulan en el cuerpo y conducen a la enfermedad.

La ciencia médica sabe desde hace mucho tiempo que una deficiencia de GSH invariablemente acompaña un daño hepático. Cuando la hepatitis resulta de sobredosis agudas de fármacos hepatotóxicos, como acetaminofén (Tylenol, Atasol, Paracetamol, etc.), el fármaco promotor de GSH, NAC (N-acetilcisteína) se utiliza para lograr una rápida elevación de los niveles de GSH. Esto elimina los productos tóxicos de degradación de la sobredosis. La deficiencia de GSH es fundamental, ya que empeora aún más la enfermedad, y puede llevarla fácilmente en una espiral descendente.

|  |   |
|--|---|
| Tasa de mortalidad:                                | 10.000 por año y sigue aumentando. Se triplicará en diez años |
| Prevalencia:                                       | 4 millones de estadounidenses, cuatro veces más que el SIDA   |
| Porcentaje que va a desarrollar hepatitis crónica: | 80%   |
| Porcentaje que va a desarrollar cirrosis:          | 20%   |
| Porcentaje que va a desarrollar cáncer de hígado:  | 5%  |
| Tasa de éxito del tratamiento con Interferón:      | 20%   |

TABLA 20 – Hepatitis C: algunos números importantes

La disminución de la producción hepática de GSH se observa en la cirrosis alcohólica, enfermedades causadas por la exposición a los hidrocarburos y otras

sustancias tóxicas, la hepatitis viral, hígados grasos e incluso en pacientes ancianos. La investigación en curso tiene como objetivo aumentar los niveles de GSH en un intento de apoyar la función hepática en estos pacientes. Este enfoque aún está siendo probado en el tratamiento de la de la falla hepática fulminante.

Los pacientes alcohólicos con niveles más bajos de GSH son más propensos a sufrir daños en el hígado. Esto ha llevado a los investigadores a intentar tratar la enfermedad hepática alcohólica, a través de elevar los niveles de GSH; y tanto los síntomas clínicos como los resultados de las pruebas de función hepática han mejorado con este método.

## EL GSH EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS VIRAL

N.S. Weiss y su equipo del Instituto Max Planck demostraron las propiedades antivirales de la NAC en cultivos de tejidos humanos. C. Watanabe encontró que la proteína de suero no desnaturalizada, un precursor natural de GSH, era eficaz en la mejora de anomalías de la función hepática y en los parámetros inmunológicos en pacientes con hepatitis B. Estas mejoras continuaron, incluso después de finalizar el tratamiento, lo que refleja los beneficios a largo plazo de este enfoque.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con hepatitis C crónica están lejos de ser ideales. G. Barbaro y su equipo en Italia describen elocuentemente el agotamiento del GSH sistémico en pacientes con hepatitis C, lo que sugiere que esta deficiencia podría explicar su resistencia a la terapia con Interferón. El equipo de O. Beloqui lo confirma en un estudio controlado de individuos positivos de hepatitis C. Al elevar con éxito los niveles de GSH de un grupo con la terapia de NAC, mostraron que la terapia con el GSH mejoraba la terapia con Interferón.

### *Estudio de caso*

*Cuando era muy joven, Roger requería múltiples transfusiones de sangre para la hemofilia, un trastorno hemorrágico. Más tarde, al convertirse en joven adulto, su hígado fue examinado para descartar el funcionamiento anormal, y los resultados revelaron que había adquirido la hepatitis C, probablemente de sangre contaminada. Preocupado por los efectos secundarios de los medicamentos antivirales y su limitado éxito, prefería someterse a un tratamiento no convencional. Su protocolo incluyó cardo mariano (silimarina), cúrcuma, ácido alfa lipoico, metionina, N acetilcisteína, y glutatión intravenosa, así como una dieta baja en carne; evitaba el alcohol, el paracetamol y los cigarrillos. Sus pruebas de función hepática se han normalizado.*

## CONCLUSIÓN

El hígado es el órgano más grande y más complicado en tu cuerpo. Se vincula íntimamente con una gran variedad de factores que tienen sus efectos en la salud y la enfermedad. El GSH es un componente clave de la función del hígado. Los niveles bajos de GSH invitan a un gran número de enfermedades toxicológicas e inmunológicas. Los niveles altos ofrecen protección contra estas enfermedades.

## REFERENCIAS

- ANKRAH NA, RIKIMARU T, EKUBAN FA, ADDAE MM. *Decreased cysteine and glutathione levels: possible determinants of liver toxicity in Ghanaian subjects.* Journal of Int. Medical Research 22:171-176, 1994
- BARBARO G, DI LORENZO G, SOLDINI M, ET AL. *Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C: quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease.* American Journal of Gastroenterology 91:2569-2573, 1996
- BELOQUI O, PRIETO J, SUAREZ M, GIL B, QIAN CH, GARCIA N, CIVEIRA MP. *N-acetyl cysteine enhances the response to interferon- $\alpha$  in chronic hepatitis C: a pilot study.* Journal of Interferon Research 13:279-282, 1993
- BRESCI G, PICCINOCCHI M, BANTI S. *The use of reduced glutathione in alcoholic hepatopathy.* Minerva Medicine 82:753-755, 1991
- DENTICO P, VOLPE A, BUONGIORNO R, ET AL. *Glutathione in the treatment of chronic fatty liver diseases.*
- FARINATI F, CARDIN R, DE MARIA N, ET AL. *Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis.* Journal of Hepatology 22:449-456, 1995
- HARRISON PM, WENDON JA, GIMSON AES, ALEXANDER GJM, WILLIAMS R. *Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure.* New England Journal of Medicine 324:1852-1857, 1991
- JEWELL SA, DI MONTE D, GENTILE A, GUGLIELMI A, ALTOMARE E, ALBANO O. *Decreased hepatic glutathione in chronic alcoholic patients.* Journal of Hepatology 3:1-6, 1986
- LIEBER CS. *Susceptibility to alcohol-related liver injury.* Alcohol 2(suppl):315-326, 1994
- LOGUERCIO C, TARANTO D, VITALE LM, BENEDEUCE F, DEL VECCHIO, BLANCO C. *Effect of liver cirrhosis and age on the glutathione concentration in the plasma, erythrocytes, and gastric mucosa.* Free Radical Biology Medicine 20:483-488, 1996
- MULDER TP, JANSSENS AR, DE BRUIN WC, ET AL. *Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1 levels in patients with chronic liver disorders.*
- NARDI EA, DEVITO R, CECCANTI M. *High-dose glutathione in the therapy of alcoholic hepatopathy.* Clinical Ter. 136:47-51, 1991
- PRESSMAN AH. *The GSH Phenomenon.* St. Martin's Press, New York NY, 1997
- MISCELLANEOUS *Proceedings of the 16th International Congress of Nutrition.* Montreal, PR514, 1997
- SAVOLAINEN VT, PJARINEN J, PEROLA M, PENTTILA A, KARHUNEN PJ. *Glutathione S-transferase GST M1 "null" genotype and the risk of alcoholic liver disease.* Alcohol Clinical Experimental Research 20:1340-1345, 1996
- WATANABE A, OKADA K, SHIMIZU Y, WAKABAYASHI H, HIGUCHI K, NIIYA K, KUWABARA Y, YASUYAMA T, ITO H, TSUKISHIRO T, KONDOH Y, EMI N, KOHRI H. *Nutritional therapy of chronic hepatitis by whey protein (non-heated).* J Med. 2000;31(5-6):283-302
- WATANABE A, HIGUCHI K, YASUMURA Y, SHIMIZU Y, KONDO Y, KOHRI H. *Nutritional modulation of glutathione level and cellular immunity in chronic hepatitis B and C.* Hepatology 24: pt2: 597A
- WEISS L, HILDT E, HOFSCHEIDER PH. *Anti-hepatitis B virus activity of N-acetyl-L-cysteine (NAC): New aspects of a well-established drug.* Antiviral Research 32:43-53, 1996

# I2 SIDA

La propagación del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es la crisis de salud más grave de nuestro tiempo y ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. En muchas ciudades de Estados Unidos y otras regiones del mundo, es la principal causa de muerte entre las personas de 25 a 45 años de edad. Debido a la investigación extendida sobre el SIDA, la comunidad científica ha aprendido más acerca de los virus y el sistema inmune en los últimos años que en los previos noventa.

## **VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

El SIDA está ligada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es particularmente destructiva para los linfocitos células T (un tipo de células blancas de la sangre necesaria para una respuesta inmune eficaz) de la víctima. Hay tres tipos: células T asesinas, células T auxiliares y células T supresoras. Las células auxiliares, que indican la presencia de antígenos para que el cuerpo pueda combatir de manera eficaz, se destruyen por el VIH, evitando la acumulación de las células asesinas que normalmente combaten los virus. El resultado es la inmunodeficiencia. El virus del SIDA no mata directamente, pero deja a la víctima indefensa, incluso contra los organismos patógenos más inocuos.

Perspectivas a largo plazo para los que sufren de SIDA están mejorando poco a poco, y se puede hacer mucho a corto plazo. Con un buen cuidado, los peores síntomas pueden evitarse durante años, y el paciente puede llevar una vida productiva. Al saber más sobre la enfermedad y su propagación, los tratamientos más eficaces surgirán. Hay esperanza generalizada de que se encuentre una cura en la próxima década.

Muchos medicamentos farmacológicos y naturopáticos se promueven como posibles terapias contra el SIDA, tanto para el tratamiento como para la prevención. Estos tienen diferentes niveles de éxito, pero a un costo; muchos medicamentos farmacológicos son tóxicos, y si bien ayudan a luchar contra la enfermedad en sus propias maneras, imponen un precio pesado de otras formas, tanto física como económicamente. Ciertamente, no hay curas milagrosas. Algunas terapias ayudan, algunas son peligrosas. Sin embargo, una combinación de tratamientos es más eficaz que cualquiera sola, por lo que la mayoría de los pacientes con SIDA adoptan alguno de varios regímenes conocidos como cócteles de medicamentos.

Los peores aspectos de la enfermedad son secundarios al propio VIH. Debido a que el sistema inmunológico se ha puesto en peligro, éste no puede responder adecuadamente a la mayoría de los tipos de infección. Estas infecciones, y no el VIH, causan enfermedades.

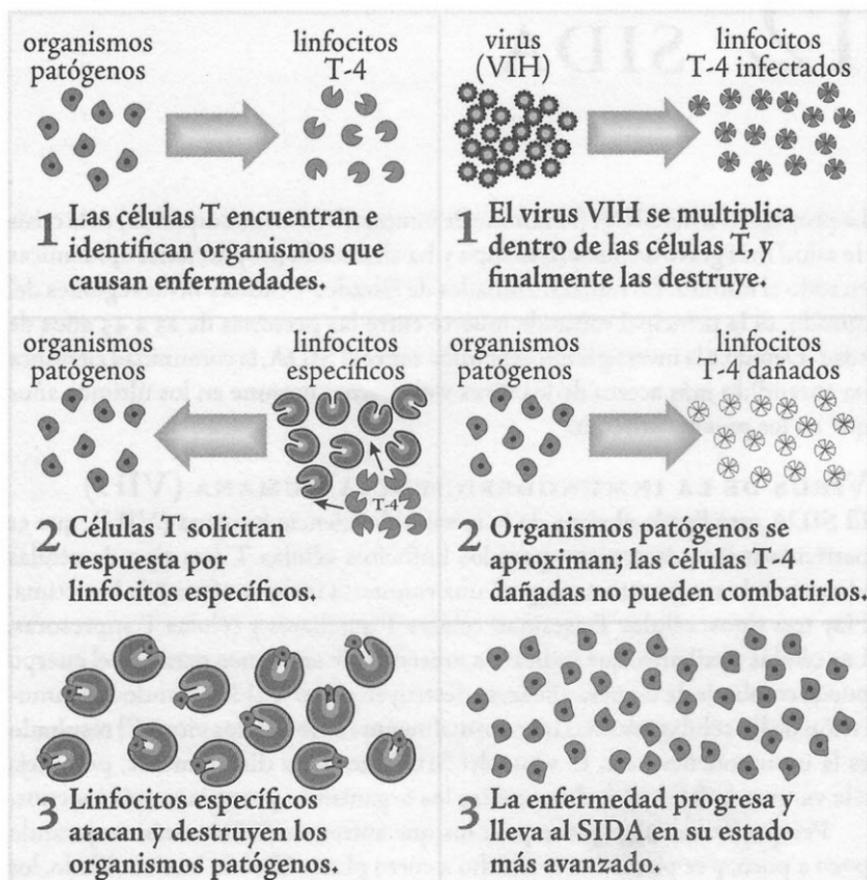


FIGURA 16 – Respuesta inmune normal (izquierda) y respuesta inmune de los pacientes con SIDA (derecha)

## PAPEL DE GSH EN EL SIDA

Como consecuencia, se presta mucha atención al papel de GSH en pacientes con SIDA. Entre otras cosas, la enfermedad causa el cambio inflamatoria crónica y el estrés oxidativo. Estas actividades consumen GSH y conducen a la disfunción en las células auxiliares CD4. Una vez que las células T pierden su eficacia, el paciente se vuelve susceptible a las infecciones oportunistas, tales como ciertos tipos de neumonía, diarrea, cándida, y cánceres inusuales: enfermedades a las que los individuos sanos son inmunes. La inmunodeficiencia se generaliza y conduce a la desnutrición, caquética, y muerte.

Los investigadores dirigidos por M. Roederer han descubierto que, entre otros cambios bioquímicos, los pacientes con SIDA experimentan concentraciones inusualmente bajas de GSH. Algunos han reportado que los niveles de GSH en la sangre caen hasta alrededor de 30% de lo normal. Ellos sugieren que esta deficiencia contribuye a la característica típica de la infección por VIH: un debilitamiento progresivo del sistema inmunológico. Otros asignan un papel proactivo al GSH, diciendo que las citoquinas inflamatorias que hacen posible el crecimiento del VIH son inhibidas por concentraciones elevadas de GSH. Demostraron este efecto mediante el aumento de los niveles de GSH con fármacos como la NAC (N-acetilcisteína). El mismo equipo en 1991 mostró cómo la pérdida de GSH de células T CD4 y CD8 corresponde al avance de la enfermedad.

En 1992, un equipo dirigido por el Dr. Gustavo Bounous de la Universidad McGill, Montreal, investigó las propiedades de los aislados de proteína de la leche. Desarrollaron un método de extracción que conserva las propiedades promotores de GSH de la proteína. Esta proteína bioactiva especialmente preparada, más tarde fue patentada y llamada Immunocal.

El Dr. Bounous y sus colegas sabían que los niveles de GSH aumentados parecían mejorar el sistema inmunológico humano. Habiendo aprendido de la correlación entre la progresión del VIH y bajos niveles de GSH, estudiaron sus efectos sobre pacientes con SIDA. Su aislado de proteína de leche se suministraba en forma de suplemento dietético. Los resultados fueron que frecuentemente se disminuía y a veces se invertía la caquexia producida por el SIDA. Estos pacientes también mostraron elevados conteos de células T CD4 y la disminución de la carga viral.

La disponibilidad natural de los precursores de GSH vino como buena noticia para la comunidad de investigación sobre el SIDA. La Immunocal fue presentada en la Conferencia Canadiense de Investigación sobre el VIH/SIDA en 1994 por Sylvain Baruchel, René Olivier y Mark Wainberg, el presidente titular de la Asociación Internacional de Investigación sobre el SIDA. El Dr. Luc Montagnier, codescubridor del virus del SIDA, llamó la atención sobre los efectos prometedores de Immunocal en su discurso de apertura de la Décima Conferencia Internacional de SIDA en Japón en 1994.

La investigación de Baruchel, Bounous y Gold empleando el Immunocal era suficientemente importante como para recibir financiamiento de la Red Canadiense de Ensayos del VIH, y un gran estudio multicéntrico está en curso.

El Centro para el Control de Enfermedades (CDC), Atlanta informó en su página web dedicada al SIDA en febrero de 1997:

*"...los estudios de laboratorio han demostrado que un nuevo concentrado de proteína de suero de leche, llamado Immunocal, puede inhibir la replicación del VIH mientras que también estimula la producción de GSH, un aminoácido que ayuda a controlar el virus."*

En un artículo sin precedencia en 1997, Herzenberg y Herzenberg indicaron claramente que la deficiencia de GSH se asocia con una disminución de la

supervivencia en la enfermedad del VIH. Han mejorado las tasas de supervivencia mediante la administración de NAC (un fármaco GSH-promotor). Dado el creciente conjunto de pruebas que demuestra los beneficios de elevar los niveles de GSH en pacientes con SIDA, esto representa una buena adición a la terapia complementaria.

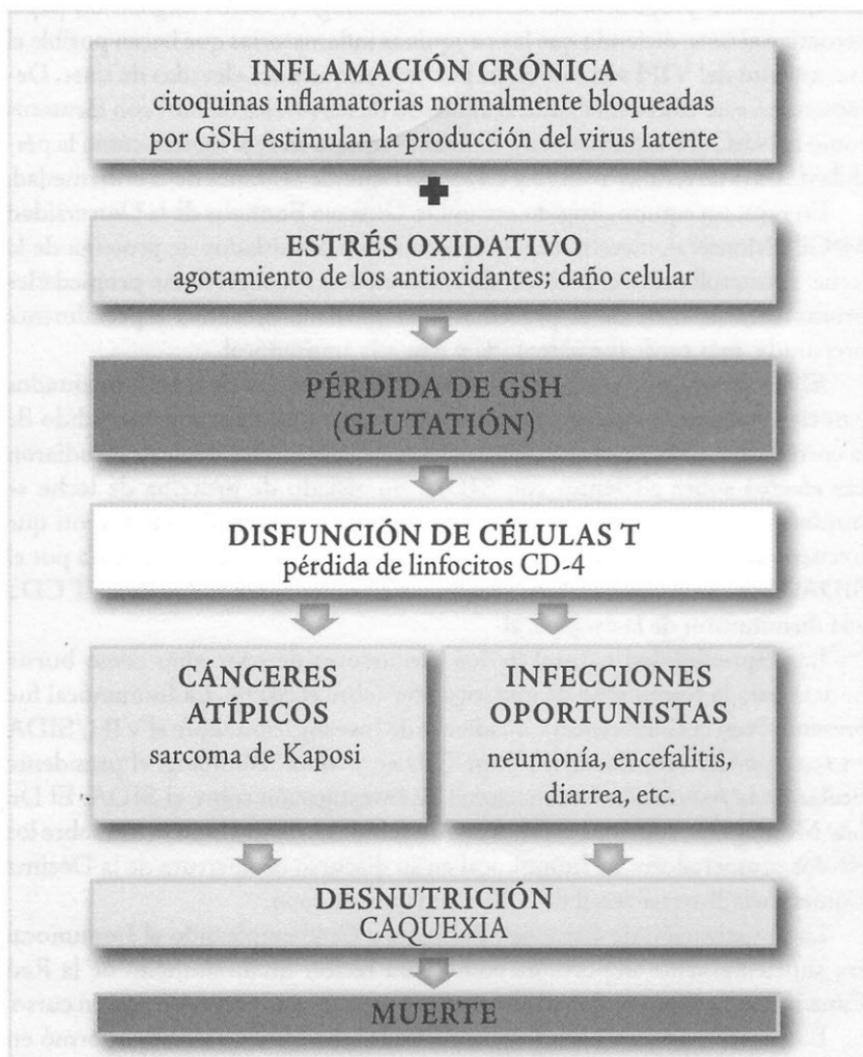


FIGURA 17 – Función de la pérdida de GSH en SIDA

### Estudio de caso

El primer miembro de esta familia de tres para ser diagnosticado con SIDA era el padre, Roberto, quien desarrolló una neumonía a los cuarenta y cuatro años de edad. Su esposa Joan, quien desarrolló una inflamación

de los ganglios (adenopatías), demostró un resultado positivo poco después. Posteriormente se descubrió que su hijo de dos años de edad, Justin, también era VIH-positivo, a pesar de ser asintomático. Tanto Bob como Joan paulatinamente se enfermaron más, y Bob tuvo que abandonar su trabajo debido a la fatiga. Ambos empezaron a tomar el fármaco antiviral AZT, pero suspendieron esta terapia debido a los efectos secundarios intolerables. Debido a su vómito y profundos dolores de cabeza al tomar el fármaco, Joan decidió no permitir que su hijo recibiera esta terapia. Bob, Joan y Justin comenzaron a tomar Immunocal. Tanto el marido como la esposa notaron un aumento significativo en sus niveles de energía en cuestión de semanas. Al monitorear los análisis de sangre de la familia durante los próximos nueve meses, las mejoras en la carga viral, el conteo de linfocitos (glóbulos blancos), y los valores de linfocitos específicos CD4 eran evidentes. Bob volvió a trabajar, Justin permaneció libre de síntomas y Joan quería otro hijo, pero se le convenció de no seguir adelante con esta idea.

## CONCLUSIÓN

La SIDA ataca el sistema inmunológico, y se caracteriza por una disminución de los niveles de GSH y una falta general de resistencia a los patógenos. De hecho, la deficiencia de glutatión se asocia con una disminución de la supervivencia en la enfermedad del VIH. Los estudios científicos han demostrado que la suplementación usada para mantener los niveles de GSH puede disminuir, y a veces revertir, la caquexia causada por el SIDA. Los pacientes estudiados en estos experimentos también muestran con frecuencia una elevación de conteos de linfocitos CD-4 y una disminución de las cargas virales. Como resultado de estos y muchos otros ensayos sobre el SIDA, los estudios mayores deben establecer los suplementos de glutatión como un pilar de la terapia complementaria.

## REFERENCIAS

- BARUCHEL S, BOUNOUS G, GOLD P *Place for an antioxidant therapy in HIV infection. Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection* C Pasquier ed 1994
- BARUCHEL S, VIAU G, OLIVIER R, BOUNOUS G *Nutriceutical modulation of glutathione with a humanized native milk serum protein isolate, Immunocal. Application in AIDS and cancer in: Oxidative Stress in Cancer, AIDS and Neurodegenerative Diseases.* Institute Pasteur Editors Montagnier L, Olivier R, Pasquier C Marcel Dekker, 1998
- BARUCHEL S, WAINBERG MA *The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by HIV.* Journal of Leukocyte Biology 52:111-114, 1992
- BOUNOUS G, BARUCHEL S, FALUTZ J, GOLD P *Whey proteins as a food supplement in HIV-seropositive individuals.* Clinical Investigative Medicine 16(3):204-209, 1993
- BUHL R, JAFFE HA, HOLROYD KJ ET AL *Systemic GSH deficiency in symptom-free HIV seropositive individuals.* Lancet ii:1294-1298, 1989
- HARMSSEN MC, SWART PJ, DE BETHUNE MP, PAUWELS R, DE CLERCQ E, THE TH, MEIJER DKF *Antiviral effects of plasma and milk proteins: Lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro.* The Journal of Infectious Diseases 172:380-388, 1995

- HERZENBERG LA, DE ROSA SC, DUBS JG, ROEDERER M, ANDERSON MT, ELA SW, DERESINSKI SC, HERZENBERG LA *Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease.* Proceedings of the National Academy of Science USA 94:1967-1972, 1997
- KALEBIC T, KINTER A, POLI G, ANDERSON ME, MEISTER A, FAUCI A *Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by GSH, GSH ester, and N-acetylcysteine.* Proceedings of the National Academy of Science USA 88:986-990, 1991
- KAMEOKA M, OKADA Y, TOBIUME M, KIMURA T, IKUTA K *Intracellular glutathione as a possible direct blocker of HIV Type 1 reverse transcription.* AIDS Research and Human Retroviruses 12(17):1635-1638, 1996
- PALAMARA AT, PERNO CF, AQUARO S, BUE MC, DINI L, GARACI E *Glutathione inhibits HIV replication by acting at late stages of the virus life cycle.* AIDS Research and Human Retroviruses 12(16):1537-1541, 1996
- ROEDERER M, STAAL FJT, OSADA H, HERZENBERG LA, HERZENBERG LA *CD4 and CD8 T cells with high intracellular glutathione levels are selectively lost as the HIV infection progresses.* International Immunology 3(9):993-937, 1991
- ROEDERER M, STAAL FJ, RAJU PA, ELA SW, HERZENBERG LA, HERZENBERG LA *Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine.* Proceedings of the National Academy of Science USA 87:4884-4888, 1990
- STAAL FJT, ELA SW, ROEDERER M, ANDERSON MT, HERZENBERG LA, HERZENBERG LA *Glutathione deficiency & human immunodeficiency virus infection* Lancet 339:909-912, 1992.
- VALLIS KA *Glutathione deficiency & radiosensitivity in AIDS patients* Lancet 337:918-919, 1991

# I3 LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) en los últimos tiempos se ha denominado "el gran paralizador de los adultos jóvenes." Por lo general ataca a las víctimas en la plenitud de su vida, y es una de las más temidas enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Los síntomas de la EM son muy variables, yendo oscilando desde uno o dos ataques de debilidad en una extremidad o de visión borrosa, a un implacable deterioro progresivo del habla, movimiento y otras funciones básicas.

La EM afecta a varias partes del sistema nervioso mediante la destrucción de la mielina, una vaina grasa que aísla las fibras nerviosas más o menos como funda de plástico aísla el cable eléctrico. Esta destrucción deja cicatrices o placas que hacen un cortocircuito en las señales eléctricas que pasan a través de las fibras nerviosas. El proceso de cicatrización se llama esclerosis. La Figura 18 muestra la degeneración de la vaina de mielina.

Dependiendo de los nervios afectados, los pacientes pueden sufrir debilidad muscular localizada o rigidez, trastornos de la vista, control disminuido de la vejiga o del intestino, y otras disfunciones neurológicas. Los ataques pueden ser leves, durando sólo unos días, seguidos de la remisión; pero la mayoría de los pacientes recaen después de meses o años. Unos pocos experimentan una rápida progresión de la enfermedad, y rápidamente llegan a ser discapacitados.

Las causas de la esclerosis múltiple aún no están claras. Sin embargo, muchas teorías se han propuesto. Algunos señalan los factores ambientales y/o genéticos, y algunos investigadores creen que ciertos virus pueden estar involucrados, o ven la EM como una enfermedad autoinmune (en la que el sistema inmunológico ataca por error al tejido sano). Otros están investigando los factores dietéticos o la exposición a toxinas como el plomo, mercurio, pesticidas y monóxido de carbono. Aún otra teoría considera el papel de las alergias.

La medicina convencional trata los síntomas de la esclerosis múltiple, pero no puede curarla. Sin embargo, algunos medicamentos nuevos son prometedores en la disminución de la tasa de recaída. Las dietas de todo tipo han sido ampliamente probadas sin resultados consistentes. Todo lo relacionado con esta enfermedad es difícil de estudiar porque los síntomas varían tanto y los

pacientes a menudo se recuperan espontáneamente; así que uno nunca puede estar seguro de si un tratamiento ha sido decisivo.

La esclerosis múltiple es una de un grupo de enfermedades del sistema nervioso llamado trastornos neurodegenerativos, que también incluye la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y la ALS (esclerosis lateral amiotrófica, o enfermedad de Lou Gehrig). Aunque sus causas específicas son desconocidas, una serie de estudios sugiere que un papel importante se juega por la formación de radicales libres derivados del oxígeno, y/o defensas antioxidantes insuficientes.

## LA OXIDACIÓN Y LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las vainas de mielina destruidas por EM son hechas de lípidos, sustancias grasas altamente sensibles al daño por la peroxidación lipídica, un tipo especialmente agresivo de la oxidación. Nuestras defensas metabólicas son el GSH y el SOD (superóxido dismutasa). Se ha demostrado que la elevación de estos sistemas de defensas naturales reduce el daño del estrés oxidativo.

Las investigaciones que examinan específicamente a los productos de descomposición de oxidación revelaron niveles significativamente más altos en los pacientes con EM. Pradlip Toshniwal y Edwin Zarling de la Universidad de Loyola en Chicago dieron un paso más en sus estudios. Fueron capaces de demostrar que estos niveles de estrés oxidativo correspondían con la gravedad del ataque de EM.

Algunos autores como S.M. LeVine de la Universidad de Kansas sugieren que el proceso patológico que conduce a la desmielinización de los nervios es posible debido a que el sistema inmunológico colabora con un sistema generador de radicales libres, presentes dentro de las vainas de mielina. Esta explicación combina las dos hipótesis que describen la EM: 1) que es una enfermedad autoinmune, y 2) que también es causada por el estrés oxidativo. Él describe cómo durante un episodio de desmielinización, los macrófagos (células del sistema inmune que se supone que actúan en actitud protectora, buscan la mielina y liberan productos químicos potentes (lipasas, proteinasas, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y otros). Estos productos bioquímicos dan lugar a enormes niveles de estrés oxidativo.

Semejante hipótesis nos lleva a pensar que o el entorpecimiento de la respuesta inmune o la reducción al mínimo del estrés oxidativo podría ayudar a los pacientes con EM. Los medicamentos inmunosupresores que inhiben la respuesta inmune han tenido un éxito limitado. Esto ha llevado a los investigadores a encontrar maneras de mejorar la protección antioxidante, siendo la modulación del glutatión una de las áreas más prometedoras.

## EL GLUTATIÓN Y LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Muchos estudios han comparado grupos de pacientes con EM con individuos sanos. Entre otras cosas, se han medido los niveles de metabolitos reactivos (productos de la degradación de la oxidación) y de enzimas de protección, especialmente del GSH.

Un grupo italiano liderado por Vince Calabrese sacó muestras de líquido

cefalorraquídeo (LCR) a través de punciones lumbares. El análisis del LCR es un buen indicador del metabolismo del cerebro. Los investigadores encontraron que los niveles de GSH-peroxidasa en el fluido cerebro espinal de los pacientes con EM fueron consistentemente bajos. Su conclusión fue que en la EM, la actividad fundamental de la antioxidación es anormal y que el estrés oxidativo juega un papel causativo.

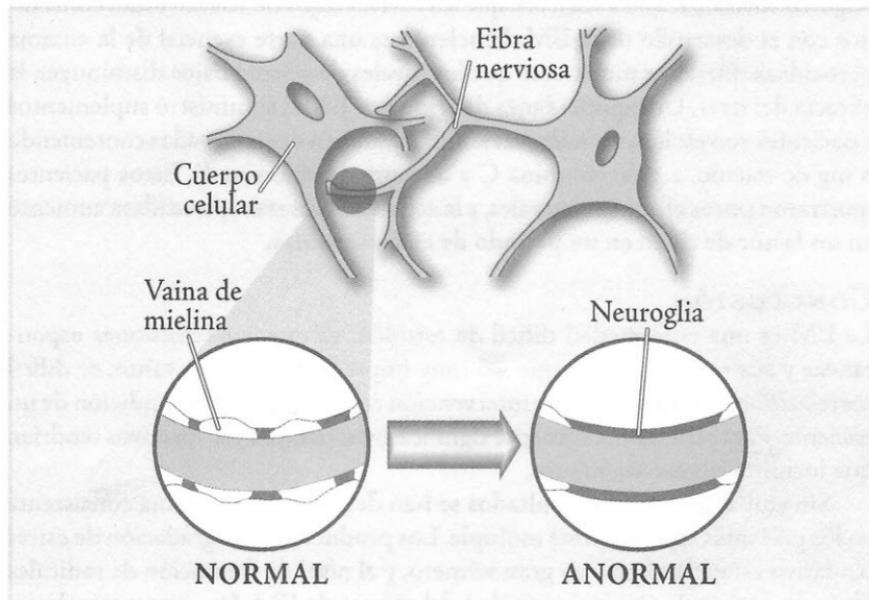


FIGURA 18 – Vainas de fibras nerviosas interrumpidas en la EM

Otro estudio mirando al LCR fue realizada por los suecos G. Ronquist y G. Frithz, quienes probaron punciones lumbares de un gran número de pacientes, incluso aquellos con derrames cerebrales, convulsiones, tumores cerebrales, y esclerosis múltiple. Se encontró que el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EM era casi totalmente carente de GSH.

Hay aún más pruebas de la implicación de la elevación de radicales libres y el agotamiento de GSH en la EM. Helen Langemann en Suiza midió los niveles de GSH dentro de las propias placas de la EM. Sin excepción, se encontraban agotadas.

Los investigadores dirigidos por I. Singh en la Universidad de Carolina del Sur examinaron la anomalía del tejido fundamental en la esclerosis múltiple. La descomposición real de mielina se produce en gran parte debido a la liberación de fuertes sustancias químicas inflamatorias llamadas citoquinas. Estas citoquinas generan un número enorme de radicales libres. El pretratamiento de tejidos neurológicos con NAC (N acetilcisteína) para elevar los niveles de glutatión protegía estos tejidos de desmielinización. Por el contrario, cuando el GSH se agotaba químicamente, la desmielinización se agravó.

Estudios más sencillos que demuestran la disminución de los niveles sanguíneos de GSH peroxidasa en pacientes con EM se han repetido por muchos investigadores escandinavos, italianos y norteamericanos. Estos niveles también pueden ser inversamente correlacionados con el grado de intensidad del ataque.

## EL SELENIO Y LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Algunas investigaciones sugieren que los niveles bajos de selenio están conectados con el desarrollo de la EM. El selenio es una parte esencial de la enzima peroxidasa GSH, y es muy cierto que los niveles de selenio bajos disminuyen la eficacia del GSH. Un equipo danés dirigido por J. Mai suministró suplementos a pacientes con esclerosis múltiple: antioxidantes en dosis elevadas conteniendo 6 mg de selenio, 2 g de vitamina C y 480 mg de vitamina E. Estos pacientes mostraron pocos efectos colaterales, y la actividad glutatión peroxidasa aumentó en un factor de cinco en un periodo de cinco semanas.

## CONCLUSIÓN

La EM es una enfermedad difícil de estudiar, ya que sus remisiones espontáneas y sus recaídas hacen que sea muy impredecible. Por lo tanto, es difícil correlacionar cualquier tipo de intervención con cambios en la condición de un paciente. Para ser estadísticamente significativos, ensayos prospectivos tendrían que incluir a cientos de sujetos.

Sin embargo, algunos resultados se han demostrado de forma consistente en los pacientes con esclerosis múltiple. Los productos de degradación de estrés oxidativo están presentes en gran número, y el nivel de formación de radicales libres corresponde con la intensidad del ataque de EM. Por otra parte, la actividad de glutatión se deteriora claramente en esta enfermedad.

Además, los distintos tejidos sufren menos daño de los radicales libres cuando se utilizan antioxidantes y terapia de glutatión. Aunque no es una cura, muchos autores han sugerido que la reducción del daño oxidativo podría ayudar a los pacientes con EM, y sugieren, en particular, el papel útil de los niveles elevados de GSH.

## REFERENCIAS

- CALABRESE V, RAFFAELE R, COSENTINO E, RIZZA V. *Changes in cerebrospinal fluid levels of malondialdehyde and GSH reductase activity in multiple sclerosis.* International Journal of Clinical Pharmacology Research 14(4):119-123, 1994
- CLAUSEN J, JENSEN GE, NIELSEN SA. *Selenium in chronic neurologic diseases. Multiple sclerosis and Batten's disease.* Biological Trace Element Research 15:179-203, 1988
- GUY J, ELLIS EA, HOPE GM, RAO NA. *Antioxidant enzymes reduce loss of blood-brain barrier integrity in experimental optic neuritis.* Archives of Ophthalmology 107(9): 1359-63 1989
- JENNER P. *Oxidative damage in neurodegenerative disease.* Lancet 344:796-798, 1994
- JENSEN GE, CLAUSEN J. *Glutathione peroxidase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in multiple sclerosis.*
- KARG E, KLIVENYI P, NEMETH I, ET AL. *Nonenzymatic antioxidants of blood in*

# I4 ENFERMEDADES PULMONARES

Uno de los síntomas más molestos que cualquier persona puede experimentar es la falta de aire: disnea. Los pacientes se describen a sí mismos como “no estar recibiendo suficiente aire.” Esto desencadena una serie de reacciones fisiológicas y conductuales que incluyen aumento del ritmo cardíaco, la presión arterial y las secreciones hormonales acompañados de una sensación de pánico general. La falta de aliento es un síntoma común de muchas enfermedades respiratorias.

Al igual que el intestino separa y absorbe los alimentos en el cuerpo, los pulmones son un paso para el intercambio entre el aire ya utilizado, y el aire fresco. Pero hay una diferencia crucial entre el alimento y el oxígeno: no podemos almacenar oxígeno. Tenemos que cumplir con una demanda segundo a segundo para el elemento que da vida, o morir en cuestión de minutos. El cuerpo responde inmediatamente a cualquier interferencia en este intercambio.

Más de 30 millones de estadounidenses padecen la enfermedad pulmonar crónica. Decenas de enfermedades pueden afectar el sistema respiratorio, y la medicina pulmonar (relacionada con el pulmón) es vasta y complicada. Se trata de problemas congénitos como la fibrosis quística; enfermedades adquiridas, como la bronquitis; y problemas auto-infligidos, como fumar. La importancia del GSH en el sistema respiratorio no puede ser exagerada. Aquí no podemos dirigirnos a todos los problemas respiratorios conocidos, pero vamos a hablar de las siguientes:

|  |                      |
|--|----------------------|
| Asma   | Fibrosis quística    |
| Bronquitis aguda y crónica                               | Fibrosis pulmonar    |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)           | Cáncer               |
| Enfisema   | Neumonía             |
| El síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) | Exposiciones tóxicas |
|  | Abuso del tabaco     |

*TABLA 21 – Enfermedades comunes y no tan comunes analizadas en este capítulo*

- multiple sclerosis. *J. Neurol.* 246:533-539, 1999
- KNIGHT JA. *Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders.* *Annals of Clinical Laboratory Science* 27(1):11-25, 1997
- KORPELA H, KINNUNEN E, JUNTUNEN J, KUMULAINEN J, KOSKENVUO M. *Serum selenium concentration, GSH peroxidase activity and lipid peroxides in a co-twin control study on multiple sclerosis.* *Journal of the Neurological Sciences* 91(1-2):79-84, 1989
- LANGEMANN H, KABIERSCHE A, NEWCOMBE J. *Measurement of low-molecular-weight antioxidants, uric acid, tyrosine and tryptophan in plaques and white matter from patients with multiple sclerosis.* *European Neurology* 32(5):248-252, 1992
- LE VINE SM. *The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of multiple sclerosis.* *Medical Hypothesis* 39(3):271-274, 1992
- MAI J, SORENSON PS, HANSEN JC. *High dose antioxidant supplementation to MS patients. Effects on GSH peroxidase, clinical safety and absorption of selenium.* *Biological Trace Element Research* 24(2):109-117, 1990
- MAZZELLA GL, SINFORIANI E, SAVOLDI F, ALLEGRINI M, LANZOLA E, SCELSI R. *Blood cells GSH peroxidase activity and selenium in multiple sclerosis.* *European Neurology* 22(6):442-446, 1983
- POLIDORO G, DI ILIO C, ARDUINI A, LA ROVERE G, FEDERICI G. *Superoxide dismutase, reduced GSH and TBA-reactive products in erythrocytes of patients with multiple sclerosis.* *International Journal of Biochemistry* 16(5):505-509, 1984
- RONQUIST G, FRITZ G. *Adenylate kinase activity and GSH concentration of cerebrospinal fluid in different neurological disorders.* *European Neurology* 18(2):106-110, 1979
- SHUKLA VK, JENSEN GE, CLAUSEN J. *Erythrocyte GSH peroxidase deficiency in multiple sclerosis.* *Acta Neurology Scandinavia* 56(6):542-550, 1977
- SIMONIAN NA, COYLE JT. *Oxidative stress in neurodegenerative diseases.* *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 36:83-106, 1996
- SINGH I, PAHAN K, KHAN M, SINGH AK. *Cytokine-mediated induction of ceramide production is redox-sensitive. Implications to proinflammatory cytokine-mediated apoptosis in demyelinating diseases.* *J. Biol. Chem.* 273:20354-20362, 1998
- SZEINBERG A, GOLAN R, BEN EZZER J, SAROVA-PINHAS I, SADEH M, BRAHAM J. *Decreased erythrocyte GSH peroxidase activity in multiple sclerosis.* *Acta Neurology Scandinavia* 60(5):265-271, 1979
- TOSHNIWAL PK, ZARLING EJ. *Evidence for increased lipid peroxidation in multiple sclerosis.* *Neurochemistry Research* 17(2):205-207, 1992

## LOS ANTIOXIDANTES Y LOS PULMONES

Como se verá en las páginas siguientes, la inflamación del pulmón es común a la mayoría de las enfermedades pulmonares, sea el trastorno grave – como la exposición a tóxicos – o crónico – como la fibrosis quística. Todos los procesos de infección en el asma, bronquitis o neumonía conducen a la inflamación, y muchos medicamentos tradicionales intentan reducir esta inflamación. La respuesta inflamatoria del cuerpo mismo genera radicales libres, y los antioxidantes se utilizan cada vez más para complementar los tratamientos convencionales. Los investigadores P.E. Morris y G.R. Bernard hicieron notar este tratamiento complementario en un artículo llamado acertadamente *La importancia del glutatión en enfermedades pulmonares y las implicaciones para la terapia*, en el que revisaron el gran peso de evidencia que apoya este tipo de investigación.

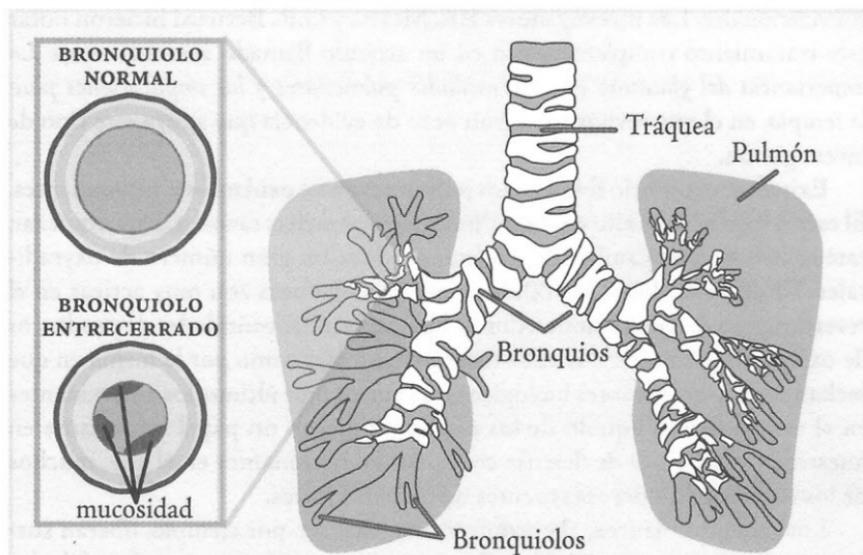
Existe un equilibrio frágil en los pulmones entre oxidantes y antioxidantes. El estrés oxidativo es alto en los pulmones, por muchas razones. Para empezar, este centro de intercambio de oxígeno produce un gran número de oxyradicales. En segundo lugar, las células blancas sanguíneas son muy activas en el revestimiento de los pulmones, donde liberan grandes cantidades de productos de oxidación, tanto por sus altas tasas metabólicas como por la forma en que luchan contra los invasores biológicos y químicos. Por último, los antioxidantes en el revestimiento líquido de los pulmones juegan un papel importante en nuestra primera línea de defensa contra los contaminantes en el aire, muchos de los cuales son poderosas fuentes de radicales libres.

Los glóbulos blancos, al encontrar una bacteria, por ejemplo, liberan sustancias cáusticas como peróxidos. Ésta es una guerra bioquímica, y los glóbulos blancos y los tejidos que les rodean usan el GSH para defenderse. Cuando los niveles de oxidantes crecen demasiado altas, o los niveles de GSH demasiado bajos, el resultado es inevitablemente daño tisular. Recuerda que el GSH es el más fundamental de todos los antioxidantes de origen natural (ver el Capítulo 1) y que efectivamente apoya a los antioxidantes exógenos tales como las vitaminas C y E. A diferencia del glutatión, los antioxidantes exógenos se derivan del entorno exterior y no son nativos al cuerpo, aunque en conjunto absorben los radicales libres.

En general, la mayoría de los tejidos y órganos deberán fabricar su propio glutatión a partir de precursores dietéticos o medicamentos tomados. Sin embargo, el revestimiento del árbol respiratorio – que usualmente requiere de altos niveles de GSH – puede absorber GSH directamente. Para aprovechar esta capacidad inusual, un aerosol tópico de GSH se ha desarrollado y utilizado con éxito para tratar un número de enfermedades, entre ellas el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), fibrosis pulmonar, y la infección por VIH. Además, la forma tópica de NAC (Mucomist) – un potente precursor de GSH – ha sido utilizado como un tratamiento para la fibrosis quística.

Precursores de GSH orales e intravenosos están recibiendo mucha atención

por parte de los investigadores, y muchos documentos se han publicado sobre el tema. Neumólogos (médicos de pulmón) están prestando más y más atención al contenido de GSH en los pulmones y están aprendiendo mucho sobre futuras aplicaciones. O. Ortolani y su equipo en Italia empezaron a suministrar el GSH por vía intravenosa a cuarenta pacientes con dificultades respiratorias en cuidados intensivos; a continuación, compararon su respuesta con la de un número igual de pacientes no tratados, y encontraron reducciones significativas en los niveles del estrés oxidativo.



*FIGURA 19 – El asma causa los bronquiolos a ser estrechos, y restringe el paso de aire a los pulmones*

Un experimento en medicina preventiva fue realizado por S. De Flora y su equipo de investigación en el Instituto de Higiene y Medicina Preventiva, Universidad de Génova. Los pacientes recibieron un curso de tabletas NAC por vía oral, o un placebo, durante los meses de la temporada de influenza. Aunque el número de personas infectadas por el virus se mantuvo sin cambios, los sujetos que recibieron la NAC padecieron significativamente menos síntomas, y los que experimentaron fueron menos virulentos.

## ASMA

El asma bronquial causa la constricción de los bronquiolos (vías respiratorias). La Figura 19 muestra la tráquea y los pulmones, y las secciones transversales de los conductos aéreos (bronquiolos) normales y entrecerrados. El asma es siempre desagradable, y a veces puede ser fatal. La intensidad de los ataques de asma varía, pero todos se caracterizan por una sensación de opresión en el pecho, falta de aliento, cansancio, tos y sibilancias. Aunque el asma es reversible e intermitente, tiende a repetirse, y en general se considera una condición

crónica. Es una de las causas más comunes de ausentismo e ingreso hospitalario en los niños en edad escolar, entre los cuales es más frecuente. En la actualidad afecta a unos 15 millones de estadounidenses y va en aumento.

El asma es variable en frecuencia y gravedad, y puede ser desencadenada por una muy amplia variedad de estímulos, incluso los alérgenos (cosas que provocan una respuesta alérgica). Éstos incluyen el polvo, el polen, la caspa (partículas minúsculas de la piel animal, pieles y plumas), ciertos alimentos y medicamentos, infecciones virales, estrés emocional, ansiedad, y el ejercicio común. Los músculos dentro de las paredes de los bronquiolos se flexionan y entran en espasmo, las paredes se espesan, los conductos de aire se obstruyen por la mucosidad, y el aire queda atrapado en las vías respiratorias más profundas (los alvéolos). El sonido de las sibilancias es causado por el aire que pasa con dificultad a través de estos pasajes estrechos. En su forma más grave, la respiración se vuelve imposible y el paciente se asfixia.

Los asmáticos deben hacer un esfuerzo para identificar y evitar los factores desencadenantes que causan sus ataques, ya sean alérgicos, infecciosos, tóxicos o emocionales. También pueden tomar medicamentos preventivos: antihistamínicos y cromoglicato de sodio, que minimizan los efectos de la respuesta alérgica. Una vez que un ataque esté en marcha, otros medicamentos son necesarios para volver a abrir (dilatarse) las paredes de los bronquiolos. Éstos se llaman broncodilatadores y son comúnmente utilizados en inhaladores tales como salbutamol o albuterol. Los esteroides inhalados o ingeridos también están disponibles. Minimizan la hinchazón y la inflamación de las paredes bronquiales. En cualquier caso, una vez que haya comenzado un ataque, el tratamiento debe ser inmediato y agresivo. Entre más tiempo que dure un ataque, más el avance de los síntomas y el tiempo que tardan en invertirse. No hay tiempo que perder.

Se ha pensado desde hace mucho tiempo que los niveles bajos de glutatión y los niveles de glutatión peroxidasa juegan un papel en el inicio y la progresión del asma. Numerosos estudios en los asmáticos han identificado estas anomalías en su GSH de la sangre roja, de los glóbulos blancos sanguíneos, del suero, de las plaquetas, y del fluido pulmonar. Existe una correspondencia directa entre los niveles de glutatión bajo y la gravedad del ataque de asma.

Los factores dietéticos, ambientales y genéticos que disminuyen la potencia de los sistemas antioxidantes en los pulmones aumentan el riesgo de asma. Esta relación entre los niveles de antioxidantes y el asma se nota en situaciones de elevada actividad de los radicales libres. Ejemplos de ello son la intoxicación por plomo (saturnismo), las reservas de hierro excesivas y la deficiencia de G6PD, así como los bajos niveles de vitamina C, vitamina E y selenio (un componente de la glutatión peroxidasa).

El neumólogo Dr. Carol Trenga recientemente presentó a la Asociación Americana del Pulmón un cóctel antioxidante que ayudó a los asmáticos especialmente sensibles a los contaminantes atmosféricos. Los médicos europeos han utilizado precursores de GSH durante mucho tiempo en el tratamiento del

asma, sobre todo como mucolíticos (diluyentes de flema) para descomponer las secreciones espesas. En un estudio doble ciego, broncodilatadores inhalados se probaron con y sin la NAC. El grupo NAC (de GSH elevado) experimentó una mayor mejoría de la función pulmonar que el grupo de control

### Estudio de caso

*Jean-Pierre, un analista financiero, había sufrido de alergias y asma durante toda su vida. Los veranos eran especialmente malos, y frecuentemente tenía que dejar su Montreal natal durante semanas en agosto para escapar de la temporada de alergia en que florecía la hierba ambrosía (Ambrosia artemisiifolia). A principios de verano, su médico le hizo comenzar con un programa de NAC (N acetilcisteína), L cisteína, selenio, ácido alfa lipoico, multivitaminas y ortiga (Urtica dioici). En esa temporada, reportó haber tenido que usar su inhalador de Ventolin (salbutamol, un broncodilatador para el asma) sólo dos o tres veces a la semana, en lugar de dos o tres veces al día, y su uso de antihistamínicos fue mínimo. Incluso se atrevió a ir a acampar con su novia.*

## BRONQUITIS, ENFISEMA Y EPOC

La bronquitis es una inflamación u obstrucción de los bronquios, las vías respiratorias más grandes que finalmente se ramifican hasta convertirse en los bronquiolos (el sitio del asma). Se asemeja al asma en algunos aspectos, siendo los síntomas comunes la falta de aliento, flema que produce tos, malestar en el pecho, y sibilancias ocasionales. La bronquitis tiene dos formas distintas: aguda o crónica. Se diferencian en aspectos importantes.

La bronquitis aguda casi siempre es causada por una infección, ya sea viral o bacteriana. Tos, dolores en el pecho, fiebre y escalofríos son quejas comunes. En el individuo sano, usualmente es una enfermedad de corta duración que desaparece una vez que la infección se supera. Si la infección es bacteriana o por micoplasma, pueden ser necesarios los antibióticos. Ocasionalmente, una inflamación permanece, dando lugar a una tos posinflamatoria que puede persistir durante semanas. Los esteroides inhalados se prescriben a menudo para esta condición.

Al igual que el enfisema (que se describe más adelante), la bronquitis crónica es una enfermedad persistente que a menudo requiere atención médica. A pesar de que puede exacerbarse por las enfermedades infecciosas, la bronquitis crónica se provoca generalmente por la exposición prolongada a irritantes pulmonares: toxinas, alérgenos, o episodios repetidos de bronquitis aguda. La causa más común de la bronquitis crónica es el humo del cigarrillo.

Los pulmones expuestos al humo de tabaco están sujetos a varios procesos patológicos. Uno de los más críticos es la disfunción o pérdida de los cilios de las vías aéreas. Los cilios son estructuras microscópicas similares a pelos, que atrapan y quitan el polvo, la mucosidad y otras basuritas. Una sola calada de un cigarrillo puede paralizar estos pelos, aumentando las posibilidades de sufrir una lesión

pulmonar e infección posterior.

A medida que avanza la bronquitis crónica, la capacidad del pulmón para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono disminuye. En un intento de compensar la pérdida de la función pulmonar, hay un aumento en la demanda de energía; los músculos del pecho trabajan más duro, y el corazón bombea más rápido. Esto a su vez puede conducir a enfermedades secundarias tales como la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, y el enfisema.

El enfisema avanza lentamente con el tiempo, y usualmente es el resultado de una enfermedad pulmonar previa. La tos crónica y la dificultad para respirar son síntomas típicos. Aunque en ocasiones se puede causar por factores hereditarios, exposición ambiental, asma crónica o bronquitis crónica, el enfisema casi siempre resulta de años de fumar en exceso. Es la causa más común de muerte por enfermedad respiratoria en América del Norte.

El enfisema comparte muchos síntomas con la bronquitis crónica. De hecho, las dos enfermedades por lo general se traslapan en cierto grado. A menudo se clasifican juntos bajo el título EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Sin embargo, difieren anatómicamente. El enfisema produce daño irreversible a los alvéolos, estructuras en forma de diminutos sacos donde se produce el intercambio real de oxígeno y dióxido de carbono. Los alvéolos se cuentan por millones, como burbujitas en un baño de espuma. El enfisema las hace explotar una por una. A continuación, se fusionan, aumentando en tamaño y disminuyendo en cantidad.

Como resultado, el área total de su superficie se reduce, restringiendo la cantidad de aire que puede ser intercambiado por cada respiración.

Es muy conocido que la mayoría de las enfermedades del pulmón se caracterizan por una débil actividad antioxidante, y por deteriorados sistemas enzimáticos relacionados con el glutatión. Aprovechando esta información, un grupo de investigadores franceses realizaron pruebas para averiguar si el monitoreo del GSH podría predecir la predisposición a enfermedades pulmonares. A los sujetos se les hicieron pruebas para detectar la ausencia de un gen (GSTM1) responsable de una enzima específica de GSH. Alrededor del 47% de la población francesa carece de este gen. Los investigadores encontraron que los fumadores con bronquitis crónica moderada carecían de este gen en un 66% de las ocasiones, y que los fumadores con bronquitis crónica grave eran deficientes en un 71% de los casos. Llegaron a la conclusión de que los factores de la disminución de la función de GSH – en este caso un factor hereditario – ponen a las personas en mayor riesgo de problemas respiratorios.

Otros estudios determinaron que los pacientes con EPOC son muy sensibles a los bajos niveles de GSH después del ejercicio, aunque ese fuera leve; lo que demuestra el precario equilibrio de glutatión en estos pacientes y la gran importancia de mantener reservas adecuadas de GSH.

N.C. Hansen y su equipo de la Universidad de Odense, Dinamarca, realizaron un estudio doble ciego sobre el bienestar general de los pacientes con bronquitis crónica leve. Se les daba la NAC oral durante los meses de invierno,

mientras un grupo similar recibía un placebo. De los dos grupos, el grupo que recibía el GSH hizo mucho mejor que el otro en un GHQ (cuestionario de salud general). Varios otros equipos de investigación han estudiado el uso de NAC oral como una medida preventiva. Aunque no redujo significativamente el número de ataques de bronquitis crónica, su gravedad – calculada por los síntomas y los días de baja laboral – se redujo en gran medida.

En un amplio estudio abierto, de más de dos mil pacientes, K.P. Volkl y B. Schneider de la Escuela de Medicina de Hanover, Alemania, mostraron que el uso de la NAC producía mejorías patentes en los síntomas y en la función pulmonar. El estudio de cuatro semanas de duración incluyó a pacientes con bronquitis aguda y crónica, asma bronquial, y enfisema. Todos los grupos presentaron una mejoría similar en su enfermedad.

## EL TABAQUISMO Y EL GSH

Ya no queda ninguna duda de que el tabaquismo es un factor de riesgo importante para bronquitis crónica, enfisema, EPOC, cáncer y enfermedades cardiovasculares. Una de las maneras en que el humo del cigarrillo daña el cuerpo es por el profundo aumento del estrés oxidativo en los pulmones.

Una sola bocanada del humo de un cigarrillo contiene miles de millones de radicales libres, y literalmente, puede “quemar” los antioxidantes. Pero esto no es lo peor. Una fuente aún mayor del estrés oxidativo resulta de la inflamación de los pulmones provocada por el tabaquismo. El daño total oxidativo causado por el humo corresponde directamente con el grado de lesión pulmonar, insuficiencia respiratoria, morbilidad y mortalidad encontradas en los pacientes individuales.

Los farmacólogos están investigando el uso del GSH inhalado para prevenir la aparición o progresión de enfisema en los fumadores. Como precursor del GSH, la NAC está recibiendo la misma atención. Los estudios doble ciego en los fumadores que utilizan la NAC demuestran la mayor capacidad de sus pulmones para eliminar las secreciones espesas en las vías respiratorias.

R.B. Balansky, en el Instituto de Higiene y Medicina Preventiva en Italia, exponía ratas a altos niveles de humo de cigarrillo. Esto condujo a la disminución de peso corporal, intensos daños patológicos de las vías aéreas terminales, inflamación de los revestimientos bronquiales y bronquiolos, daño alveolar, enfisema, anomalías de las células blancas sanguíneas, y lesiones precancerosas. Las ratas que recibieron la NAC diariamente al mismo tiempo sufrieron significativamente menos daño, lo que demuestra la función protectora del GSH contra el daño pulmonar y la aparición de cáncer.

Los fumadores también son más propensos al desarrollo de la bronquitis infecciosa y la neumonía. La bronquitis crónica en los fumadores produce una mayor colonización bacteriana. El tratamiento con NAC ha reducido tanto la frecuencia de episodios infecciosos como la virulencia de las bacterias.

## EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO (SDRA)

El SDRA es la insuficiencia respiratoria aguda y potencialmente mortal que le sigue a la lesión pulmonar. Esto lleva a una profunda disnea (falta de aliento), edema pulmonar (acumulación de líquido en los pulmones) y la hipoxemia (falta de oxígeno). Esta emergencia médica demasiado común se produce por un número de diferentes procesos agudos que directa o indirectamente dañan el pulmón. Estos incluyen neumonías bacterianas o virales, inhalación de los contenidos estomacales u otras toxinas, traumatismo directo en el pecho, sepsis (infección abrumadora y generalizada), profundo choque circulatorio, ahogamiento y muchas otras condiciones médicas. Aún con la terapia adecuada la tasa de supervivencia es de sólo 50%. Las complicaciones a largo plazo concluyen con el desarrollo de la fibrosis pulmonar.

El SDRA es un proceso inflamatorio muy complicado, del cual el edema es sólo una faceta. En el pasado, los médicos trataban este trastorno agresivamente con corticosteroides, debido a sus conocidas propiedades antiinflamatorias. Por desgracia, los ensayos aleatorios han demostrado que los esteroides son relativamente ineficaces contra esta enfermedad. Una búsqueda de algunos tratamientos útiles está en marcha.

Por varias razones, los pacientes con SDRA experimentan altos niveles de estrés oxidativo y la subsiguiente disminución de antioxidantes y glutatión. Una causa puede ser la liberación por endotoxinas, de radicales libres en el sitio de la lesión. Las endotoxinas se producen por ciertas bacterias, aunque sólo se liberan cuando las bacterias mueren. Sin embargo, es probable que la mayor parte de este estrés oxidativo provenga de la inflamación. Algunos glóbulos blancos (neutrófilos) son muy activos en los sitios de la inflamación, produciendo cantidades muy grandes de especies reactivas del oxígeno, tales como los radicales libres de oxígeno, el peróxido de hidrógeno, el oxígeno "caliente," y otros.

Reconociendo el grave desequilibrio oxidante/antioxidante y el agotamiento del GSH que viene con esta condición, muchos investigadores han puesto la NAC en el centro de la atención. G.R. Bernard y su equipo de la Universidad de Vanderbilt pusieron a prueba la utilidad de NAC intravenosa para los pulmones. Tanto en el laboratorio como en los ensayos clínicos, encontraron aumento de la entrega de oxígeno, mejoramiento de la distensibilidad (elasticidad) pulmonar, y una mejoría en la condición de los pacientes con edema pulmonar. Los ensayos con otro precursor de GSH – OTZ (procisteína) – dieron resultados similares y redujo la duración de la lesión pulmonar.

En un estudio más grande, doble ciego, el grupo de P.M. Suter en la Universidad de Ginebra utilizó NAC intravenosa en pacientes de cuidados intensivos. En comparación con un grupo control, los pacientes quienes recibieron la NAC mostraron una mejoría significativa en la oxigenación, y necesitaron pasar menos tiempo en ventiladores mecánicos (equipo de soporte vital).

## LA FIBROSIS PULMONAR

La fibrosis pulmonar se llama 'alveolitis fibrosante' o 'fibrosis intersticial,' entre otras cosas. Es una condición no específica en que los pulmones responden al daño a través de la producción de tejido cicatrizal (fibrosis). Esto conduce a la rigidez de los pulmones y las dificultades para eliminar las secreciones. También interfiere con el intercambio gaseoso. Sus causas incluyen numerosas infecciones bacterianas, virales o fúngicas y toxinas inhaladas; polvos (orgánicos e inorgánicos), y productos químicos. De vez en cuando el contenido del estómago puede ser inhalado en detrimento de los pulmones. Con menos frecuencia otras enfermedades están involucradas, tales como ciertos trastornos autoinmunes (confundida respuesta inmune a los procesos sanos), sarcoidosis (un trastorno multisistémico inflamatorio), o enfermedades colágeno vasculares (artritis reumatoide, lupus, poliarteritis nodosa, esclerodermia y dermatomiosis). Con frecuencia, esta enfermedad es un resultado no deseado de la terapia de radiación o quimioterapia. Los tratamientos estándar tienen un éxito limitado.

El estrés oxidativo juega un papel importante en las causas y condiciones de muchos tipos de fibrosis pulmonar. J. Behr y su grupo de neumólogos de la Universidad de Múnich estudiaron este fenómeno, tanto en cultivos de laboratorio como en pacientes con fibrosis pulmonar. Porque la fibrosis pulmonar es un trastorno inflamatorio, el tratamiento incluye la terapia para suprimir la respuesta inflamatoria inmune. Con la ayuda de la NAC, las pruebas de función pulmonar de los pacientes mejoraron, y el número de productos de degradación oxidativa bajó. Mediante el uso de la NAC como aerosol, Z. Borok del Instituto Nacional de Salud (NIH) logró invertir el desequilibrio oxidante/antioxidante en pacientes con fibrosis pulmonar. Tanto la NAC como el GSH aerosol han tenido éxito en esta situación. Obviamente, la NAC oral y la presentación inhalada pueden exitosamente aumentar los niveles de GSH pulmonares.

En la fibrosis pulmonar, los fibroblastos – células en parte responsables del tejido de la cicatriz fibrosa – crecen excesivamente en número y en actividad. Los cultivos de tejidos de estas células revelaron que la presencia del GSH inducía una regulación descendiente en su crecimiento, lo que implica que el GSH puede retardar el progreso de la fibrosis pulmonar.

### *Estudio de caso*

*Con una formación en derecho de su Francia natal, Nona se involucró activamente con las empresas y actividades filantrópicas en Canadá. Madre de tres niños, a la edad de 41 años ella sufría de la enfermedad de Hodgkin, y requería quimioterapia y radioterapia. Aunque estos tratamientos la curaron de la enfermedad de Hodgkin, los tratamientos dejaron sus pulmones cicatrizados: condición de la fibrosis pulmonar. Tuvo que abandonar sus intereses mientras su respiración se deterioraba. Terminó por quedarse en casa, utilizando oxígeno domiciliario y muchos medicamentos. A pesar de todas las intervenciones, sus pruebas de función pulmonar (PF) continuaron*

*cayendo. Después de seis semanas de Immunocal, 20 gramos/día, ella volvió a su médico pulmonar, alegando que podía respirar de nuevo. Pensando que podría ser un efecto placebo, el médico repitió las pruebas de función pulmonar, las cuales mostraron un regreso a un 90% de los valores normales. Para eliminar otras posibilidades, el Immunocal fue retirado. Subsecuentemente volvió a deteriorarse. Tres semanas después de restablecer el Immunocal, sus PFT regresaron hasta el 95% de los valores normales. Se prometió a sí misma que nunca más volvería a dejar de usar el Immunocal.*

## LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística afecta a muchos sistemas de órganos, pero particularmente los pulmones. También se conoce como mucoviscidosis, ya que secreta una mucosidad pegajosa que no lubrica ni fluye libremente en la nariz, la garganta, las vías respiratorias ni en los intestinos. La fibrosis quística es una de las enfermedades hereditarias más comunes en América del Norte, y afecta a unas 30.000 personas. Los supervivientes viven hasta una edad de aproximadamente 28 años, dependiendo de la extensión de la afectación pulmonar.

La fibrosis quística es más frecuentemente clasificada como un trastorno de las glándulas exocrinas, y afecta principalmente el páncreas en la enfermedad fibroquística del páncreas; las glándulas sudoríparas; y la producción de mucosidad pulmonar en mucoviscidosis. El problema se deriva de un defecto hereditario en el gen responsable de la secreción de ciertos fluidos de estas glándulas.

La enfermedad a menudo aparece temprano en la vida. Los bebés con fibrosis quística tienen dificultades digestivas muy frecuentes, ya que el páncreas no puede proporcionar suficiente jugo digestivo. Esto conduce a la mala absorción (pobre capacidad de utilizar los nutrientes) y la desnutrición. Su piel pierde grandes cantidades de sal, y pueden sudar profusamente. Los pulmones secretan una mucosidad muy espesa (viscosa) que puede obstruir las vías respiratorias, causando tos, sibilancias e infecciones pulmonares recurrentes. El tratamiento integral e intensivo con los trabajadores de la salud especializados en enfermería, nutrición, terapia física y terapia respiratoria es esencial para este problema.

El Dr. Larry Lands, director de la clínica de fibrosis quística en la Universidad McGill en Montreal, acertadamente señala que la inflamación es fundamental para la fibrosis quística; que la inflamación siempre precede la infección pulmonar; y que la infección pulmonar sigue casi inevitablemente a la severa inflamación. La inflamación continua agota aún más a los antioxidantes y al GSH, en un círculo vicioso.

La disminución de GSH en la fibrosis quística es notable en el revestimiento fluido de los pulmones (fluido del revestimiento epitelial), y también en la sangre, las células rojas en el suero sanguíneo, y en otros lugares. Esto indica un agotamiento en todo el cuerpo como resultado del estrés oxidativo en curso.

Los pacientes con fibrosis quística tienen un mayor riesgo de agotamiento antioxidante debido a la participación del páncreas, que conduce a dificultades digestivas y la mala absorción de nutrientes esenciales. Muchos investigadores

están estudiando el uso de suplementos antioxidantes en esta enfermedad, inclusive el equipo de Lands, que investiga al Immunocal, el precursor de GSH a base de suero.

La NAC se ha utilizado desde hace mucho en forma de aerosol para descomponer la acumulación de secreción mucosa en pacientes con fibrosis quística. Se puede utilizar de la misma manera para el asma, la bronquitis, EPOC, enfisema, neumonía y otras situaciones en que las secreciones espesas impiden la función pulmonar.

### Estudio de caso

*Zach, un niño de ocho años de edad, y paciente con fibrosis quística, amaba el béisbol. Era más chaparrito que el resto de los niños, pero era la falta de aire y problemas respiratorios recurrentes, y no su altura, que le mantenía fuera del equipo. Cuidaba mucho de sus necesidades nutricionales, y era muy fiel al tomar sus vitaminas adicionales y sus suplementos de antioxidantes. Sus padres aprendieron cómo proporcionarle tratamientos caseros de aerosol vía máscara. Él ha estado utilizando Mucomyst (N acetilcisteína) tanto oral como nebulizado (por mascarilla). Aunque el entrenador emplea al niño principalmente para calentar el banquillo, Zach está de vuelta en el equipo.*

### CONCLUSIÓN

Una impresionante cantidad de investigación ha aclarado la importancia vital de los antioxidantes y el GSH en todas estas enfermedades pulmonares. A diferencia de la mayoría de los otros tejidos, los pulmones pueden utilizar el GSH tal cual – a través del contacto directo – en lugar de tener que absorber primero sus precursores, y a continuación, fabricarlo. Hay muchas maneras para elevar el GSH pulmonar, incluso las terapias orales, intravenosas e inhaladas. En los próximos años veremos un mayor uso de estos productos para elevar los niveles de glutatión en los pacientes con este tipo de enfermedades, ya sean agudas, crónicas o de cuidados críticos o intensivos.

### REFERENCIAS

- BALANSKY RM, DE FLORA S. Chemoprevention by *N*-acetylcysteine of urethane-induced clastogenicity and lung tumors in mice. *Int. J. Cancer* 77: 302-305, 1998
- BALANSKY RB, D'AGOSTININ F, ZANNACCHI P, DE FLORA S. Protection of *N*-acetylcysteine of the histopathological and cytogenetical damage produced by exposure of rats to cigarette smoke. *Cancer Lett.* 64: 123-131, 1992
- BARANOVA H, PERRIOT J, ALBUISSON E, ET AL. Peculiarities of the GSTM1 o/o genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. *Human Genetics* 99: 822-826, 1997
- BEHR J, DEGENKOLB B, MAIER K, ET AL. Increased oxidation of extracellular GSH by bronchoalveolar inflammatory cells in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur. Respir. J.* 8: 1286-1292, 1995
- BEHR J, MAIER K, DEGENKOLB B, ET AL. Antioxidative and clinical effects of high-dose *N*-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression.* *American J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 1897-1901, 1997

- BERNARD GR. Potential of *N*-acetylcysteine as treatment for the adult respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J. Suppl.* 11: 496S-498S, 1990
- BERNARD GR. *N*-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *American J. Med.* 91:(3c): 54S-59S, 1991
- BERNARD GR, WHEELER AP, ARONS MM, ET AL. A trial of antioxidants *N*-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 112: 164-172, 1997
- BIBI H, SCHLESINGER M, TABACHNIK E, ET AL. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in asthmatic children. *Ann. Allergy* 61: 339-340, 1988
- BOROK Z, BUHL R, GRIMES GJ, ET AL. Effect of glutathione aerosol on oxidant-antioxidant imbalance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 338: 215-216, 1991
- BRIGHAM KL. Oxidant stress and adult respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J. Suppl.* 11: 482S-484S, 1990
- BROWN RK, KELLY FJ. Evidence for increased oxidative damage in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Res.* 36: 487-493, 1994
- BUHL R, MEYER A, VOGELMEIER C. Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for antioxidant therapy. *Chest* 110 (6 Suppl): 267S-272S, 1996
- BUHL R, VOGELMEIER C. Therapy of lung diseases with anti-oxidants. *Pneumologie* 48: 50-56, 1994
- BUHL R, VOGELMEIER C, CRITINDEN, ET AL. Augmentation of glutathione in the fluid lining the epithelium of the lower respiratory tract by directly administering glutathione aerosol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 4063-4067, 1990
- BUNNEL E, PACTH ER. Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Rev. Respir. Dis.* 148: 1174-1178, 1993
- CANTIN A, CRYSTAL RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur. J. Dis. Suppl.* 139:7-17, 1985
- CANTIN A, HUBBARD RC, CRYSTAL RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Rev. Respir. Dis.* 139: 370-372, 1989
- CANTIN A, LARIVEE P, BEGIN RO. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation. *American J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 3: 79-85, 1990
- CATO A, GOLDSTEIN I, MILLMAN. A double-blind parallel study of acetylcysteine-isoproterenol and saline-isoproterenol in patients with chronic obstructive lung disease. *J. Int. Med. Res.* 5: 175-183, 1977
- CONAWAY CC, JIAO D, KELLOFF GJ, ET AL. Chemopreventive potential of fumaric acid, *N*-acetylcysteine, *N*-(4-hydroxyphenyl) retinamide and beta-carotene for tobacco-nitrosamine-induced lung tumors in A/J mice. *Cancer Lett.* 124: 85-93, 1998
- COTGREAVE IA, MOLDEUS P. Lung protection by thiol-containing antioxidants. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 23: 272-277, 1987
- D'AGOSTINI F, BAGNASCO M, GIUNCIUGLIO D, ET AL. Inhibition by oral *N*-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung metastasis in mice. *Int. J. Oncol.* 13: 217-224, 1998
- DAVREUX CJ, SORIC I, NATHENS AB, ET AL. *N*-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 8: 432-438, 1997
- DE FLORA S, GRASSI C, CARATI L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term *N*-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 19: 1535-1541, 1997
- DEMLING R, IKEGAMI K, LALONDE C. Increased lipid peroxidation and decreased antioxidant activity correspond with death after smoke exposure in the rat. *J. Burn Care Rehabil.* 16(2 Pt 1): 104-110, 1995
- DEMLING R, LALONDE C, PICARD L, BLANCHARD J. Changes in lung and systemic oxidant and antioxidant activity after smoke inhalation. *Shock* 1: 101-107, 1994
- EISERICH JP, VAN DER VLIET, ET AL. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *American J. Clin. Nutr.* 62(6 Suppl): 1490S-1500S, 1995
- GOLDSTEIN RH, FINE A. Potential therapeutic initiatives for fibrogenic lung diseases. *Chest* 108: 848-855, 1995

- GREENE LS. *Asthma and oxidant stress: nutritional, environmental and genetic risk factors*. J. American Coll. Nutr. 14: 317-324, 1995
- GRESSIER B, LEBEGUE S, GOSSET P, ET AL. *Protective role of glutathione on alpha 1 proteinase inhibitor inactivation by the myeloperoxidase system. Hypothetic study for the therapeutic strategy in the management of smoker's emphysema*. Fundam. Clin. Pharmacol. 8: 518-524, 1994
- HANSEN NC, SKRIVER A, BRORSEN-RIIS L, ET AL. *Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis*. Respir. Med. 88: 531-515, 1994
- HASSELMARK L, MALMGREN R, UNGE G, ZETTERSTROM O. *Lowered platelet glutathione peroxidase activity in patients with intrinsic asthma*. Allergy 45: 523-527, 1990
- HULL J, VERVAART P, GRIMWOOD K, PHELAN P. *Pulmonary oxidative stress response in young children with cystic fibrosis*. Thorax 52: 557-560, 1997
- HUNNINGHAKE GW, KALICA AR. *Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis*. American J. Respir. Crit. Care Med. 151(3 Pt 1): 915-918, 1995
- KEGAMI K, LALONDE C, YOUNG YK, ET AL. *Comparison of plasma reduced glutathione and oxidized glutathione with lung and liver tissue oxidant and antioxidant activity during acute inflammation*. Shock 11: 307-312, 1994
- KADRABOVA J, MAD'ARIC A, KOVACIKOVA Z, ET AL. *Selenium status is decreased in patients with intrinsic asthma*. Biol. Tr. Elem. Res. 52: 241-248, 1996
- KELLY FJ, COTGROVE M, MUDWAY IS. *Respiratory lining tract fluid antioxidants: the first line of defense against serious gaseous pollutants*. Cent. Eur. J. Public Health 4 Suppl: 11-14, 1996
- LANDS LC, GREY VL, GRENIER. *Total plasma antioxidant capacity in cystic fibrosis*. Pediatr. Pulmonol. 29: 81-87, 2000
- LAURENT T, MARKERT M, FEIHL F, ET AL. *Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine*. Chest 109: 163-166, 1996
- LOTHIAN B, GREY V, KIMOFF RJ, LANDS LC. *Treatment of obstructive airway disease with a cysteine donor protein supplement: A case report*. Chest: 117:914-916, 2000
- MACNEE W. *Chronic obstructive pulmonary disease from science to the clinic: the role of glutathione in oxidant-antioxidant balance*. Monaldi. Arch. Chest Dis. 52: 479-485, 1997
- MACNEE W, BRIDGEMAN MM, MARSDEN M, ET AL. *The effects of N-acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells*. American J. Med. 91(3C): 60S-66S, 1991
- MEYER A, BUHL R, KAMPF S, MAGNUSSEN H. *Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals*. American J. Respir. Crit. Care Med. 152: 1055-1060, 1995
- MEYER A, BUHL R, MAGNUSSEN H. *The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis*. Eur. Respir. J. 7: 431-436, 1994
- MISSO NL, POWERS KA, GILLON RL, ET AL. *Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients*. Clin. Exp. Allergy 26: 838-847, 1996
- MORRIS PE, BERNARD GR. *Significance of glutathione in lung disease and implications for therapy*. American J. Med. Sci. 307: 119-127, 1994
- NOVAK Z, NEMETH I, GYURKOVITS K, ET AL. *Examination of the role of oxygen free radicals in bronchial asthma in childhood*. Clin. Chim. Acta. 201: 247-251, 1991
- OLIVIERI D, MARISCO SA, DEL DONNO M. *Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics*. Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 139: 142-145, 1985
- ORTOLANI O, GRATINO F, LEONE D, ET AL. *Usefulness of the prevention of oxygen radical damage in the critical patient using the parental administration of reduced glutathione in high doses*. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 68: 239-244, 1992
- PACHT ER, TIMERMAN AP, LYKENS MG, MEROLA AJ. *Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome*. Chest 100: 1397-1403, 1991
- PARR GD, HUITSON A. *Oral Fabrol (oral*

- N*-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest* 81: 341-348, 1987
- PATTERSON CE, RHOADES RA. Protective role of sulfhydryl reagents in oxidant lung injury. *Exp. Lung Res.* 14 Suppl: 1005-1019, 1988
- PEARSON DJ, SUAREZ-MENDEZ VJ, DAY JP, MILLER PF. Selenium status in relation to reduced glutathione peroxidase activity in aspirin-sensitive asthma. *Clin Exp. Allergy* 21: 203-208, 1991
- PORTAL BC, RICHARD MJ, FAURE HS, ET AL. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *American J. Clin. Nutr.* 61: 843-847, 1995
- POWELL CV, NASH AA, POWERS HJ, PRIMHAK RA. Antioxidant status in asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 18: 34-38, 1994
- RAHMAN I, MACNEE W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 21: 6669-681, 1996
- RASMUSSEN JB, GLENNOW C. Reduction in days of illness after long-term treatment with *N*-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respiriol. J.* 4:351-355, 1988
- RIISE GC, LARSSON S, LARSSON P, ET AL. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for *N*-acetylcysteine therapy? *Eur. Respir. J.* 7: 94-101, 1994
- ROGERS DF, JEFFERY PK. Inhibition by oral *N*-acetylcysteine of cigarette smoke-induced "bronchitis" in the rat. *Exp. Lung Res.* 10: 267-283, 1986
- ROUM JH, BUHL R, McELVANEY, ET AL. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J. Appl. Physiol.* 75: 2419-2424, 1993
- SALA R, MORIGGI E, CORVASCE G, MORELLI D. Protection by *N*-acetylcysteine against pulmonary endothelial cell damage induced by oxidant injury. *Eur. Respir. J.* 6: 440-446, 1993
- SIMON LM, SUTTROP N. Lung cell oxidant injury: decrease in oxidant mediated cytotoxicity by *N*-acetylcysteine. *Eur. J. Dis. Suppl.* 139: 132-135, 1985
- SUTER PM, DOMENIGHETTI G, SCHALLER, ET AL. *N*-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 105: 190-194, 1994
- TANSWELL AK, FREEMAN BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horiz.* 3: 330-341, 1995
- TATTERSALL AB, BRIDGMAN KM, HUITSON A. Irish general practice study of acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis. *J. Int. Med. Res.* 12: 96-101, 1984
- TERAMOTO S, FUKUCHI Y, UEJIMA Y, ET AL. Superoxide anion formation and glutathione metabolism of blood in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem. Mol. Med.* 55: 66-70, 1995
- VAN ZANDWIJK N. *N*-acetylcysteine (NAC) and glutathione: antioxidant and chemopreventative properties, with special reference to lung cancer. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 22: 24-32, 1995
- VAN ZANDWIJK N. *N*-acetylcysteine for lung cancer protection. *Chest* 107: 1437-1441, 1995
- VINA J, SERVERA E, ASENSI M, ET AL. Exercise causes blood glutathione oxidation in chronic obstructive pulmonary disease: prevention by O<sub>2</sub> therapy. *J. Appl. Physiol.* 81: 2198-2202, 1996
- VOLKL KP, SCHNEIDER B. Therapy of respiratory tract diseases with *N*-acetylcysteine. An open therapeutic observation study of 2,512 patients. *Fortschr. Med.* 110: 346-350, 1992
- WAGNER PD, MATHIEU-COSTELLO O, BEBOUT BE, ET AL. Protection against pulmonary O<sub>2</sub> toxicity by *N*-acetylcysteine. *Eur. Respir. J.* 2: 116-126, 1989
- WHITE CW, REPINE JE. Pulmonary antioxidant defense mechanisms. *Exp. Lung Res.* 8: 81-96, 1985
- WINKLHOFFER-ROOB BM. Oxygen free radicals and antioxidants in cystic fibrosis: the concept of an oxidant-antioxidant imbalance. *Acta. Paediatr. Suppl.* 83: 49-57, 1994
- WITSCHI H, ESPIRITU I, YU M, WILLITS NH. The effects of phenethyl isothianate, *N*-acetylcysteine and green tea on tobacco smoke-induced lung tumors in strain A/J mice. *Carcinogenesis* 19: 1789-1794, 1998

# 15 ENFERMEDADES DIGESTIVAS

El tracto digestivo es una cadena de órganos conectados, que se extiende desde la boca hasta los intestinos. Con éste comemos, digerimos, y eliminamos los residuos. Los muchos trastornos digestivos son causados por factores como la genética, el estrés, toxinas, enfermedades infecciosas y sustancias farmacéuticas. Este capítulo analiza las últimas investigaciones sobre el glutatión en el tracto digestivo.

El GSH ayuda a proteger la boca y los órganos salivales de la enfermedad periodontal, la estomatitis y la gingivitis, y la inflamación del esófago. En el estómago, el GSH protege contra gastritis, úlcera péptica y cáncer; y en el hígado, la hepatitis y la falla de este órgano. El GSH también defiende al páncreas contra la inflamación; y el intestino grueso (colon) contra la colitis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y el cáncer.

| ÓRGANO                       | TRASTORNOS COMUNES  |
|------------------------------|---|
| Boca y los órganos salivales | enfermedad periodontal + estomatitis, gingivitis + parotiditis  |
| Esófago                      | esofagitis + cáncer + hernia hiatal   |
| Estómago                     | gastritis + úlcera péptica + cáncer   |
| Hígado                       | hepatitis + insuficiencia hepática  |
| Vesícula biliar              | cálculos biliares (colecistitis)  |
| Páncreas                     | pancreatitis + cáncer   |
| Intestino delgado            | gastroenteritis   |
| Intestino grueso (colon)     | colitis + enfermedad intestinal inflamatoria + colitis ulcerosa + Enfermedad de Crohn + cáncer, pólipos + síndromes de mala absorción |

TABLA 22 – El aparato digestivo: órganos y sus trastornos

## GASTRITIS

La gastritis es una inflamación del revestimiento del estómago (mucosa gástrica). La gastritis aguda produce una inflamación de corta duración con síntomas de dolor, ardor de estómago, náuseas ocasionales, vómitos, y pérdida de apetito. La gastritis crónica es más prolongada; tiene menos síntomas, pero progresa más rápidamente a enfermedades graves como la anemia, úlcera de estómago y cáncer de estómago. A medida que la población envejece, la gastritis llega a ser tan común que algunos científicos la consideran como una parte del proceso de envejecimiento.

Una de las muchas posibles causas de la gastritis es el estrés generalizado. Puede ser una reacción psicológica a la vida diaria, o puede ser inducida por un trauma físico: el resultado de una enfermedad grave, lesión en la cabeza o quemaduras. Una larga lista de toxinas también se han encontrado implicadas en esta enfermedad; los más comunes son el café, el alcohol, el tabaco, los alimentos demasiado condimentados y ciertas enfermedades infecciosas. Algunos fármacos comunes también pueden inducir gastritis, especialmente la aspirina, los corticosteroides y los medicamentos antiinflamatorios. La mezcla de estos medicamentos puede ser especialmente perjudicial. Consulta a tu médico antes de usarlos de forma combinada.

## ÚLCERAS ESTOMACALES

Las úlceras de estómago – también llamadas úlceras pépticas – son lugares donde el revestimiento del estómago ha sido erosionado, dejando una herida abierta. Esto puede variar en profundidad, y puede dar lugar a un agujero que perfora la pared del estómago completamente (úlceras perforadas). La mayoría de las úlceras se producen en el estómago o en el duodeno, y raras veces se encuentran en otros lugares a lo largo del tracto digestivo. Aproximadamente uno de cada diez norteamericanos sufrirá de una úlcera en algún momento de su vida, dando lugar a síntomas como los que se observan en la gastritis: dolor abdominal, acidez estomacal, e incluso melena (excremento negro o marrón causado por fugas de sangre oxidada en el aparato digestivo) y anemia (recuento bajo de hemoglobina o de glóbulos rojos) si la úlcera está sangrando.

Las úlceras se desarrollan cuando el revestimiento del estómago pierde su capacidad para protegerse de los ácidos producidos en los jugos digestivos. Anteriormente se creía que las úlceras se provocan por altos niveles de ácido, pero ahora se sabe que muchos de los pacientes con úlcera tienen niveles normales de ácido. Sabemos que, por diversas razones, el mecanismo de defensa del revestimiento en contra de estos ácidos es insuficiente, lo que le permite desarrollar úlceras.

|                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| Estrés y ansiedad  | Alcohol                    |
| Trauma, quemaduras | Vitamina C                 |
| Aspirina           | Alimentos extremas         |
| Antiinflamatorios  | Tabaco                     |
| Corticosteroides   | Tipo de sangre O           |
| Cafeína            | <i>Helicobacter pylori</i> |

TABLA 23 – Algunos factores de riesgo para el desarrollo de las úlceras

Varios factores contribuyen a la naturaleza protectora de este revestimiento. La producción de mucosidad, las barreras celulares bioquímicas, y el reemplazo adecuado de células de la mucosa dañadas, todos juegan un papel en el mantenimiento de un estómago sano. Hay factores inmunológicos que a penas se

entienden en la actualidad. Por ejemplo, parecen explicar por qué las personas de sangre tipo "A" son propensas a desarrollar cáncer de estómago, mientras que las personas con sangre tipo "O" son más propensas a tener las úlceras duodenales.

Muchos factores pueden afectar el revestimiento protector. El exceso de la secreción o la sobreproducción de los ácidos del estómago ya se mencionaron. Los mismos fármacos que causan la gastritis también pueden producir úlceras, ya sea mediante el aumento de la producción de ácido o mediante la modificación de los factores de protección. Estos medicamentos incluyen corticosteroides, aspirina, y docenas de antiinflamatorios conocidos por varios nombres de marca.

Al igual que con la gastritis, otros factores de riesgo incluyen el tabaquismo, el abuso de alcohol, la alta ingesta de cafeína, el consumo excesivo de alimentos ricos en grasas y el consumo de alimentos muy condimentados, como los chiles enteros. Incluso las altas dosis de vitamina C (ácido ascórbico) han sido implicadas con las úlceras. El estrés y la ansiedad tradicionalmente se han identificado como causas, pero ahora parecen menos importantes que se pensaba anteriormente.

La ciencia médica ha descubierto recientemente un agente infeccioso implicado en la formación de úlceras: la bacteria *Helicobacter pylori*, que se encuentra en el 70%-90% de los casos de úlcera. Un curso corto de antibióticos frecuentemente, pero no siempre, cura la infección. Una parte significativa de la población tiene *H. pylori* en el tracto digestivo, pero nunca desarrollan problemas. Al parecer, hay otros factores inmunológicos o fisiológicos que deben entrar en juego para que este organismo se convierta en patológico.

### Estudio de caso

*Kurt, un hombre de 53 años de edad, era vice-presidente de ventas de una gran planta de producción. Entre las semanas de setenta horas, las comidas de dos martinis, el café tomado muy tarde en la noche, un hábito del tabaquismo que le hacía fumar un paquete y medio de cigarrillos cada día, y la tensión de un trimestre de ventas pobres, Kurt desarrolló fuertes dolores estomacales. Tuvo suerte. La investigación médica determinó que sólo tenía una gastritis (inflamación del estómago), pero que si continuaba su estilo de vida actual, probablemente se desarrollaría una úlcera. No dispuesto a dejar de fumar o trabajar tanto, accedió a una reducción en el alcohol y café, y también a consultar con un nutricionista. Después de tres semanas de tomar la silimarina; la melatonina; la glutamina; la manzanilla; el selenio; las vitaminas múltiples, inclusive el complejo B, C y E, se sentía "infinitamente mejor," aunque las ventas todavía estaban bajas. Se ríe de esto ahora, y está pensando en dejar de fumar y comenzar el ejercicio regular. Ahora cree que si se siente mejor en su cuerpo, su rendimiento en el trabajo va a mejorar.*

## CÁNCER DE ESTÓMAGO

El cáncer de estómago – cáncer gástrico – con frecuencia comienza en el sitio de una úlcera estomacal. En general se cree que las úlceras no necesariamente causan cáncer de estómago, pero que a menudo este tipo de cáncer es precedido

por un tipo de úlcera particular. En los Estados Unidos, es la séptima causa más común de muerte por cáncer. Sin embargo, la incidencia de cáncer de estómago varía enormemente en todo el mundo; en Japón, Chile e Islandia, es una de las causas más comunes de la mortalidad. Los científicos han sugerido que esto puede ser debido a diferencias en la dieta o en el medio ambiente. La teoría se apoya en el hecho de que ciertos riesgos profesionales, como la exposición al polvo de carbón o a los metales pesados como el mercurio y el plomo aumentan las posibilidades de contraer esta enfermedad.

Otros factores de riesgo incluyen el consumo de ciertos tipos de alimentos y mohos preparados. Alimentos con moho pueden incluir un carcinógeno llamado aflatoxina. Este subproducto de hongos se puede encontrar creciendo en los frutos secos, las semillas, el maíz y otros alimentos secos.

La bacteria *H. pylori* también han sido implicada en el cáncer de estómago. La gastritis crónica (inflamación del estómago) y los pólipos (crecimiento anormal protuberante del tejido) también pueden convertirse en cancerosos. Estas condiciones, así como las úlceras del estómago, toxinas como el alcohol, el tabaco, las aflatoxinas; y los alimentos a la parilla (barbacoa), ahumados, encurtidos y muy salados pueden contribuir al desarrollo de cáncer.

## GSH Y EL ESTÓMAGO

La capacidad del glutatión para proteger el estómago está siendo ampliamente investigada. Su papel terapéutico es prometedor, y se ha demostrado su habilidad para proteger el estómago de varias diferentes maneras. Es un escudo importante contra el estrés oxidativo; desintoxica sustancias, y actúa como mediador en los mecanismos inmunes potencialmente perjudiciales o incluso carcinógenos, garantizando una respuesta inmune más efectiva.

| CONDICIONES MÉDICAS | TOXINAS         | ALIMENTOS                 |
|---------------------|-----------------|---------------------------|
| Úlcera de estómago  | Alcohol         | Asados al carbon/Barbacoa |
| Gastritis crónica   | Tabaco          | Ahumado                   |
| Pólipos estomacales | Aflatoxinas     | Encurtido/en escabeche    |
|                     | Metales pesados | Muy salado                |

Tabla 24 – Algunas de las causas posibles de cáncer de estómago

## LA GASTRITIS AGUDA

Se ha demostrado recientemente que cuando el revestimiento del estómago enfrenta un tóxico desafío, se elevan los niveles de GSH. Varios grupos de investigadores demostraron esto, usando del alcohol para provocar una respuesta antitóxica por el cuerpo. Los niveles bajos a moderados de alcohol dieron lugar a una elevación adaptiva en los niveles de GSH, pero altos niveles de alcohol abrumaron este sistema, causando daños posteriores. Una aplicación clínica más

directa de la función protectora del glutatión en el estómago se descubrió por G.A. Balint en Hungría. Su equipo estudió un problema demasiado común: los efectos gástricos secundarios de los antiinflamatorios como la indometacina y piroxicam (Indocid, Feldene, etc.). Los sujetos quienes recibieron pequeñas cantidades de glutatión o cisteína en el momento de la ingestión de los medicamentos tuvieron significativamente menos efectos secundarios. Éste es un gran ejemplo de una terapia natural y la medicina tradicional empleadas para complementarse entre sí.

El incremento del daño por radicales libres y el retroceso del GSH son bien conocidos en los pacientes que sufren de inflamación crónica de la mucosa del estómago (gastritis), y los que portan la bacteria *Helicobacter pylori*. Ambas condiciones pueden avanzar hasta producir la enfermedad ulcerosa, y probablemente aumentan el riesgo de cáncer de estómago.

La enfermedad ulcerosa también puede ser causada en parte por altos niveles de peroxidación lipídica y la interrupción de los mecanismos de defensa antioxidante en el revestimiento del estómago. Ciertamente, existe una estrecha relación entre las enzimas dependientes del GSH y el progreso de las úlceras gástricas. El glutatión y las enzimas relacionadas con éste se encuentran en concentraciones muy bajas dentro de la úlcera, pero a menudo se elevan otra vez cuando los tejidos ulcerados sanan. Cuando los animales de laboratorio recibieron fármacos para reducir sus niveles de GSH, el daño oxidativo a las paredes del estómago (mucosa gástrica) fue significativamente más alta.

Tradicionalmente, las úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori* se tratan con antibióticos (Amoxicilina, Biaxin, Flagyl, etc.) e inhibidores de la bomba de protones (Losec, Pantoloc, etc.). Este tratamiento es más eficaz cuando se utiliza juntamente con los antioxidantes. Un nuevo medicamento llamado Rebamipida, desarrollado en Japón, funciona en parte como un limpiador de radicales libres. También retarda el agotamiento de GSH. Los estudios que utilizan la Rebamipida junto con los fármacos convencionales muestran mejoras de curación.

Un grupo suizo de la Universidad de Zúrich recientemente estudió fumadores que sufren de úlceras. Los investigadores combinaron el tratamiento convencional con el potente precursor de GSH, la NAC (N acetilcisteína), con buenos resultados. Esto es comprensible, ya que los fumadores en general sufren de niveles mucho más altos de estrés oxidativo que los no fumadores, y obviamente se benefician más por los niveles altos de antioxidantes. El equipo de Davydenko en Ucrania cree que la terapia antioxidante debe continuar incluso después de que el tratamiento convencional se haya concluido.

Al observar las células de cáncer en el estómago, así como las células normales que las rodean, encontramos varias características recurrentes: las células están muy dañadas por el estrés oxidativo, sus defensas antioxidantes se ven disminuidas, y la 'planta de energía' de cada célula (las mitocondrias) se encuentra defectuosa, posiblemente debido a los radicales libres. En particular, se deterioran los sistemas enzimáticos relacionados con el GSH. No hay duda de

que los niveles bajos de glutatión van mano a mano con el aumento del riesgo de cáncer. Los siguientes resultados de investigación hablan por sí mismos.

T. Katoh en el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental, Carolina del Norte, mostró una relación particular entre los niveles de GSH y el desarrollo de cáncer gástrico. Por diversas razones, algunas personas tienen subtipos inactivos o ineficientes de enzimas GSH. Tienen un mayor riesgo de contraer tanto cáncer de estómago como cáncer de intestino.

Un grupo de Italia estudió los niveles de glutatión en pacientes con cáncer de estómago, y llegó a la conclusión inequívoca de que la "disminución de este tripéptido" era "dramática." Su trabajo sugiere que cualquier enfoque terapéutico debe incluir precursores de GSH como la cisteína.

Un equipo japonés llegó a conclusiones similares mientras investigaba las úlceras gástricas. Ellos encontraron que los niveles de GSH de la mucosa gástrica 'están estrechamente relacionados con la etiología y el curso de la úlcera gástrica.' Varios investigadores y teóricos han sugerido que la capacidad antioxidante de los tejidos cancerosos se ha deteriorado, y lo que es aún más significativo, que la totalidad del mecanismo defensivo antioxidante del organismo puede estar desmoronándose.

## PANCREATITIS

El páncreas es un órgano implicado en diversas funciones importantes; los dos más cruciales son: 1) fabricar enzimas digestivas que ayudan a preparar la comida para la absorción intestinal; y 2) producir hormonas tales como la insulina y el glucagón, que son críticos para el metabolismo de los azúcares e hidratos de carbono.

La pancreatitis es una inflamación del páncreas que lleva al dolor (a menudo grave), y anomalías digestivas y metabólicas. Tiene la capacidad de poner la vida en peligro, y si es crónica puede provocar otras enfermedades como la diabetes. La pancreatitis aguda es una aparición repentina de pancreatitis más comúnmente causada por la obstrucción del paso a los intestinos. Esto sucede generalmente cuando las piedras se alojan allí, o a veces en el sitio de un tumor. Los jugos pancreáticos contienen enzimas digestivas muy potentes, que en caso de bloqueo se pueden acumular y comenzar a digerir el propio páncreas.

Otras causas de la pancreatitis aguda incluyen ciertas infecciones virales y bacterianas; medicamentos específicos; altos niveles de grasa en la sangre, inclusive el colesterol o triglicéridos (hiperlipidemia); trauma abdominal; y la presión arterial excesivamente baja (hipotensión severa). La pancreatitis crónica se desarrolla durante meses o años, usualmente después de repetidos ataques de pancreatitis aguda. La causa más común de este tipo de pancreatitis es el alcoholismo. La pancreatitis crónica puede afectar las funciones normales, como la secreción de insulina, y puede llevar a la diabetes secundaria, entre otros problemas.

Muchos estudios sugieren que los oxirradicales y los radicales libres están implicados en el desarrollo de todos los tipos de pancreatitis. La importancia del glutatión en la defensa antioxidante del páncreas no puede ser exagerada.

J.M. Braganza y su equipo en el Hospital Real de Manchester, Reino Unido, han encontrado el agotamiento de GSH en todas las etapas tempranas de la pancreatitis aguda. Ellos suponen que los niveles bajos pueden predecir la vulnerabilidad de otros órganos hacia la pancreatitis. M.H. Schoenberg de la Universidad de Ulm en Alemania sugiere que la suplementación con GSH puede ser una manera de evitar las complicaciones extrapancreáticas.

Otros investigadores de la Clínica Real desarrollaron la 'hipótesis Manchester del estrés oxidante' para describir el desarrollo de pancreatitis. Se piensa que el estrés oxidante (causado principalmente por las toxinas) abre la puerta a la pancreatitis crónica debido a la disminución de los niveles de GSH que permite la ruptura final de las células. Este equipo desarrolló una combinación de antioxidantes: metionina, vitamina C y selenio; y los puso a pruebas mediante ensayos transversales, controlados por placebos, y retrospectivos.

El oxotiazolidina carboxilato (OTC) – un potente fármaco para mejorar el GSH – fue utilizado con éxito por R. Luthen, de la Universidad de Dusseldorf, Alemania, para disminuir la severidad de la pancreatitis. Él encontró una pérdida crítica del contenido de glutatión en la pancreatitis biliar (pancreatitis debido a la obstrucción por un cálculo biliar). Él y sus investigadores piensan que el agotamiento de glutatión tiene algo que ver con la activación temprana de las enzimas autodigestivas, porque la defensa contra el estrés oxidativo se ha debilitado. M.A. Walling dice que el agotamiento del GSH es la clave para la evolución de la pancreatitis crónica causada por toxinas externas.

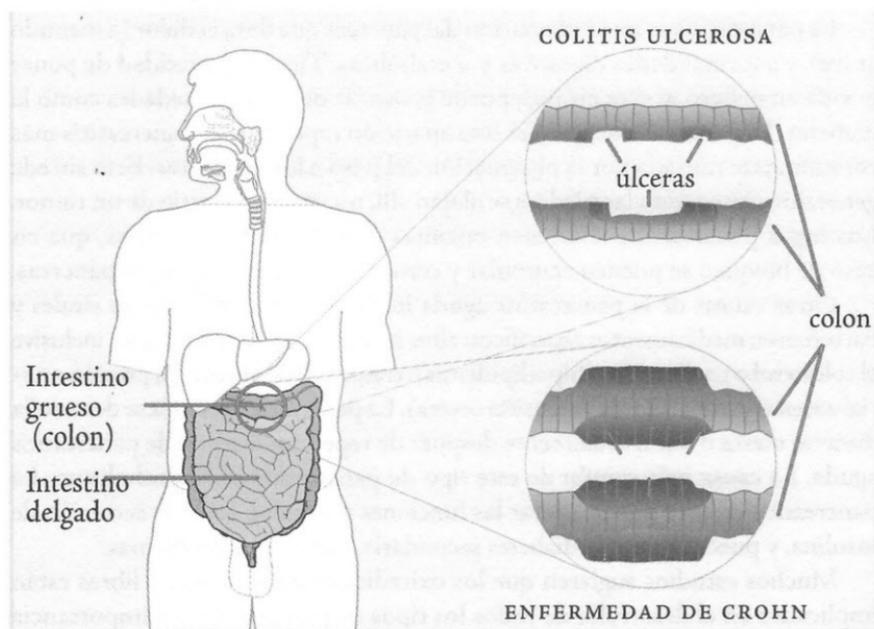


FIGURA 20 – Dos tipos de enfermedad inflamatoria del intestino

La causa más común de la pancreatitis crónica es la pancreatitis alcohólica. Las víctimas de esta enfermedad son particularmente deficientes en los niveles de las vitaminas E y A, el selenio, y el glutatión peroxidasa. Los investigadores han sugerido que estos pacientes tienen requerimientos diarios más altos para protegerse de este estrés oxidativo.

Otra variedad de esta enfermedad se conoce como pancreatitis hereditaria, una enfermedad heredada que se examinó en la Clínica Cleveland. Se encontró una correlación entre la enfermedad y la disminución de las defensas antioxidantes, especialmente el GSH, selenio y vitamina E. Las relaciones entre estos tres antioxidantes se describen en los capítulos 1 y 4. Los investigadores en Cleveland proponen la terapia de suplementación con productos naturales para disminuir la frecuencia de los ataques.

La principal complicación que conduce a la muerte por pancreatitis es fallo múltiple de órganos. Esto se debe en parte a la destrucción de la integridad de las membranas celulares, lo que da lugar a fugas tanto dentro como fuera de estas células. X.D. Wang y su equipo de la Universidad de Lund en Suecia, utilizaron con éxito la N acetilcisteína, un fármaco potente que eleva el GSH, para evitar daños en la mayoría de los tejidos. I. Gukovski en la Universidad de California, también encontró una mejoría significativa en pacientes con pancreatitis aguda utilizando NAC.

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

La enfermedad inflamatoria intestinal se produce en varias formas, inclusive la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, ambas descritas aquí.

### COLITIS ULCEROSA

La colitis es un término general para la inflamación del intestino. La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino grueso (colon) que ocasiona úlceras en las membranas mucosas que lo revisten; y causa dolor, diarrea con sangre, gases, distensión abdominal y muchos otros síntomas. Fiebre, pérdida de peso, dolores en las articulaciones, e incluso síntomas visuales pueden acompañar a los problemas digestivos.

La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad temprano en la vida, por lo general entre los 15 y 30 años. Esta enfermedad varía en intensidad, desde un solo ataque a un breve curso progresivo, complicado por una severa pérdida de sangre (hemorragia), perforación en el intestino o la propagación de la infección en el torrente sanguíneo (sepsis). Pacientes con colitis ulcerosa tienen un mayor riesgo posterior al cáncer de colon. Sin embargo, la colitis ulcerosa es raramente fatal y la mayoría de los afectados llevan una vida bastante normal.

La causa de esta enfermedad todavía no está clara, pero tiene una leve tendencia para darse en familias. Se han propuesto varias causas posibles, que incluyen agentes infecciosos, anomalías inmunológicas, factores dietéticos, toxinas, alergias y estrés. Sin embargo, estas hipótesis no han sido comprobadas.

Los intestinos grueso y delgado se encuentran en la parte baja del abdo-

men como una manguera contra incendios, plegada sin rigidez, que lleva un camino largo y serpenteante desde el estómago hasta el ano. La colitis ulcerosa se caracteriza por la formación de úlceras que carcomen la pared intestinal. La enfermedad de Crohn es una inflamación que lleva a inflamación y dolor en la pared intestinal. La Figura 20 muestra la ubicación de estas enfermedades y las distintas formas en que afectan los intestinos.

### Estudio de caso

*Debbie, quien tenía 28 años, era una terapeuta masajista; padecía colitis ulcerosa, pero había logrado hasta ahora evitar cualquier tipo de cirugía. Ella mantenía una dieta equilibrada, continuaba usando los medicamentos que su médico le había prescrito, y evitaba alimentos que le caían mal. Sin embargo, los últimos años habían estado plagados de repetidos ataques de calambres, diarrea, y heces sanguinolentas de vez en cuando. Al fin, no podía pasar un día de trabajo sin numerosas visitas al baño. Un consultor dietético añadió a su dieta una mezcla de altas dosis de antioxidantes, el selenio, L-glutamina, y – al ponerse más sólido su excremento – las cáscaras de psyllium. Su pérdida de sangre ha disminuido, y ahora visita al baño solamente a mediodía.*

## LA ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn (EC) es similar en muchos aspectos a la colitis ulcerosa (ver arriba). Sus diferencias, sin embargo, hacen que sea una enfermedad potencialmente más grave. En la colitis ulcerosa, hay pequeñas úlceras que se encuentran dispersos en el revestimiento del intestino grueso. La enfermedad de Crohn es menos selectiva, y puede afectar a cualquier parte del sistema digestivo, desde la boca al ano. Es más común en el íleon (el final del intestino delgado, donde se une al intestino grueso). La enfermedad se presenta en zonas de erupciones densas, pero las áreas entre estas zonas enfermas también están levemente afectadas. Es más común en el intestino, donde la pared de éste puede hacerse muy gruesa después de la inflamación repetida. Las úlceras profundas pueden atravesar las paredes, penetrando por completo los tejidos intestinales.

Con la inflamación prolongada o repetida del intestino todo el espesor de la pared intestinal llega a estar afectada. El engrosamiento de la pared puede reducir el paso intestinal y obstruirlo. Los síntomas pueden incluir espasmos de dolor abdominal, diarrea, pérdida de apetito, anemia y pérdida de peso. Los ancianos son más propensos a la inflamación del recto. Jóvenes y adultos pueden sufrir de abscesos crónicos, fisuras profundas (grietas) y fístulas (pasajes anormales) en el ano. Ya que todo el sistema digestivo es susceptible, las complicaciones son más profundas que las que siguen la colitis ulcerosa. Estas incluyen obstrucción intestinal, infección, mala absorción, y el riesgo elevado de cáncer, tanto como 20 veces mayor que en los individuos sanos.

Al igual que en el caso de la colitis ulcerosa, la causa exacta de la enfermedad de Crohn es desconocida, pero suele haber una tendencia familiar más fuerte. Algunos investigadores creen que ésto también puede ser una enfermedad

autoinmune. Los estudios sugieren que los pacientes pueden beneficiarse al evitar ciertos aditivos alimentarios, los alérgenos y los cigarrillos.

## GSH EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO

Se desprende de la observación de los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino que las células inflamadas en el revestimiento de los intestinos son un semillero de radicales libres. Sin embargo, todavía hay debate acerca de si los radicales causan el daño que caracteriza estas enfermedades, o si constituyen una consecuencia de ellos. Las muestras de tejido inflamado por la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn muestran evidencia consistente con estrés oxidativo severo. El grado de daño oxidativo incluso puede ser correlacionada con el grado de inflamación. De todos los antioxidantes que pueden prevenir o retardar este daño, el GSH es el primordial.

Investigadores de todo el mundo, entre ellos L. Bhaskar de la India y G.D. Buffington de Australia han analizado los tejidos afectados por la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Crohn. Todos han identificado una disminución significativa de glutatión y una alteración de sus enzimas. En el pasado, la mayoría de los investigadores creían que era más probable que el agotamiento de GSH fuera una consecuencia de la inflamación en curso y el estrés oxidativo, en vez de una causa que contribuyera al problema. Pero hoy en día, las opiniones pueden estar cambiando. Los hallazgos más recientes de B. Sido de la Universidad de Heidelberg, Alemania, revelaron no sólo los niveles de GSH disminuidos, sino también la disminución de la actividad enzimática que participa en la producción del GSH. Esto implica que la disminución de la producción de GSH en realidad puede contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Por eso, la terapia antioxidante ha surgido como un tratamiento para la enfermedad inflamatoria del intestino. Uno de los grupos más tradicionales de medicamentos aplicados a estas enfermedades consiste en los aminosalicilatos (sulfasalazina, Asacol, Dipentum, etc.). Estos son potentes antioxidantes, pero también son fármacos, y la búsqueda de productos menos tóxicos y más naturales está en marcha.

T. Cruz y J. Gálvez y su equipo de la Universidad de Granada en España, fueron capaces de proteger a los intestinos inflamados con un flavonoide llamado rutósido; los flavonoides son una variedad de compuestos cristalinos que se encuentran en las plantas. Esto funcionó con la enfermedad aguda y crónica. Los investigadores explicaron su éxito al señalar la tendencia de rutósido para mantener o aumentar el contenido de GSH en el intestino.

La malnutrición es un resultado más frecuente de la enfermedad de Crohn (EC) que de la colitis ulcerosa. Las razones son complejas, pero se resumen por el hecho de que la EC está más profundamente involucrada en el intestino. El estado nutricional de las personas que padecen esta enfermedad ha sido estudiado con gran detalle, y revela un agotamiento del GSH generalizado por todo el cuerpo. Estos hallazgos también se han reportado en niños con EC,

posiblemente como resultado del estrés oxidativo en curso.

Numerosos científicos han sugerido la suplementación oral de GSH como un tratamiento para la CU y EC. Se desprende de la información que presentamos en los capítulos 1 y 4, que el glutatión oral no es muy eficaz para aumentar el total de GSH en el cuerpo. Sin embargo, estos tejidos digestivos parecen ser capaces de hacer uso del GSH suplementado localmente. Los tejidos que manifiestan los efectos más positivos causados por el gsh oral son aquellos en contacto directo con él. El revestimiento intestinal (mucosa) proporciona esa oportunidad. De hecho, Alton Meister, frecuentemente llamado el padre de la investigación GSH, sugiere que tanto el GSH oral como el GSH excretado en la bilis pueden proteger la mucosa intestinal de lesiones. El agotamiento experimental de glutatión en el intestino conduce a un daño grave de este revestimiento sensible.

## CONCLUSIONES

### GSH Y LAS ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO

La evidencia científica sugiere que el glutatión defiende el revestimiento del estómago contra diversas amenazas, incluidas las toxinas, el estrés oxidativo y la carcinogénesis. Los resultados han llevado a otros investigadores a buscar formas de aumentar los niveles de glutatión en seres humanos con fines preventivos y curativos. Los niveles de glutatión elevados pueden proteger contra la gastritis, úlcera y cáncer; y sin duda pueden complementar los tratamientos convencionales para estas enfermedades.

### PANCREATITIS

Los altos niveles de estrés oxidativo y el agotamiento de glutatión en la pancreatitis están bien documentados, y los científicos están investigando el papel de la terapia antioxidante en el tratamiento de la pancreatitis y la prevención de episodios recurrentes. Aunque la terapia antioxidante es una terapia complementaria segura para la pancreatitis crónica, su adopción más amplia como una herramienta estándar de salud tomará tiempo. El eje central de este nuevo enfoque es la búsqueda de herramientas para mejorar (modular) los niveles de glutatión intracelular. A medida que surjan estas herramientas, se necesitarán más investigaciones para utilizarlas de manera eficaz.

### LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Un desequilibrio en la formación de radicales libres y un pobre suministro o disponibilidad de micronutrientes antioxidantes puede causar o fomentar la lesión tisular en la enfermedad inflamatoria del intestino. Los niveles de glutatión y los compuestos relacionados con él, son significativamente más bajos en estas enfermedades. Diferentes antioxidantes, incluso el GSH, los GSH monoésteres, la NAC (N acetilcisteína), vitamina C (ascorbato), vitamina E (tocoferol), SOD (superóxido dismutasa) y otros, se han utilizado con éxito variable. Puede no quedar claro si la pérdida de GSH es una causa o es una

consecuencia de estos trastornos inflamatorios, pero en cualquier caso, las molestias reciben un efecto positivo por las terapias que aumentan o mantienen los niveles de GSH. La investigación reciente sugiere que el aumento de los niveles de glutatión puede ser un enfoque novedoso para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

## REFERENCIAS

### LAS ENFERMEDADES DEL ESTÓMAGO

ALTOMARE E, GRATAGLIANO I, DIDONNA D, ET AL. Gastric and intestinal ethanol toxicity in the rat. Effect on glutathione level and role of alcohol and acetaldehyde metabolisms. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 30:82-90, 1998

ARIVAZHAGA S, KAVITHA K, NAGINI S. Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in gastric cancer patients. Cell. Biochem. Funct. 15:15-18, 1997

BALINT GA. A novel approach to reduce the unwanted gastric side-effects of orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats. Exp. Toxicol. Pathol. 49:61-63, 1997

DAVYDENKO OM, KOLOMOIETS MIU, DAVYDENKO IS. Free-radical oxidation, the glutathione system and the status of the gastric mucosa in peptic ulcer in adolescents and young people under dynamic restorative treatment. Lik Sprava 7-8:60-64, 1994

EAPEN CE, MADESH M. Balasubramanian KA, et al. Mucosal mitochondrial function and antioxidant defenses in patients with gastric carcinoma. Scand. J. Gastroenterol. 33:957-981, 1998

FARINATI F, DELLA LIBERA G, CARDIN R, ET AL. Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and Helicobacter pylori infection. J. Clin. Gastroenterol. 22:275-281, 1996

GIORGI G, MICHELI L, SEGRE G, PECCHI A. Glutathione (GSH) in human stomach mucosa. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. 11:163-167, 1989

HAHM KB, LEE KJ, KIM YS, ET AL. Augmented eradication rates of Helicobacter pylori by new combination therapy with lansoprazole, amoxicillin, and rebamipide. Dig. Dis. Sci.

43:235-240, 1998

HIROKAWA K, KAWASAKI H. Changes in glutathione in gastric mucosa of gastric ulcer patients. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 88: 163-176, 1995

KATOH T, NAGATA N, KURODA Y, ET AL. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. Carcinogenesis 17:1855-1859, 1996

KUROKAWA T, JOH T, IKAI M, ET AL. Rebamipide protects against oxygen radical-mediated gastric mucosal injury in rats. Dig. Dis. Sci. 43 (9 Suppl): 113S-117S, 1998

MOGHADASIAN MH, GODIN DV. Ethanol-induced gastrointestinal damage. Influence of endogenous antioxidant components and gender. Digestive Disease Sci. 41:791-797, 1996

PASECHNIKOV VD, MOSIN VI, VIGRANSKII AO. Lipid peroxidation and the antioxidant enzyme system of the gastric mucosa in peptic ulcer. Ter. Arkh 60: 30-33, 1988

SAKURI K, OSAKA T, YAMASAKI K. Protection by rebamipide against acetic acid-induced colitis in rats: relationship with its antioxidative activity. Dig. Dis. Sci. 43 (9 Suppl): 125S-133S, 1998

YOSHIKAWA T, MINAMIYAMA Y, ICHKAWA H, ET AL. Role of lipid peroxidation and antioxidants in gastric mucosal injury induced by the hypoxanthine-xanthine oxidase system in rats. Free Radic. Biol. Med. 23: 243-250. 1997

ZALA G, FLURY R, WUST, ET AL. Omeprazole/amoxicillin: improved eradication of Helicobacter pylori in smokers because of N-acetylcysteine. Schweiz. Med. Wochenschr. 124: 1391-1397, 1994

## PANCREATITIS

BRAGAÑA JM, SCOTT P, BILTON D, ET AL. Evidence of early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction. *Int. J. Pancreatol.* 17:69-81, 1995

GUKOVSKY I, GUKOVSKAYA AS, BLINMAN TA, ET AL. Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *American J. Physiol.* 275(6 pt 1): G1402-1414, 1998

LUTHEN R, GRENDALL JH, HAUSSINGER D, NIEDERAU C. Beneficial effects of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on cerulein pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 112:1681-1691, 1997

LUTHEN R, GRENDALL JH, NIEDERAU C, HAUSSINGER D. Trypsinogen activation and glutathione content are linked to pancreatic injury in models of biliary acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 24: 193-202, 1998

LUTHEN R, NIEDERAU C, GRENDALL JH. Intrapaneatic zymogen activation and levels of ATP and glutathione during caerulein pancreatitis in rats. *Am. J. Physiol.* 268(4 pt 1): G592-604, 1995

MATHEW P, WYLLIE R, VAN LENTE F, ET AL. Antioxidants in hereditary pancreatitis. *American J. Gastroenterology* 91: 1558-1562, 1996

MCCLOY R. Chronic pancreatitis at Manchester UK. Focus on antioxidant therapy. *Digestion* 59 (Suppl 4): 36-48, 1998

SCHOENBERG MH, BIRK D, BERGER HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *American J. Clin. Nutr.* 62(Supl 6): 1306S-1314S, 1995

SCHOENBERG MH, BUCHLER M, YOUNES M, ET AL. Effect of antioxidant treatment in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 39: 1034-1040, 1994

WALLING MA. Xenobiotic metabolism, oxidant stress and chronic pancreatitis > Focus on glutathione. *Digestion* 59(Supl 4): 13-24, 1998

WANG XD, DENG XM, HARALDSON P, ET AL. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 30:1129-1136, 1995

## INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

AHNFELT-RANNE I, NIELSEN OH, CHRISTENSEN A, ET AL. Clinical evidence supporting the radical scavenger mechanism of 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 98:1162-1169, 1990

BHASKAR L, RAMAKRISHNA BS, BALASUBRAMANIAN KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J. Gastroent. Hepatol.* 10:140-143, 1995

BUFFINGTON GD, DOE WF. Depleted mucosal antioxidant defenses in inflammatory bowel disease. *Free Radic. Biol. Med.* 19: 911-918, 1995

BULGER EM, HELTON WS. Nutrient antioxidants in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol. Clin. North America* 27: 403-419, 1998

CRUZ T, GALVEZ J, OCETE MA, ET AL. Oral administration of rutoside can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. *Life Sci.* 62:687-695, 1998

GEERLING BJ, BADART-SMOOK A, STOCKBRUGGER RW, BRUMMER RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn's disease currently in remission. *American J. Clin. Nutr.* 67: 919-926, 1998

GRISHAM MB. Oxidants and free radicals in inflamm. bowel disease. *Lancet* 344(8926): 859-861, 1994

GROSS V, ARNDT H, ANDUS, ET AL. Free radicals in inflammatory bowel diseases pathophysiology and therapeutic implications. *Hepato-gastroenterology* 41: 320-327, 1994

HAGEN TM, WIERZBIKA GT, BOWMAN BB, ET AL. Fate of dietary glutathione: disposition in the gastrointestinal tract. *American J. Physiol.* 259:G530-G535, 1990

HARRIS ML, SCHILLER HJ, REILLY PM, ET AL. Free radicals and other reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Pharmac. Ther.* 53:375-408, 1992

HOFFENBER EJ, DEUTSCH J, SMITH S, SOKOL RJ. Circulating antioxidant concentrations in children with inflammatory bowel disease. *American J. Clin. Nutr.* 65:1482-1488, 1997

- HOLMES EW, YONG SL, EIZENHAMER D, KESHAVARIAN A. *Glutathione content of colonic mucosa: evidence for oxidative damage in active ulcerative colitis.* Dig. Dis. Sci. 43:1088-1095, 1998
- IANTOMASI T, MARRACCINI P, FAVILLI F, ET AL. *Glutathione metabolism in Crohn's disease.* Biochem. Med. Metab. Biol. 53: 87-91, 1994
- LIH-BRODY L, POWELL SR, COLLIER KP, ET AL. *Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease.* Digestive Diseases and Sciences, 41:2078-2086, 1996
- MARTENSSON J, JAIN A, MEISTER A. *Glutathione is required for intestinal function.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 1715-1719, 1990
- SIDO B, HACK V, HOCHLEHNERT A, ET AL. *Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease.* Gut 42: 485-492, 1998
- SOKOL RJ, HOFFENBERG EJ. *Antioxidants in pediatric gastrointestinal disease.* Pediatr. Clin. North America 43: 471-488, 1996

# 16 LA INSUFICIENCIA RENAL Y LA DIÁLISIS

El sistema renal se encarga de la filtración de la sangre y la eliminación de productos de desecho, de toxinas y del exceso de líquido en forma de orina. También mantiene el equilibrio del agua, y regula diversos niveles de sustancias químicas y la presión arterial. Si los riñones no pueden hacer su trabajo, los productos de desecho y las toxinas se acumulan en la sangre. Esto afecta a otros sistemas de órganos, a menudo produciendo síntomas neurológicos y problemas circulatorios. Cualquier tipo de enfermedad aguda (repentina) o crónica (gradual y prolongada) puede interferir con la función del riñón y llevar a la enfermedad a largo plazo. La enfermedad renal puede acortar la expectativa de vida.

La insuficiencia renal aguda puede ser desencadenada por todo tipo de condiciones. Por ejemplo, una hemorragia masiva, un ataque o una infección abrumadora al corazón (sepsis) puede ser severa y repentinamente restringir el flujo de la sangre, dañando rápidamente los tejidos sensibles del riñón. Las condiciones médicas más comunes que conducen a la insuficiencia renal crónica son el endurecimiento de las arterias (aterosclerosis), la presión arterial alta, y la diabetes. Estas enfermedades a largo plazo dañan la circulación involucrada con los riñones. Graves daños también son causados por toxinas orgánicas e inorgánicas, tales como hongos venenosos, disolventes, alcohol de madera, anticongelantes y metales pesados, ya sea inhaladas o ingeridas. Existen muchas otras causas de insuficiencia renal, incluso la exposición crónica tóxica, enfermedades renales hereditarias, enfermedades vasculares y enfermedades autoinmunes.

La enfermedad del riñón y la insuficiencia renal a menudo se desencadenan por otros trastornos, por lo que la causa inicial o potencial debe ser identificada. Los diabéticos deben controlar cuidadosamente sus niveles de azúcar. Los pacientes hipertensos deben mantener la presión arterial baja, y todos debemos evitar exponernos continuamente a las toxinas. Algunos medicamentos ayudan a controlar los desequilibrios químicos, los problemas circulatorios y la acumulación de productos de desecho. La nutrición adecuada y el manejo de la dieta son muy importantes, y la reducción de la ingesta de proteínas se aconseja frecuentemente en casos de insuficiencia renal.

Si estas medidas no limitan adecuadamente la insuficiencia renal, puede ser necesario un trasplante de riñón. Una alternativa menos traumática pero

muy invasiva es la diálisis: el uso de dispositivos artificiales para llevar a cabo las funciones del riñón. Dos tipos de diálisis se usan comúnmente hoy en día: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Al igual que las sustancias químicas y la radioterapia para pacientes con cáncer, estos procedimientos pueden salvar vidas, aunque cobran un alto precio a las defensas antioxidantes del cuerpo.

## HEMODIÁLISIS

En la hemodiálisis, la sangre se desvía fuera del cuerpo a un dispositivo de filtración mecánica; se limpia, se equilibra químicamente, y se devuelve al sistema circulatorio de la persona. El procedimiento se repite varias veces a la semana. Cada sesión lleva varias horas; durante este tiempo, el paciente está conectado físicamente a la máquina.

## DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal limpia la sangre sin quitarla del cuerpo, usando como filtro a la membrana peritoneal (revestimiento interior del abdomen). Esta membrana tiene muchas de las características del sistema de filtración del riñón. Una vez que un tubo de plástico ha sido implantado en la pared abdominal, los pacientes por lo general llevan a cabo el procedimiento por sí mismos. Una solución especial para diálisis (líquido dializante) se pasa a través del tubo y dentro del abdomen. El material de desecho de la sangre se filtra a través de los pequeños vasos de la membrana peritoneal y se atrapa por el fluido. Después de unas pocas horas, el líquido se drena y se desecha. Este procedimiento puede repetirse varias veces al día.

## INSUFICIENCIA RENAL Y GSH

Una de las causas de la toxicidad del riñón y la insuficiencia renal es la exposición a metales pesados como el mercurio, el cadmio y el plomo (ver Capítulo 2). El cuerpo desintoxica estas sustancias principalmente a través de las enzimas relacionadas con el GSH. Las moléculas de glutatión se adhieren a estos metales por el proceso de quelación, después de lo cual se eliminan fácilmente y de manera segura del cuerpo. Las células del riñón están protegidas por los altos niveles de GSH. En el tratamiento de la toxicidad grave por mercurio, las pruebas en ensayos de laboratorio y con los pacientes renales muestran que la adición de la NAC (un fármaco que mejora el GSH) en el líquido dializante ayuda a quelar el mercurio inorgánico y retirarlo de la solución.

La insuficiencia renal aguda ocurre con más frecuencia cuando los riñones sufren del flujo insuficiente de sangre (isquemia). Los estudios de laboratorio en la Universidad de Tejas y en otros lugares han demostrado que los daños sufridos durante la insuficiencia renal isquémica se reducen por la infusión de NAC. Esto parece ser el resultado de un mejor suministro de antioxidantes para el tejido, la desintoxicación de metabolitos nocivos como el óxido nítrico, o ambas cosas.

Muchos fármacos están implicados en la insuficiencia renal. Medicamentos comunes tales como el ibuprofeno, el paracetamol e incluso la vitamina D exigen mucho de los riñones, y pueden dañarlos. Muchos agentes anticáncer que se

usan en la quimioterapia hacen lo mismo. La ciclosporina – un inmunosupresor utilizado después de un trasplante de órganos y en ciertas enfermedades renales, como el síndrome nefrótico, también puede dañar los riñones. Las investigaciones indican que la elevación de las defensas antioxidantes ayuda a proteger al cuerpo de la toxicidad de la ciclosporina.

Una de las causas más raras de insuficiencia renal es la enfermedad poliquística del riñón: el crecimiento en los riñones, de quistes que con el tiempo alteran su función. Se llevaron a cabo unos experimentos con el fármaco BSO, para bajar artificialmente los niveles de GSH. Esto llevó a un empeoramiento de la enfermedad, lo que sugiere que la presencia de GSH desempeña un papel protector.

La causa más común de la mala circulación de la sangre es la aterosclerosis: la acumulación de placa y otras obstrucciones en los vasos sanguíneos. Mientras el GSH desintoxica los fármacos y metales pesados, y combate tales amenazas como la poliquistosis renal, también combate la formación de placa mediante la inhibición de la peroxidación lipídica.

## **GSH Y LA DIÁLISIS**

Los pacientes con insuficiencia renal sufren de un profundo desequilibrio de oxidantes y antioxidantes que crece y empeora junto con la falla renal, y la diálisis sólo agrava el problema. A pesar de su acción que les salva la vida, la diálisis peritoneal y especialmente la hemodiálisis empeoran este aspecto del malfuncionamiento del riñón mediante el aumento de los niveles de estrés oxidativo. Ya que la diálisis no es opcional para estos pacientes, se deben abordar sus efectos secundarios.

Algunos investigadores creen que la diálisis hace daño al sistema antioxidante, y lleva a una dramática caída en los niveles de las enzimas GSH que nos protegen de la peroxidación lipídica. El resultado consiste en las complicaciones a largo plazo, tales como la aterosclerosis acelerada. De hecho, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal terminal. Hay abundantes pruebas que demuestran que el apoyo antioxidante podría beneficiar a estos pacientes. Una fuerte relación entre la función renal y la disponibilidad de glutatión ha llevado a algunos científicos a sugerir que los niveles de glutatión peroxidasa pueden ser un marcador de la función renal.

Para probar esta hipótesis, los pacientes ancianos sometidos a diálisis peritoneal continua se estudiaron para determinar su estado nutricional y sus niveles de estrés oxidativo. El primero se midió por la capacidad de absorber y procesar ciertos nutrientes, especialmente la albúmina de suero y el hierro. Los resultados de las pruebas fueron muy por debajo de lo normal. En cuanto a las defensas antioxidantes, los niveles de glutatión peroxidasa fueron aún más bajos. Claramente, la capacidad de los pacientes renales para luchar contra la oxidación se compromete profunda y progresivamente. El estrés oxidativo sin oposición conduce a un daño incalculable.

Para tener una idea más clara del proceso, se examinaron las células de la

membrana peritoneal de los pacientes en diálisis peritoneal. Los investigadores encontraron que cuando los pacientes fueron expuestos al fluido del dializado que les salvaba la vida, los niveles de GSH disminuyeron significativamente. Para contrarrestar este descenso, se añadió la OTZ (un precursor farmacéutico de GSH) al líquido de diálisis. Esto ayudó a restaurar los niveles protectores de GSH en dichos tejidos.

El enlace entre el estado de GSH y el estrés oxidativo en pacientes de diálisis no sólo se acepta ampliamente, sino que también se considera altamente significativo. En pacientes con insuficiencia renal, el estrés oxidativo daña las células rojas sanguíneas (eritrocitos circulantes), así produciendo bajos niveles de hemoglobina (anemia). Normalmente este daño se mantiene a un mínimo por el glutatión, el antioxidante principal en esta lucha. El GSH actúa sobre la superficie de la pared de la célula roja sanguínea para preservar su integridad. Ya que la hemodiálisis provoca cambios oxidativos importantes y daña células rojas sanguíneas, es importante que los pacientes sometidos a este procedimiento mantengan altos niveles de GSH. Los fármacos como la NAC y la OTZ elevan eficazmente los niveles de glutatión, y mejoran la capacidad de los pacientes para combatir el estrés oxidativo; sin embargo, existen también maneras dietéticas más seguras para elevar los niveles de GSH. Estos se describen en el capítulo 4.

Muchos pacientes de diálisis se tratan para su anemia (falta de células rojas sanguíneas) con eritropoyetina. Se pretende que este medicamento estimule la producción de células rojas sanguíneas, pero también proporciona un beneficio adicional. Resulta que las células más jóvenes tienen mayores niveles de GSH, y por tanto son más resistentes a la peroxidación lipídica y la ruptura de la pared celular. Los estudios han demostrado que los antioxidantes dados a los pacientes usando la eritropoyetina pueden mejorar la eficacia del fármaco, haciéndolo posible bajar la dosis. Ésto fue demostrado al dar a los pacientes el GSH intravenoso durante las sesiones de diálisis.

Otro estudio importante de los pacientes en hemodiálisis se llevó a cabo por el equipo de C. Costagliola en Italia. En este estudio doble ciego, a algunos pacientes se les suministró GSH intravenosa mientras que otros recibieron un placebo. Para la prueba de anemia, los médicos midieron niveles de células rojas sanguíneas, la hemoglobina y el hematocrito; se sabía que todos estos niveles se bajaban en pacientes de diálisis. Los pacientes que recibían el GSH mantuvieron niveles más altos que los del grupo placebo. Sus niveles de estrés oxidativo también cayeron. Estudios italianos similares pero separados, dirigidos por M. Usberti también mostraron reducidos niveles de anemia. Estos resultados demuestran que los niveles de GSH elevados ayudan a manejar la anemia, al que los pacientes en diálisis son particularmente propensos.

### *Estudio de caso*

*Ya que unas defensas pobres en antioxidantes y desintoxicación están implicadas en la enfermedad renal y las complicaciones de la diálisis, hay razón para*

creer que los suplementos de GSH pueden ayudar a personas como George, hombre de 62 años, anteriormente cantante de la música "Country Western."

George había tenido problemas con la diabetes durante más de treinta años. Después de un éxito moderado al controlar sus niveles de azúcar, desarrolló una insuficiencia renal progresiva y la consiguiente anemia. "En apenas unos años pasó de ser un activo gregario del entretenimiento, convirtiéndose en un apático, solitario ermitaño viviendo su vida sentado en el sofá. Su nivel de energía y su concentración se deterioraban más y más, y la clínica del hospital local en Hawái donde vivía se vio obligada a vigilar su estado de salud muy de cerca. Sus niveles de nitrógeno de urea biliar (BUN) y la creatinina se deslizaban paulatinamente hacia arriba – los signos de la disminución de la función renal, y el conteo de su glóbulos rojos (hemoglobina) siguió cayendo. Su médico lo puso en una lista de espera para someterse a la preparación para la diálisis.

Después de escuchar acerca de GSH, George comenzó a tomar 20 gramos por día de un aislado de proteína de suero, alta en precursores de GSH. Al cabo de tres semanas, su BUN y sus niveles de creatinina comenzaron a caer: una indicación de mejoría de la función renal. Después de un período de tres semanas, su hemoglobina subió por un gramo completo por decilitro (g/dL) de sangre, y el hombre volvió a cantar en las fiestas de sus amigos. Su esposa se sentía incómoda sobre su exposición al alcohol y los cigarrillos, pero tres meses más tarde sus pruebas de función renal y sus niveles de hemoglobina habían mejorado tanto que su médico puso los planes de diálisis en espera.

## LA INGESTA DE PROTEÍNAS Y LA INSUFICIENCIA RENAL

Los riñones enfermos ya tienen problemas para despejar productos de degradación, muchos de los cuales provienen de la digestión de las proteínas de la dieta. Grandes cantidades de proteínas dejan altos niveles de nitrógeno ureico en la sangre, una condición llamada uremia, que lleva a otros problemas de salud. Por lo tanto, la ingesta de proteínas es restringida y cuidadosamente monitoreada. Se anima a los pacientes con insuficiencia renal a comer muchos carbohidratos, pero la proteína es un nutriente importante y no se puede evitar. Dado que los pacientes con insuficiencia renal frecuentemente pueden consumirla sólo en cantidades limitadas, su calidad es de gran importancia.

Una medida de la calidad de las proteínas alimenticias es el valor biológico (BV). Se valora la utilidad y la cantidad de productos bioquímicos puestos a disposición del cuerpo mediante una proteína particular alimenticia. El BV refleja especialmente la proporción entre aminoácidos esenciales y los no esenciales. Tenemos que tener un suministro continuo de aminoácidos esenciales en nuestra dieta. También necesitamos aminoácidos del tipo no esencial, pero no necesariamente tenemos que comerlos; nuestro cuerpo puede producirlos, fabricándolos de los que son esenciales. Para los pacientes de diálisis, las proteínas ricas en aminoácidos esenciales son preferibles, debido a su mayor valor biológico. Algunos

- DiMARI J, MEGYESI J, UDVARHELYI N, ET AL. *N*-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Amer. J. Physiol.* 272(3Pt2):F292-F298, 1997
- DURAK I, KARABACAK HI, BUYUKKOCAK S, ET AL. *Impaired antioxidant defense system in the kidney tissues from rabbits treated with cyclosporin. Protective effects of vitamins E and C.* *Nephron* 78: 207-211, 1998
- EPERLEIN MM, NOUROOZ-ZADEH J, JAYASENA SD, ET AL. *Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis.* *J. American Soc. Nephrol.* 9: 457-463, 1998
- FERGUSON CL, CANTILENA LR JR. *Mercury clearance from human plasma during in vitro dialysis: screening systems for chelating agents.* *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30: 423-441, 1992
- LUND ME, BANNER W JR, CLARKSON TW, BERLIN M. *Treatment of acute methylmercury ingestion by hemodialysis with N-acetylcysteine (Mucomyst) infusion and 2,3-dimercaptopropyl sulfonate.* *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 22: 31-49, 1984
- MARTIN-MATEO MC, DEL CANTO-JAFIEZ E, BARRERO-MARTINEZ MJ. *Oxidative stress and enzyme activity in ambulatory renal patients undergoing continuous peritoneal dialysis.* *Renal Failure* 20: 117-124, 1998
- MARTIN-MATEO MC, SANCHEZ-PORTUGAL M, IGLESIAS S, ET AL. *Oxidative stress in chronic renal failure.* *Renal Failure* 21: 155-167, 1999
- MIMIC-OKA J, SIMIC T, ELKMESCIC V, DRAGICEVIC P. *Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in different stages of chronic renal failure.* *Clin Nephrol.* 44: 44-48, 1995
- MOBERLY JB, LOGAN J, BORUM PR, ET AL. *Elevation of whole-blood glutathione in peritoneal dialysis patients by L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine prodrug (Procyteine).* *J. American Soc. Nephrol.* 9: 1093-1099, 1998
- ONG-AWYOOOTH L, ONG-AJYOOOTH S, TIENSONG K, ET AL. *Reduced free radical scavengers and chronic renal failure.* *J. Med. Assoc. Thai.* 80: 101-108, 1997
- PASAOGLU H, MUHTAROGLU S, GUNES M, UTAS C. *The role of the oxidative state of GSH and GSH-related enzymes in anemia of hemodialysis patients.* *Clin. Biochem.* 29: 567-572, 1996
- ROSS EA, KOO LC, MOBERLY JB. *Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients.* *American J. Kidney Disease* 30: 489-494, 1997
- ROXBOROUGH HE, MERCER C, MCMASTER D, ET AL. *Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients.* *Nephron* 81: 278-283, 1999
- SALOM MG, RAMIREZ P, CARBONELL LF, ET AL. *Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior cava occlusion.* *Transplantation* 65: 1315-1321, 1998
- SCHIAVON R, BIASIOLI S, DE FANTI E, ET AL. *The plasma GSH peroxidase enzyme in hemodialyzed subjects.* *ASAIO J* 40:968-971, 1994
- SCHIAVON R, GUIDI GC, BIASIOLI S, ET AL. *Plasma glutathione peroxidase activity as an index of renal function.* *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 32: 759-765, 1994
- TORRES VE, BENGAL RJ, LITWILLER RD, WILSON DM. *Aggravation of polycystic kidney disease in Han:SPRD rats by buthionine sulfoxamine.* *J. Amer. Soc. Nephrol.* 8: 1283-1291, 1997
- USBERTI M, LIMA G, ARISI M, ET AL. *Effect of exogenous reduced glutathione on the survival of red blood cells in hemodialyzed patients.* *J. Nephrol.* 10: 261-265, 1997
- WHITIN JC, THAM DM, BHAMRE S, ET AL. *Plasma glutathione peroxidase and its relationship to renal proximal tubule function.* *Mol. Genet. Metab.* 65: 238-245, 1998
- YOSHIMURA S, SUEMIZU H, NOMOTO Y, ET AL. *Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction.* *Nephron* 73: 207-211, 1996
- ZACHEE P, FERRANT A, DAELMANS R, ET AL. *Reduced glutathione for the treatment of anemia during hemodialysis: a preliminary communication.* *Nephron* 71: 343-349, 1995

pacientes sometidos a diálisis llegan a ser deficientes en proteína (hipoalbuminemia). Para ellos, la calidad de las proteínas en la dieta es aún más importante.

La proteína natural con el más alto valor biológico es la proteína de suero de leche, que es ideal para los pacientes del riñón. Además, los aminoácidos que se encuentran en algunas proteínas de suero de leche son precursores del GSH (bloques de construcción). Su presencia depende principalmente de cómo se prepara y se almacena la proteína de suero de leche. Consulta el Capítulo 4 para más información sobre la proteína de suero.

## CONCLUSIÓN

El GSH desempeña papeles importantes en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal, la anemia que a menudo acompaña a la insuficiencia renal y la diálisis, y las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad renal. Agentes modificadores de GSH ofrecen tratamientos prometedores para ambas complicaciones de la insuficiencia renal a corto y largo plazo. El GSH actúa como un desintoxicante y como un antioxidante, previniendo la peroxidación lipídica. Debido a que algunas proteínas de suero contienen beneficios nutricionales adicionales y actúan como precursores de glutatión, representan un complemento útil a la terapia tradicional.

## REFERENCIAS

- ANDREOLI SP. *Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease*. *Pediatr. Nephrol.* 5: 733-742, 1991
- BONNEFONT-ROUSSELOT D, JAUDON MC, ISSAD B, ET AL. *Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12: 1399-1405, 1997
- BREBOROWICZ A, RODELA H, MARTIS L, OREOPOULOS DG. *Intracellular glutathione in human peritoneal mesothelial cell exposed in vitro to dialysis fluid*. *Int. J. Artif. Organs* 19: 268-275, 1996
- CANESTRARI F, GALLI F, GIORGINI A, ET AL. *Erythrocyte redox state in uremic anemia: effects of hemodialysis and relevance of glutathione metabolism*. *Acta. Haematol.* 91: 187-193, 1994
- CAVDAR C, CANSARI T, SEMIN I, ET AL. *Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin*. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 31: 371-375, 1997
- CEBALLOS-PICT I, WITKO-SARSAT V, MERAD-BOUDIA M, ET AL. *Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure*. *Free Radic. Biol. Med.* 21:845-853, 1996
- CHEN CK, LIAW JM, JUANG JG, LIN TH. *Antioxidant enzymes and trace elements in hemodialyzed patients*. *Biol. Trace Elem. Res.* 58: 140-157, 1997
- COSTAGLIOLA C, ROMANO L, SCIBELLI G, ET AL. *Anemia and chronic renal failure: a therapeutic approach by reduced glutathione parenteral administration*. *Nephron* 61: 404-408, 1992
- COSTAGLIOLA C, ROMANO L, SORICE P, DI BENEDETTO A. *Anemia and chronic renal failure: the possible role of the oxidative state of glutathione*. *Nephron* 52: 11-14, 1989
- CRISTOL JP, BOSE JY, BADIOU S, ET AL. *Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12: 2312-2317, 1997
- DIAMOND GL, ZALUPS RK. *Understanding renal toxicity of heavy metals*. *Toxicol. Pathol.* 26: 92-103, 1998

# I7 OJOS, OÍDOS, NARIZ, GARGANTA Y DIENTES

Bien se sabe que el glutatión es importante para el funcionamiento normal del ojo. Algunos de los primeros estudios con GSH se enfocaron en su papel en la prevención de las cataratas, y el GSH es relativamente bien conocido entre los oftalmólogos. Recientemente los otorrinolaringólogos (ORL) y los odontólogos han llegado ser conscientes del papel del glutatión en las enfermedades que tratan. Teniendo en cuenta el papel fundamental del GSH como el más importante antioxidante natural del cuerpo, su capacidad para desintoxicar sustancias encontradas en el medio ambiente y para mantener la inmunología, la investigación del glutatión ahora finalmente ha despuntado también en estos campos.

## OFTALMOLOGÍA

### LAS CATARATAS

La catarata es una opacidad (turbiedad) que sucede en la lente del ojo. Es la principal causa de morbilidad y deterioro funcional entre los ancianos, y conduce a más de un millón de intervenciones quirúrgicas por año en los Estados Unidos.

La lente del ojo se compone de tejido engañosamente sencillo. Esta parte completamente transparente del ojo tiene la tarea de enfocar la luz en la retina, lo que hace a través de cambiar su forma para ajustar la longitud focal. Los científicos creen que cualquier daño en la lente, no importa cuán pequeña sea, contribuye a la opacidad. Esto usualmente resulta de una lesión física, la exposición repetida a la radiación ionizante (como la luz solar), o cualquiera de una serie de diferentes enfermedades. Con el tiempo el daño se acumula y la lente comienza a nublarse.

El estrés oxidativo juega un papel importante en el envejecimiento de la lente, por lo que los antioxidantes son una defensa importante contra las cataratas. El investigador M.A. Babizhaev en Rusia midió los productos de la descomposición química de la peroxidación lipídica mientras se desarrollaban las cataratas. Encontró que a medida que la catarata empeoraba, el estrés oxidativo aumentaba. Un equipo italiano de la Universidad de Bari avanzó un paso más adelante, y demostró que en personas con cataratas, la pérdida de GSH fue paralela al aumento de los productos de degradación oxidativa.

Se sabe que la catarata en los seres humanos por lo general muestra significativa, extensa oxidación de proteínas del cristalino. Con esto en mente, los investigadores experimentaron con cataratas mediante la estimulación con diversos productos químicos. Demostraron que la formación de cataratas podría retrasarse o prevenirse por elevar los niveles de GSH. Claramente, la clave de la defensa contra la oxidación en la lente es el glutatión.

El legendario experto en GSH, Alton Meister, y un equipo de la Universidad Cornell en Nueva York, utilizaron la sustancia BSO para reducir los niveles de glutatión en los ojos de los animales de laboratorio. Los animales posteriormente desarrollaron cataratas. El equipo de Meister fue capaz de prevenir la formación de cataratas mediante el restablecimiento de los niveles de glutatión con el monoéster de GSH, y sugirió que esta estrategia puede ser eficaz en el retraso de la formación de cataratas.

Los diabéticos son más propensos a las cataratas que los no diabéticos. El equipo de E. Altomare en Italia midió el estado de glutatión en las lentes de cuatro grupos de pacientes: los diabéticos con y sin cataratas; y los no diabéticos con y sin cataratas. Como era de esperar, ambos grupos con cataratas mostraron defensas de glutatión deterioradas, pero a los grupos de diabéticos les fue peor en todos los casos.

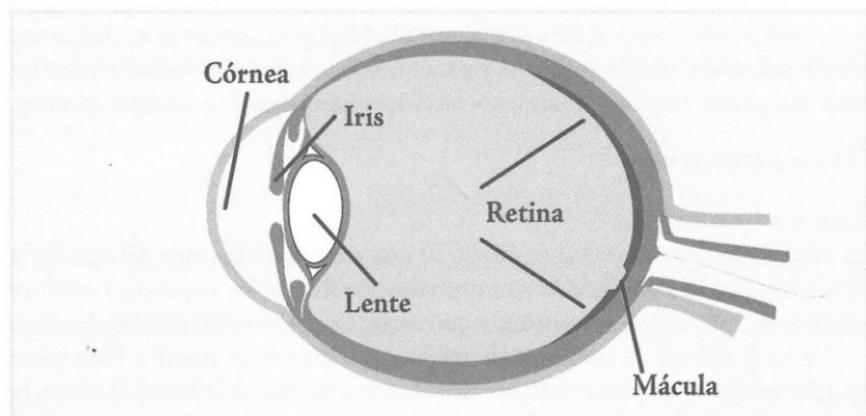


FIGURA 21 – El ojo

### Estudio de caso

*A Edgar le encantaba pintar. Ahora retirado, podía perseguir esta pasión de tiempo completo si así lo quisiera. Durante los últimos años, su esposa había comentado que el color de sus paisajes era demasiado fuerte. Al principio Edgar no creía que había cambiado sus técnicas, pero una comparación lado a lado con los trabajos anteriores demostró que estaba equivocado. Sin embargo, él sentía que los colores de las pinturas anteriores eran “débiles.” Un chequeo de rutina reveló cataratas. Un ojo requería cirugía, mientras la catarata del otro ojo era todavía “inmadura.” Después de la cirugía, al fin recuperó una excelente visión, pero las complicaciones posoperatorias lo dejó con dudas acerca de tener*

*el mismo tratamiento en el otro ojo. Su esposa hizo un poco de investigación, aprendiendo sobre el glutatión y las cataratas. Ella lo hizo comenzar a tomar selenio y ácido alfa lipoico. Un año después, su oftalmólogo estaba perplejo por la observación inusual de que la catarata ya era menos densa.*

## LA DEGENERACIÓN MACULAR

La degeneración macular es una pérdida progresiva de la vista debido a la descomposición de la mácula, la parte de la retina responsable de la visión fina. La Figura 38 muestra su ubicación en la parte posterior del ojo. La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de visión en personas mayores de 65 años. Aunque la susceptibilidad a esta enfermedad puede ser predominantemente genética, factores como el tabaquismo y la aterosclerosis pueden empeorarla. Se cree que esta enfermedad es el resultado del daño acumulativo de los radicales libres desprendidos principalmente por la exposición a la luz solar ultravioleta (UV), pero otras fuentes de estrés oxidativo pueden jugar algún papel.

Dado que las personas mayores suelen tener bajos niveles de GSH, están predispuestos al daño oxidativo. Los investigadores han demostrado que los bajos niveles de GSH van de la mano con una pobre salud visual en pacientes con DMAE comparados con grupos normales de control. Se han realizado experimentos para evaluar la función antioxidante del glutatión en todo el cuerpo y en los ojos de los pacientes que padecen la degeneración macular. S.M. Cohen y su equipo de la Universidad de California (Davis) encontraron la actividad del GSH alterada de manera significativa en las muestras de sangre de pacientes con degeneración macular. Parece ser que los altos niveles de GSH corresponden a los ojos sanos, y se sugiere un posible papel de GSH en la protección contra esta enfermedad, o el retraso de ella.

## GLAUCOMA

El glaucoma es una enfermedad grave en la que la presión del fluido dentro del ojo aumenta. Una cierta cantidad de presión es necesaria para mantener la forma del globo ocular. El exceso de presión comprime y obstruye los pequeños vasos sanguíneos dentro del ojo. Esto daña las zonas de los alrededores, siendo la más importante el nervio óptico. El glaucoma es una de las principales causas de la pérdida de visión. Se vuelve más común a medida que envejecemos, ocurre en ciertas familias, y se ve a menudo en relación con la diabetes, la hipertensión (presión arterial alta) y la miopía (visión corta). La terapia tradicional tiene como objetivo disminuir la presión en el ojo, ya sea quirúrgicamente o con medicamentos.

Los rusos A.I. Bunin, A.A. Filina y V.P. Erichev midieron los niveles de GSH en los ojos de cientos de pacientes sometidos a cirugía por todo tipo de razones. Los niveles de GSH más bajos se encontraron entre los pacientes de cataratas, y en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Se dieron cuenta de esta caída, incluso en las primeras etapas de la enfermedad, y sugirieron que los niveles restablecidos ayudarían a prevenir o retrasar este proceso; se utilizó el ácido lipoico como suplemento nutricional para hacerlo (ver el Capítulo 4).

Un grupo de la Universidad de Harvard investigó diferentes compuestos relacionados con el GSH para aumentar la salida de líquido del ojo, y para reducir la presión dentro de él. En combinación con la forma tópica del ácido etacrínico (un diurético) encontraron que la cisteína, el glutatión y la N acetilcisteína – los tres – beneficiaban la presión del ojo, e incluso reducían los efectos secundarios del medicamento.

## OÍDO, NARIZ Y GARGANTA

### GLUTATIÓN EN EL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR

Toda la comida que ingerimos, los líquidos que bebemos y el aire que respiramos pasan a través de la nariz, la boca y la garganta que forman el tracto respiratorio superior. La importancia del GSH en ese tracto respiratorio inferior (pulmones) es bien conocida. Dado que el tracto superior es nuestro contacto de primera línea con el ambiente externo, parece lógico que el glutatión nos protegiera aquí en contra de xenobióticos (infecciones y toxinas).

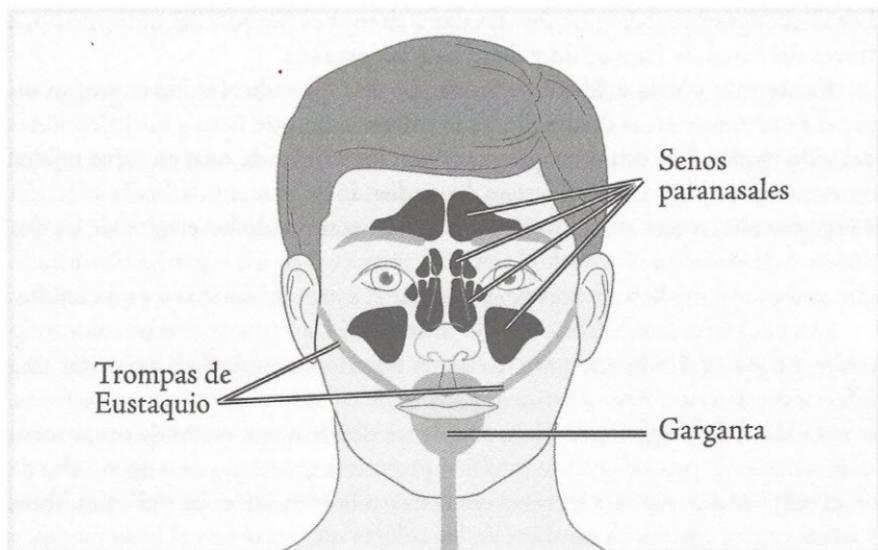
El tracto respiratorio se cubre con un fluido compuesto de una mezcla compleja de productos bioquímicos y células del sistema inmune, llamado fluido de revestimiento del tracto respiratorio (FRTR). El glutatión es el antioxidante principal de este líquido y proporciona nuestra primera defensa contra las toxinas inhaladas. Instituciones como el Instituto de Investigación de Inhalación y Toxicología en Albuquerque, Nuevo México, comenzaron a investigar el papel de la actividad de las enzimas antioxidantes en el FRTR en la década de los noventa. Un trabajo más reciente en la Universidad de California (Davis) expone más detalladamente el papel de los antioxidantes en este fluido.

Este proyecto de investigación es sólo uno de varios centrados en la importancia del glutatión en los fluidos de revestimiento del tracto respiratorio, donde nos protege de xenobióticos e infección. En la enfermedad grave o prolongada, estos niveles de GSH pueden llegar a agotarse, y a permitir que la enfermedad regrese y cause más complicaciones. Por otra parte, N. S. Krishna y su equipo de la Universidad de Kentucky demostraron que este sistema de defensa del glutatión se debilita con la edad, y más rápidamente en los hombres que en las mujeres.

B. Testa y M. Mesolella del Instituto de Otorrinolaringología de la Universidad de Nápoles, utilizaron el GSH como aerosol nasal en sus estudios. Las estadísticas de los experimentos muestran que este tratamiento mejoró significativamente la obstrucción nasal, la rinorrea (escurrimiento nasal) y la congestión en el oído. El revestimiento de la nariz es uno de los pocos tejidos humanos que absorben el glutatión fácilmente. La mayoría de los otros tejidos sólo pueden utilizar el glutatión que fabrica por sí mismo, usando los precursores del GSH.

### SINUSITIS

La Infección o inflamación de los senos paranasales en los huesos de la cara es una de las razones más comunes por las que personas vayan al médico. Nada menos que 50 millones de estadounidenses se ven afectados cada año, con mayor



*FIGURA 22 – Ubicación de los senos paranasales; las trompas de Eustaquio conectan el oído medio y la garganta*

frecuencia por una infección bacteriana o viral, por alergias, o por el deficiente flujo de la mucosidad. La mayoría de los tratamientos están diseñados ya sea para destruir la infección, o para mejorar el drenaje de mucosidad de los senos paranasales. Las cavidades de los senos están cerca de la parte frontal de la cabeza; detrás de la frente, la región de la nariz y las mejillas, como se muestra en la Figura 22.

Desde hace mucho tiempo los médicos han utilizado el fármaco NAC para el tratamiento de trastornos que involucran secreciones pulmonares espesas (fibrosis quística, bronquitis crónica). En la actualidad se utiliza para problemas de las vías respiratorias altas, como la sinusitis. La NAC descompone la mucosidad a la vez que aumenta los niveles de glutatión. Equipos de investigación estadounidenses, franceses, italianos, coreanos y escandinavos han estudiado la eficacia de la NAC y otros antioxidantes en el tratamiento de la sinusitis.

El grupo de Amsterdam dirigido por G.J. Westerveld mostró que los niveles de glutatión disminuyen durante la sinusitis crónica, y llegó a la conclusión de que esta caída es parte de una disminución general de la defensa antioxidante, que posteriormente empeora el trastorno.

## INFECCIÓN DEL OÍDO

La infección del oído medio es una causa muy común de la enfermedad, especialmente entre los niños. Su causa principal es una combinación de acumulación de líquido en el oído medio, y la infección. El evento desencadenante a menudo es una infección viral, pero el sitio es comúnmente sobreinfectado (una infección por encima de otra) por bacterias. El tratamiento durante muchos años se hacía con antibióticos, pero los médicos son cada vez más reacios a sobreprescribir estos fármacos en la actualidad, especialmente para las infecciones del oído.

Los descongestionantes pueden ayudar a drenar el líquido del oído medio, a través del canal de Eustaquio y dentro de la garganta.

Existe más y más evidencia mostrando que los radicales libres juegan un papel importante en el desarrollo de la inflamación que lleva a las infecciones del oído medio. Los estudios que examinan los niveles de GSH en estos tejidos muestran que dichos niveles fluctúan dependiendo de la intensidad de la infección o inflamación en este sitio. Los científicos han examinado los efectos de las dos maneras de elevar los niveles de glutatión – tópica e ingerida – y se ha encontrado que ambas son medios eficaces para abordar el estrés oxidativo en estos tejidos.

Los pacientes con infecciones del oído medio, a veces se tratan colocando tubos a través del tímpano para drenar el líquido acumulado, y así evitar una infección posterior. Esto funciona, pero tiene su lado negativo. En ocasiones, la reacción del cuerpo a esta intrusión de un objeto ajena estimula un proceso inflamatorio. El procedimiento también promueve un estado de oxígeno alto de en el oído medio. Ambos factores conducen a la formación de radicales libres y oxiradicales, causando cambios en las células que recubren el oído medio, y llevando a la cicatrización y fibrosis. T. Ovesen y su equipo de investigadores otolaringólogos de la Universidad de Aarhus en Dinamarca instilaron la NAC líquida a través de estos pequeños tubos. El fármaco redujo la inflamación y evitó la cicatrización crónica que normalmente sigue esta condición.

## LA SORDERA Y LA PÉRDIDA DE AUDICIÓN

Casi 30 millones de norteamericanos experimentan una pérdida de audición suficiente para que interfiera con su capacidad de conversar. Esto es casi una persona de cada diez. El uno por ciento de nuestra población no escucha nada, y se considera sordo. Casi un tercio de las personas mayores de 65 años tiene algún tipo de pérdida de audición, y esta cantidad aumenta con la edad.

Hay muchas causas de los problemas de audición; todas las cuales se ajustan generalmente en dos categorías: la pérdida de audición conductiva, causada por un problema mecánico en el oído medio o canal auditivo externo; y la pérdida auditiva neurosensorial, un problema en el oído interno o en el nervio auditivo. En esta última categoría el problema puede ser sensorial – en la cóclea, el órgano esencial de audición – o neuronal, afectando al mismo nervio auditivo. Las causas de la pérdida auditiva incluyen trauma físico, exposición repetida a ruidos fuertes, infecciones, tumores y neoplasias malignas; la obstrucción del canal auditivo, defectos genéticos, toxinas y drogas, diversas enfermedades neurológicas, y el proceso del envejecimiento en general.

## EXPOSICIÓN AL RUIDO

La exposición al ruido explica alrededor de un tercio de todos los casos de pérdida de audición. Es especialmente lamentable, porque la mayoría de estos casos son evitables. Sólo se necesita la debida precaución. Los adolescentes a menudo disfrutan y se alimentan con niveles dañinos de ruido. Dispositivos auxiliares preventivos tales

como tapones para los oídos pueden ayudar. También ayudaría bajar el volumen.

Todas las personas que trabajan en ambientes ruidosos y los que persiguen aficiones ruidosas ponen su audición en riesgo. La mayoría de nosotros hemos experimentado ese zumbido, silbido o siseo en nuestros oídos después de salir de un concierto o de un sitio de construcción. A veces la audición disminuye temporalmente. Esto puede durar minutos o días, y por lo general es seguido por un retorno a la normalidad. Es un 'cambio temporal del umbral,' y su causa es una lesión a las células ciliadas en la cóclea, el órgano con forma de espiral en el oído medio. La exposición severa, prolongada o repetida al ruido excesivo puede destruir estas células neurológicas y provocar daños permanentes en el oído.

Curiosamente, la cóclea puede ser entrenada para soportar mayores niveles de ruido y así sufrir menos daño. Esto se conoce como "condicionamiento al sonido" o "endurecimiento." Acostumbrar el oído al ruido de bajo nivel antes de que se someta a los niveles más altos parece proteger contra la pérdida de audición. Los investigadores de la Escuela de Medicina Albert Einstein, Nueva York, examinaron los cambios bioquímicos que se encuentran en el acondicionamiento al sonido. Vieron que ciertas enzimas que aumentan los niveles de GSH o que mantienen el glutatión en un estado reducido (no oxidado) fueron estimuladas por la exposición al bajo ruido. Esto sugiere que ese algo que protege y aumenta el sistema del glutatión en la cóclea también protege contra la pérdida de audición inducido por el ruido.

Otros estudios sobre el glutatión y la exposición al ruido apoyan este modelo. Un equipo del Instituto Kresge de Investigación Auditiva de la Universidad de Michigan agotó químicamente los niveles de glutatión con la sustancia BSO; el resultado fue que la pérdida de audición inducida por el ruido era más profunda. El mismo equipo llegó a elevar los niveles de GSH con OTC, con el resultado de que la pérdida auditiva se redujo al mínimo.

El Dr. Denis McBride, de la Oficina de Investigación Naval en Arlington, Virginia, encontró que la entrega de los antioxidantes directamente a la cóclea a través de un pequeño tubo podría prevenir un daño permanente después de la exposición al ruido. Este tratamiento debe ser aplicado dentro de un mínimo de seis horas después de la exposición. Otros investigadores sugieren que los elevados niveles de glutatión proveen beneficios a largo plazo a los trabajadores con exposición prolongada al ruido.

#### LA PÉRDIDA DE AUDICIÓN INDUCIDA POR DROGAS O TOXINAS

La exposición a todo tipo de productos farmacéuticos químicos puede llevar a la pérdida auditiva neurosensorial. Estos incluyen altas dosis de aspirina, varios antibióticos diferentes, un número de diuréticos (medicamentos para la alta presión arterial), la quinina, y varios agentes de quimioterapia.

Uno de estos fármacos de quimioterapia es el cisplatino. Es un tratamiento común para el cáncer, que también puede dañar las neuronas auditivas (células nerviosas, de la audición). Los investigadores han demostrado que este daño

es causado por los radicales libres en el tejido. Estudios sobre la reducción de los niveles de GSH muestran un aumento en los daños; los niveles elevados de GSH disminuyeron el daño. Parece que el aumento de los niveles de glutatión podría proteger a los pacientes tanto del daño a la audición, como del daño renal que pueda resultar de este tratamiento.

Se han realizado estudios similares relacionados con los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, amikacina, y otros) y diuréticos del asa (lasix, furosemida, ácido etacrínico, y otros). Los equipos de investigación de los EE.UU. (La Universidad de Michigan, la Universidad del Sur de Illinois), Japón (Hospital General de Hiroshima), y Alemania (Universidades HNO) encontraron que todas las sustancias utilizadas para aumentar la actividad del glutatión tienen un efecto protector contra la pérdida de audición que puede ser provocada por estos fármacos. El Dr. C. P. Maruzi, del Centro Médico de Houston, incluso sugiere que la sordera después de la meningitis aguda puede ser causada por los radicales libres en el tejido inflamado, y que los antioxidantes evitando la peroxidación lipídica en el nervio auditivo protegerían al paciente.

## LA ODONTOLOGÍA

Un hecho poco conocido por los médicos, pero muy conocido entre los dentistas, es que la enfermedad dental y periodontal (de las encías) es la enfermedad más común en los Estados Unidos. Aún más importante, la enfermedad periodontal recientemente se ha relacionado con enfermedades sistémicas más graves que pueden ser incitadas por una mala higiene bucal. Robert Genco, director de la Revista de Periodontología, dijo: "Parece claro que la enfermedad de las encías, lejos de ser sólo un problema de salud oral, en realidad representa un riesgo significativo para la salud de millones de personas."

Va más allá de las sonrisas feas y el mal aliento. Las infecciones y las toxinas presentes en la boca se han relacionado con enfermedades del corazón, derrame cerebral, bacteriemia, infección de prótesis, diabetes, enfermedad pulmonar, deterioro del crecimiento fetal, y otras enfermedades sistémicas. El Dr. Charles Mayo, fundador de la Clínica Mayo supuestamente dijo: "La odontología preventiva puede extender su expectativa de vida por 10 años."

Uno de los más impresionantes de todos los estudios es el Estudio Normativa del Envejecimiento, de la Administración de Veteranos, Boston. Siguió la historia clínica de más de 1000 hombres aparentemente sanos, a partir de la década de los sesentas. Los que comenzaron con algún signo de enfermedad de las encías sufrieron el doble de tasa de mortalidad – en su mayoría por enfermedades cardiovasculares – que aquellos con encías sanas. En una conferencia reciente sobre el tema, el Dr. Raúl García, uno de los investigadores, dijo, "La enfermedad periodontal mata. Limpia los dientes con el hilo dental, ¡o te mueres!"

Se han encontrado enlaces entre los procesos infecciosos e inflamatorios de la periodontitis, y los radicales libres. La investigación demostrará si niveles elevados de glutatión combaten la formación de radicales libres, y refuerzan las

defensas del sistema inmunológico. Immunotec Research Ltd. ha desarrollado una pasta dental con precursores de glutatión. Es posible que la aplicación directa a estos tejidos pueda combatir la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

Los científicos que estudian el ojo tienen mucho tiempo reconociendo la importancia del glutatión como antioxidante ocular. Las aplicaciones prácticas están ahora disponibles para la prevención y el tratamiento de trastornos como cataratas y la degeneración macular.

El GSH desempeña tres papeles en el tracto respiratorio superior. Su supresión de los radicales libres, su desintoxicación de xenobióticos ambientales, y su refuerzo al sistema inmunitario nos dan herramientas contra la irritación de las vías respiratorias debido a la contaminación; y contra sinusitis, otitis y otras infecciones e inflamaciones de nuestros oídos, nariz y garganta. Después de haber utilizado la NAC en la enfermedad pulmonar desde hace años, la profesión médica está llevando a cabo su uso en el oído, nariz y enfermedades de la garganta. Una aplicación clínica interesante de la elevación de GSH es el tratamiento y la prevención de la pérdida auditiva inducida por ruido, así como aquella causada por ciertos medicamentos ototóxicos.

Ahora se reconoce la importancia de la odontología en el cuidado de la salud total. La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad cardíaca, los derrames cerebrales y otras enfermedades sistémicas; y los niveles de glutatión mejorados deben ser parte de un buen programa de higiene oral.

## REFERENCIAS

- ALTOMARE E, VENDEMIALE G, GRATTA-GLIANO I, ET AL. *Human diabetic cataract: role of lipid peroxidation.* Diabetes. Metab. 21: 173-179, 1995
- BABIZHAEV MA. *Accumulation of lipid peroxidation products in the human lens during cataract maturation.* Vopr. Med. Khim. 31: 100-104, 1985
- BABIZHAEV MA, SHVEDOVA AA, ARKHIPENKO IV, KAGAN VE. *Accumulation of lipid peroxidation products in cataractous lenses.* Biull. Eksp. Biol. Med. 100: 299-301, 1985
- BEBEAR JP, DARROUZET V. *Efficacy of N-acetylcysteine by oral route in chronic sinusitis.* Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 109: 185-186, 1988
- BECK J, GARCIA R, HEISS G, ET AL. *Periodontal disease and cardiovascular disease.* J. Periodont. 67(10 Suppl): 113-1137, 1996
- BONER AL, VALLETTE EA, ANDRIOLI A, ET AL. *A combination of cefuroxime and NAC for the treatment of maxillary sinusitis in children with respiratory allergy.* Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 22: 511-514, 1984
- BOWLES WH, BURNS H JR. *Catalase/ peroxidase activity in dental pulp.* J. Endod. 18: 527-534, 1992
- BUNIN AI, FILINA AA, ERICHEV VP. *A glutathione deficiency in open-angle glaucoma and the approaches to its correction.* Vestn. Oftalmol. 108: 13-15, 1992
- CHAPPLE IL. *Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases.* J. Clin. Periodontol. 24: 287-296, 1997
- CROSS CE, VAN DER VILET A, O'NEIL CA, ET AL. *Oxidants, antioxidants, and respiratory tract lining fluids.* Environ. Health Perspect. 102(Suppl 10): 185-191, 1994
- COHEN SM, OLIN KL, FEUER WJ, ET AL. *Low glutathione reductase and peroxidase*

- activity in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 78: 791-794, 1994
- DAHL AR, HADLEY WM. Nasal cavity enzymes involved in xenobiotic metabolism: effects on the toxicity of inhalants. *Crit. Rev. Toxicol.* 21: 345-372, 1991
- DE LA PAZ MA, ZHANG J, FRIDOVITCH I. Antioxidant enzymes of the human retina: effect of age on enzyme activity of macula and periphery. *Curr. Eye Res.* 15: 273-278, 1996
- EPSTEIN DL, HOOSHMAND LB, EPSTEIN MP. Thiol adducts of ethacrynic acid increase outflow facility in enucleated calf eyes. *Curr. Eye Res.* 11:253-258, 1992
- FILINA AA, DAVYDOVA NG, KOLOMOITSEVA EM. The effect of lipoic acid on the components of the glutathione system in the lacrimal fluid of patients with open-angle glaucoma. *Vestn. Oftalmol.* 109: 5-7, 1993
- GABAIZADEH R, STAECCKER H, LIU W, VAN DE WATER TR. BDNF protection of auditory neurons from cisplatin involves changes in intracellular levels of both reactive oxygen species and GSH. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 50: 71-78, 1997
- GARCIA RI, KRALL EA, VOKONAS PS. Periodontal disease and mortality from all causes in the VA Dental Longitudinal Study. *Ann. Periodontol.* 3: 339-349, 1998
- GARETZ SL, ALTSHULER RA, SCHACHT J. Attenuation of gentamycin ototoxicity by glutathione in the guinea pig in vivo. *Hearing Research* 77: 81-87, 1994
- GERVASI PG, LONGO V, NALDI F, ET AL. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human respiratory nasal mucosa. *Biochem. Pharmacol.* 41: 177-184, 1991
- GRAU AJ, BUGGLE F, ZEIGLER C, ET AL. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 28: 1724-1729, 1997
- HAMAGUCHI Y, JUHN SK, SAKAKURA Y. Recurrence of antigen-induced otitis media by thiol compound. *American J. Otolaryngol.* 9: 111-116, 1988
- HOFFMAN DW, WHITWORTH CA, JONES KL, RYBAK LP. Nutritional status, glutathione levels, and ototoxicity of loop diuretics and aminoglycoside antibiotics. *Hearing Research* 31: 217-222, 1987
- HOFFMAN DW, WHITWORTH CA, JONES KL, RYBAK LP. Potentiation of ototoxicity by GSH depletion. *Ann. Otol. Laryngol.* 97: 36-41, 1988
- JACOANO AA, HU B, KOPKE RD, ET AL. Changes in cochlear antioxidant enzyme activity after sound conditioning and noise exposure in the chinchilla. *Hearing Research* 117: 31-38, 1998
- KEINER S, ZIMMERMANN U. Glutathione-SH as protection from cytotoxic side effects of gentamycin. Studies with isolated outer hair cells. *HNO* 43: 492-497, 1995
- KILIC F, HANDELMAN GJ, TRABER K ET AL. Modeling cortical cataractogenesis XX. In vitro effect of alpha-lipoic acid on glutathione concentrations in lens in model diabetic cataractogenesis. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 46: 585-595, 1998
- KRISHNA NS, GETCHALL TV, DHOOPER N, ET AL. Age- and gender-related trends in the expression of glutathione S-transferases in human nasal mucosa. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 104: 812-822, 1995
- LAUTERMANN J, MCLAREN J, SCHACHT J. Glutathione protection against gentamycin ototoxicity depends on nutritional status. *Hearing Research* 86: 15-24, 1995
- LINETSKY M, RANSON N, ORTWERTH BJ. The aggregation in human lens proteins blocks the scavenging of UVA-generated singlet oxygen by ascorbic acid and glutathione. *Arch. Biochem. Biophys.* 351: 180-188, 1998
- MARTENSSON J, STEINHERZ R, JAIN A, MEISTER A. Glutathione ester prevents buthionine sulfoxamine-induced cataracts and lens epithelial cell damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 8727-8731, 1989
- MATTILA KJ, VALTONEN VV, NIEMINEN M, HUTTUNEN JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin. Infect. Dis.* 20: 588-592, 1995
- MAURIZI CP. Could antioxidant therapy reduce the incidence of deafness following bacterial meningitis? *Med. Hypotheses* 52: 85-87, 1999
- MENDEZ MV, SCOTT T, LAMORTE W, ET

# 18 EMBARAZO, LACTANCIA Y NACIMIENTO

Las mujeres sufren cambios fisiológicos drásticos durante el embarazo. Más aún, de hecho, que en cualquier otro momento, excepto en su propio nacimiento. El embarazo es un reto en el mejor de los casos. Está lleno de riesgos y complicaciones potenciales. La madre y el niño están a merced de su composición genética, lo que puede ser la causa principal de algunos de estos retos. Sin embargo, también son susceptibles al medio ambiente: principalmente el aire, los alimentos y los líquidos que consumen. Es especialmente importante evitar o limitar la exposición a las toxinas y teratógenos (sustancias que causan defectos de nacimiento). La buena salud general y la buena nutrición son importantes tanto para la madre como para el niño. Por supuesto, las vitaminas y los antioxidantes tienen un importante papel que desempeñar. El GSH lleva varios sombreros en este escenario y se ha revelado ser indispensable.

La lista de enfermedades relacionadas con el embarazo es muy larga. No podemos describirlas todas en este capítulo, pero cubriremos aquellas en las que el papel del GSH tiene particular relevancia. Dado que los niveles de GSH del recién nacido depende en gran medida del estado de glutatión de su madre, también vamos a platicar de las etapas breves pero memorables del parto, y el período neonatal (desde el nacimiento hasta las seis semanas).

Muchas mujeres embarazadas son susceptibles a la hipertensión (presión arterial alta). Ésta se provoca por cambios hormonales, y cambios en el volumen y la circulación de la sangre. Algunas mujeres siempre son hipertensas, y otras experimentan este problema únicamente durante el embarazo. Aproximadamente una de cada veinte tiene una condición más grave llamada preeclampsia.

## **PREECLAMPSIA, ECLAMPSIA E HIPERTENSIÓN DEL EMBARAZO**

Los síntomas de la preeclampsia son la hipertensión, proteinuria (proteína en la orina) y edema: acumulación de agua en los tejidos que conduce a la hinchazón, sobre todo de las manos, los pies y la cara. Por lo general ocurre entre la semana 20 de gestación, y la semana posterior al parto. Se desconoce su causa exacta, pero la mayoría de los obstetras (médicos del embarazo y parto) la considera una enfermedad vascular. Ocurre con más frecuencia en los primeros embarazos, y en las mujeres que ya tienen presión arterial alta.

Si no se controla, uno de cada 200 casos de preeclampsia progresa a eclampsia, una condición muy grave con convulsiones y coma. Si no se trata rápidamente, la eclampsia suele ser mortal, por lo que debe ser tratada agresivamente. Otra de las principales complicaciones de la preeclampsia es el síndrome HELLP:

- 1) **H**emólisis (descomposición de glóbulos rojos);
- 2) **E**nzimas hepáticas **e**levadas (indicador de daño hepático); y
- 3) **L**ow **P**latelets (conteo bajo de plaquetas).

El tratamiento para un caso leve de eclampsia incluye reposo en cama, aumento de la ingesta de líquidos, y apoyo nutricional. Los intentos de estimular la micción y estabilizar los niveles de fluidos con diuréticos y restricción de sal no tienen ningún efecto. La presión arterial y los síntomas neurológicos son mejor controlados con sulfato de magnesio intravenoso, e hidralazina. La solución definitiva para los pacientes con eclampsia es el parto, que a menudo se induce, o se realiza por cesárea.

## PREECLAMPSIA Y EL GSH

Muchos científicos se han dado cuenta de que cuando el embarazo se complique por la preeclampsia, hay una caída precipitada en la función antioxidante del paciente. Ésta se ha relacionado con la oxidación de las grasas circulantes (peroxidación lipídica) que daña el sensible endotelio (revestimiento de los vasos sanguíneos (ver el Capítulo 9). La constricción subsiguiente de los músculos en la pared de la arteria lleva a un estrechamiento de los pasajes y la disminución de flujo de sangre. Combinado con las demandas de gestación, esto desencadena una cascada compleja de eventos que pueden conducir a la eclampsia en pleno desarrollo.

Los investigadores han encontrado consistentemente que los niveles de glutatión de las madres gestantes hipertensas son muy bajos. G. Chen y su equipo de la Universidad de Glasgow creen que esta disminución podría explicar algunas de las características importantes de la hipertensión inducida por el embarazo: la elevación del calcio intracelular, la disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos, y el daño endotelial. El equipo de D.W. Branch en la Universidad de Utah piensa que la peroxidación de lípidos que sigue, puede ser parte del proceso patológico en las células de placentas preeclámpicas: la formación de células espumosas de decidua. También parece que la medición de los niveles de GSH puede ser una buena manera de determinar la gravedad de esta enfermedad.

El síndrome HELLP es una complicación grave de la preeclampsia. Los pacientes sufren daño hepático, ruptura de las células rojas sanguíneas, y pérdida de células de coagulación sanguínea. La pérdida de GSH es particularmente marcada. Los investigadores han establecido una correlación triple: la gravedad de la preeclampsia, la fragilidad celular y el nivel de oxidación del GSH.

El equipo obstétrico de C. Lees en Londres, Inglaterra, trató de controlar los síntomas en un grupo de prueba; las integrantes de grupo eran pacientes

con preeclampsia. A las mujeres con casos graves quienes no respondían a la terapia tradicional se les suministró la S-nitrosoglutatión. La presión arterial, la activación plaquetaria, y la resistencia de la arteria uterina mejoraron sin más compromiso al bienestar fetal. En otras palabras, se frenaron o se invirtieron los síntomas del trastorno.

### **LA DIABETES GESTACIONAL Y LA DIABETES EN EL EMBARAZO**

Algunas mujeres entran en el embarazo con un largo historial de diabetes, mientras que otras sólo sufren altos niveles de azúcar en sangre al quedar embarazadas. Esto se llama "diabetes gestacional" y se produce en uno a tres por ciento de los embarazos. Unas diabéticas gestacionales desarrollarán verdadera diabetes en el futuro.

La principal causa de muerte entre los niños nacidos de embarazos diabéticos es anomalía del niño en el útero (malformación congénita). Las causas pueden atribuirse a un control inadecuado de la diabetes de la madre durante el embarazo. Las madres diabéticas corren el riesgo de que los bebés estén más grandes y los partos más difíciles. Como resultado, los partos suelen ser inducidos si no se han producido por la cuarentésima segunda semana de embarazo. Aparte de los problemas de desarrollo, estos bebés también corren más riesgo de desarrollar ictericia, dificultades respiratorias, anomalías de azúcar en sangre, niveles bajos de calcio en sangre, y otras anomalías metabólicas.

### **EL GSH Y LA DIABETES EN EL EMBARAZO**

Todos las pacientes diabéticas están sujetas a mayores niveles de producción de radicales libres y peroxidación lipídica (ver el Capítulo 10). En un entorno diabético, los embriones desarrollan una mayor incidencia de malformaciones y problemas de desarrollo. Este fenómeno se llama 'embriotoxicidad.' El mecanismo exacto de embriotoxicidad en la diabetes aún no se ha determinado, pero está claro que el daño oxidativo a las células juega un papel importante. Los bajos niveles de GSH en los embriones de las pacientes ponen al feto en riesgo de los estragos de los radicales libres.

Un estudio japonés confirmó que la restauración del estado de GSH en cultivos de embriones normalizaba el retraso del crecimiento y de las malformaciones de embriones observados con madres no tratadas. Un grupo sueco tuvo resultados igualmente positivos al tratar cultivos de embriones con la NAC (N-acetilcisteína), un potente precursor que mejora el GSH.

### **TOXINAS Y TERATÓGENOS EN EL EMBARAZO**

Todos estamos expuestos a las toxinas de nuestro medio ambiente. Éstas vienen de los alimentos que comemos, el agua que bebemos, el aire que respiramos, los medicamentos que tomamos, los puestos de trabajo que tenemos, y los malos hábitos como beber y fumar. El embrión se expone a las mismas toxinas como su madre embarazada, pero está en riesgo mucho más alto, ya que dichas toxinas afectan su crecimiento y su desarrollo fundamental.

Las consecuencias van desde el bajo peso al nacer, hasta malformaciones o incluso la muerte del feto. A veces las consecuencias son tan sutiles que pueden no aparecer durante años: como la disminución de las puntuaciones del coeficiente intelectual más tarde en la infancia. La madre es la única que puede mantener estos riesgos a un mínimo. Por encima de todo, debe asegurarse de que sus procesos integrados de desintoxicación están funcionando bien.

## EL GSH Y LA TOXICOLOGÍA EN EL EMBARAZO

De acuerdo con investigaciones recientes, el feto parece estar bajo en defensas antioxidantes. Tal vez depende de la buena salud de su madre; en este caso todo lo que deprime estos niveles aún más, podría comprometer el desarrollo fetal. Después de todo, el feto crece del embrión, y los niveles de GSH son muy altos en el tejido conceptual del embrión. El tejido conceptual es la extraordinaria masa de células que se diferencia y crece al formar los órganos y los sistemas de un feto humano. El proceso de desarrollo de los órganos (organogénesis) es extremadamente sensible, pero en esa etapa está especialmente bien protegido por altos niveles de GSH. Los investigadores en la toxicología están estudiando la posibilidad de que los niveles elevados de GSH puedan proteger a los niños no nacidos de sustancias ajenas (xenobióticos). Si esto resulta ser así, la medición del GSH en el embarazo temprano también puede ser una forma de identificar posibles riesgos de toxicidad.

Algunos investigadores pediátricos han intentado asociar los niveles de los sistemas de defensas antioxidantes con la frecuencia y severidad de los defectos de nacimiento; W.D. Graf y sus colaboradores en la Universidad de Washington compararon la frecuencia de defectos del tubo neural con los niveles de enzimas GSH, y establecieron una conexión tal. En un estudio ucraniano muy significativo, los científicos recogieron las placentas de mujeres de todo el país. Todas vivían en zonas afectadas, en mayor o menor medida, por la contaminación radioactiva. Como era de esperar, las placentas de las zonas más contaminadas tenían los niveles más bajos de GSH. Estaban simplemente agotados por las abrumadoras demandas de una amenaza de radiación continua. Este grupo de investigadores fue capaz de demostrar que las placentas con bajos niveles de GSH se asociaron con más embarazos difíciles, partos más duros, y mala salud posnatal. Llegaron a la conclusión de que "el estado de glutatión [es] un prerrequisito de la actividad desintoxicante de la barrera fetoplacentaria." En otras palabras, sin GSH placentario el feto se encuentra en gran medida sin protección de las toxinas y otros xenobióticos.

Las dos toxinas más comunes que se encuentran en el embarazo son el alcohol y el tabaco. Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas pueden y deben optar por evitarlas, el abuso de estas sustancias no es infrecuente. La madre puede tener una dependencia habitual de estas drogas, o simplemente puede ser expuesta al humo de segunda mano. En cualquiera de los casos, el GSH desempeña un papel importante en la protección de la madre y del niño contra tales amenazas tóxicas.

## ALCOHOL Y TABACO

La mayoría de las malformaciones del feto ocasionadas por las drogas son resultado del abuso del alcohol durante el embarazo. El síndrome del alcoholismo fetal es una condición clínica que lleva a una larga lista de posibles anomalías; el más grave es el severo retraso mental. En pruebas con mamíferos de laboratorio, la presencia de alcohol drenaba el GSH del hígado mucho más rápidamente en el feto que en la madre. Otros estudios combinaron alcohol con cocaína, lo que magnifica aún más la caída del GSH. En la Universidad de Nuevo México los investigadores les dieron a los animales de experimentación, medicamentos que agotaban el GSH.

Esto aumentó la severidad del síndrome del alcoholismo fetal. En una nota más positiva, G.I. Henderson y su equipo de la Universidad de Tejas utilizaron antioxidantes en sus animales de prueba, y demostraron que gran parte del daño de la exposición fetal al alcohol podría evitarse mediante el mantenimiento de niveles suficientes de GSH.

Las mujeres que fuman durante el embarazo se arriesgan a muchas complicaciones, como trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de las membranas, y parto prematuro. Una causa posible fue identificada por los investigadores quienes demostraron que el humo del cigarrillo interfiere con las señales entre ciertas células blancas sanguíneas y las plaquetas, así interfiriendo con la coagulación normal de la sangre. Los mismos investigadores fueron capaces de detener esta interferencia al elevar los niveles de GSH. Se puede encontrar información más detallada sobre el tabaquismo en los Capítulos 2 y 14.

## OTRAS TOXINAS

Muchos otros estudios han demostrado que los sistemas antioxidantes de defensa – especialmente el sistema de GSH – desempeñan un papel indispensable al desintoxicar al recién nacido de numerosos xenobióticos, incluso los metales pesados como el mercurio, el plomo, el cadmio y el arsénico; drogas como la hidantoina, la fenitoína; y varios venenos. En el laboratorio, los fármacos para mejorar el GSH, como la NAC, efectivamente disminuyen los efectos tóxicos del mercurio relacionados con las anomalías congénitas y la muerte. De hecho, la NAC se recomienda como medida de emergencia para las mujeres embarazadas que han ingerido una sobredosis de acetaminofén.

## EL GSH, EL PARTO Y EL PERÍODO PERINATAL

Una de las principales complicaciones del parto (el período perinatal) es el suministro inadecuado de oxígeno al bebé (hipoxia). Antes de la separación de su madre, el bebé es dependiente para su oxígeno en los suministros umbilicales, pero esto puede verse comprometido durante el parto. Por varias razones, es posible que el bebé también sufra dificultades respiratorias. En cualquier de los casos, las consecuencias de la hipoxia son problemáticas, y se hace todo lo posible por evitarlas.

Cuando el bebé no reciba suficiente oxígeno, las células individuales son incapaces de mantener los niveles de energía. Esto da como resultado el daño hipóxico.

Una molécula – trifosfato de adenosina (ATP) – se encarga de transportar la energía de los generadores de poder (mitocondrias) desde las células individuales. Debido a que el GSH estimula la producción del ATP, se puede considerar antihipóxico. Otra complicación del niño hipóxico es la peroxidación lipídica, que también se aborda por el GSH. Además, hay muchas razones para creer que también ayudaría a los niños que sufren de la disminución de la función hepática (ictericia).

### **OXÍGENO, FUENTE DE LA VIDA; Y EL ESTRÉS OXIDATIVO**

Es frecuente que los bebés prematuros necesiten terapia de oxígeno. Esto aumenta la producción de energía, pero también aumenta el estrés oxidativo, lo que explica porqué los problemas visuales se encuentran a menudo en los bebés prematuros. La oxigenación excesiva hace que los tejidos inmaduros, tales como los que se encuentran en el margen de la retina, cierren sus vasos sanguíneos.

Esta condición se llama fibroplasia retrolental o retinopatía del prematuro, y tiene consecuencias tan graves como el desprendimiento de la retina. Los antioxidantes pueden ser un antídoto potencial de este efecto secundario de la terapia de oxígeno. A. Papp de Hungría sugiere que al suministrar a las madres los aminoácidos que contienen azufre, se mantienen los niveles de GSH; esto ayuda a prevenir este problema.

Otros problemas relacionados con altos niveles de oxígeno incluyen cambios en el desarrollo del sistema nervioso y la lesión pulmonar oxidativa. Los animales recién nacidos tratados con BSO (un inhibidor del GSH) para agotar el glutatión experimentaron un incremento dramático en estos tipos de daños. J. Sastre y su grupo de España llevaron a cabo pruebas de laboratorio para demostrar la capacidad de la NAC para disminuir el estrés oxidativo en los recién nacidos; la NAC se suministró a las madres. L.A. Brown de la Universidad de Emory en Atlanta fue capaz de prevenir con suplementos de GSH, la lesión pulmonar inducida por el oxígeno en los mamíferos. Hay muchas razones para creer que los niveles elevados de GSH en la madre contrarrestan los efectos negativos de muchas complicaciones perinatales.

### **EL GSH Y LA LACTANCIA**

La lactancia y el amamantamiento suelen ser discutidos juntamente con el embarazo y el parto. En este contexto, el GSH es particularmente interesante. Se podría decir que juega un papel protagonista.

Es imposible sobreestimar los beneficios de la leche materna en la salud y el desarrollo de los recién nacidos, sobre todo teniendo en cuenta sus efectos a largo plazo sobre el sistema inmunológico. En comparación con los niños alimentados con biberón, los que son alimentados con leche materna sufren menos enfermedades infecciosas, especialmente infecciones del oído y neumonía; menos problemas con las alergias; y menos casos de cáncer en la infancia, como la leucemia, el linfoma, y tumores del hueso y del cerebro.

En comparación con la leche de otros mamíferos, la leche humana tiene la proporción más baja de la proteína. Sin embargo, la composición de esa

proteína también es muy diferente. Los dos principales componentes de las proteínas de la leche son el suero de leche y la caseína. La proporción suero a caseína es mucho mayor en la leche humana, y estas proteínas de suero de leche predominantes contienen los precursores cruciales del glutatión, inclusive la beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina, albúmina de suero, y lactoferrina. Estas proteínas son ricas en aminoácidos que contienen azufre, tales como la cisteína y la cistina. Tanto la estructura como el contenido de estas proteínas son muy importantes. Debido a que la cisteína y la cistina se integran en estas proteínas más grandes, pueden sobrevivir los rigores de la digestión y llegar intactas hasta el interior de las células del bebé. Ahí, se utilizan posteriormente para la fabricación de GSH. Por lo tanto, la lactancia afecta profundamente la función inmune del bebé, dándole altos niveles de precursores de glutatión.

Es posible extraer estas proteínas intactas de la leche de vaca. La extracción del suero de la leche debe llevarse a cabo con cuidado, ya que estas proteínas son extremadamente frágiles. Su estructura fácilmente cambia a una forma que es biológicamente inactiva. A pesar de su valor nutritivo inalterado, la proteína desnaturalizada pierde su capacidad para entregar los precursores de GSH. Se han desarrollado nuevas tecnologías para extraer estas proteínas de la leche de mamífero sin desnaturalizarlas. En cierto sentido, se trata de proteínas de la leche materna para los adultos: una manera natural de aumentar los niveles de GSH.

## CONCLUSIÓN

El glutatión juega un papel crucial en el desarrollo embrionario, fetal y placentario. Está constantemente trabajando como depurador de radicales libres y como enzima desintoxicante de decenas de sustancias y toxinas foráneas. Sin el GSH, estas sustancias pueden orillar al niño hacia una variedad desconcertante de problemas de desarrollo y salud. Después de la etapa de la organogénesis, la protección principal del GSH para el niño en útero le llega desde fuera de su propio cuerpo; lo recibe a través de la placenta. Hay una interesante similitud entre la placenta y el hígado. Entre sus muchas funciones, ambos actúan como filtros para las toxinas, y ambos tienen altos niveles de GSH en sus tejidos. No es coincidencia.

Muchas complicaciones comunes del embarazo, incluso la hipertensión, la preeclampsia, y la diabetes gestacional coinciden con los niveles bajos de glutatión. La disminución de GSH puede causar muchas dificultades en el embarazo. Una gran cantidad de investigaciones se está llevando a cabo usando estrategias para mejorar el GSH, y así combatir estos problemas. Ya existe algo de éxito, y mucho optimismo.

## REFERENCIAS

ADDOLORATO G, GASPARININ A, MARCOCCIA S, ET AL. *Prenatal exposure to ethanol in rats: effects on liver energy level and antioxidant status in mothers, fetuses, and newborns.* Alcohol 14: 569-573, 1997

AFIFI NM, ABDEL-RAHMAN MS, NASSAR AM. *Effect of alcohol and/or cocaine on blood glutathione and the ultrastructure of the liver of pregnant CF-1 mice.* Toxicol. Lett. 98: 1-12, 1998

AYDIN A, SAYAL A, ISIMIR A. *Plasma*

- GSH peroxidase activity and selenium levels of newborns with jaundice. *Biol. Trace Elem. Res.* 58: 85-90, 1997
- BOHLES H. Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. *Int. J. Vitamin Nutr. Res.* 67: 321-328, 1997
- BOUNOUS G, KONGSHAVN PAL, TAVEROFF A, GOLD P. Evolutionary traits in human milk proteins. *Medical Hypothesis* 27: 133-140, 1988
- BRANCH DW, MITCHELL MD, MILLER E, ET AL. Pre-eclampsia and serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein. *Lancet* 343: 645-646, 1994
- BROWN LA, PEREZ JA, HARRIS FL, CLARK RH. Glutathione supplements protect pre-term rabbits from oxidative lung injury. *American J. Physiol.* 270(3 Pt 1): L446-L451, 1996
- CHANDRA RK. Prospective studies of the effect of breast-feeding on incidence of infection and allergy. *Acta. Paed. Scand.* 68:691, 1987
- CHEN G, WILSON R, CUMMING G, ET AL. Intracellular and extracellular antioxidant buffering levels in erythrocytes from pregnancy-induced hypertension. *J. Human Hypertension* 8: 37-42, 1994
- DATTA K, ROY SK, MITRA AK, ET AL. Glutathione S-transferase mediated detoxification and bioactivation of xenobiotics during early human pregnancy. *Early Human Development* 37: 167-174, 1994
- DAVIDGE ST, HUBEL CA, BRAYDEN RD, ET AL. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 79: 897-901, 1992
- DUNCAN B, EY J, HOLBERG CJ, ET AL. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Paediatrics* 91: 867-872, 1993
- FRANK AL, TABER LN, GLEZEN WP, ET AL. Breast-feeding and respiratory virus infection. *Paediatrics* 70: 239-245, 1982
- GRAF WD, OLEINUK OE, PIPPENGER CE, ET AL. Comparison of erythrocyte antioxidant activities and embryologic level of neural tube defects. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 5(Suppl 1): 8-II, 1995
- GUPTA A, GUPTA A, SHUKLA GS. Development of brain free radical scavenging system and lipid peroxidation under the influence of gestational and lactational cadmium exposure. *Human Exp. Toxicol.* 14: 428-433, 1995
- HENDERSON GI, DEVI BG, PEREZ A, SCHENKER S. In utero ethanol exposure elicits oxidative stress in the rat fetus. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 19: 714-720, 1995
- KAMRIN MA, CARNEY EW, CHOU K, CUMMINGS A, ET AL. Female reproductive and developmental toxicology: overview and current approaches. *Toxicol. Lett.* 74: 99-119, 1994
- KNAPEN MF, MULDER TP, VAN ROOIJ IA, ET AL. Low whole blood glutathione levels in pregnancies complicated by preeclampsia or the hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 92: 1012-1015, 1998
- KORNEEV AA, KOMISSAROVA IA, NARTISSOV IR. The use of glutathione as a protector agent in hypoxic exposure. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 116: 261-263, 1993
- LANGLEY SC, KELLY FJ. NAC ameliorates hyperoxic lung injury in the preterm guinea pig. *Biochem. Pharmacol.* 45: 841-846, 1993
- LEES C, LANGFORD E, BROWN AS, ET AL. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine and fetal doppler in severe preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 88: 14-19, 1996
- LIU CS, WU HM, KAO SH, WEI YH. Phenytoin-mediated oxidative stress in serum of female epileptics: a possible pathogenesis in the fetal hydantoin syndrome. *Human Exp. Toxicol.* 16: 177-181, 1997
- MATHER G, GUPTA N, MATHER S, ET AL. Breast-feeding and childhood cancer. *Ind. Paediatrics* 30: 652-657, 1993
- MENEGOLA E, BROCCIA ML, PRATI M, ET AL. Glutathione status in diabetes-induced embryopathies. *Biol. Neonate* 69: 293-297, 1996
- NARAHARA H, JOHNSTON JM. Smoking and preterm labor: effect of cigarette smoke extract on the secretion of platelet activating factor-acetylhydrolase by human decidual macrophages. *American J. Obstet. Gynecol.* 169: 1321-1326, 1993

- OBOLENSKAYA MY, TSCHAIKOVSKAYA TL, ET AL. *Glutathione status of placentae from differently polluted regions of Ukraine.* Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 71: 23-30, 1997
- OBOLENSKAYA MY, CHAIKOVSKA TL, ET AL. *Detoxicating function of the placenta of child-bearing women from ecologically unfavorable regions of the Ukraine.* Ukr. Biokhim. Zh. 70: 89-97, 1998
- ORNAGHI F, FERRINI S, PRATI M, GIAVINI E. *The protective effects of N-acetylcysteine against methyl mercury embryotoxicity in mice.* Fundam. Appl. Toxicol. 20: 437-445, 1993
- PAPP A, NEMETH I, PELLE Z, TEKULIC P. *Prospective biochemical study of the antioxidant defense capacity in retinopathy of prematurity.* Orv. Hetil. 138: 201-205, 1997
- REYES E, OTT S. *Effects of buthionine sulfoxamine on the outcome of the in utero administration of alcohol on fetal development.* Alcohol Clin. Exp. Res. 20: 1243-1251, 1996
- RIGGS BS, BRONSTEIN AC, KULIG K, ET AL. *Acute acetaminophen overdose during pregnancy.* Obstet. Gynecol. 74: 247-253, 1989
- SASTRE J, ASENI M, RODRIGO F, ET AL. *Antioxidant administration to the mother prevents oxidative stress associated with birth in the neonatal rat.* Life Science 54: 2055-2059, 1994
- SCHMIDT H, GRUNER T, MULLER R, ET AL. *Increased levels of lipid peroxidation products malondialdehyde and 4-hydroxynonenal after perinatal hypoxia.* Pediatr. Res. 40: 15-20, 1996
- SIMSEK M, NAZIROGLU M, SIMSEK H, ET AL. *Blood plasma levels of lipoperoxides, glutathione peroxidase, beta carotene, vitamin A and E in women with habitual abortion.* Cell. Biochem. Funct. 16: 227-231, 1998
- SPICKETT CM, REGLINSKI J, SMITH WE, ET AL. *Erythrocyte glutathione balance and membrane stability during preeclampsia.* Free Radic. Biol. Med. 24: 1049-1055, 1998
- TABACOVA S, BAIRD DD, BALABAEVA L, ET AL. *Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area.* Placenta 15: 873-881, 1994
- TABACOVA S, BALABAEVA L, LITTLE RE. *Maternal exposure to exogenous nitrogen compounds and complications of pregnancy.* Arch. Environ. Health 52: 341-347, 1997
- TABACOVA S, LITTLE RE, BALABAEVA L. *Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals.* Reprod. Toxicol. 8: 217-224, 1994
- TAGLIALATELA G, PEREZ-POLO JR, RASIN DK. *Induction of apoptosis in the CNS during development by the combination of hyperoxia and inhibition of glutathione synthesis.* Free Radic. Biol. Med. 25: 936-942, 1998
- TROCINO RA, AKAZAWA S, ISHIBASHI M, ET AL. *Significance of glutathione depletion and oxidative stress in early embryogenesis in glucose-induced rat embryo culture.* Diabetes 44: 992-998, 1995
- UOTILA JT, TUIMALA RJ, AARNIO TM, ET AL. *Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy.* Br. J. Obstet. Gynaecol. 100: 270-276, 1993
- UOTILA JT, TUIMALA RJ, PYYKKO K. *Erythrocyte glutathione peroxidase activity in hypertensive complications of pregnancy.* Gynecol. Obstet. Invest. 29: 259-262, 1990
- WAGNER PD, MATHIEU-COSTELLO O, BEBOUT DE, ET AL. *Protection against pulmonary O<sub>2</sub> toxicity by N-acetylcysteine.* Eur. Respir. J. 2: 116-126, 1989
- WALSH SW, WANG Y. *Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxidases.* American J. Obstet. Gynecol. 169: 1456-1461, 1993
- WARSHAW JB, WILSON CW, SAITO K, PROUGH RA. *The responses of glutathione and antioxidant enzymes to hyperoxia in the developing lung.* Pediatr. Res. 8: 819-823, 1985
- WENTZEL P, THUNBERG L, ERIKSSON UJ. *Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture.* Diabetologia 40: 7-14, 1997
- WOODS JR JR, PLESSINGER MA, FANTEL A. *An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse.* Obstet. Gynecol. Clin. North America 25: 219-236, 1998

# 19 TRAUMA & QUEMADURAS

El trauma se define como cualquier tipo de lesión, incluso el trauma emocional del divorcio o el trauma físico de una fractura de cadera. En este capítulo, vamos a hablar especialmente sobre el trauma físico, aunque se sabe que el trauma emocional también agota el glutatión. Los accidentes de tráfico, los accidentes de trabajo y las caídas son ejemplos comunes de trauma accidental. El trauma intencional incluye todo, desde heridas de bala hasta los procedimientos quirúrgicos. Las quemaduras pueden ser causadas por calor, productos químicos o radiación. El Capítulo 2 contiene una exposición sobre las quemaduras por radiación, y el Capítulo 22, otra sobre las quemaduras solares y las producidas por rayos UV (ultravioletas).

El glutatión, la protección antioxidante, las defensas inmunológicas, y el estrés oxidativo juegan un papel importante en todas estas condiciones. Los niveles altos o bajos de GSH tienen un efecto significativo sobre la susceptibilidad, la tolerancia y el grado de la lesión, así como el tiempo de recuperación y el resultado.

## TRAUMA FÍSICO

Hasta este siglo, la lesión traumática era la principal causa de muerte en los seres humanos. En América del Norte hoy en día, el trauma se ha caído al tercer lugar, después de las enfermedades del corazón/derrame cerebral y el cáncer, pero en algunos grupos económicos – especialmente en las poblaciones de hombres pobres y urbanos – el trauma se mantiene a la vanguardia.

Cualquier enfermedad disminuye las reservas de glutatión. En un artículo reciente de la revista *Medicina de Cuidados Críticos* (Critical Care Medicine), F. Hammarqvist mostró que los pacientes de cuidados intensivos sufrieron una pérdida aproximada del 40% de glutatión en comparación con los individuos sanos. M. Kretzschmar de Alemania siguió a los pacientes con lesiones múltiples en una unidad de cuidados intensivos, desde su ingreso hasta el alta o la muerte. Encontró que mientras más graves eran las lesiones, mayor era el grado de estrés oxidativo y el agotamiento de las defensas de glutatión. Un equipo irlandés dirigido por C. Kilty sugiere que la medición del glutatión S-transferasa podría ser un indicador útil de daños orgánicos generales.

Un equipo dirigido por M.K. Robison en la Escuela de Medicina de Harvard mostró que los animales de laboratorio en que se agotaba el glutatión artificialmente, fueron dramáticamente más propensos a la muerte y

complicaciones de la pérdida de sangre (choque hemorrágico). Sus resultados sugieren que el tratamiento de los traumatismos debe incluir alguna manera para mantener los niveles de glutatión. Esto puede reducir la probabilidad del fallo de múltiples órganos del sistema en casos de choque.

El papel del estrés oxidativo y el metabolismo del glutatión en las lesiones de tejidos cerebrales y neurológicos ha sido el enfoque de mucha investigación. Las lesiones de cabeza a menudo dañan la barrera crucial sangre/cerebro, y problemas circulatorios posteriores conducen a la inflamación y la acumulación de fluido en el cerebro. Los radicales libres funcionan como mediadores para algunos de las "lesiones secundarias" complejas que se ven en este tipo de trauma. Los esfuerzos para evitar complicaciones después de la lesión son una parte fundamental del tratamiento en el manejo de emergencias y cuidados críticos.

El metabolismo del glutatión contrarresta el daño causado por estos oxiradicales. Los aumentos en la actividad glutatión peroxidasa después de un trauma neurológico han sido bien documentados. Si la lesión es grave o complicada, estos recursos pueden llegar a ser agotados con el tiempo. Los canadienses B.H. Juurlink y P.G. Paterson, de la Universidad de Saskatchewan, sugieren que las intervenciones nutricionales con precursores de GSH pueden maximizar las defensas antioxidantes, y que tales estrategias deberían seguirse agresivamente.

El equipo de E.F. Ellis en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de Virginia, probó el uso de la NAC sobre la conmoción cerebral después de un trauma al cerebro. La NAC suministrada antes o poco después de ser herido impidió algunas consecuencias del compromiso circulatorio oxidativo. En la Universidad Estatal de Ohio, J.H. Lucas y D.G. Wheeler mostraron efectos similares al utilizar el glutatión en lesiones de la médula espinal. El uso de los precursores del GSH gamma-glutamilsteína y OTZ (ver el Capítulo 4) elevó los niveles de glutatión y aumentó la supervivencia de las neuronas de la espina después de un trauma físico.

R. Wagner y R.R. Myers de la Universidad de California desarrollaron una terapia interesante para la lesión del nervio ciático y la inflamación, y la presentaron en la revista *Dolor* ("Pain"). Estos investigadores fueron capaces de disminuir las consecuencias patológicas de lesionarse el nervio ciático, mediante el uso del fármaco NAC para aumentar los niveles de GSH; los sujetos pretratados respondieron mejor. Mientras más retraso hubo en la administración de la NAC después de lesionarse el paciente, menos eficaz fue el tratamiento.

La cirugía es intrusiva, y altera la anatomía del paciente. Esto lleva a una serie de ajustes fisiológicos. Aunque desde el punto de vista del cirujano, es un procedimiento controlado con objetivos finales, desde el punto de vista del cuerpo, es traumático. Al igual que la recuperación de un trauma accidental, el resultado de la cirugía depende de las defensas anteriores del paciente, de su salud, y de su estado inmunológico.

La cirugía libera miles de millones de radicales libres en el cuerpo. Estos retan gravemente a las defensas antioxidantes del paciente, y los malos resultados quirúrgicos parecen ir mano a mano con los bajos niveles de antioxidantes.

Como antioxidante intracelular principal de la célula, el glutatión se extrae de lo que el paciente tiene almacenado en el hígado y en los músculos esqueléticos, y se dispersa para reducir el daño. El resultado de una cirugía mayor puede ser el agotamiento del glutatión en todo el cuerpo. Artículos de la *Revista Americana de Fisiología* (American Journal of Physiology) así como la revista *Crónicas de la cirugía* (Annals of Surgery) describen una disminución de 40% en los niveles de glutatión después de la cirugía abdominal. Esto puede aumentar la susceptibilidad del paciente al daño oxidativo celular.

Un dispositivo quirúrgico relativamente nuevo – el laparoscopio – es un tubo con un cable de fibra óptica a través del cual el cirujano puede ver el interior, y trabajar dentro de una cavidad del cuerpo. Las herramientas se adjuntan al final del laparoscopio, y los procedimientos se realizan a través de pequeños agujeros quirúrgicos en el cuerpo del paciente. Esto reduce el tamaño del corte, además del tiempo de recuperación y las estancias hospitalarias para muchos pacientes. La diferencia en el trauma inducido por la cirugía convencional y la cirugía laparoscópica es medible. Un equipo de cirujanos de Hungría estudió el estrés oxidativo y los niveles de GSH en dos de estos grupos de pacientes sometidos a extirpación de la vesícula biliar. El grupo de laparoscopia mostró valores significativamente más bajos de oxidación, y menos agotamiento de los sistemas de GSH que el grupo de la cirugía abierta.

El glutatión no sólo nos protege del estrés oxidativo, sino también refuerza la respuesta inmune, controla y equilibra la respuesta inflamatoria, y ayuda a sintetizar y reparar las proteínas que intervienen en el proceso de curación. Este conocimiento ha impulsado la investigación en el uso de estrategias para elevar los niveles del GSH, y para mejorar y acelerar la curación de heridas.

Los cirujanos plásticos de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, mostraron que los niveles de glutatión agotados causan retraso en la cicatrización, y a reparación pobre de las heridas. Los bioquímicos del Instituto Max Plan en Alemania mostraron que mientras sanan, las heridas de la piel inicialmente aumentan su producción de glutatión peroxidasa con el fin de luchar contra la formación de radicales libres. A medida que avanza la curación, los niveles de GSH disminuyen. Los farmacólogos del Instituto Central de Investigación sobre Fármacos, en la India, demostraron un agotamiento de 60% a 70% de la glutatión peroxidasa, y en los niveles del glutatión S-transferasa en heridas de la piel después de varios días de curación. Comprendiendo cómo funcionan estos mecanismos en juego, Van der Laan describió en un artículo publicado en la *Revista de Investigación Quirúrgica* (Journal of Surgical Research) cómo la infusión de la NAC podría reducir el daño tisular y acortar el período de reparación de lesiones causadas por el aplastamiento.

Una consideración importante en toda cirugía es la interrupción del flujo de sangre a los tejidos (isquemia). Cuando se restablece el flujo sanguíneo (reperfusión), hay una explosión de la formación de radicales libres en la región afectada; esta explosión puede afectar la supervivencia de los tejidos. Los

(Burns) se dirigía hacia el uso de la NAC para tratar quemaduras. Los investigadores fueron capaces de disminuir los niveles de peroxidación lipídica y aumentar los niveles de GSH. Con la suplementación antioxidante (GSH, vitamina C y NAC) para elevar los niveles de glutatión, varios estudios hechos en Boston y publicados en la *Revista de cuidado y rehabilitación de quemaduras y en estado de choque* (Journal of Burn Care Rehabilitación and in Shock) mostraron que podían reducir la mortalidad desde un 60% hasta un 0% en los animales que sufren quemaduras de tercer grado. Ésta constituye una fuerte evidencia probando que la oxidación contribuye a la mortalidad postquemadura.

## CONCLUSIÓN

La cirugía, las quemaduras, el trauma y el choque: todos son eventos complejos, que manifiestan una serie de respuestas bioquímicas, anatómicas, fisiológicas e inmunológicas. El estrés oxidativo y la liberación de radicales libres son inevitables en la lesión inicial, las reacciones inflamatorias y los posteriores procesos de curación. El glutatión, una parte integral del mecanismo de nuestro cuerpo para minimizar el daño y promover la curación, actúa tanto como un antioxidante como para auxiliar el sistema inmunológico.

El valor de la suplementación antioxidante y el apoyo alimenticio ha sido subestimado en el pasado, pero los nuevos enfoques a este problema se están desarrollando, y las actitudes están cambiando. Las estrategias para mantener o aumentar los sistemas de enzimas del glutatión han sido beneficiosas en ensayos preliminares, y demuestran ser prometedores en el tratamiento de los traumas graves, de la cirugía, y de los protocolos de gestión de quemaduras.

## REFERENCIAS

- ADAMSON B, SCHWARZ D, KLUGSTON P, ET AL. Delayed repair: the role of glutathione in a rat incisional wound model. *J. Surg. Res.* 62: 159-164, 1996
- BEKYAROVA G, YANKOVA T, MARINOV M. Lipofuscin product accumulation, insufficient antioxidant defense in erythrocytes and plasma and enhanced susceptibility to oxidative haemolysis after thermal trauma. *Acta Chir. Plast.* 39: 60-64, 1997
- BIENKOWSKI W, GROMADZINSKA J, POWLOWICZ Z, ET AL. Concentrations of selenium and lipid peroxides and glutathione peroxidase activities in plasma of thermally injured pigs. *Acta Chir. Plast.* 33: 126-132, 1991
- BORNER J, ZIMMERMANN T, ALBRECHT S, ET AL. Selenium administration in severe inflammatory surgical diseases and burns in childhood. *Med. Klin.* 92 (Suppl 3): 17-19, 1997
- ELLIS EF, DODSON LY, POLICE RJ. Restoration of cerebrovascular responsiveness to hyperventilation by the oxygen radical scavenger N-acetylcysteine following experimental traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 75: 774-779, 1991
- GAL I, ROTH E, LANTOS J, ET AL. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions. *Acta Chir. Hung.* 36: 97-99, 1997
- GIDDAY JM, BEETSCH JW, PARK TS. Endogenous GSH protects cerebral endothelial cells from traumatic injury. *J. Neurotrauma.* 16: 27-36, 1999
- GILMONT RR, DARDANO A, YOUNG M, ET AL. Effects of GSH depletion on oxidant-induced endothelial cell injury. *J. Surg. Res.* 80: 62-68, 1998
- GOSS JR, TAFFE KM, KOCHANNEK PM, ET AL. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain

- injury in the rat. *Exp. Neurol.* 146: 291-294, 1997
- HAMMARQVIST F, LUO JL, COTGREAVE IA, ET AL. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 25: 78-84, 1997
- HUNT DR, LANE HW, BEESINGER D, ET AL. Selenium depletion in burn patients. *JPEN J. Parenter. Enterel. Nutr.* 8: 695-699, 1984
- JUURLINK BH, PATERSON PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J. Spinal Cord Med.* 21: 309-334, 1998
- KASANUMA Y, WATANABE C, KIM CY, ET AL. Effects of mild chronic heat exposure on the concentrations of thiobarbituric acid reactive substances, glutathione, and selenium, and glutathione peroxidase activity in the mouse liver. *Tohoku J. Exp. Med.* 185: 79-87, 1998
- KILTY C, DOYLE S, HASSETT B, ET AL. GSH S-transferases as biomarkers of organ damage: applications of rodent and canine GST enzyme immunoassays. *Chem. Biol. Interact.* 133: 123-135, 1998
- KNIGHT KR, MACPHADYEN K, LEPORÉ DA, ET AL. Enhancement of ischaemic rabbit skin flap survival with the antioxidant and free-radical scavenger NAC. *Clin. Sci. (Colch)* 81: 31-36, 1991
- KONUKOGLU D, CETINKALE O, BULAN R. Effects of NAC on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 23: 541-544, 1997
- KRETZSCHMAR M, PFEIFFER L, SCHMIDT C, ET AL. Plasma levels of GSH, alpha-tocopherol and lipid peroxides in polytraumatized patients; evidence for a stimulating effect of TNF alpha on glutathione synthesis. *Exp. Toxicol. Pathol.* 50: 477-483, 1998
- LA LONDE C, HENNIGAN J, NAYAK U, ET AL. Energy charge potential and glutathione levels as predictors of outcome following burn injury complicated by endotoxemia. *Shock* 9: 27-32, 1998
- LA LONDE C, NAYAK U, HENNIGAN J, ET AL. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *Burn Care Rehabil.* 18: 187-192, 1997
- LA LONDE C, NAYAK U, HENNIGAN J, ET AL. Antioxidants prevent the cellular deficit produced in response to burn injury. *J. Burn Care Rehabil.* 17: 379-383, 1996
- LUCAS JH, WHEELER DG, EMERY DG, ET AL. The endogenous antioxidant glutathione as a factor in the survival of physically injured mammalian spinal cord neurons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57: 937-954, 1998
- LUO JL, HAMMARQVIST F, ANDERSSON K, ET AL. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue. *Am. J. Physiol.* 275: E359-365, 1998
- LUO JL, HAMMARQVIST F, ANDERSSON K, ET AL. Skeletal muscle glutathione after surgical trauma. *Ann. Surg.* 223: 420-427, 1996
- MUNZ B, FRANK S, HUBNER G, ET AL. A novel type of GSH peroxidase: expression & regulation during wound repair. *Biochem. J.* 326: 579-585, 1997
- ROBINSON MK, ROUNDS JD, HONG RW, ET AL. GSH deficiency increases organ dysfunction after hemorrhagic shock. *Surgery* 112: 140-147, 1992
- SABEH F, BAXTER CR, NORTON SJ. Skin burn injury and oxidative stress in liver and lung tissues of rabbit models. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 33: 323-328, 1995
- SHI EC, FISHER R, McEVOY M, ET AL. Factors influencing hepatic glutathione concentrations: a study in surgical patients. *Clin. Sci.* 62: 279-283, 1982
- SHUKLA A, RASIK AM, PATNAIK GK. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defense enzymes in a healing cutaneous wound. *Free Radic. Res.* 26: 93-101, 1997
- SIES H, GRAF P. Hepatic thiol and GSH efflux under the influence of vasopressin, phenylephrine and adrenaline. *Biochem. J.* 226: 545-549, 1985
- STEILING H, MUNZ B, WERNER S, ET AL. Different types of ROS-scavenging enzymes are expressed during cutaneous wound repair. *Exp. Cell. Res.* 247: 484-494, 1999
- VAN DER LAAN L, OYEN WJ, VERHOFSTAD AA, ET AL. Soft tissue repair capacity after oxygen-derived free radical-induced damage in one hindlimb of the rat. *J. Surg. Res.* 72: 60-69, 1997
- WAGNER R, HECKMAN HM, MYERS RR. Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are GSH-dependent. *Pain* 77: 173-179, 1998

# 20 SICONEUROBIOLOGÍA

A medida que nuestra comprensión del cerebro ha evolucionado, hemos comenzado a apreciar el intrincado entretejido de la psiquiatría, la neurología y la bioquímica. Estos campos se han superpuesto y fusionado en siconeurobiología, una ciencia médica integral que ya produjo importantes avances en el reconocimiento y tratamiento de muchos trastornos cerebrales.

Los radicales y oxiradicales libres se han reconocidos por siconeurobiólogos como actores importantes en el desarrollo y la progresión de muchos de estos trastornos. El cerebro es particularmente susceptible al ataque de radicales libres, ya que genera más subproductos oxidativos por gramo de tejido que cualquier otro órgano. El antioxidante principal del cerebro es el glutatión; su importancia no puede ser exagerada. El estrés oxidativo y el glutatión son factores importantes en diversos trastornos tales como lesiones cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, el síndrome de Down y otras patologías tratadas aquí y en otros capítulos. Una lista más completa se muestra en la Tabla 25.

Se ha demostrado que el estrés sicosocial también aumenta el estrés oxidativo. Un experimento interesante que estudiaba los niveles de peroxidación lipídica en las personas mayores, algunos de los cuales practican la meditación, parece indicar que los meditadores sufrieron menos estrés y niveles significativamente más bajos de peroxidación lipídica.

## ESQUIZOFRENIA

La traducción griega de "esquizofrenia" es "mente dividida," y puede ser engañosa. El trastorno no se debe confundir con doble personalidad o trastorno de personalidad múltiple. Es una enfermedad que se caracteriza por diferentes síncosis: una perturbación grave del pensamiento, opinión, expresión y comportamiento. En los trastornos del estado de ánimo como la ansiedad y la depresión, la capacidad de discernir entre lo real y lo imaginario es relativamente intacta. Un paciente esquizofrénico, por otro lado, sufre frecuentemente de delirios, alucinaciones auditivas o visuales, y pensamientos paranoicos que no se basan en la realidad.

| · LESIÓN CEREBRAL                   | · ENFERMEDAD · NEURODEGENERATIVA      | · OTROS             |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Lesión cerebral                     | Enfermedad de Parkinson               | Esquizofrenia       |
| Trauma                              | Demencia de Alzheimer                 | Síndrome de Down    |
| Derrame cerebral                    | Esclerosis múltiple (EM)              | Discinesia tardía   |
| Isquemia                            | Enfermedad de Lou Gehrig (ELA)        | Privación del sueño |
| Toxicidad del plomo, mercurio, etc. | Lipofuscinosis (Enfermedad de Batten) | Corea de Huntington |

*TABLA 25 – Trastornos del cerebro y el sistema nervioso relacionados con el estrés oxidativo pueden beneficiarse de los niveles elevados de GSH*

Aunque no hay consenso en cuanto a las causas de la esquizofrenia, la mayoría de los especialistas coinciden en que los síntomas se deben a una alteración de la química cerebral normal. La tendencia parece ser hereditaria, pero no existe un solo gen identificado como aquel que causa la esquizofrenia. La sicoterapia por sí misma tiene poco valor, pero los fármacos antipsicóticos han sido capaces de reducir las recaídas en un 50%, y de acortar considerablemente los períodos de hospitalización. Sin embargo, estos medicamentos tienen significativos efectos secundarios y complicaciones a largo plazo.

Durante mucho tiempo se ha sabido que los niveles de glutatión son más bajos en los pacientes esquizofrénicos. Los investigadores han demostrado de forma consistente un aumento en el estrés oxidativo y una disminución en glutatión. Los niveles de GSH incluso corresponden a la gravedad de la enfermedad. Los rusos N.V. y A.V. Govorin demostraron además que los esquizofrénicos tenían, durante una fase aguda de su enfermedad, niveles más altos de la peroxidación lipídica que cuando estaban en remisión. Los científicos investigadores, tales como J. K. Yao y R.D. Reddy del Sistema de Salud de la Administración de Veteranos, Universidad de Pittsburgh, sugieren que el estrés oxidativo juega un importante papel fisiopatológico en la esquizofrenia.

Un grupo de sustancias neuroquímicas llamadas catecolaminas se produce normalmente por el cuerpo. Estas sustancias parecen sobreproducirse en la esquizofrenia y en la enfermedad de Parkinson. Las catecolaminas se descomponen, formando ortoquinonas, un grupo de oxidantes potentes. El equipo de S. Báez en el Departamento de Toxicología Bioquímica, Universidad de Estocolmo, examinó la capacidad del glutatión para desintoxicar estos metabolitos. Llegaron a la conclusión de que las enzimas GSH proporcionan protección vital contra las enfermedades neurodegenerativas causadas o condicionadas por estos oxylradicales peligrosos.

T.D. Buckman y A.S. Kling en la Escuela de Medicina UCLA realizaron un estudio fascinante. Las tomografías computarizadas de pacientes esquizo-

frénicos revelaron atrofia cerebral (encogimiento), lo que sugiere daño al tejido nervioso; vincularon el grado de atrofia con el grado de deficiencia de glutatión peroxidasa. Esto sugiere una función única del GSH en la preservación del daño tisular cerebral en los esquizofrénicos. Tales hallazgos fueron corroborados por otros centros como la Universidad Hahnemann de Filadelfia.

Los fármacos antipsicóticos requieren el uso a largo plazo, y causan una serie de efectos colaterales. El Haldol, el Thorazine y otros neurolepticos causan un trastorno de movimiento llamado discinesia tardía. Esto lleva al fruncimiento involuntario de los labios y un retorcimiento de los brazos y las piernas, y desfigura a un gran número de pacientes. Es posible que la peroxidación de lípidos sea la culpable del daño neuronal en este trastorno, y los científicos han puesto esta teoría a prueba.

El equipo escocés dirigido por K. Brown y A. Reid midió productos de degradación oxidativa y el agotamiento de antioxidantes en pacientes discinéticos, y confirmó la relación entre la peroxidación lipídica y la discinesia tardía. Otros investigadores han demostrado que la peroxidación lipídica y el agotamiento de GSH se ven agravados por fármacos antipsicóticos. Y. Sagara en el Instituto Salk en La Jolla, California, dijo que los tratamientos que producen una disminución de GSH intracelular agravarían la toxicidad del haloperidol (un antipsicótico neuroleptico) y pueden aumentar la tendencia hacia la discinesia tardía.

Los investigadores J.L. Cadet y L.A. Kahler del Instituto Nacional de Salud de Baltimore; S.P. Mahadik y R.E. Scheffer, del Coordinación de Salud Conductual, Facultad de Medicina de Georgia; y otros, han sugerido que los antioxidantes se deben usar para prevenir los efectos secundarios en pacientes tratados con antipsicóticos. El equipo de Georgia también mostró que la lesión oxidativa se empeora, y que los niveles de GSH-peroxidasa caen, incluso en las etapas más tempranas de la sicosis, y que los antioxidantes pueden prevenir o retrasar el deterioro.

Parece ser que los niveles de GSH bien mantenidos pueden retardar el progreso de la esquizofrenia y disminuir los efectos secundarios de algunos de los medicamentos utilizados contra esta enfermedad.

## EL SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down también se conoce como trisomía 21, e inadecuadamente como "mongolismo," debido a las distintivas características faciales. Irónicamente, en algunas zonas del Lejano Oriente se refiere a este síndrome como "caucasianismo." Este trastorno congénito ocurre durante el desarrollo fetal, cuando los cromosomas se dividen por error, produciendo un tercer cromosoma 21; sólo debería haber dos. No es un rasgo hereditario, y es más frecuente en los embarazos de mujeres mayores. Es relativamente común; se presenta una vez en más o menos cada 700 nacimientos.

El síndrome de Down lleva a varios rasgos fácilmente reconocibles, como moderado a severo retraso mental, rasgos faciales generalmente aplanados, ojos

rasgados, orejas ubicadas en posición baja, y una gran lengua. Menos evidente es la tendencia a tener defectos congénitos del corazón, problemas de visión, leucemia, y susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. En un entorno ambiental adecuado, los pacientes con síndrome de Down pueden llevar una vida feliz y productiva, pero en general más corta.

El estrés oxidativo y la formación de radicales libres se han estudiado en el síndrome de Down. Aunque todavía hay debate, algunos factores son claros. El gen para una enzima implicada en reacciones de oxidación/antioxidación llamados 'superóxido dismutasa' (SOD) se encuentra en el cromosoma 21. El aumento de la actividad de SOD puede sobreproducir el peróxido de hidrógeno, y así liberar radicales libres. Los investigadores han observado la mayor demanda que eso impone sobre las defensas antioxidantes.

Los pacientes con síndrome de Down que vivan hasta una edad más avanzada parecen ser más propensos al desarrollo de la demencia de Alzheimer, otra enfermedad neurodegenerativa. Los científicos que incluyen los que trabajan en la Universidad de California (San Diego) piensan que esto se debe a los cambios en el metabolismo de los radicales libres, causando un aumento en la destrucción de las células nerviosas. Experimentos sencillos de medición de los niveles de glutatión en suero sanguíneo revelan alteraciones significativas en la actividad del GSH. Estudios más complicados comparan la actividad del GSH en los pacientes de Down, con y sin enfermedad de Alzheimer, lo que demuestra que la defensa ya anormal de glutatión se deteriora aún más en pacientes con síndrome de Down quienes también sufren de la enfermedad de Alzheimer.

Un interesante experimento con animales publicado en la revista *Investigación sobre el cerebro* (Brain Research), agosto de 1997, mostró que en las células del cerebro afectado por el síndrome de Down, las personas con GSH reducido murieron a una edad más temprana. Al reducir químicamente las tasas de GSH aún más, la muerte celular aumentó. No hay duda de que los bajos niveles de GSH aceleran la muerte de las células cerebrales, y que los niveles elevados ralentizan la neurodegeneración. La intervención con terapias para aumentar el glutatión parece ser útil.

## **GSH Y EL SUEÑO**

Ciertos tejidos son más susceptibles al agotamiento de GSH que otros. Al medir los niveles de glutatión en áreas específicas del cerebro de los animales privados de sueño, se revela que el tálamo y el hipotálamo son particularmente susceptibles. La vulnerabilidad de estos tejidos puede contribuir a algunos de los efectos funcionales de la privación del sueño.

El glutatión oxidado (GSSG) es un componente activo del fármaco neuroquímico SPS (sustancia promotora de sueño). Los investigadores de la Universidad Médica de Tokio mostraron que los altos niveles de glutatión oxidado promueven el sueño y ejercen un efecto sobre otras funciones del hipotálamo, como el control de temperatura. El mismo equipo también sugiere que el GSH

desintoxica los tejidos neuronales de forma más activa durante ciertos períodos de sueño. Esto puede explicar por qué las personas que toman productos potenciadores de GSH, como Immunocal, frecuentemente reportan una menor necesidad de sueño, aunque se sientan con más energía.

### *Estudio de caso*

*Benjamín, un médico de 44 años de edad, siempre quería que el día tuviera 36 horas, para que hubiera tiempo de ver a sus pacientes, hacer su investigación, ensayar su música, mantenerse en forma, y pasar más tiempo con su esposa e hijos. Al igual que muchos otros profesionales, el tiempo y la energía se le escaseaban. Consciente de los efectos de GSH en el sistema inmunológico, tomó un tratamiento de vitaminas, selenio y aminoácidos, con la esperanza de combatir más fácilmente las enfermedades virales a las que se exponía diariamente. Adjuntó un aislado de proteína de suero bioactivo a su régimen, ya que deseaba aprovechar de su carácter como precursor de GSH; de pronto se encontraba despertando de 30 a 60 minutos antes de que el despertador sonara, y se sentía tan descansado como siempre. Ahora él regularmente trabaja hasta más tarde en la noche.*

## **ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

La enfermedad de Huntington, también conocida como corea de Huntington, corea hereditaria, o corea crónica progresiva, es un trastorno heredado del movimiento neurodegenerativo, con deterioro intelectual progresivo. Afecta a las personas entre las edades de 35 y 50 años, y avanza inexorablemente, llevando finalmente a incapacidad física y mental para valerse por sí mismo. El término "corea" se refiere a los complejos movimientos rápidos y bruscos de la cara, el tronco y las extremidades. La demencia asociada con la enfermedad también se acompaña de trastornos psiquiátricos. Los tratamientos tradicionales son sintomáticos y sólo mínimamente eficaces.

Estos pacientes parecen ser menos capaces que otros para lidiar con el estrés oxidativo. Sufren de una mayor generación de radicales libres, mas una disminución de las defensas del GSH. Los estudios en que se agota el glutatión del tejido afectado, demuestran un aumento en el daño que sufren estas células, y su muerte. En el laboratorio, los antioxidantes ayudan a las células a sobrevivir. La sustancia neuroquímica 3-hidroxiquinurena (3-K) se encuentra en niveles excesivos en los cerebros de los pacientes de Huntington, y fuertemente promueve la oxidación. Los experimentos de laboratorio utilizando el promotor del GSH, el fármaco NAC, parecen demostrar una reducción al daño causado por el 3-HK.

O. Bandmann y un equipo de neurobiólogos del Instituto de Neurología de Londres, creen que un defecto inherente a la capacidad del cerebro para desintoxicar neurotoxinas puede ser la causa primordial de la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson. Dada la importancia del glutatión como antioxidante, su deficiencia en estos pacientes incentivará muchos más estudios.

## CONCLUSIÓN

Muchos procesos de enfermedades neurológicas y psiquiátricas se caracterizan por altos niveles de estrés oxidativo y la formación de radicales libres, así como anomalías en el metabolismo del glutatión y las defensas antioxidantes. Incluso, se ha demostrado que el estrés mental desestabiliza el equilibrio oxidante/antioxidante en el cerebro.

Tanto la esquizofrenia como los fármacos utilizados en su tratamiento llevan a anomalías del GSH. Apoyar y sostener los niveles de glutatión puede prevenir o retrasar el daño a las células cerebrales típicas de esta enfermedad. Discinesia tardía, un efecto secundario del uso de fármacos antipsicóticos a largo plazo, también se ha relacionado con la producción de radicales libres y el agotamiento de los mecanismos de defensa del glutatión. Los investigadores han propuesto que los niveles de GSH elevados pueden frenar la progresión de la esquizofrenia y aliviar los efectos secundarios de los medicamentos utilizados para tratarla.

Los pacientes con síndrome de Down tienen una anomalía cromosómica inherente que causa la sobreproducción de SOD anormal (superóxido dismutasa), el cual conduce a altos niveles de estrés oxidativo, que a su vez pueden agravar la muerte de las células cerebrales típica de esta enfermedad congénita. El aumento de las tasas de la enfermedad de Alzheimer en personas mayores con síndrome de Down parece apoyar esta teoría. El glutatión es el principal antioxidante de origen natural en el cerebro, y ayuda a combatir estos oxiradicales.

Diferentes aplicaciones de GSH en la enfermedad neurodegenerativa se tratan en otras partes de este libro. Ver los capítulos sobre la enfermedad de Alzheimer (Capítulo 8), la enfermedad de Parkinson (Capítulo 7) y la esclerosis múltiple (Capítulo 13).

## REFERENCIAS

- ANTILA E, WESTERMARK T. *On the etiopathogenesis and therapy of Down syndrome.* Int. J. Dev. Biol. 33: 183-188, 1989
- BAEZ S, SEGURA-AGUILAR J, WIDERSTEN M, ET AL. *Glutathione transferases catalyze the detoxification of oxidized metabolites (o-quinones) of catecholamines and may serve as an antioxidant system preventing degenerative cellular processes.* Biochem J. 324(Pt. 1): 25-28, 1997
- BANDMANN O, VAUGHEN J, HOLMANS P, ET AL. *Association of slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson's disease.* Lancet 350: 1136-1139, 1997
- BERRY T. *A selenium transport protein model of a sub-type of schizophrenia.* Med. Hypothesis 43: 409-414, 1994
- BROWN K, REID A, WHITE T, ET AL. *Vitamin E, lipids, and lipid peroxidation products in tardive dyskinesia.* Biol. Psychiatry 43: 863-867, 1998
- BRUGGE KL, NICHOLS S, DELIS D, ET AL. *The role of alterations in free radical metabolism in mediating cognitive impairments in Down syndrome.* EXS 62: 190-198, 1992
- BUCKMAN TD, KLING AS, EIDUSON S, ET AL. *Glutathione peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia.* Biol. Psychiatry 22: 1349-1356, 1987
- BUCKMAN TD, KLING AS, SUTPHIN MS, ET AL. *Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities: relation to psychosocial variables.* Psychiatry Res. 31: 1-14, 1990
- CADET JL, KAHLER LA. *Free radical*

- mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia.* Neurosci. Biobehav. Rev. 18: 457-467, 1994
- CLAUSEN J, JENSON GE, NIELSEN SA. *Selenium in chronic neurological diseases. Multiple sclerosis and Batten's disease.* Biol. Trace Elem. Res. 15: 179-203, 1988
- D'ALMEIDA V, LOBO LL, HIPPOLIDE DC, ET AL. *Sleep deprivation induces brain region-specific decreases in glutathione levels.* Neuroreport 9: 2853-2856, 1998
- DAVEY GP, PEUCHEN S, CLARK JB. *Energy thresholds in brain mitochondria. Potential involvement in neurodegeneration.* J. Biol. Chem. 273: 12753-12757, 1998
- EVANS PH. *Free radicals in brain metabolism and pathology.* Br. Med. Bull. 49: 577-587, 1993
- FEKKES D, BODE WT, ZIJLSTRA FJ, PEPLINKHUIZEN L. *Eicosanoid and amino acid metabolism in transient acute psychoses with psychedelic symptoms.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 54: 261-264, 1996
- GOVORIN NV, GOVORIN AV, SKAZHUTIN SA. *Significance of disorders of the processes of lipid peroxidation in patients with persistent paranoid schizophrenia resistant to the treatment.* Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova 91: 121-124, 1991
- HONDA K, KOMODA Y, INOUE S. *Oxidized glutathione regulates physiological sleep in unrestrained rats.* Brain Res. 636: 253-258, 1994
- INOUE S, HONDA K, KOMODA Y. *Sleep as neuronal detoxification and restitution.* Behav. Brain Res. 69: 91-96, 1995
- KIMURA M, KAPAS L, KRUEGER JM. *Oxidized glutathione promotes sleep in rabbits.* Brain Res. Bull. 45: 545-548, 1998
- JAIN A, MARTENSSON J, STOLE E, ET AL. *Glutathione deficiency leads to mitochondrial damage in brain.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1913-1917, 1991
- JENNER P. *Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders.* Pathol. Biol. (Paris) 44: 57-64, 1996
- JENSEN GE, CLAUSEN J. *Leukocyte glutathione peroxidase activity and selenium level in Batten's disease.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 43: 187-196, 1983
- LOHR JB. *Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations.* Arch. Gen. Psychiatry 48: 1097-1106, 1991
- LOHR JB, BROWNING JA. *Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses.* Psychopharmacol. Bull. 31: 159-165, 1995
- MAHADIK SP, SCHEFFER RE. *Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 55:45-54, 1996
- MAHADIK SP, MUKHERJEE S, SCHEFFER RE, ET AL. *Elevated plasma lipid peroxidases at the onset of non-affective psychosis.* Biol. Psychiatry 43: 674-679, 1998
- MAERTENS P, DYKEN P, GRAF W, ET AL. *Free radicals, anticonvulsants, and the neuronal ceroid-lipofuscinoses.* American J. Med. Genet. 57: 225-228, 1995
- MAY PC, GRAY PN. *The mechanism of glutamate-induced degeneration of cultured Huntington's disease and control fibroblasts.* J. Neurol. Sci. 70: 101-112, 1985
- MUKHERJEE S, MAHADIK SP, SCHEFFER RE, ET AL. *Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis.* Schizophr. Res. 19: 19-26, 1996
- NAKAGAMI Y, SAITO H, KATSUKI H. *3-Hydroxykynurenine toxicity on the rat striatum in vivo.* Jpn. J. Pharmacol. 71: 183-186, 1996
- PAI BN, JANAKIRAMAIAH N, GANGADHAR BN, RAVINDRANATH V. *Depletion of glutathione and enhanced lipid peroxidation in the CSF of acute psychotics following haloperidol administration.* Biol. Psychiatry 36: 489-491, 1994
- PAL SN, DANDIYA PC. *Glutathione as a cerebral substrate in depressive behavior.* Pharmacol. Biochem. Behav. 48: 845-851, 1994
- PERCY ME, DALTON AJ, MARKOVIC VD, ET AL. *Red cell superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Down syndrome patients with and without manifestations of Alzheimer's disease.* American J. Med. Genet. 35: 459-467, 1990
- REDDY R, SAHEBARAO MP, MUKHERJEE S, MURTHY JN. *Enzymes of the antioxidant*

- defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 30: 409-412, 1991
- REDDY RD, YAO JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 55: 33-43, 1996
- REITER RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB* 9: 526-533, 1995
- ROTROSEN J, ADLER L, EDSON R, LAVORI P. Antioxidant treatment of tardive dyskinesia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 55: 77-81, 1996
- SAGARA Y. Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J. Neurochem.* 71: 1002-1012, 1998
- SCHNEIDER RH, NIDICH SI, SALERNO JW, ET AL. Lower lipid peroxidase levels in practitioners of the Transcendental Meditation program. *Psychosom. Med.* 60: 38-41, 1998
- SMYTHIES JR. Oxidative reactions and schizophrenia: a review-discussion. *Schizophrenic Res.* 24: 357-364, 1997
- STABEL-BUROW J, KLEU A, SCHUCHMANN S, HEINEMANN U. Glutathione levels and nerve cell loss in hippocampal cultures from trisomy 16 mouse - a model of Down Syndrome. *Brain Res.* 765: 313-318, 1997
- TABRIZI SJ, CLEETER MW, XUEREB J, ET AL. Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann. Neurol.* 45: 25-32, 1999
- TEKSEN F, SAYLI BS, AYDIN A, ET AL. Antioxidative metabolism in Down syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* 63: 123-127, 1998
- WESTERMARCK T, SANDHOLM M. Decreased erythrocyte glutathione peroxidase activity in neuronal lipofuscinosis (NCL) - corrected with selenium supplementation. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* 40: 70-74, 1977
- YAO JK, REDDY R, McELHINNY LG, VAN KAMMEN DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 32: 385-391, 1998
- YAO JK, REDDY R, McELHINNY LG, VAN KAMMEN DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenic Res.* 32: 1-8, 1998
- YAO JK, REDDY R, VAN KAMMEN DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 45: 1512-1515, 1999
- ZANELLA A, IZZO C, MEOLA G, ET AL. Metabolic impairment and membrane abnormality in red cells from Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 47: 93-103, 1980

# 21 CRISIS CEREBRALES

Las crisis cerebrales son un grupo de trastornos neurológicos tipificados por contracciones musculares, espasmos y la pérdida parcial o completa de consciencia. Los síntomas específicos dependen de la ubicación precisa en el cerebro, de ráfagas caóticas de actividad eléctrica. Tales crisis van desde violentas contracciones incontrolables de todo el cuerpo hasta una "pérdida de contacto" sutil y momentánea que puede parecer poco más que soñar despierto.

Estas crisis han sido denominadas como convulsiones, paroxismos y epilepsia, así como por otros nombres que no reflejan con precisión los diversos trastornos. Tipos de ataques incluyen tónicas clónicas (gran mal), crisis de ausencia (petit mal), parciales complejos (psicomotores, lóbulo temporal), focal (marcha Jacksoniana), y estados epilépticos (convulsiones intratables). No todas las convulsiones son epilépticas. El tipo más común de convulsiones en niños muy pequeños se llaman convulsiones febriles, causadas por la rápida aparición de la fiebre. Otras causas de convulsiones incluyen derrames cerebrales, o pueden ser el resultado de lesiones, tumores, meningitis, hipoglucemia, el síndrome de abstinencia del alcohol, o de otras complicaciones de salud.

Epilepsia: un tipo específico de crisis con recurrentes ataques no provocados – es, sin embargo, el tipo más común, que afecta acerca de tres millones de norteamericanos – una de cada cien personas, la mitad de ellas niños o adolescentes. La mitad de ellos afortunadamente la dejará atrás por madurez.

## TRATAMIENTO

Las convulsiones recurrentes suelen requerir medicación con tales anticonvulsivantes orales como el fenobarbital, ácido valproico, fenitoína y carbamazina. Los pacientes pueden tener que tomar estos medicamentos por tiempo indefinido. Lamentablemente, no son una cura, y pueden producir muchos efectos secundarios, algunos graves.

Los suplementos nutricionales se utilizan tanto en la medicina convencional como en la complementaria. Las vitaminas del complejo B, especialmente la B6 (piridoxina), son eficaces contra ciertos ataques. El magnesio también es útil, sobre todo en las crisis relacionadas con la presión arterial alta. El selenio se usa en pacientes epilépticos, ya que la deficiencia de este mineral puede intensificar la frecuencia y severidad de los ataques.

## DAÑOS CAUSADOS EN LAS CRISIS POR RADICALES LIBRES

Las convulsiones se caracterizan por tremenda actividad bioeléctrica en la zona afectada del cerebro; esta actividad genera radicales libres en grandes números. Las convulsiones que provocan la pérdida de la consciencia pueden estar acompañadas por anomalías en la respiración, y el estrés oxidativo posterior. Al presentarse de manera frecuente y/o prolongada, este estrés oxidativo puede dañar las células cerebrales. Muchos estudios muestran que la peroxidación lipídica (un resultado de la formación de radicales libres) puede llevar a un daño neuronal o destrucción de estas células neurológicas. Además, entre mayor sea el nivel de estrés oxidativo en estos tejidos, más difícil es de tratar. Los pacientes responden de manera menos efectiva a la medicación cuando la lesión crónica y el daño a los nervios provocan otra actividad epiléptica. Los investigadores canadienses de la Universidad de Calgary han llegado a sugerir que este daño continuo por radicales libres puede incluso dar lugar a ciertos tumores cerebrales.

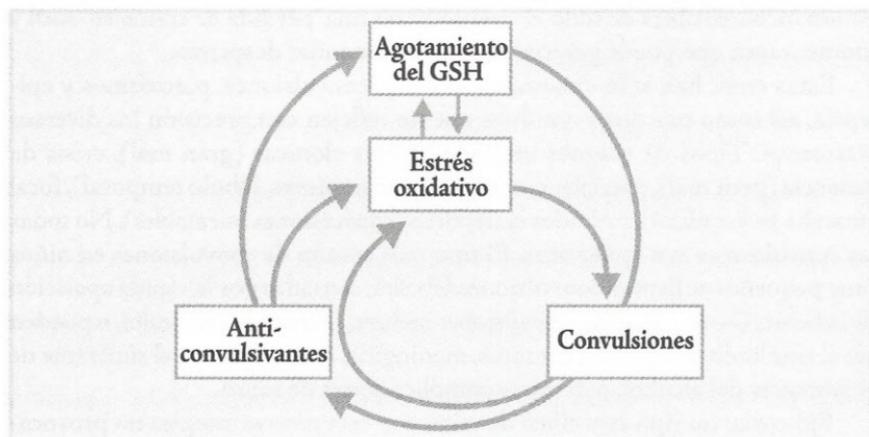


FIGURA 23 – Los círculos viciosos de las convulsiones y el agotamiento de GSH

## LOS NIVELES DE GLUTATIÓN EN LAS CRISIS CEREBRALES

Muchas investigaciones han demostrado que los niveles de glutatión bajan de manera significativa en condiciones de crisis. Lo que queda menos claro es esto: ¿esta deficiencia de glutatión provoca las crisis cerebrales, proviene de ellas, o ambas cosas? Sin embargo, el total de los niveles de glutatión corporal de los pacientes con crisis son mensurablemente inferiores a los de los individuos normales, y esta deficiencia de GSH es aún más notable en las áreas afectadas del cerebro.

Científicos suizos dirigidos por S.G. Mueller estudiaron tres grupos: pacientes con epilepsia activa, personas con epilepsia controlada, y personas no epilépticas. Ellos determinaron que los niveles bajos de glutatión llevan con más frecuencia a crisis, en vez de derivarse de ellos. Otras investigaciones apoyan esta teoría, mostrando cómo los ataques son más frecuentes o graves cuando los niveles de glutatión se reducen en experimentos. Cualquiera que

sea el mecanismo específico, el panorama general muestra que los niveles de glutatión bajan más y más mientras progresan los ataques.

Peor aún, no sólo los niveles de glutatión se redujeron en la actividad convulsiva, sino que los medicamentos utilizados para tratar las convulsiones reducen aún más los niveles de glutatión. Investigadores japoneses H. Ono, A. Sakamoto y N. Sakura mostraron que tanto la carbamazepina como la fenitoína – medicamentos anticonvulsivantes populares – disminuyen el glutatión y dejan las células más susceptibles al daño oxidativo. Fisiólogos turcos encontraron lo mismo sobre el ácido valproico, otro medicamento anticonvulsivante. Sin embargo, los científicos de la Universidad de Harvard quienes estudian convulsiones de la niñez, encontraron que los niveles de glutatión mejoraron después de que los anticonvulsivantes se interrumpieran y los pacientes recibieran selenio.

### **EL GLUTATIÓN PROTEGE DE CONVULSIONES**

Porque el glutatión directamente afecta la actividad de las células cerebrales, se denomina un neuromodulador. Los científicos japoneses K. Abe, K. Nakanishi y H. Saito protegieron los animales de laboratorio de las convulsiones inducidas por fármacos, mediante la inyección de glutatión directamente en el fluido del cerebro y la médula espinal. Canadienses en el Hospital del Oeste de Toronto mostraron que la combinación de vitamina E y glutatión redujo el número de las células cerebrales dañadas después de la actividad convulsiva. En Texas, S.G. Jenkinson, J.M. Jordania y C. A. Duncan fueron capaces de proteger a los animales de laboratorio de convulsiones y muerte, por inyectarlos con glutatión; y los italianos en la Universidad de Milán exitosamente impidieron las convulsiones causadas por isoniazida – una medicación usada contra la tuberculosis – mediante la administración previa de glutatión a los pacientes.

Varios científicos han utilizado la N-acetilcisteína (NAC, ver Capítulo 4), un potente precursor del glutatión, para el tratamiento de convulsiones, y los investigadores suecos dirigidos por E. Ben-Menachem lo aplicaron a los pacientes que sufrían de epilepsia mioclónica progresiva, una forma de epilepsia especialmente difícil de tratar, que gradualmente destruye el sistema nervioso. Los pacientes que recibieron una dosis diaria de 6 gramos mostraron mejoras notables, y un equipo estadounidense de Gainesville, Florida, utilizó NAC, vitamina E, B2, zinc y selenio para el tratamiento de este tipo de ataque, obteniendo mejorías similares.

### **CONCLUSIÓN**

La formación de los radicales libres y el estrés oxidativo puede ser vista como causa o como consecuencia de las crisis; las condiciones que disminuyen los niveles de glutatión – incluso el uso de los propios fármacos anticonvulsivantes – bien pueden disminuir los niveles de glutatión. Dado que el glutatión es también un anticonvulsivante en sí, puede usarse como una terapia complementaria para tratar y prevenir las convulsiones, así como para disminuir los efectos adversos de los fármacos convencionales.

## REFERENCIAS

- ABBOTT LC, NEJAD HH, BOTTJE WG, HASSAN AS. *Glutathione levels in specific brain regions of genetically epileptic (tg/tg) mice*. Brain Res Bull 1990 Oct;25(4):629-31
- ABE K, NAKANISHI K, SAITO H. *The anticonvulsive effect of glutathione in mice*. Biol Pharm Bull 1999 Nov;22(11):1177-9
- ABE K, NAKANISHI K, SAITO H. *The possible role of endogenous glutathione as an anticonvulsant in mice*. Brain Res 2000 Jan 31;854(1-2):235-8
- BELLISSIMO MI, AMADO D, ABDALLA DS, FERREIRA EC, CAVALHEIRO EA, NAFFAH-MAZZACORATTI MG. *Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats*. Epilepsy Res 2001 Aug;46(2):121-8
- BEN-MENACHEM E, KYLLERMAN M, MARKLUND S. *Superoxide dismutase and glutathione peroxidase function in progressive myoclonus epilepsies*. Epilepsy Res 2000 Jun;40(1):33-9
- BEUTLER E, CURNUTTE JT, FORMAN L. *Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures*. Lancet 1991 Sep 14;338(8768):700
- CENGIZ M, YUKSEL A, SEVEN M. *The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children*. Pharmacol Res 2000 Apr;41(4):423-5
- COCK HR, TONG X, HARGREAVES IP, HEALES SJ, CLARK JB, PATSALOS PN, THOM M, GROVES M, SCHAPIRA AH, SHORVON SD, WALKER MC. *Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat*. Epilepsy Res 2002 Feb;48(3):157-68
- ERAKOVIC V, ZUPAN G, VARLJEN J, RADOSEVIC S, SIMONIC A. *Electroconvulsive shock in rats: changes in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity*. Brain Res Mol Brain Res 2000 Mar 29;76(2):266-74
- FRANTSEVA MV, PEREZ VELAZQUEZ JL, TSORAKLIDIS G, MENDONCA AJ, ADAMCHIK Y, MILLS LR, CARLEN PL, BURNHAM MW. *Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy*. Neuroscience 2000;97(3):431-5
- FRANTSEVA MV, VELAZQUEZ JL, HWANG PA, CARLEN PL. *Free radical production correlates with cell death in an in vitro model of epilepsy*. Eur J Neurosci 2000 Apr;12(4):1431-9
- GLUCK MR, JAYATILLEKE E, SHAW S, ROWAN AJ, HAROUTUNIAN V. *CNS oxidative stress associated with the kainic acid rodent model of experimental epilepsy*. Epilepsy Res 2000 Mar;39(1):63-71
- HIRAMATSU M, MORI A. *Brain glutathione and seizures*. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1980;34(3):363
- HIRAMATSU M, MORI A. *Reduced and oxidized glutathione in brain and convulsions*. Neurochem Res 1981 Mar;6(3):301-6
- HURD RW, WILDER BJ, HELVESTON WR, UTHMAN BM. *Treatment of four siblings with progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type with N-acetylcysteine*. Neurology 1996 Nov;47(5):1264-8
- JENKINSON SG, JORDAN JM, DUNCAN CA. *Effects of selenium deficiency on glutathione-induced protection from hyperbaric hyperoxia in rat*. Am J Physiol 1989 Dec;257(6 Pt 1):L393-8
- JIANG D, AKOPIAN G, HO YS, WALSH JP, ANDERSEN JK. *Chronic brain oxidation in a glutathione peroxidase knockout mouse model results in increased resistance to induced epileptic seizures*. Exp Neurol 2000 Aug;164(2):257-68
- KUREKCI AE, ALPAY F, TANINDI S, GOKCAY E, OZCAN O, AKIN R, ISIMER A, SAYAL A. *Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy*. Epilepsia 1995 Jun;36(6):600-4
- LIU CS, WU HM, KAO SH, WEI YH. *Serum trace elements, glutathione, copper/zinc superoxide dismutase, and lipid peroxidation in*

- epileptic patients with phenytoin or carbamazepine monotherapy. *Clin Neuropharmacol* 1998 Jan-Feb;21(1):62-4
- LORES ARNAIZ S, TRAVACIO M, LLESUY S, RODRIGUEZ DE LORES ARNAIZ G. Regional vulnerability to oxidative stress in a model of experimental epilepsy. *Neurochem Res* 1998 Dec;23(12):1477-83
- LOUW DF, BOSE R, SIMA AA, SUTHERLAND GR. Evidence for a high free radical state in low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1997 Nov;41(5):1146-50; discussion 1151
- MUELLER SG, TRABESINGER AH, BOESIGER P, WIESER HG. Brain glutathione levels in patients with epilepsy measured by *in vivo* (1)H-MRS. *Neurology* 2001 Oct 23;57(8):1422-7
- OGITA K, KITAYAMA T, OKUDA H, YONEDA Y. Effects of glutathione depletion by 2-cyclohexen-1-one on excitatory amino acid-induced enhancement of activator protein-1 DNA binding in murine hippocampus. *J Neurochem* 2001 Mar;76(6):1905-15
- ONO H, SAKAMOTO A, SAKURA N. Plasma total glutathione concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Clin Chim Acta* 2000 Aug;298(1-2):135-43
- PEACOCK MD, SCHENK DA, LAWRENCE RA, MORGAN JA, JENKINSON SG. Elimination of glutathione-induced protection from hyperbaric hyperoxia by acivicin. *J Appl Physiol* 1994 Mar;76(3):1279-84
- PINELLI A, TRIVULZIO S, COLOMBO-ZEFINETTI G, TOFANETTI O. Anti-convulsant effects by reduced glutathione and related amino acids in rats treated with isoniazid. *Toxicology* 1988 Jan;48(1):103-7
- RAMAEKERS VT, CALOMME M, VANDEN BERGHE D, MAKROPOULOS W. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994 Aug;25(4):217-23
- RAVIKUMAR A, ARUN P, DEVI KV, AUGUSTINE J, KURUP PA. Isoprenoid pathway and free radical generation and damage in neuropsychiatric disorders. *Indian J Exp Biol* 2000 May;38(5):438-46
- SANTAVUORI P, HEISKALA H, WESTERMARCK T, SAINIO K, MOREN R. Experience over 17 years with antioxidant treatment in Spielmeier-Sjogren disease. *Am J Med Genet Suppl* 1988;5:265-74
- SINGH R, PATHAK DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl<sub>3</sub>-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia* 1990 Jan-Feb;31(1):15-26
- SUDHA K, RAO AV, RAO A. Oxidative stress and antioxidants in epilepsy. *Clin Chim Acta* 2001 Jan;303(1-2):19-24
- TUPEEV IR, KRZYZHANOVSKII GN, NIKUSHKIN EV, BORDIUKOV MM, IUZEFOVA SM. The antioxidant system in the dynamic combined treatment of epilepsy patients with traditional anticonvulsant preparations and an antioxidant--alpha-tocopherol. *Biull Eksp Biol Med* 1993 Oct;116(10):362-4
- WEBER GF, MAERTENS P, MENG XZ, PIPPENGER CE. Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures. *Lancet* 1991 Jun 15;337(8755):1443-4
- WEI YH, LU CY, WEI CY, MA YS, LEE HC. Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease--consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *Chin J Physiol* 2001 Mar 31;44(1):1-11
- YUKSEL A, CENGIZ M, SEVEN M, ULUTIN T. Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2000;11(1):73-81
- YUKSEL A, CENGIZ M, SEVEN M, ULUTIN T. Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: two-year prospective studies. *J Child Neurol* 2001 Aug;16(8):603-6

# 22 TRASTORNOS DE LA PIEL

¿Cuál es el órgano más grande del cuerpo? La mayoría de la gente piensa que es el hígado o el intestino, pero en realidad, es la piel. Además de proporcionar una barrera protectora contra el medio ambiente, la piel desempeña un gran número de funciones importantes, endocrinológicas, termorreguladores, inmunológicos, toxicológicos y circulatorios.

La piel puede hospedar una gran variedad de enfermedades y trastornos, y aproximadamente un tercio de los norteamericanos va a experimentar algún tipo de problema de la piel. Los trastornos de la piel también afectan a diferentes pacientes de manera diferente, especialmente en su reacción psicológica a estas enfermedades. En primer lugar, el hecho de que pueden ver el problema a simple vista, lo hace difícil de olvidar; en segundo lugar, frecuentemente se ponen nerviosos por la reacción real o percibida de los demás, además de las consecuencias sociales o interpersonales.

## EL GSH Y LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

Dado el número de funciones que desempeña la piel, no es de extrañar que el glutatión esté involucrado en muchos problemas de él. El papel del GSH en la desintoxicación y la prevención del daño por la radiación en otros tejidos son bien conocidos. Juegan un papel igualmente crucial aquí. Los bajos niveles del GSH se han documentado en muchos tipos de enfermedades de la piel, inclusive:

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Psoriasis        | Dermatitis atópica      |
| Eczema           | Dermatitis seborreica   |
| Vasculitis       | Dermatitis de contacto  |
| Mycosis fungoide | Dermatitis herpetiforme |
| Polimiositis     | Pénfigo                 |
| Escleroderma     | Acné conglobata         |
| LES (lupus)      | Acné vulgar             |

TABLA 26 – Enfermedades de la piel caracterizadas por niveles bajos de GSH

Este capítulo se centra en la psoriasis, la dermatitis y el daño causado por la radiación ultravioleta.

## PSORIASIS

La psoriasis es una afección cutánea común, crónica, y recurrente, caracterizada por manchas escamosas de piel de color blanco o rojo en las piernas, rodillas, brazos, codos, orejas, cuero cabelludo o espalda. Puede consistir en uno o dos pequeños parches casi inadvertidos, o puede cubrir todo el cuerpo. Esto puede afectar a las articulaciones, y a veces, aún puede llevar a la artritis incapacitante. Sin embargo, estos casos extremos son raros, y la salud general de la mayoría de los pacientes con psoriasis es buena. Las lesiones se caracterizan por un crecimiento excesivo de las células de la piel que se multiplican hasta diez veces más rápidamente que las células cutáneas normales. Este crecimiento excesivo continúa y lleva a la clásica apariencia escamosa, elevada, plateada, de la condición.

La causa real de la psoriasis sigue siendo desconocida. Puede ser provocada por diferentes factores en diferentes personas. Las personas de piel clara en particular pueden tener una predisposición genética a la misma. Sin duda, tiene algo que ver con la respuesta inmune en sí. Los ataques o exacerbaciones pueden ser provocados por el estrés emocional o físico; o por una enfermedad, herida, infección, abuso de drogas y alcohol, obesidad, y muchos diferentes productos químicos. Los otros capítulos de este libro describen el papel crucial del glutatión en muchos de estos procesos.

Una fuente de alivio para los pacientes con psoriasis es viajar a un entorno de curación. El Mar Muerto en Israel es particularmente popular. Un centro médico – El Centro de Tratamiento de la Psoriasis del Mar Muerto – se ha creado específicamente para este propósito. Los investigadores han tratado de entender por qué esta zona particular parece ayudar. Los altos niveles de luz solar parecen tener un efecto positivo sobre la psoriasis. Lo más interesante es que el agua potable en la zona es muy rica en selenio. Un equipo de investigación local explica que el mejor indicador de la bioactividad del selenio son los niveles de glutatión peroxidasa de los pacientes. En comparación con un grupo de control y con sus propios niveles iniciales de GSH, los pacientes que pasan semanas en este centro de tratamiento aumentan sus niveles de GSH peroxidasa, a menudo tanto como un 50%.

Los pacientes de psoriasis sufren de actividad anormal de las enzimas glutatión, y los investigadores han relacionado la enfermedad con altos niveles de radicales libres. Un descenso en la actividad del GSH produce un daño mayor. Los resultados clínicos de la elevación de GSH en esta enfermedad son prometedores, y más estudios están en curso.

### *Estudio de caso*

*Roland, de 44 años de edad, es un empresario enérgico y alegre que sufría de psoriasis desde hace diez años. Erupciones picazonas, escamosas a menudo cubrían todo su cuerpo, y sus agresivos arañazos provocaban sangrado y costras. Su dermatólogo probó muchos tratamientos diferentes, que incluían fuertes corticosteroides tópicos y comprimidos de metotrexato, que Roland*

*tuvo que suspender debido a los efectos secundarios. Le sugirieron la terapia de luz ultravioleta, pero teniendo los recursos financieros, Roland prefería hacer frecuentes viajes a México y al Caribe en vez de sentarse a la luz artificial. Habiendo hecho la importante tarea relevante a su condición en casa, llegó a la conclusión de que la psoriasis se debe a una disfunción inmune. Comenzó a tomar 40 gramos/día del aislado de proteína de suero bioactivo para elevar los niveles de glutatión. Dos semanas después estaba libre de sangrado y costras, y describió su condición escamosa con un 75% de mejoría.*

## DERMATITIS

El vocablo 'dermatitis' es un término general que significa 'inflamación de la piel'. Es causada por una amplia gama de diferentes enfermedades. Las toxinas o los irritantes pueden causar dermatitis de contacto; las alergias pueden causar dermatitis alérgica o atópica. Muchas enfermedades intestinales o inmunológicas pueden llevar a tales formas como la dermatitis herpetiforme (DH). La sobreproducción de aceites en la piel puede producir dermatitis seborreica. La dermatitis puede ser desencadenada por el estrés o la enfermedad. Ambientes excesivamente calurosos, secos, fríos o húmedos también promueven la dermatitis. Todas se caracterizan por enrojecimiento de la piel con picazón, y en casos extremos, ampollas, costras o lesiones supurativas. Casi todas estas condiciones se han relacionado con la actividad anormal del glutatión.

En la dermatitis de contacto irritante, y en la dermatitis alérgica, los niveles de glutatión caen, tanto en la piel como en el cuerpo entero. Un grupo de dermatólogos japoneses inhibieron la producción de GSH con BSO y encontraron que ambos tipos de sarpullidos – los alérgicos, y los tipos de dermatitis provocados por contacto irritante – se hicieron más intensos. Los médicos relacionaron esto con las capacidades de desintoxicación que tiene el GSH, y con su efecto sobre el sistema inmunológico.

Varios equipos de investigación han demostrado que los precursores de GSH ayudan al sistema inmune a responder a la sensibilidad de contacto. Un equipo sueco usando NAC y DINAC, promotores farmacéuticos del GSH, demostró resultados significativos con las reacciones hacia dermatitis de contacto y de hipersensibilidad atrasada. G. Senaldi de la Universidad de Ginebra utilizó con éxito tanto la NAC tópica como la presentación oral para el tratamiento experimental de la dermatitis de contacto y la irritante. Su equipo sugirió que un enfoque similar puede beneficiar a los pacientes de cáncer que sufren de inflamación de la piel secundaria a FNT alfa (factor de necrosis tumoral-alfa), un efecto secundario no inflamatorio de cáncer.

La dermatitis de contacto suele surgir del uso de cosméticos, incluso el maquillaje, las cremas para la piel, delineadores de ojos y otros productos. Uno de los culpables en particular es un grupo de conservadores/desinfectantes conocidos como MCI/MI (metilcloroisotiazolinona/metilisotiolinona). Un grupo sueco de dermatólogos ocupacionales y ambientales encontró que la

adición de una cantidad tan pequeña como un 2% de GSH a estos emolientes desactiva el MCI/MI.

El timerosol es otro conservador popular utilizado en artículos de tocador, incluso en soluciones para lentes de contacto. Se sabe que causa reacciones de la piel y de los ojos, probablemente debido a su contenido de organomercurio. En el Instituto Dermatológico de Roma, B. Santucci mostró que la adición de L-cisteína o glutatión a las soluciones que contienen timerosal, reducía o prevenía las reacciones a estas sustancias químicas.

Los pacientes con SIDA son más propensos a tener enfermedades de la piel que otras personas. Estas condiciones incluyen el sarcoma de Káposi, la dermatitis seborreica y otros. Como ya comentamos en el Capítulo 12, la mayoría de pacientes con SIDA están deficientes en glutatión, un factor que contribuye a estas enfermedades de la piel. S. Passi y A. Morrone en Italia, y otros equipos han demostrado una deficiencia de la actividad de glutatión peroxidasa tanto en pacientes VIH-positivos como en individuos por lo demás sanos, pero con la dermatitis seborreica.

Un interesante experimento se llevó a cabo en la Facultad de Farmacia de Gales. Examinaron las sustancias químicas de plantas como la hiedra venenosa y el roble venenoso que inducen la dermatitis, y encontraron que la mayoría de la inflamación se debe a los radicales libres. Usando el OTZ, un precursor del GSH, los investigadores fueron capaces de reducir la irritación y el efecto sensibilizador de estos compuestos nocivos.

## DAÑOS A LA PIEL CAUSADOS POR EL SOL Y LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Por mucho la causa más común del envejecimiento anormal, la formación de arrugas y el cáncer de la piel es la exposición al sol, y a la radiación ultravioleta. Podríamos tener que pagar más tarde en la vida, el precio del "saludable" resplandor bronceado de nuestra juventud. Las consecuencias del envejecimiento de la piel por haberla bronceado conducen a muchas personas a la cirugía plástica. Pero la mayoría de los estiramientos serían innecesaria si estos pacientes hubieran evitado broncearse cuando eran más jóvenes. Muchos cánceres de la piel que aparecen en la vida adulta, en realidad pueden haberse iniciado por severas quemaduras de sol cuando niño.

La bien conocida capa de ozono en la atmósfera mitiga los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta A y B contenida en la luz del sol. El agotamiento del ozono que en los últimos años tiene a los científicos tan preocupados ha aumentado el número de pacientes de cáncer de piel. Es posible que presenciemos un aumento aún más espectacular en los próximos años. Los médicos están tratando las quemaduras solares en más y más pacientes que dicen que nunca antes han sido tan dramáticamente afectados por la exposición al sol.

La radiación libera altos niveles de radicales hidróxilos en la piel. Estos son los radicales libres más tóxicos conocidos por el hombre. Tal radiación proviene de los rayos solares UV-A y UV-B, las lámparas solares, el tratamiento de ra-

dioterapia, y los rayos-X. Los radicales perjudiciales normalmente se neutralizan por el glutatión, pero la sobreexposición abruma este sistema de protección, y los niveles de GSH pueden caer, provocando aún más daño. Por esta razón, los médicos han considerado el uso de suplementos antioxidantes para proteger la piel. Los estudios que utilizan varios antioxidantes han tenido resultados mixtos. La investigación sobre los niveles elevados de GSH ha sido mucho más alentadora.

P. Baas y su equipo en el Instituto del Cáncer de Holanda utilizaron lámparas halógenas para sensibilizar a sus pacientes a la luz, y demostraron que la sensibilidad disminuyó cuando los pacientes fueron tratados previamente con NAC para elevar los niveles de glutatión. Otro equipo holandés en el Departamento de Medicamentos Fotoquímicos de la Universidad de Leiden examinó diversos productos orales y tópicos, además de la capacidad de éstos para disminuir el daño UV a la piel. Los investigadores encontraron que la NAC, ingerida o aplicada a la piel, era un medio práctico para la protección de daños de la radiación UV-B.

Investigadores franceses en la Universidad Joseph Fourier en Grenoble estudiaron varios precursores de glutatión para determinar qué tan eficazmente podían limitar los daños causados por la radiación UV-A. Estos productos incluyen la NAC, la OTZ, el CIT, y el selenio. La mayoría se describe en detalle en el Capítulo 4. En diversos grados, todas las sustancias que mejoran la GSH inhiben los efectos nocivos de la radiación UV-A. Los investigadores concluyen que los niveles elevados de GSH protegen contra daños UV-A.

Estudios similares en la Universidad de Harvard y en la Universidad de Hiro-saki, Japón, estudiaron la manera en que la radiación UV-B causa quemaduras de sol. Usando sujetos animales, mostraron primero que el agotamiento de glutatión producía un daño significativamente mayor por quemaduras del sol. Estudios adicionales con glutatión esterificado administrado por vía oral aumentaron los niveles de GSH, resultando en un menor daño. Otros experimentos japoneses utilizando dosis más altas de radiación UV en sus animales mostraron que el tratamiento anterior con ésteres de glutatión en realidad podría disminuir el número de tumores de la piel que se desarrollarían mucho más tarde.

Un equipo alemán en la Universidad de Berlín estudió el efecto de los rayos UV-B en personas con un defecto hereditario de una enzima llamada GSH S-transferasa. El grupo defectuoso en GSH sufrió daños significativamente más intensos que el grupo de control, por lo que parece que las heredadas deficiencias de GSH-transferasa determinan el grado de sensibilidad de un individuo hacia la luz solar.

La exposición a los rayos UV-B no solamente daña la piel; a dosis altas afecta al sistema inmunitario en sí, mediante la supresión del funcionamiento local y general de los linfocitos T. Las sustancias que agotan los niveles de GSH disminuyen esta respuesta aún más, y las sustancias que elevan los niveles de glutatión la protegen. D.P. Steenvoorden y su equipo en el Centro de Amsterdam para la Investigación de las Drogas usaron el BSO para reducir los niveles

de glutatión y NAC o ésteres del GSH para elevarlos, lo que demuestra que los niveles más altos de GSH protegen contra la inmunosupresión por rayos UV-B.

### Estudio de caso

Un hombre de 61 años de edad, el canadiense Charles amaba la navegación. Su sueño era retirarse y pasar la mayor parte de su tiempo en el agua, viajando por las costas. Alto, guapo y güero, era, por desgracia, propenso a quemarse por el sol. A pesar de usar protectores solares y sombreros, al estar en el agua, con frecuencia se quedaba sin protección, y su tez se ponía rubicunda e inflamada. Su médico estaba preocupado de que le podrían brotar lesiones precancerosas inducidas por el sol en la cara. Charles ya había comenzado a tomar el selenio, el ácido alfalipoico y el licopeno para un potencial problema de próstata. Después de varias semanas se dio cuenta de que su tendencia a quemarse se había reducido de manera significativa, a pesar de una que otra exposición "accidental." En dos meses su tez durante la temporada en que se exponía al sol no era tan diferente de su tez invernal.

### CONCLUSIÓN

Los niveles bajos de glutatión caracterizan muchas enfermedades de la piel. Las aplicaciones prácticas con sustancias que aumentan el GSH se han estudiado en el tratamiento de varias enfermedades. Hubo éxito en algunos casos de psoriasis, pero no en todos. Esto puede ser un reflejo de las múltiples y diversas causas de esta enfermedad. Muchas de las enfermedades que se incluyen en la definición muy general de la dermatitis pueden ser mejoradas por los niveles elevados de glutatión. El GSH es de suma importancia como agente protector contra la radiación ultravioleta del sol.

### REFERENCIAS

- ACETO A, MARTINI F, DRAGANI B, ET AL. Purification and characterization of glutathione transferase from psoriatic skin. *Biochem. Med. Metab. Biol.* 48: 212-218, 1992
- BAAS P, VAN MANSOM I, VAN TINT-EREN H, ET AL. Effect of N-acetylcysteine on Photoprin-induced skin photosensitivity in patients. *Lasers Surg. Med.* 16: 359-367, 1995
- EMERIT I. Free radicals and aging of the skin. *EXS* 62: 328-341, 1992
- EMONET N, LECCIA MT, FAVIER A, ET AL. Thiols and selenium: protective effect on human skin fibroblasts exposed to UVA radiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 40: 84-90, 1997
- FAIRIS GM, PERKINS PJ, LLOYD B, ET AL. The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamin E. *Acta Derm. Venereol.* 69: 359-362, 1989
- GREENSTOCK CL. Radiation and aging: free radical damage, biological response and possible antioxidant intervention. *Medical Hypotheses* 41: 473-482, 1993
- GRUVBERGER B, BRUZE M. Can glutathione-containing emollients inactivate methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolone? *Contact Dermatitis* 38: 261-265, 1998
- HANADA K, GANGE RW, CONNOR MJ. Effect of glutathione depletion on sunburn cell formation in the hairless mouse. *J. Invest. Dermatol.* 96: 838-40, 1991
- HANADA K, SAWAMURA D, TAMAI K, ET AL. Photoprotective effect of esterified GSH against ultraviolet B-induced sunburn cell formation in the hairless mouse. *J. Invest. Dermatol.* 108: 727-730, 1997

- HIRAI A, MINAMIYAMA Y, HAMADA T, ET AL. *Glutathione metabolism in mice is enhanced more with hapten-induced allergic contact dermatitis than with irritant contact dermatitis*. J. Invest. Dermatol. 109: 314-318, 1997
- JUHLIN L, EDQVIST LE, EKMAN LG, ET AL. *Blood glutathione peroxidase levels in skin diseases: effect of selenium and vitamin E treatment*. Arch. Derm. Venereol. 62: 211-214, 1982
- KERB R, BROCKMOLLER J, REUM T, ROOTS I. *Deficiency of glutathione S-transferases T1 and M1 as heritable factors of increased cutaneous UV sensitivity*. J. Invest. Dermatol. 108: 229-232, 1997
- KIMURA J, HAYAKARI M, KUMANO T, ET AL. *Altered glutathione transferase levels in rat skin inflamed due to contact hypersensitivity: induction of the alpha-class subunit 1*. Biochem J. 335 (Pt 3): 605-610, 1998
- KOBAYASHI S, TAKEHANA M, TOHYAMA C. *Glutathione isopropyl ester reduces UVB-induced skin damage in hairless mice*. Photochem. Photobiol. 63: 106-110, 1996
- LJUNGHALL K, JUHLIN L, EDQVIST LE, PLANTIN LO. *Selenium, glutathione peroxidase and dermatitis herpetiformis*. Acta. Derm. Venereol. 64: 546-546, 1984
- PASCHE-KOO F, ARECHALDE A, ARRIGHI JF, HAUSER C. *Effect of N-acetylcysteine, an inhibitor of tumor necrosis factor, on irritant contact dermatitis in the human*. Curr. Prob. Dermatol 23: 198-206, 1995
- PASSI S, MORONNE A, DE LUCA C, ET AL. *Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis*. J. Dermatol. 2: 171-178, 1991
- SANTUCCI B, CANNISTRACI C, CRISTAUDDO A, ET AL. *Thimerosal positivites: the role of SH groups and divalent ions*. Contact Dermatitis 39: 123-126, 1998
- SARNSTRAND B, JANSSON AH, MATUSEVICIENE G, ET AL. *N,N'-Diacetyl-L-cysteine - the disulfide dimer of N-acetylcysteine - is a potent modulator of contact sensitivity / delayed type hypersensitivity reactions in rodents*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1174-1184, 1999
- SCHMIDT RJ, KHAN L, CHUNG LY. *Are free radicals and not quinones the haptic species derived from urushiol and other contact allergenic mono- and dihydric alkylbenzines? The significance of NADH, gsh, and redox cycling in the skin*. Arch. Dermatol. Research 282: 56-64, 1990
- SENALDI G, POINTAIRE P, PIGUET PF, GRAU GE. *Protective effect of NAC in hapten-induced irritant and contact hypersensitivity reactions*. J. Invest. Dermatol. 102: 934-937, 1994
- SEUTTER E, COLSON ML, VAN DE STAAK WJ, ET AL. *Analysis in blood of dermatological patients. Glutathione and glutathione reductase 1*. Dermatologica 151: 193-198, 1975
- SHANI J, LIVSHITZ T, ROBBERECH H, ET AL. *Increased erythrocyte gsh peroxidase activity in psoriatics consuming high-selenium drinking water at the Dead-Sea Psoriasis Treatment Center*. Pharmacol. Res. Commun. 17: 479-488, 1985
- STEENVOORDEN DP, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *Cysteine derivatives protect against UV-induced reactive intermediates in human keratinocytes: the role of gsh synthesis*. Photochem. Photobiol. 66: 665-671, 1997
- STEENVOORDEN DP, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *GSH ethylester protects against local and systemic suppression of contact hypersensitivity induced by ultraviolet B radiation in mice*. Radiation Research 150: 292-297, 1998
- STEENVOORDEN DP, HASSELBAINK DM, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *Protection against UV-induced reactive intermediates in human cells and mouse skin by gsh precursors: a comparison of N-acetylcysteine and glutathione ethylester*. Photochem. Photobiol. 67: 651-666, 1998
- VAN DEN BROEKE LT, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *Thiols as potential UV radiation protectors: an in vitro study*. J. Photochem. Photobiol. B. 17: 279-286, 1993
- VAN DEN BROEKE LT, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *The effect of N-acetylcysteine on the UVB-induced inhibition of epidermal DNA synthesis in rat skin*. J. Photochem. Photobiol. B. 26: 271-276, 1994
- VAN DEN BROEKE LT, BEIJERBERGEN VAN HENEGOUWEN GM. *Topically applied NAC as a protector against UVB-induced systemic immunosuppression*. J. Photochem. Photobiol. B. 27: 61-65, 1995

# 23 EL GLUTATIÓN EN EL VARÓN HUMANO

## LOS PROBLEMAS DE PRÓSTATA

De los cientos de especies de animales que poseen una glándula de próstata, sólo de los humanos y de los perros se sabe que sufren de cáncer de próstata y la hiperplasia prostática (crecimiento anormal de tejido de la próstata). La próstata es una glándula del tamaño de una nuez de nogal, que rodea la uretra, el tubo que drena la vejiga a través del pene (ver la Figura 24). Es responsable de la producción del líquido que lleva los espermatozoides al eyacular. Otros problemas de la próstata incluyen la infección: la prostatitis aguda y la crónica. La mayoría de los hombres tiene algún tipo de problema de próstata durante su vida.

## HIPERTROFIA PROSTÁTICA (PRÓSTATA AGRANDADA)

No todo el agrandamiento de la próstata es canceroso. De hecho la mayoría de las próstatas agrandadas son benignas. La hipertrofia de la próstata es causada por un agrandamiento de las células en la glándula, a diferencia del cáncer, que es el agrandamiento causado por un aumento en el número de células. Esta condición se relaciona con la edad, y su incidencia aumenta de un 8% en hombres de 30 a 40 años de edad a más de 80% en los hombres de más de 80 años. La ampliación de la glándula a menudo lleva a un deterioro en el flujo del drenaje desde la vejiga. Los síntomas son micción frecuente y difícil, débil chorro de orina, necesidad de esforzarse al orinar, goteo, vaciado incompleto, e infecciones urinarias recurrentes.

Los tratamientos tradicionales incluyen la extirpación quirúrgica total o parcial, el ensanchamiento del conducto uretral por medios tales como el raspado; o la cirugía con láser, y un número de fármacos que relajan los músculos en el cuello de la vejiga o literalmente encogen la próstata. La palma enana americana es una terapia herbal, que se valora en gran medida por los médicos alternativos, y que ahora está ganando aceptación también entre médicos convencionales como un complemento para reducir el tamaño de los tejidos de la próstata.

En la hipertrofia prostática y el cáncer de próstata, la glándula crece en exceso por varias razones. Las hormonas masculinas (andrógenos) tienen una influencia considerable en este crecimiento. Los médicos pueden prescribir antiandrógenos como antídoto.

Los investigadores han encontrado que el crecimiento anormal de los tejidos corresponde a menudo a deficiencias en las enzimas de glutatión. Una de ellas es el glutatión S-transferasa, el cual tiene varios subtipos. El equilibrio de estos subtipos varía del tejido prostático normal, a próstatas hipertróficas, a próstatas cancerosas. Varios investigadores proponen que las deficiencias de este sistema enzimático del GSH aumentan la probabilidad de desarrollar tanto un agrandamiento de la próstata como cáncer de próstata.

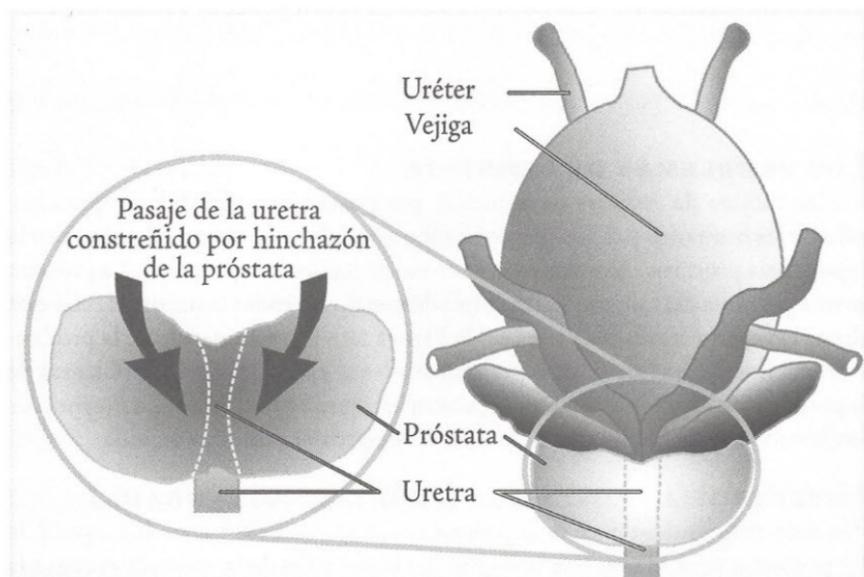


FIGURA 24 — La uretra pasa a través de la glándula de la próstata, que tiene forma de anillo grueso, y es fácilmente constreñido por la hinchazón de la próstata

## EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La conocida especialista en nutrición Bonnie Liebman escribe sobre "La muerte, los impuestos ... y el cáncer de próstata...", un comentario angustioso sobre la prevalencia del cáncer de próstata en nuestra población. Cuando los investigadores incluyen en sus estadísticas a los individuos con las células precancerosas, afirman que más de tres cuartos de los hombres mayores de 80 años muestran evidencia de cáncer en la glándula de la próstata. Algunos científicos son de la opinión de que si un hombre vive lo suficiente, finalmente tendrá cáncer de próstata. Según esta definición, el cáncer de próstata ciertamente sería una enfermedad de la vejez (ver el Capítulo 6).

Sin embargo, la gran mayoría de los hombres fácilmente sobreviven al cáncer de próstata, y es posible que ni siquiera sufran síntomas significativos. Aunque la edad promedio a la que los hombres se diagnostican es de 72 años, por lo general es un tumor de crecimiento lento que pudo haber comenzado treinta o cuarenta años antes. Es, con mucho, el tipo más común de cáncer en

los hombres, pero la muerte por cáncer de próstata es menos frecuente que la muerte por cáncer de pulmón o por cáncer de colon, los dos cánceres asesinos más frecuentes. La prueba de detección para el cáncer de próstata se persigue agresivamente, por lo general mediante un examen rectal digital o un análisis de sangre llamado APE (antígeno prostático específico). Los exámenes rectales son una forma sencilla de comprobar si hay hinchazón y sensibilidad. Los niveles de APE aumentan con la presencia de cáncer de próstata, y son una buena herramienta de detección para este tipo de cáncer. También pueden indicar la eficacia del tratamiento contra este cáncer. Los tratamientos tradicionales incluyen la extirpación quirúrgica, terapia de calor, terapia láser, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y negligencia benigna.

La terapia alternativa se centra más en retrasar el proceso que en curarlo. La dieta es importante, ya que el cáncer de próstata se ha relacionado con dietas altas en grasas, bajas en fibra. El uso de antioxidantes como la vitamina A o el selenio es popular por razones que describimos a continuación. Recientemente, un carotenoide llamado licopeno, que da ciertas frutas y verduras su color rico, se ha relacionado con la prevención del cáncer de próstata. Parece que los hombres que comen alimentos ricos en licopeno (salsas de tomate, uvas negras) tienen tasas más bajas de enfermedad prostática. Esta teoría está aún bajo investigación.

Una de las series más importantes de los documentos publicados sobre el glutatión y el cáncer de próstata proviene de la Universidad de Wisconsin. Los investigadores de allá describen las hormonas masculinas (andrógenos) como una fuente de estrés oxidativo, en particular en las células cancerosas de próstata. Un artículo en la *Revista del Instituto Nacional del Cáncer* (Journal of the National Cancer Institute) afirma que los andrógenos estimulan el daño por los radicales libres, y también agotan el glutatión. Dado el descenso natural de los niveles de glutatión en los hombres a medida que envejecen, el artículo sugiere que el "estrés andrógeno prooxidante sin oposición" contribuye al cáncer de próstata. Las defensas naturales contra el estrés oxidativo están debilitadas por la disminución de las enzimas GSH. Éste es un modelo interesante para el desarrollo del cáncer de próstata.

Otro hallazgo enlaza la pérdida de actividad del glutatión con el cáncer de próstata. La función de una enzima particular – el glutatión S-transferasa-pi-1 (GSTP1) – está casi universalmente perdida en células de la próstata tanto cancerosas como precancerosas. La inactivación de esta enzima de glutatión es un evento temprano en el desarrollo del cáncer de próstata. Muchos estudios han vinculado la pérdida del GSTP1 a la transformación maligna de los tejidos prostáticos.

Los descubrimientos médicos son a menudo una cuestión de azar. Un estudio muy grande se llevó a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.) para determinar si el selenio podría bajar la tasa de cáncer de piel, notoriamente causado por la fuerte exposición a la luz solar. Los investigadores L.C. Clarke y G.F. Peines de la Universidad Cornell y la Universidad de Arizona ya conocían la capacidad del selenio para elevar los niveles de glutatión (ver el Capítulo 4), y para oponerse al cancerígeno daño de los radicales libres producidos por la luz ultravioleta. Al

final resultó que la suplementación de selenio no afectó la incidencia de cáncer de la piel, pero sorprendente y dramáticamente disminuía la incidencia de cáncer de la próstata en el grupo que tomaba suplementos del selenio.

Un estudio más reciente de la Universidad de Harvard confirma que los niveles más altos de selenio van mano a mano con un menor riesgo de cáncer de próstata. Se midieron los niveles de selenio en trocitos de uñas de los pies de más de 51.000 profesionales masculinos entre 40 y 75 años de edad. Las personas con los niveles más altos de selenio tuvieron la posibilidad más baja de desarrollar cáncer avanzado de próstata. Que tengas en cuenta que el selenio es sólo biológicamente activa – y sólo tiene beneficios para la salud – al formar parte de la enzima glutatión peroxidasa, a través de la cual el selenio expresa sus beneficios para la salud (ver el Capítulo 4).

Los estudios que utilizan los aislados de la proteína de suero no desnaturizada para elevar los niveles de glutatión están en marcha en varios centros de investigación, inclusive McGill y Harvard, donde evalúan su utilidad en el tratamiento de cáncer de próstata.

### Estudio de caso

*Franklin era un médico general semiretirado quien a los 68 años obtuvo una lectura de PSA de más de 8 microgramos/litro en un examen de detección rutinaria, lo que indica una alta posibilidad de cáncer de próstata. En las pruebas continuas, un urólogo tomó una biopsia cistoscópica y confirmó el diagnóstico. Cuatro de los seis sitios de la biopsia de Franklin dieron un resultado positivo por tumor de alto grado. Por razones personales y prácticos, Franklin retrasó el tratamiento agresivo, y optó por tomar 30 gramos/día de un aislado de proteína de suero especialmente preparado, para elevar los niveles de glutatión. Sus niveles de PSA bimensuales mostraron una disminución gradual; su última lectura es 3,8 u/L. Él todavía está siendo monitoreado cuidadosamente por su urólogo, y su decisión de someterse a quimioterapia, radioterapia o cirugía será diferido, a menos que sus niveles de PSA aumenten de nuevo.*

## LA INFERTILIDAD MASCULINA

Hay muchos factores complicados que juegan un papel en la infertilidad afectando acerca de una quinta parte de las parejas estadounidenses. La disfunción ovulatoria explica un 20%; la disfunción tubárica, un 30%; y la mucosidad cervical anormal, un 5%. Todas estas disfunciones y anomalías son problemas femeninos. Sin embargo, los trastornos de esperma masculino son la causa de un 35% de los casos de infertilidad. El problema puede ser un bajo conteo de espermatozoides u otra anomalía de éstos, como un deterioro de su capacidad para nadar.

Un creciente conjunto de pruebas indica que el estrés oxidativo puede causar la pérdida de la función espermática. Los espermias generan una cantidad excesiva de oxirradicales, y estas moléculas reactivas de oxígeno pueden dar lugar a la peroxidación lipídica (la oxidación de las grasas) en la pared celular del propio esperma. Esto lleva a las características del pobre movimiento del esperma y a

la disminución de la capacidad de fusionarse con óvulos o huevos de la hembra. Con la comprensión de lo anterior, se abrieron las puertas para el desarrollo de técnicas innovadoras en el tratamiento de la infertilidad masculina.

Algunos pacientes con infertilidad masculina idiopática se compararon con voluntarios fértiles mediante la medición del estrés oxidativo, la actividad antioxidante y los niveles de glutatión. El urólogo I. Alkan y su equipo encontraron diferencias significativas entre los parámetros de ambos grupos, lo que sugiere que la oxidación puede causar la infertilidad. Estudios similares llevados a cabo por F.R. Ochsendorf en el Centro de Dermatología y Andrología, Alemania, apoyan estos hallazgos.

Un grupo de científicos de la biología reproductiva dirigido por D.S. Irvine en Edimburgo, Escocia, está elevando el contenido del GSH en los pacientes con infertilidad masculina. En un documento titulado "El glutatión para la infertilidad masculina," mostró que el GSH parece actuar en el epidídimo y durante la formación de espermias, así como para mejorar la función de espermatozoides eyaculados. Otro equipo alemán dirigido por T. Oeda experimentando con NAC (N-acetilcisteína) demostró que este fármaco reducía el estrés oxidativo y mejoraba la función espermática afectada.

El equipo de A. Lenzi en el Laboratorio de la Universidad de Seminología y Reproducción en Roma ha publicado numerosos artículos sobre el uso de GSH inyectable en una variedad de varones infértiles. Estos fueron estudios cruzados, doble ciego, en humanos, y a terapia tuvo consistentes efectos positivos en la motilidad de los espermatozoides, la morfología (estructura) y la calidad del semen.

## LA CALVICIE Y LA PÉRDIDA DEL CABELLO

El pelo humano varía mucho en su textura, color, espesor y distribución. Se trata de un tejido sensible, propenso a la pérdida o la calvicie (alopecia). La alopecia universalis es una enfermedad rara que produce la pérdida total del vello corporal, y la alopecia areata es la pérdida de cabello en parches. La alopecia tóxica es una causa común de la pérdida del cabello; usualmente es temporal, siguiendo una enfermedad grave, fiebre, embarazo, diversos fármacos (especialmente los que se usan en la quimioterapia), o una sobredosis de vitamina A. La causa más común de la pérdida del cabello es la alopecia androgénica, o la calvicie de patrón masculino, que varía en patrón e intensidad.

El cabello normal crece en ciclos. La fase anágena es de crecimiento activo; la catágena es una fase breve, en que el crecimiento se ralentiza; y la telógena es una fase inactiva de reposo, en que el pelo se cae, y uno espera que sea reemplazado en la siguiente fase anágena. La investigación muestra una correlación positiva entre el contenido del GSH y el porcentaje de cabellos anágenos presentes en una muestra de cuero cabelludo; se concluye que el glutatión ayuda a mantener el ciclo de crecimiento del cabello. Los investigadores teorizan que la formación de radicales libres juega un papel importante en la calvicie de patrón masculino. Es posible medir los productos de degradación producidos por el estrés oxidativo en las zonas calvas y en las tupidas del cuero cabelludo; los valores de

tales productos se duplican en las áreas de calvicie. Y las zonas pilosas tienen casi tres veces la cantidad de glutatión que tienen las calvas.

En la calvicie de patrón masculino, los andrógenos (hormonas masculinas) se dirigen a los folículos pilosos, que los convierten en hormonas aún más fuertes. El resultado desafortunado es que el crecimiento del cabello se ralentiza o se detiene. M.E. Sawaya en la Universidad de Miami mostró que la conversión de estas hormonas puede ser influenciada por el glutatión, lo que sugiere que el GSH desempeña un papel protector.

Las pérdidas del GSH en los folículos pilosos humanos, y relacionadas con la edad, son parte del agotamiento del glutatión total del cuerpo descrito en Capítulo 6 sobre el envejecimiento. Trabajando en el laboratorio de investigación de L'Oreal, M. Kermici midió la actividad folicular del GSH en los hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 19 y 102 años, y encontró una disminución significativa hasta alrededor de los setenta años, y luego una segunda disminución más lenta.

Para muchos pacientes, uno de los efectos secundarios más angustiantes de la quimioterapia usada para el cáncer es la pérdida del cabello. Las células que crecen rápidamente, tales como las células ciliadas y las células del revestimiento intestinal, son las más sensibles a las quimiotoxinas, que llevan rápidamente a la pérdida temporal del cabello, y también pueden causar diarrea y calambres. Los niveles elevados de GSH ayudan a proteger estas células de los agentes quimioterapéuticos, y disminuyen sus desafortunados efectos secundarios.

La NAC, un precursor del GSH, aumenta el efecto de matar tumores poseído por el fármaco doxorrubicina sobre el cáncer de piel en el laboratorio; además previene completamente la pérdida del cabello que normalmente acompaña a este tratamiento. Otros investigadores han producido similares efectos protectores del cabello al usar la NAC en ciclofosfamida y quimioterapia con citarabina.

## CONCLUSIÓN

El daño oxidativo y los bajos niveles del glutatión se han implicado en la aparición y desarrollo de muchos problemas de la próstata, incluso el cáncer. Los suplementos de GSH pueden proporcionar protección contra la carcinogénesis en esta glándula, o al menos pueden retrasar el desarrollo de la enfermedad. La infertilidad masculina se asocia con un aumento del estrés oxidativo y con los bajos niveles del GSH. Los niveles de GSH elevados pueden mejorar la calidad de los espermatozoides y aumentar la fertilidad. Además, el GSH también alimenta los folículos pilosos y puede prevenir o retrasar la pérdida de cabello, especialmente la caída sufrida como un efecto secundario de la quimioterapia.

## REFERENCIAS

### LA CALVICIE

D'AGOSTINI F, BAGNASCO M, GIUNCIUGLIO D, ET AL. Inhibition by oral NAC of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung metastases in mice. *International J. Oncology* 13: 217-224, 1998

GIRALT M, CERVELLO I, NOGUES MR, ET AL. Glutathione, glutathione S-transferase and reactive oxygen species of human scalp sebaceous glands in male pattern baldness. *J. Investig. Dermatol.* 107: 154-158, 1996

JIMINEZ JJ, HUANG HS, YUNIS AA. Treatment with ImuVert/N-acetylcysteine protects rats from cyclophosphamide/cytarabine-induced alopecia. *Cancer Investig.* 10: 271-276, 1992

KERMICI M, PRUCHE F, ROGUET R, PRUNIERAS M. Evidence for an age-correlated change in glutathione metabolism enzyme activities in human hair follicle. *Mech. Aging Dev.* 53: 73-84, 1990

PUERTO AM, NOGUES MR, CERVELLO I, ET AL. Glutathione S-transferase in normal human anagen hair follicles. *Rev. Esp. Fisiol.* 50: 103-108, 1994

SAWAYA ME. Purification of androgen receptors in human sebocytes and hair. *J. Investig. Dermatol.* 98 (6 Suppl.): 92S-96S, 1992

### LA INFERTILIDAD MASCULINA

AITKEN RJ. A free radical theory of male infertility. *Reprod. Fertil. Dev.* 6: 19-23, 1994

ALKAN I, SIMSEK F, HAKLAR G, ET AL. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J. Urology* 157: 140-143, 1997

GOPALAKRISHNAN B, ARAVINDA S, PAWSHE CH, ET AL. Studies on glutathione S-transferase important for sperm function: evidence for catalytic activity-independent functions. *Biochem. J.* 15: 231-241, 1998

GRIVEAU JS, LE LANNOU D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int. J. Androl.* 20: 61-69, 1997

IRVINE DS. Glutathione as a treatment for

male infertility. *Rev. Reprod.* 1:6-12, 1996

LENZI A, CULASSO F, GANDINI L, ET AL. Placebo-controlled, double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Human Reproduction* 8: 1657-1662, 1993

LENZI A, GANDINI L, PICARDO M. A rationale for glutathione therapy. *Human Reproduction* 13: 1419-1422, 1998

LENZI A, LOMBARDO F, GANDINI L, ET AL. Glutathione therapy for male infertility. *Arch. Androl.* 29: 65-68, 1992

LENZI A, PICARDO M, GANDINI L, ET AL. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Human Reproduction* 9: 2044-2050, 1994

OCHSENDORF FR, BUHL R, BASTLEIN A, BESCHMANN H. Glutathione in spermatozoa and seminal plasma of infertile men. *Human Reproduction* 13: 353-359, 1998

OEDA T, HENKLE R, OHMORI H, SCHILL WB. Scavenging effect of N-acetyl-L-cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia* 29: 125-131, 1997

SIKKA SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front. Biosci.* 1:e78-86, 1996

SIKKA SC, RAJASEKARAN M, HELLSTROM WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J. Androl.* 16: 464-481, 1995

STOREY BT. Biochemistry of the induction and prevention of lipoperoxidative damage in human spermatozoa. *Mol. Human Reproduction* 3: 203-213, 1997

ZALATA A, HAFEZ T, COMHAIRE F. Evaluation of the role of reactive oxygen species in male infertility. *Human Reproduction* 10: 1444-1451, 1995

### LA PRÓSTATA

BELL DA, TAYLOR JA, PAULSON DF, ET AL. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that

- increases susceptibility to bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85: 1159-1164, 1993
- CLARK LC, COMBS GF JR, TURNBULL BW, ET AL. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 276: 1957-1963, 1996
- CLARK LC, DALVIN B, KRONGRAD A, ET AL. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br. J. Urol.* 81: 730-734, 1998
- COMBS GF JR, CLARK LC, TURNBULL BW. Reduction of cancer risk with an oral supplement of selenium. *Biomed. Environ. Sci.* 10: 227-234, 1997
- COMBS GF JR, CLARK LC, TURNBULL BW. Reduction of cancer mortality and incidence by selenium supplementation. *Med. Klin.* 92 (Suppl 3): 42-45, 1997
- COOKSON MS, REUTER VE, LINKOV I, ET AL. Glutathione S-transferase PI (GST-pi) class expression by immunohistochemistry in benign and malignant prostate tissue. *J. Urol.* 157: 673-676, 1997
- DE MARZO AM, COFFEY DS, NELSON WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53 (3 Suppl 3a): 29-39, 1999
- HARRIES LW, STUBBINS MJ, FORMAN D, ET AL. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 18: 641-644, 1997
- JUNG K, SEIDEL B, RUDOLPH B, ET AL. Antioxidant enzymes in malignant prostate cell lines and in primary cultured prostatic cells. *Free Radic. Biol. Med.* 23: 127-133, 1997
- LIEBMAN B. Clues to prostate cancer. *Nutr. Action Lett.* 3: 10-12, 1996
- MOSKALUK CA, DURAY PH, COWAN KH, ET AL. Immunohistochemical expression of pi-class glutathione S-transferase is down-regulated in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 79: 1595-1599, 1997
- MURAKOSHI M, TAGAWA M, INADA R, ET AL. Inhibition of steroid-induced prostatic hyperplasia in rats by treatment with anti-androgen (TZP-4238). *Endocr. J.* 40: 479-488, 1993
- RIPPLE MO, HENRY WF, RAGO RP, WILDING G. Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells. *J. Natl. Cancer Instit.* 89: 40-48, 1997
- TAGUCHI Y. Current strategies in managing prostate cancer. *Can. J. CME.* 1:107-115, 1997
- TBW KD, CLAPPER ML, GREENBERG RE, ET AL. Glutathione S-transferases in human prostate. *Biochim. Biophys. Acta* 926: 8-15, 1987
- WINTER ML, LIEHR JG. Possible mechanism of induction of benign prostatic hyperplasia by estradiol and dihydrotestosterone in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136: 211-219, 1996
- YOSHIZAWA K, ET AL. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90: 1219-1224, 1998

# 24 AUTISMO

El autismo es un síndrome anormal del desarrollo neurológico visto y reconocido cada vez más en los niños durante las dos últimas décadas del siglo XX. Sea que el número de casos realmente vaya en aumento, o si es que haya un mejoramiento en nuestra habilidad para diagnosticarlo, es debatible. En cualquier caso, la mayoría de las estimaciones sugiere que de dos a seis de cada 1000 niños está en riesgo, y estas cifras van en ascenso.

También llamado 'trastorno del espectro autista,' el autismo se diagnostica relativamente temprano, generalmente antes de los tres años. Una señal inicial es la resistencia del niño a caricias y afecto, lo que puede iniciar un patrón de dificultades para establecer relaciones interpersonales. Con el tiempo, los niños autistas tienden a encerrarse en su propio mundo, y muestran un interés mínimo en la familia, los amigos y su entorno. Las habilidades de lenguaje, comunicación, contacto visual, contacto físico y relaciones nunca se desarrollan normalmente.

Aparte de las dificultades sociales, los niños autistas a menudo exhiben movimientos repetitivos del cuerpo: como el balanceo, el aleteo de manos, o el chasquido de los dedos. Los síntomas comunes incluyen la repetición de palabras o frases (ecolalia) y la dependencia de las rutinas familiares o rígidas. Los niños autistas también pueden ser extraordinariamente preocupados con luces u objetos móviles. Un efecto especialmente preocupante puede ser la mutilación autoinfligida u otras lesiones.

## CAUSAS DEL AUTISMO

La causa del autismo sigue siendo desconocida. Varias teorías han llegado a ser creíbles, y la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que más de un mecanismo está trabajando. Se ha demostrado que algunas formas del autismo son hereditarias, por lo que parece haber un componente genético. Otros indicios sugieren que existen factores ambientales. La sabiduría convencional acopla estas dos teorías: una predisposición genética hacia el autismo que se desencadena por la exposición a ciertas sustancias ambientales. Parece que pueden existir diferentes formas de autismo. Lo que queda claro es que las viejas teorías sicodinámicas que vinculan el autismo con la negligencia o conducta de los padres están equivocadas.

El autismo se asocia con varias enfermedades como la rubéola congénita

(sarampión alemán), el síndrome de X Frágil, el metabolismo anormal de purina, el síndrome de William, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Down, y otras.

Durante mucho tiempo los investigadores han buscado 'biomarcadores' o genes específicos que llevan al autismo, y se han identificado docenas de posibles candidatos; pero ninguno de ellos se encuentra en todos los casos. Por esta razón, el autismo es llamado un "trastorno complejo," lo que no significa que es complicado, sino que no es el simple resultado de una sola causa. La investigación sobre las causas del autismo ha señalado diversos factores tales como la autoinmunidad, el estado inflamatorio crónico, la exposición a teratógenos en el embarazo precoz, las infecciones virales, las anomalías de fosfolípidos, la administración de oxitocina durante el parto, y la exposición a las toxinas, especialmente al mercurio.

Cualquier característica identificable del autismo ofrece a los científicos un camino posible para prevenirlo o tratarlo. Dado que las toxinas ambientales – una circunstancia potencialmente controlable – parecen ser un factor que contribuye al desarrollo de esta enfermedad, los científicos están trabajando duro para tratar de identificar a las culpables.

## **EL ENLACE DE MERCURIO/TIMEROSAL**

En concentraciones suficientes, el metal pesado, mercurio, es una neurotoxina potente. La mayoría de los metales pesados a los cuales estamos expuestos proviene de los peces, pero otras fuentes incluyen las amalgamas de mercurio de los empastes dentales, la contaminación industrial, y algunos conservantes. Los efectos del mercurio y el envenenamiento por metales pesados se analizan en el Capítulo 2.

La exposición al mercurio en los adultos puede llevar a cambios reconocibles en la función nerviosa y mental. Sus efectos en los niños recién nacidos y en los jóvenes es menos conocido. Estudios en el Centro Nacional para Estadísticas de la Salud, del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, indican que las concentraciones de metales pesados en un 8% de las mujeres estadounidenses en edad fértil superó el nivel de exposición recomendado por la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. Posteriormente varias agencias de la defensa pública han cuestionado a la AFA (Administración de Fármacos y Alimentos), ejerciendo presión para que se pongan normas más estrictas regulando el consumo de pescado en las mujeres y los niños.

El Timerosal, que consiste aproximadamente en un 50% de acetato de mercurio, es un conservante eficaz utilizado por la industria farmacéutica para una gama de productos desde soluciones de lentes de contacto, hasta las inmunizaciones. Comenzando en 1988 y terminando en 2002, los niños estadounidenses fueron rutinariamente expuestos al timerosal durante sus primeros seis meses de vida, e incluso antes. Los niños no nacidos (en el útero) de las madres Rh negativas se exponían cuando sus madres recibían su inyección 'RhoGAM.' La vacuna contra la influenza fue otra fuente potencial de exposición al mercurio. Las inmunizaciones rutinarias, que incluían la vacuna MMR (contra sarampión,

paperas y rubéola), también contenían timerosal. La mayoría de los gobiernos estatales están eliminando el timerosal de las vacunas, y muchos otros estados parecen dispuestos a prohibir este conservante completamente.

Esta cuestión sigue siendo objeto de acalorado debate: ¿El timerosal causa el autismo? ¿O no lo causa? Las personas que piensan que sí, señalan los estudios epidemiológicos (estadísticas de la población) que muestran un mayor uso de las vacunas en los Estados Unidos acompañado por un aumento en las tasas del autismo. Los opositores creen que el aumento de las cifras se debe a que el autismo ahora se diagnostica con mayor eficacia. Mientras el debate continúe, y mientras no exista ninguna respuesta clara, el enfoque conservador sugiere que se debe evitar cualquier sustancia con resultados potencialmente devastadores. Esto no significa que debemos evitar las inmunizaciones, sino que debemos evitar los conservantes a base de mercurio que puedan contener.

### EL GLUTATIÓN Y EL AUTISMO

El primer artículo fácil de localizar sobre el glutatión y el autismo fue publicado más de un cuarto de siglo atrás en Francia. Un equipo de París trató de identificar los diversos escenarios en que ocurre el autismo, y quizá fueron los primeros en descubrir que la actividad del glutatión fue menor en este grupo de pacientes. A excepción de algunos casos raros, también de origen francés, el vínculo entre el glutatión y el autismo no se observó en otros centros importantes.

El trabajo fue continuado en Turquía en los albores del siglo XX por dos grupos, uno compuesto de siquiatras infantiles y el otro de bioquímicos. Ambos demostraron una disminución estadísticamente significativa en la actividad del glutatión en los niños autistas en comparación con los controles sanos. Propusieron que el estrés oxidativo estaba actuando, causando daño neurológico.

Mientras tanto, los científicos norteamericanos estaban trabajando duro en búsqueda de una "causa" (etiología) para el autismo, pero la evidencia, cada vez mayor, demostraba que tal hallazgo era improbable. En 2003 Eigsti y Shapiro de la Universidad de Columbia (NY) miraron todo los trabajos en marcha, examinando las diferencias genéticas, bioquímicas y anatómicas descritas sobre esta enfermedad, y afirmaron rotundamente que "el autismo es un trastorno heterogéneo, y puede tener múltiples etiologías posibles." Parecía que algunas respuestas podrían emerger al encontrar algunas vías comunes a las diferentes circunstancias, y quizás intervenir en estos eventos.

Los investigadores trataron de intervenir a través de cambios en la dieta, eliminando las causas potenciales como el gluten y la caseína, con algunos resultados prometedores. Algunos equipos se centraron en las toxinas del medio ambiente, mientras que otros miraban a los alérgenos como posibles culpables.

Recientemente, un equipo de investigación dirigido por Jill James en la Universidad de Arkansas, ha comenzado el montaje de las diferentes piezas de este rompecabezas. Dado que estudios previos indicaron una mayor carga de estrés oxidativo en los niños autistas, e implicaron la toxicidad del mercurio

en el desarrollo de esta enfermedad, le parecía posible que el glutatión jugara un papel más importante de lo que se pensaba anteriormente.

Surgió la idea de que muchos niños autistas carecían de la capacidad de protegerse de los metales pesados neurotóxicos. Este equipo de Arkansas demostró una importante deficiencia de glutatión llegando hasta un máximo de cuatro de cada cinco casos. También se observó que varios genes normalmente asociados con el metabolismo normal del glutatión eran a menudo defectuosos en niños autistas. Los investigadores dieron un paso más adelante, y trataron de hacer frente a esta deficiencia con la administración de suplementos dietéticos, con un éxito razonable.

Janet Kern y sus colaboradores de la Universidad del Centro Médico del Suroeste de Tejas estaban interesados en el uso de un suplemento dietético para aumentar el glutatión. Se inició un estudio piloto usando el aislado de proteína de suero bioactivo Immunocal con los niños autistas para asegurar su tolerabilidad, ya que muchos de estos niños parecen ser muy sensibles a una amplia variedad de alimentos. El aislado bioactivo fue bien tolerado, y aunque no era estadísticamente relevante debido al pequeño número de pacientes, se observó una clara tendencia de mejoría de los parámetros de comportamiento. Un estudio mucho más grande está en marcha al momento de escribir este capítulo, con muchos investigadores esperando ansiosamente los resultados.

Aunque es temprano para considerar el incremento de glutatión como un tratamiento aceptado, muchos médicos anticipan que la investigación adicional en esta dirección dará fruto. Anecdóticamente, algunos médicos han relatado casos de éxito. A la Dra. Elizabeth Mumper, Profesora Asociada de Pediatría Clínica en la Universidad de Virginia, se le ha citado diciendo que muchos de sus pacientes han mostrado una mejoría marcada al usar este enfoque. Otros estudios utilizando glutatión intravenoso están en curso.

## CONCLUSIÓN

El autismo es una enfermedad multifactorial que implica una combinación de la genética y los factores ambientales desencadenantes. No es probable que una sola "causa" para el autismo se encuentre, pero un problema notable identificado es una deficiencia en la actividad normal del glutatión. Los primeros ensayos sugieren que la elevación del glutatión tiene potencial; actualmente se están explorando esfuerzos de investigación para establecer esta estrategia.

## REFERENCIAS

ARNT TL, STODGELL CJ, RODIER PM. *The teratology of autism*. Int. J. Dev. Neuroscience 23(2-3): 189-199, 2005

ASHWOOD P, VAN DE WATER J. *Is autism an autoimmune disease?* Autoimmune Review 3(7-8): 557-562, 2004

BARON-COHEN S. *Autism: Research into causes and intervention*. Pediatric Rehabil. 7(2):73-78, 2004

BESPALTOVA IN, BUXBAUM JD. *Disease susceptibility genes for autism*. Ann. Med. 35(4):274-281, 2003

- BLAXILL MF, REDWOOD L, BERNARD S. *Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed*. *Med Hypothesis* 62(5):788-794, 2004
- CHEZ MG, CHIN K, HUNG PC. *Immunizations, immunology, and autism*. *Semin. Pediatr. Neurol.* 11(3):214-217, 2004
- EIGSTI IM, SHAPIRO T. *A systems neuroscience approach to autism: biological, cognitive, and clinical perspectives*. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 9(3):205-215, 2003
- GEIER DA, GEIER MR. *Neurodevelopmental disorders following thimerosal-containing childhood immunizations: a follow-up analysis*. *Int. J. Toxicol.* 23(6):369-376, 2004
- GEIER DA, GEIER MR. *A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis*. *Med. Sci. Monit.* 11(4):CR160-170, 2005
- GEIER MR, GEIER DA. *The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity*. *Med. Hypothesis* 64(5):946-954, 2005
- GOLDSON E. *Autism spectrum disorders: an overview*. *Adv. Pediatr.* 51:63-109, 2004
- GOLSE B, DEBRAY-RITZEN P, DUROSAY P, PUGET K, MICHELSON AM. *Alterations in two enzymes: superoxide dismutase and glutathione peroxidase in developmental infantile psychosis (infantile autism)*. *Rev. Neurol. (Paris)* 134(11):699-705, 1978
- HESEL L. *Mercury in vaccines*. *Bull. Acad. Natl. Med.* 187(8):1501-1510, 2003
- JAMES SJ, CUTLER P, MELNYK S, JERNIGAN S, JANAK L, GAYLOR DW, NEUBRANDER JA. *Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism*. *American J. Clin. Nutrition* 80(6):1611-1617, 2004
- JICK H, KAYE JA. *Epidemiology and possible causes of autism*. *Pharmacotherapy* 23(12):1524-1530, 2003
- KERN JK, GRANNEMANN BD, GUTMAN J, TRIVEDI MH. *Oral tolerability of whey protein isolate in autism as a potential means of glutathione augmentation: a pilot study* JANA 2008, in press
- KERN JK, JONES AM. *Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism* *J Tox Envir Health* 9(6):485-499, 2006
- KIDD PM. *Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 1: The knowledge base*. *Altern. Med. Rev.* 7(4):292-316, 2002
- LIBBEY JE, SWEETEN TL, MCMAHON WM, FUJINAMI RS. *Autistic disorder and viral infections*. *Neurovirol.* 11(1):1-10, 2005
- MILWARD C, FERRITER M, CALVER S, CONNELL-JONES G. *Gluten- and Casein-free diets for autistic spectrum disorder*. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2):CD003498, 2004
- PARKER SK, SCHWARTZ B, TODD J, PICKERING LK. *Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data*. *Pediatrics* 114(3):793-804, 2004
- PELIOS LV, LUND SK. *A selective overview of issues on classification, causation, and early intensive behavioral intervention for autism*. *Behav. Mod.* 25(5):678-697, 2001
- RUTTER M. *Aetiology of autism: findings and questions*. *J. Intellect. Disabil. Research* 49(Pt 4):231-238, 2005
- RUTTER M. *Incidence of autism spectrum disorders: change over time and their meaning*. *Acta Paediatr.* 94(1):2-15, 2005
- SCHOBER ET AL. *Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000*. *JAMA* 289(13):1667-1674, 2003
- SERAJEE FJ, NABI R, ZHONG H, HUQ M. *Polymorphisms in xenobiotic metabolism genes and autism*. *J. Child. Neurol.* 19(6):413-417, 2004
- SOGUT ET AL. *Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism*. *Clin. Chim. Acta.* 33(1-2):111-117, 2003
- TIDMARSH L, VOLKMAR FR. *Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders*. *Canadian J. Psychiatry* 48(8):517-525, 2003
- TUCHMAN R. *Autism*. *Neurol. Clin.* 21(4):915-932, 2003

- VEENSTRA-VANDERWEELE J, CHRISTIAN SL, COOK EH JR. *Autism as a paradigmatic complex genetic disorder*. *Annu.Rev.Genomics Hum. Genet.* 5:379-405, 2004
- WAHL RU. *Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? – A look at the literature*. *Med. Hypothesis* 63(3):456-460, 2004
- WASSINK TH ET AL. *The search for autism disease genes*. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 10(4):272-283, 2004
- WELSH JP, AHN ES, PLACANTONAKIS DG. *Is autism due to brain desynchronization?* *Int. J. Dev. Neurosci.* 23(2-3):253-263, 2005
- WIZNITZER M. *Autism and tuberous sclerosis*. *J. Child. Neurol.* 19(9):675-679, 2004
- YORBIK O, SAYAL A, AKAY C, AKBIYIK DI, SOHMEN T. *Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder*. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 67(5):341-343, 2002
- ZORUGLU SS ET AL. *Increased oxidative stress and altered activities of erythrocytes free radical scavenging enzymes in autism*. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254(3):143-147, 2004

PARTE TRES  
EL GLUTATIÓN Y EL  
MANTENIMIENTO  
DE LA SALUD  
[CAPÍTULOS 25 Y 26]

*Estos dos capítulos describen cómo funciona el glutatión en el individuo sano, y la forma en que se puede utilizar para mejorar la salud en general.*

# 25 EJERCICIO Y RENDIMIENTO ATLÉTICO

## EL EJERCICIO Y LA SALUD

Las estadísticas nos dicen que la vida sedentaria sin ejercicio es tan desfavorable para la salud y la longevidad como fumar un paquete de cigarrillos al día. Innumerables estudios demuestran los beneficios de la actividad física habitual. Investigaciones recientes sugieren que el ejercicio moderado pero constante, en realidad puede ser más beneficioso que los entrenamientos intensos. El problema es que la mayoría de los norteamericanos no están haciendo lo suficiente ni siquiera para llegar a este punto. El Cirujano General de los Estados Unidos informa que un 75% de los adultos estadounidenses tienen poca actividad física, y el 25% hace prácticamente ningún ejercicio en absoluto. Tales personas están en mayor riesgo de padecer las enfermedades y causas de muerte más comunes de nuestra época. La inactividad como estilo de vida lleva a enfermedades del corazón, obesidad, hipertensión, diabetes, osteoporosis, derrame cerebral, depresión y ciertos tipos de cáncer.

Afortunadamente, en la última década, el interés en el cuidado preventivo de la salud se ha disparado como cohete. Muchas personas están descubriendo los beneficios del ejercicio físico: control del peso, fuerza muscular, masa y fuerza ósea, energía aumentada, estrés reducido, mayor resistencia, mayor autoestima y longevidad. La industria relacionada con mantenerse en forma está creciendo rápidamente. Las membrecías en los gimnasios y clases de aeróbicos, además de las ventas de suplementos nutricionales, bicicletas, patines, y patines en línea han alcanzado nuevas alturas. Esto plantea nuevas preguntas, especialmente sobre el tema de cuánto ejercicio es suficiente y si existe el ejercicio excesivo. ¿Hasta dónde podemos extender los límites del ejercicio? Y, por supuesto, los atletas aficionados y profesionales quieren saber cómo mejorar su desempeño.

Aún el ejercicio moderado tiene un efecto medible en la salud y la longevidad. El investigador noruego G. Erikssen siguió a algunos pacientes durante un período de 22 años, y encontró que los hombres de mediana edad se beneficiaron del mejoramiento de su estado físico, aunque éste fuera moderado, y experimentaron menos riesgos de mortalidad por todas las causas. Además, no se necesita un esfuerzo extremo para mejorar la condición física. Rozenn Lemaitre, una médica de la Universidad de Washington recientemente mostró que al caminar por lo menos una hora a la semana, se reduce el riesgo de ataques al corazón tanto como al practicar una actividad física de alta intensidad.

Una hora de esfuerzo leve, moderado o vigoroso tres a cinco veces por semana es todo lo que se necesita. Un leve entrenamiento puede proporcionar los mismos beneficios que uno extenuante, si dura más tiempo. Una hora de caminata ligera, voleibol, jardinería fácil, estiramiento, o béisbol; treinta a sesenta minutos de caminar a paso ligero, andar en bicicleta, rastrillar las hojas, nadar o bailar; o de veinte a treinta minutos de jogging, aerobics, hockey, baloncesto, o bailar rápido proporcionan similares beneficios para la salud.

## EL ENVEJECIMIENTO Y EL EJERCICIO

El envejecimiento se asocia con importantes alteraciones en la composición corporal humano y la tolerancia al ejercicio. La masa muscular, defensa inmunitaria, función antioxidante, y niveles del GSH: todos disminuyen. A medida que envejece el sistema inmunológico, las sesiones de ejercicio nos retan más y más. El rendimiento sufre. Lo mismo sucede con nuestra capacidad de recuperación. Las mujeres y hombres mayores que participan del ejercicio regular, por lo tanto requieren más antioxidantes en general y el GSH en particular. El Capítulo 1 analiza el papel antioxidante del GSH. El Capítulo 6 considera el GSH y el envejecimiento.

## EL EJERCICIO Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El ejercicio parece fortalecer el sistema inmune, pero el ejercicio excesivo puede tener el efecto contrario. Muchos deportistas elitistas caen enfermos con infecciones virales cuando se entrenen intensamente. Un virus generalizado devastó a la comunidad atlética antes de los Juegos Olímpicos de Atlanta en 1996, acabando con años de duro trabajo. Sin embargo, pocos de nosotros esforzaremos a nuestros recursos inmunes hasta el límite. Empleado en buena medida, el ejercicio puede fortalecer nuestras defensas contra la enfermedad.

Estudios estadísticos muestran que los adultos quienes hacen ejercicio están enfermos con menos frecuencia que los que no lo hacen. Los mecanismos de este aumento en resistencia son muy reveladores. Muchos estudios han encontrado una mayor actividad de varias células blancas sanguíneas, nuestra primera línea de defensa contra la infección. Las personas que están en forma tienen un mayor recuento de las células asesinas naturales, los macrófagos y los linfocitos T – trabajadores cruciales en el sistema inmune – y los niveles más altos de los factores inmunes antivirales en la sangre. Algunos estudios han demostrado que la saliva de los atletas contiene niveles más altos de anticuerpos virales, ofreciendo una mayor resistencia a las enfermedades. Esto es particularmente relevante, ya que muchas de las infecciones respiratorias superiores entran por la boca. Después de varios estudios bien diseñados, el equipo de fisiólogos del ejercicio dirigido por D.C. Nieman en el Departamento de Salud y Ejercicio, Universidad Estatal de los Apalaches, ha dicho que las personas que hacen ejercicio pueden duplicar su resistencia a la enfermedad viral.

Aunque queda claro que el sistema inmunológico responde positivamente a la actividad moderada, se ha demostrado repetidamente que el exceso conduce a una reducción progresiva del sistema inmune: la inmunosupresión. Después de un

cierto tiempo se vuelven torpes el aumento de los factores inmunes y la actividad de las células blancas impulsada por el ejercicio. Este periodo depende de la intensidad de la actividad y el estado de las defensas del atleta. Decenas de artículos han documentado una deficiencia inmune temporal después del entrenamiento exhaustivo. Las pruebas realizadas con los corredores en maratón revelaron que aquellos que ejecutan más de 96.45 km. por semana eran dos veces más propensos a contraer un resfriado que los que corren 32.18 km. Algunos de estos efectos pueden ser evitados equilibrando y regulando la nutrición y los niveles de entrenamiento.

## **EL SÍNDROME DE SOBREENTRENAMIENTO**

Además de la obvia posibilidad de sufrir lesiones físicas, los atletas serios corren el riesgo de contraer todo tipo de enfermedades. Su respuesta inmune debilitada después del entrenamiento exhaustivo es sólo un aspecto del 'síndrome de sobreentrenamiento.' Unos términos como 'agotamiento,' 'estancamiento' y 'entorpecimiento' se utilizan por los atletas para describir la sensación física. Algunos responden tercamente, empujándose con más fuerza, con efectos cada vez más negativos. Ciertos científicos de ejercicio han demostrado que la disminución de la intensidad de los entrenamientos puede en realidad mejorar el rendimiento.

El atleta sobreentrenado experimenta una serie de efectos fisiológicos que contribuyen a los malos resultados y a la enfermedad. Estos incluyen fluctuaciones en la secreción de insulina, alteraciones en los niveles de glucocorticoides y de hormonas, inhibición de la absorción de glucosa por los tejidos, efectos catabólicos (de degradación) sobre la excreción de proteínas y nitrógeno, y producción excesiva del ácido láctico.

## **EL ESTRÉS OXIDATIVO**

Al ejercitarse, los atletas pueden consumir diez a quince veces más oxígeno de lo normal, por lo que el estrés oxidativo es un factor importante en el ejercicio. La actividad física aumenta el consumo de oxígeno, e intensifica numerosos procesos metabólicos. El resultado es la creación y circulación de productos de la degradación de oxidantes liberados: los radicales libres (ver el Capítulo 1).

Algunos científicos creen que los radicales libres podrían jugar un papel importante en los acontecimientos que llevan a la inflamación y el daño muscular. Más y más evidencia apoya esta teoría. Cuando las células necesitan más energía, sus mitocondrias (centrales eléctricas) trabajan más duro. Además de aumentar la energía, esto también aumenta la manufactura de subproductos no saludables, y resulta en la peroxidación lipídica: la oxidación nociva de las grasas. El colesterol malo y las grasas, por ejemplo, se vuelven aún más perjudiciales por la peroxidación. Otra consecuencia del aumento de la actividad mitocondrial es el flujo del transporte de electrones: la reacción en cadena de átomos arrebatando electrones unos de los otros, y paulatinamente desestabilizando la estructura celular (ver el Capítulo 1). Estas dos amenazas pueden ser contrarrestadas tanto por los antioxidantes exógenos (derivados como las vitaminas C y E de fuentes alimenticias) como por los endógenos (los producidos en el cuerpo). El más

imprescindible de estos antioxidantes internos es el GSH.

El cuerpo no está completamente indefenso. El ejercicio también aumenta el nivel y la actividad de muchos antioxidantes. Un cuerpo bien entrenado se adaptará a un aumento del estrés oxidativo mediante el desarrollo de mecanismos fisiológicos mejorados, pero el impulso hacia un mejor rendimiento puede superar estas adaptaciones, conduciendo a un aumento de la fatiga muscular, provocando lesionarse, y retrasando el tiempo de recuperación. Además, los antioxidantes fácilmente pueden ser agotados por el exceso de entrenamiento. Por lo tanto, recomendamos enfáticamente el uso de suplementos antioxidantes orales.

## EL GSH Y EL RENDIMIENTO DEPORTIVO

Porque los antioxidantes son especialmente imprescindibles para los que hacen ejercicio, los investigadores han dedicado mucho tiempo a observar y probarlos. Esta investigación tiene dos objetivos posibles: 1) evitar el potencial negativo del sobreentrenamiento y 2) explorar la posibilidad de mejorar el rendimiento. Mucho ha sido escrito sobre el papel de los antioxidantes en la fisiología deportiva. Como puedes imaginar, gran parte de esta investigación se centra en el más importante antioxidante endógeno del cuerpo: el glutatión. Los niveles de glutatión elevados proporcionan mejores defensas inmunitarias y una reducida susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. También ayudan a reducir el tiempo de recuperación después de las sesiones de entrenamiento, reducen la fatiga y el dolor muscular, y aumentan el rendimiento.

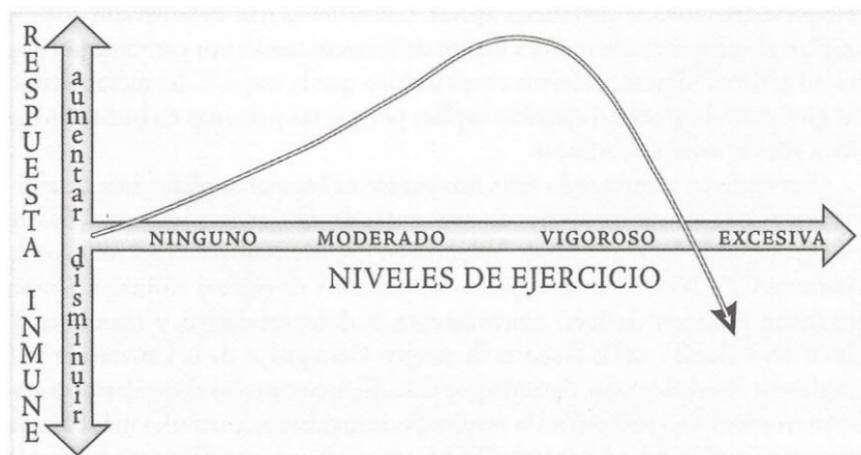


FIGURA 25 – Cómo el ejercicio afecta la respuesta inmune

L.L. Ji, C. Leeuwenburgh y un grupo de investigadores de la Universidad de Illinois hicieron una serie de estudios sobre el lesionamiento muscular influenciado por la formación de radicales libres. Su objetivo era medir la utilidad del GSH en el control del daño celular. No es fácil probar la respuesta adaptativa del cuerpo al ejercicio. Dos procesos metabólicos, en particular, son algo impredecibles. Uno de ellos es la variabilidad de los niveles de GSH en cualquier

sitio específico. El otro se refiere al transporte del GSH entre los tejidos. Sin embargo, se observó que los niveles de GSH varían según el nivel del esfuerzo, el estado físico del individuo, y su estado nutricional.

Midiendo los niveles del GSH antes, inmediatamente después, horas después, y días después de que los sujetos completaron una carrera de larga distancia, los experimentos de B. Dufaux revelaron una importante pérdida de glutatión. La recuperación de los niveles de GSH fue muy variable, desde unas horas hasta varios días. Los sujetos permanecían susceptibles a la enfermedad o lesión posterior. Estudios similares se realizaron con los ciclistas y otros atletas. En todos los casos, se encontró que los niveles de GSH en el tejido muscular cayeron con el ejercicio.

Los investigadores han demostrado que los niveles del glutatión se restauran de manera más eficiente en los deportistas elitarios que en los menos capacitados. El buen estado físico general del cuerpo estimula la producción del GSH y su liberación más eficiente de los tejidos. Algunos científicos han dado un paso más adelante, lo que sugiere que el ejercicio retrasa el proceso del envejecimiento mediante el aumento de la capacidad de uno para producir y distribuir el GSH bajo demanda.

Se sabe que los diabéticos en particular pueden beneficiarse del ejercicio. Se cree que, en parte, es un resultado del mejoramiento metabólico del GSH disfrutado por un cuerpo en forma. Esta mejoría ayuda a los diabéticos a lidiar con el estrés oxidativo intenso que suelen sufrir (ver Capítulo 10). El entrenamiento en buena medida estimula una mayor reserva del GSH, y mejora la capacidad de uno para desintoxicar sustancias ajenas. Las pruebas han demostrado que los animales bien ejercitados sufren menos de la intoxicación por paracetamol que los no activos. Algunos teóricos creen incluso que la mejoría del metabolismo del glutatión después del ejercicio explica porqué las personas en buena forma física sufren menos del cáncer.

Teniendo en cuenta todo esto, nos parece útil tomar suplementos de antioxidantes que elevan los niveles de GSH antes de un ejercicio intenso. J. Sastre y su grupo de la Universidad de Valencia en España probaron esta idea con la vitamina C, la NAC (ver el Capítulo 4) y el GSH en sujetos animales. Como resultado pudieron reducir exitosamente el daño oxidativo, y mantener el glutatión reducido en las reservas de sangre. Otro grupo de la Universidad de California (Berkeley), encabezado por C.K. Sen, comprobó el corolario: que si los mayores niveles mejoraban la respuesta antioxidante, los niveles más bajos la empeorarían. Usando el fármaco BSO, forzaron los niveles del GSH a bajar, y la capacidad de los sujetos para soportar el ejercicio exhaustivo cayó en un 50 %.

Los fisiólogos que investigaban el papel del GSH en la respuesta inmune a un ejercicio exhaustivo han mostrado que los niveles del GSH elevados aumentan el número y la actividad de las células blancas sanguíneas. Otros estudios muestran que al tomar la NAC antes de un entrenamiento, se disminuye el estrés oxidativo dentro de estas células blancas. Otros estudios llevados a cabo en la Universidad Baylor de Medicina en Tejas, primero en roedores y después

en humanos, mostraron que la NAC intravenosa – que eleva los niveles de GSH – permite que los sujetos funcionen durante más tiempo y ejecuten proezas más difíciles en las pruebas musculares exhaustivas.

Un ejemplo dramático de la mayor fuerza muscular proviene del Dr. Larry Tierras de la Universidad McGill en Montreal. Pensando que el estrés oxidativo contribuye a la fatiga muscular, su equipo les dio a los jóvenes adultos el Immunocal – un precursor del GSH a base de suero – durante tres meses. A lo largo de este tiempo se midieron el pico de potencia y la capacidad de trabajo como indicadores de fuerza y resistencia. Los investigadores encontraron que los valores de rendimiento se podían mejorar en un notable 10% - 15%.

Un equipo del Laboratorio de Bienestar Peak, en Connecticut, examinó el efecto del aislado de proteína de suero de leche en los atletas. Ellos demostraron que la suplementación dietética con esta proteína podía mantener los niveles de glóbulos blancos (linfocitos T CD4 y neutrófilos) que de otro modo bajan durante muy intensos entrenamientos. Las proteínas del suero tienen un extraordinariamente alto 'valor proteínico biológico,' y son extremadamente eficientes para satisfacer las más altas exigencias de proteínas de los atletas, quienes pueden requerir hasta dos o tres veces más que la persona promedio. Por esta razón, la proteína de suero de leche se utiliza ampliamente en el entrenamiento con pesas para aumentar la masa corporal.

Otro estudio se llevó a cabo en pacientes con SIDA y cáncer en un intento de contrarrestar la pérdida de masa muscular (catabolismo) que ellos a menudo sufren. Esto se asemeja a la disminución muscular que resulta de la descomposición de proteína causada por el ejercicio pesado. Un grupo alemán dirigido por R. Kinscherf encontró que la NAC podría frenar este proceso. En comparación con un grupo de placebo, el grupo tomando el suplemento NAC, mientras se sometió a gran esfuerzo anaeróbico, perdió menos masa celular corporal, y curiosamente, cargaba menos grasa corporal en total. El cambio de la grasa corporal a músculo corporal es un fuerte enfoque en el entrenamiento con pesas.

## **EL GLUTATIÓN Y LA DESINTOXICACIÓN EN LOS DEPORTES**

Muchos atletas están expuestos a sustancias que pueden afectar negativamente su salud y su desempeño. Parte de esta exposición se hace a propósito (por ejemplo, al consumir las drogas ilícitas) y parte de ella es casual (por ejemplo, la contaminación del aire). Un corredor trotando al lado de una carretera puede estar inhalando más de diez veces la cantidad de compuestos orgánicos e inorgánicos que un corredor en el campo.

Un excelente ejemplo de la exposición tóxica involuntaria ocurre a menudo en pistas de patinaje cerradas. Los equipos médicos notaron que los jugadores de hockey tienen una excepcionalmente alta incidencia de asma, inducida por el ejercicio. Un equipo de investigadores del Laboratorio del Desempeño Humano de la Universidad de Marywood sospechaba que se trataba de una

consecuencia de la exposición repetida a la contaminación procedente de los equipamientos que renovaban la superficie de hielo y que por lo general usaban los combustibles como el propano. Esta maquinaria normalmente rodaba en el hielo una vez por hora. Baumann, Rundell y sus colegas a unos atletas se les administró el aislado de suero Immunocal, y les hicieron pruebas de función pulmonar escalonadas en el tiempo. Los patinadores tomando Immunocal mostraron una mejoría significativamente más grande que los del grupo placebo.

Los amantes del deporte en otros entornos de alto riesgo, o los que trabajan en zonas urbanas, pueden considerar una estrategia similar para evitar este tipo de exposición.

### *Estudios de caso*

*Susana, quien tenía 35 años, era comerciante de modas y madre de dos hijos; era una gran defensora de mantenerse en forma. Las pesas libres, la aeróbica, las clases de step y spinning... a lo largo de quince años ella había hecho todas. Ella fue insistentemente descontenta sobre "los cuatro kilos y medio de grasa" que le impedían alcanzar la definición muscular que quería. Nutricionalmente consciente, también sabía que era probable que restringir sus calorías sólo le dejaría sintiéndose cansada. Comenzó a tomar 40 gramos/día de proteína de suero en combinación con hacer ajustes mínimos en la ingesta de grasas y carbohidratos. En tres semanas se dio cuenta de una mejor resistencia durante sus entrenamientos cardiovasculares, y fue capaz de levantar pesas más grandes con mayor intensidad. La recuperación entre los entrenamientos mejoró, lo que le permitió continuar sin el dolor usual. Su peso se mantuvo sin cambios. A pesar de no haber hecho ningún gran cambio en su rutina, seis semanas después de que ella comenzara el suplemento dietético, la gente en el gimnasio comentó lo bien definido que tenía los músculos.*

*John, un ciclista campeón nacional, comprendía el fenómeno de sobreentrenamiento y sus consecuencias en el sistema inmunológico. Él y sus compañeros de entrenamiento eran muy conscientes de su tendencia a enfermarse antes de grandes eventos, si se presionaban demasiado. Teniendo dos hijos en la guardería, John sin duda se exponía a enfermedades virales. Al enterarse de que el producto Immunocal tenía posibles efectos de estimulación inmunológica, lo añadió a su dieta diaria. La frecuencia de las enfermedades virales se redujo; sin embargo, las pocas veces en que se enfermaba, fue sólo por un día o dos, y no tres o cuatro. Para su sorpresa, sus tiempos de desempeño se habían mejorado, así como su capacidad para recuperarse más rápidamente de los efectos de las competiciones duras. Después de algunas dudas iniciales, compartió las ventajas de este producto con sus compañeros del equipo.*

### **CONCLUSIÓN**

Los beneficios del ejercicio no pueden ser exagerados. En pocas palabras, las personas en buena forma física son estadísticamente más resistentes a las enfermedades, y su vida es más larga. También muestran el aumento de

capacidades antioxidantes. Esto se refleja visiblemente en el metabolismo del glutatión. Sin embargo, la moderación es crucial. El ejercicio no está exento de riesgos. El sobreentrenamiento puede llevar a estados de inmunodeficiencia, fatiga prolongada y agotamiento de los antioxidantes, especialmente del GSH.

La investigación sobre la fisiología del ejercicio demuestra que la elevación de los niveles del GSH aumenta la función inmune, ayuda a combatir las infecciones, disminuye el daño muscular, reduce el tiempo de recuperación, aumenta el metabolismo de fuerza y resistencia, y cambia el metabolismo desde la producción de grasa hasta el desarrollo muscular.

## REFERENCIAS

- ALESSIO HM. *Exercise-induced oxidative stress*. Med. Sci. Sports Exerc. 25:218-224, 1993
- ALESSIO HM, BLASSI ER. *Physical activity as a natural antioxidant booster and its effect on a healthy life span*. Res. Q. Exerc. Sport 68:292-302, 1997
- ATALAY M, MARNILA P, LILIUS EM, ET AL. *Glutathione-dependent modulation of exhausting exercise-induced changes in neutrophil function of rats*. Eur. J. Appl. Physiol. 74:342-347, 1996
- BAUMANN JM, RUNDELL KW, EVANS TM, LEVINE AM. *Effects of cysteine donor supplementation on exercise-induced bronchoconstriction*. Medicine and Science in Sports and Exercise 37:1468-1473, 2005
- CLARKSON PM. *Antioxidants and physical performance*. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 35:131-141, 1995
- DEKKERS JC, VAN DOORNEN LJ, KEMPER HC. *The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage*. Sports Med. 21:213-238, 1996
- DUFAUX B, HEINE O, KOTHE A, ET AL. *Blood glutathione status following distance running*. Int. J. Sports Med. 18:89-93, 1997
- ERIKSSON G, LIESTOL K, BJORNHOLT J, ET AL. *Changes in physical fitness and changes in mortality*. Lancet 352: 759-762, 1998
- FIELDING RA, MEYDANI M. *Exercise, free radical generation, and aging*. Aging 9:12-18, 1997
- FITZGERALD L. *Overtraining increases the susceptibility to infection*. Int. J. Sports Med. 12 (Suppl 1): S5-S8, 1991
- GABRIEL H, KINDERMANN W. *The acute immune response to exercise: what does it mean?* Int. J. Sports Med. 18 (Suppl 1): S28-S45, 1997
- GOHIL K, VIGUIE C, STANLEY WC, ET AL. *Blood glutathione oxidation during human exercise*. J. Appl. Physiol. 64: 115-119, 1988
- HELLSTEN Y, APPLE FS, SJODIN B. *Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle*. J. Appl. Physiol. 81: 1484-1487, 1996
- HUUPPONEN MR, MAKINEN LH, HYVONEN PM, ET AL. *The effect of N-acetylcysteine on exercise-induced priming of human neutrophils. A chemoluminescence study*. Int. J. Sports Med. 16: 399-403, 1995
- JENKINS RR. *Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review*. Int. J. Sports Nutr. 3: 356-375, 1993
- JENKINS RR, GOLDFARB A. *Introduction: oxidant stress, aging, and exercise*. Med. Sci. Sports Exerc. 25: 210-212, 1993
- Ji LL. *Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients*. Free Radic. Biol. Med. 18: 1079-1086, 1995
- Ji LL. *Antioxidant enzyme response to exercise and aging*. Med. Sci. Sports Exerc. 25: 225-231, 1993
- Ji LL, Fu R. *Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide*. J. Appl. Physiol. 72: 549-554, 1992

- Ji LL, Fu R, MITCHELL EW. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J. Appl. Physiol.* 73: 1854-1859, 1992
- KARPER WB, HOPEWELL R. Exercise, immunity, acute respiratory infections, and homebound older adults. *Home Care Provider* 3: 41-46, 1998
- KINSCHERF R, HACK V, FISCHBACH T, ET AL. Low plasma glutamine in combination with high glutamate levels indicate risk for loss of body cell mass in healthy individuals: the effect of N-acetyl-cysteine. *J. Mol. Med.* 74:393-400, 1996
- KRETZSCHMAR M, MULLER D. Aging, training and exercise. A review of effects on plasma glutathione and lipid peroxides. *Sports Med.* 15: 196-209, 1993
- LAAKSONEN DE, ATALAY M, NISKANEN L, ET AL. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. *Diabetes Care* 19: 569-574, 1996
- LANDS LC, GREY VL, SMOUNTAS AA. Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J. Appl. Physiol.* 87:1381-135, 1999
- LANDS LC, GREY VL, SMOUNTAS AA. The effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *American J. Resp. Crit. Care Med* 159:A719, 1999
- LEE IM. Exercise and physical health: cancer and immune function. *Res. Q. Exerc. Sport.* 66: 286-291, 1995
- LEEUWENBURGH C, Ji LL. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation. *Arch. Biochem. Biophys.* 316: 941-949, 1995
- LEMAITRE RN, SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, ET AL. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch. Intern. Med.* 159: 686-690, 1999
- LEMON PW. Is increased dietary protein necessary or beneficial for individuals with a physically active lifestyle? *Nutr. Rev.* 54 (Pt 2): S169-S175, 1996
- LEMON PW. Do athletes need more dietary protein and amino acids? *Int. J. Sports Nutr.* 5 (Suppl): S39-S61, 1995
- LEW H, PIKE S, QUINTANILHA A. Changes in the glutathione status of plasma, liver, and muscle following exhaustive exercise in rats. *FEBS Lett.* 185: 262-266, 1985
- LEW H, QUINTANILHA A. Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 16: 59-61, 1991
- LIFE EXTENSION EDITORS. The wonders of whey - Restoring youthful anabolic metabolism at the cellular level. *Life Ext.* 5:35-38, 1999
- MACKINNON LT. Immunity in athletes. *Int. J. Sports Med.* 18 (Suppl): S62-S69, 1997
- MARIN E, KRETZSCHMAR M, AROKOSKI J, ET AL. Enzymes of glutathione synthesis in dog skeletal muscles and their response to training. *Acta. Physiol. Scand.* 147: 369-373, 1993
- NASH MS. Exercise and immunology. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 125-127, 1994
- NEHLSSEN-CANNARELLA SL, NIEMAN DC, BALK-LAMBERTON AJ, ET AL. Effects of moderate exercise training on immune response. *Med. Sci Sports Exerc.* 23: 64-70, 1991
- NIEMAN DC. Exercise and resistance to infection. *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* 76: 573-580, 1998
- NIEMAN DC. Immune response to heavy exertion. *J. Appl. Physiol.* 82: 1385-1394, 1997
- NIEMAN DC. Exercise and immunology: practical applications. *Int. J. Sports Med.* 18 (suppl 1): S91-S100, 1997
- NIEMAN DC. Upper respiratory tract infections and exercise. *Thorax* 50: 1229-1231, 1995
- NIEMAN DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: 128-139, 1994
- NIEMAN DC, HENSON DA, GUSEWITCH G, ET AL. Physical activity and immune function in elderly women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25: 823-831, 1993
- NIEMAN DC, PEDERSEN BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med.* 27: 73-80, 1999
- OHKUWA T, SATO Y, NAOI M. Glutathione status and reactive oxygen generation in tissues of young and old exercised rats. *Acta. Physiol. Scand.* 159: 237-244, 1997
- PACKER L. Oxidants, antioxidants and the

- athlete. *J. Sports Sci.* 15: 353-363, 1997
- PEDERSEN BK. *Influence of physical activity on the cellular immune system: mechanisms of action.* *Int. J. Sports Med.* 12 (Suppl !): S23-S29, 1991
- PEDERSEN BK, BRUNSGAARD H. *How physical exercise influences the establishment of infections.* *Sports Med.* 19: 393-400, 1995
- PEDERSEN BK, ROHDE T, ZACHO M. *Immunity in athletes.* *J. Sports Med. Phys. Fitness* 36: 236-245, 1996
- PETERS EM. *Exercise, immunology and upper respiratory tract infections.* *Int. J. Sports Med.* 18 (suppl 1): S69-S77, 1997
- PYKE S, LEW H, QUINTANILHA A. *Severe depletion in liver glutathione during physical exercise.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 139: 926-931, 1986
- REID MB, STOKIC DS, KOCH SM, ET AL. *N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans.* *J. Clin. Invest.* 94: 2468-2474, 1994
- REZNICK AZ, WITT EH, SILBERMANN M, PACKER L. *The threshold of age in exercise and antioxidants action.* *EXS* 62: 423-427, 1992
- ROWBOTTOM DG, KEAST D, GARCIA-WEBB P, MORTON AR. *Training adaptation & biological changes among well-trained male athletes.* *Med. Sci. Sports Exerc.* 29: 1233-1239, 1997
- SASTRE J, ASENSI M, GASCO E, ET AL. *Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration.* *American J. Physiol.* 263 (5 Pt 2): R992-R995, 1992
- SEN CK. *Oxidants and antioxidants in exercise.* *J. Appl. Physiol.* 79: 675-686, 1995
- SEN CK, ATALAY M, HANNINEN O. *Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency.* *J. Appl. Physiol.* 77: 2177-2187, 1994
- SEN CK, MARIN E, KRETZCHMAR M, HANNINEN O. *Skeletal muscle & liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization.* *J. Appl. Physiol.* 73: 1265-1272, 1992
- SEN CK, RANKINEN T, VAISANEN S, RAURAMAA R. *Oxidative stress after human exercise: effect of N-acetylcysteine supplementation.* *J. Appl. Physiol.* 76: 2570-2577, 1994
- SHEPARD RJ, SHEK PN. *Impact of physical activity and sport on the immune system.* *Rev. Environ. Health* 11: 133-147, 1996
- SHEPARD RJ, SHEK PN. *Exercise, aging and immune function.* *Int. J. Sports Med.* 16: 1-6, 1995
- THOMPSON HJ. *Effect of treadmill exercise intensity on hepatic glutathione content and its relevance to mammary tumorigenesis.* *J. Sports Med. Fitness* 32: 59-63, 1992
- WOODS JA, DAVIS JM, SMITH JA, NIEMAN DC. *Exercise and cellular innate immune function.* *Med. Sci. Sports Exerc.* 31: 57-66, 1999

# 26 ESTRÉS, GLUTATIÓN Y LA BUENA SALUD

Puede que te preguntes, "Si estoy sano. ¿Por qué debería preocuparme por el GSH?" La respuesta es sencilla: "La prevención de enfermedades, calidad de vida, longevidad, sensación del bienestar." O, para decirlo más claramente, para permanecer vivo el mayor tiempo posible y para disfrutar de buena salud hasta el final.

Una de las tareas más difíciles de un médico es convencer a un paciente con hipertensión pero sin síntomas, que debe tomar la medicación todos los días para prevenir un ataque cardíaco o un derrame cerebral. El problema es que estas personas a menudo se sienten saludables, y no experimentan síntomas. Es aún más difícil convencer a un adolescente diabético que debe evitar la comida chatarra, a pesar de que las consecuencias a largo plazo pueden incluir insuficiencia renal y ceguera. Los asesores financieros presumiblemente tienen la misma dificultad para convencer a los clientes más jóvenes que deben guardar sus ingresos duramente ganados en un plan de ahorro para la jubilación. La verdad es que la mala salud y el dolor actúan como potentes motivadores. En ausencia de una amenaza inmediata, los argumentos lógicos muy pocas veces provocan una respuesta visceral. El mantenimiento preventivo de la salud requiere un compromiso con respecto al estilo de vida y una atención especial a nuestras necesidades personales. No es de extrañar que este tipo de estrategias sea tan difícil para muchos.

Durante mucho tiempo la medicina preventiva se ha dejado en segundo lugar, detrás de la medicina orientada al tratamiento. Gran parte de la necesidad se ha cumplido por otros trabajadores de la salud, como nutricionistas, naturópatas y los que trabajan en campos complementarios. Ahora más atención que nunca se presta a la medicina preventiva, y una nueva escuela de pensamiento está evolucionando rápidamente. La medicina establecida tal y como se usaba tradicionalmente por los médicos y los pacientes insinuaba que la salud es simplemente la ausencia de enfermedad. La calidad de vida no se consideraba, o se dejaba en segundo plano. El mayor enfoque en la actualidad

se está poniendo en la “medicina del bienestar.” Nos lo debemos a nosotros mismos y a la sociedad en general, no sólo mantenernos saludables, sino también mantener un sentido de bienestar e incluso una pasión por la vida.

¿Realmente queda tu salud en riesgo si tus niveles de GSH bajan? ¿Si pudiéramos en peligro la eficacia del GSH de los jóvenes, esto causaría un aumento en la incidencia de enfermedades para ellos? Un grupo de investigadores rusos se encontraban en una posición ideal para responder a estas preguntas. Se dieron cuenta de que una gran parte de la población faltaba el gen para una enzima menor del GSH, el glutatión-S-transferasa S1 (GSTM1). Midieron la población en general para saber si tenían este gen, y luego un grupo grande que sufría de cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer, cirrosis alcohólica, fibrosis quística, bronquitis crónica, endometriosis, y otras enfermedades. Se encontró que una parte significativamente mayor de la población enferma carecía de este gen.

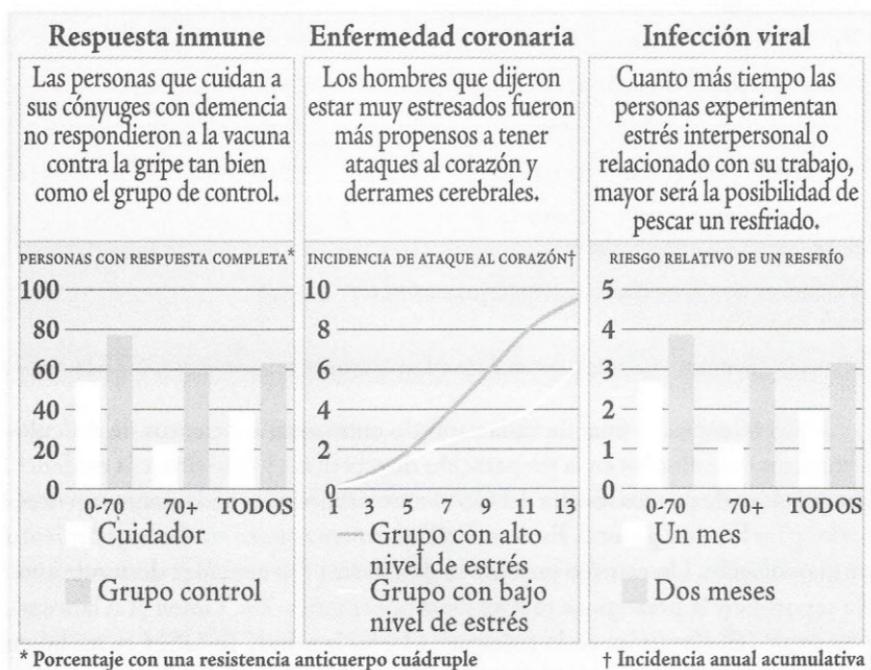


FIGURA 26 – Los frutos del estrés

Fuentes: “El estrés crónico altera la respuesta inmune a la vacuna del virus de la influenza en los adultos mayores”; “El estrés psicológico autopercibido y la incidencia de enfermedad coronaria en los hombres de mediana edad”; “Los tipos de estresores que aumentan la susceptibilidad al resfriado común en adultos saludables.”

Riesgo general de los bajos niveles bajos de glutatión.

Los investigadores concluyeron que el deterioro de la eficacia del GSH aumentaba el riesgo de desarrollar estas enfermedades multifactoriales. Sugieren usar esto como una manera de detectar a las personas que están en mayor riesgo de

enfermedades causadas por factores ambientales y genéticos combinados, especialmente las provocadas por las toxinas acumuladas. La Tabla 27 demuestra que aunque menos de dos quintas partes de la población en general no cuenta con este gen, los grupos con diferentes enfermedades carecen de éste en por lo menos la mitad de todos los casos, y algunas veces en más de cuatro quintas partes. Estos números son muy convincentes.

## ENVEJECER BIEN

Hay pocas dudas entre los científicos y los profesionales médicos que los buenos niveles de glutatión corresponden a la buena salud. La Tabla 28 muestra el número de artículos sobre el glutatión y el envejecimiento que aparecen recientemente en las principales revistas médicas.

|   |      |
|---|------|
| Población general   | 38.8 |
| Pacientes con cáncer de pulmón  | 81.0 |
| Otros pacientes con cáncer  | 65.0 |
| Pacientes con endometriosis   | 81.0 |
| Pacientes con cirrosis alcohólica   | 77.0 |
| Pacientes con fibrosis quística ( <i>con manifestaciones pulmonares</i> ) | 51.0 |
| Pacientes con bronquitis crónica ( <i>con cambios radiológicos</i> )      | 74.0 |

TABLA 27 – Porcentaje de la población que carece del gen GSTM1

Las referencias al final de cada capítulo enumeran los cientos de artículos científicos consultados en la preparación de este libro, y constituye la evidencia abrumadora de que los niveles del GSH mantenidos adecuadamente son necesarios para la salud general. Esto es particularmente cierto en el envejecimiento de la población. Un estudio reciente lo demuestra con sencillez deslumbrante. Se reportó en la prestigiosa revista médica británica *The Lancet* (La lanceta), y se tituló “El glutatión: en la enfermedad y en la salud.” El GSH se midió en cuatro grupos de personas: 1) jóvenes voluntarios sanos (24 años promedio); 2) una población anciana y sana sin ingresos hospitalarios, sin medicamentos y sin enfermedades importantes en los últimos cinco años; 3) pacientes mayores, atendidos en una clínica ambulatoria para una variedad de enfermedades crónicas, incluso las enfermedades del corazón, artritis, diabetes e hipertensión; y 4) pacientes ancianos hospitalizados. Los resultados exactos se muestran en la Figura 27. Los que están en el peor estado de salud (los ancianos hospitalizados) tienen los niveles más bajos de GSH, mientras que los jóvenes voluntarios – el grupo más saludable – tiene niveles altos. El aumento de los niveles de GSH nos ayudará a mantenernos bien de salud a medida que envejecemos.

|                |       |                 |         |
|----------------|-------|-----------------|---------|
| Último año     | 3,165 | Últimos 5 años  | 14, 560 |
| Últimos 2 años | 6,134 | Últimos 10 años | 24, 262 |

TABLA 28 – Número de artículos sobre el glutatión  
(lista obtenida del sitio Medline en Internet, agosto de 1999)

## LA MORBILIDAD Y LA MORTALIDAD

Sin importarnos el tiempo que vivamos y la cantidad de atención que prestemos al mantenimiento de la salud, al final debemos enfrentar nuestra propia mortalidad. El vínculo entre el glutatión y todas las principales causas de muerte es profundo, y la lista de trabajos de investigación que apoyan esta evidencia sigue creciendo. El vínculo entre el GSH y muchas de las principales causas de las enfermedades es igualmente inequívoco, como se puede ver en la Tabla 29.

Las enfermedades del corazón, el derrame cerebral y el cáncer son las principales causas de muerte en América del Norte. Es verdaderamente lamentable que aunque estas enfermedades son en gran medida prevenibles, es muy probable que su incidencia aumente en la próxima década.

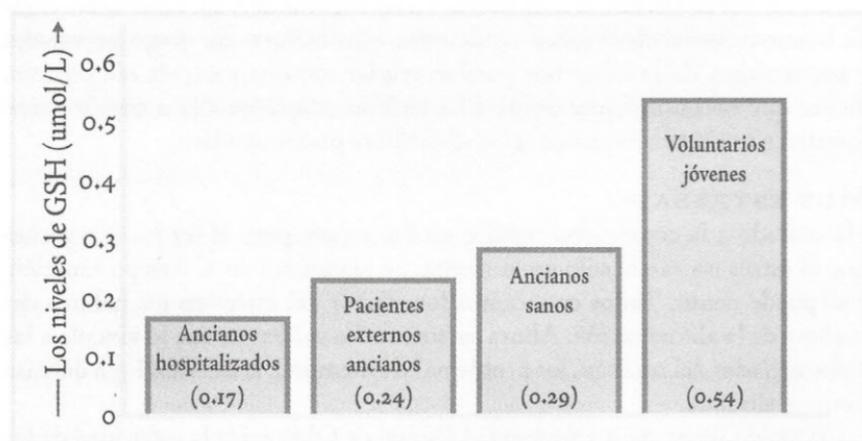


FIGURA 27 – Niveles de GSH y salud general

Se espera que sólo el número de casos de cáncer aumente en un 30%. Muchas de las enfermedades que habitualmente padecemos son evitables. Éstas incluyen diabetes, bronquitis, niveles elevados de colesterol, y las enfermedades infecciosas. Los consejos tradicionales para las personas que se preocupan por su salud tienen por objeto evitar estos problemas. Se nos dice que debemos dejar de fumar, beber con moderación, comer bien y hacer ejercicio regularmente. Mucho más recientemente, hemos aprendido las ventajas de evitar el estrés excesivo, practicar el sexo seguro, y usar vitaminas y otros suplementos. Ahora sabemos que el mantenimiento de los niveles de glutatión debe colocarse en la parte superior de la lista. El creciente conjunto de evidencia científica está empujándolo hasta ahí. Conforme los médicos familiares se den cuenta del

potencial que tiene esta proteína extraordinaria para la salud, comenzarán a compartirla con sus pacientes.

Solamente pensar en los años de vida perdidos a causa de estas enfermedades hace un escalofriante recordatorio de lo que sucederá si descuidamos nuestra salud.

### **MI TRABAJO ME ESTÁ MATANDO**

Esto es cierto literalmente, y no sólo en sentido figurado. La manera en que mueras o te enfermes puede estar relacionada con tu trabajo. Un estudio que marcó un hito importante, publicado en 1999 en la revista *Occupational Environmental Medicine* (Medicina Ambiental Ocupacional) por los canadienses M. Carpenter y K. Aronson, mostró una correspondencia entre las descripciones de trabajo y una mayor susceptibilidad a las diferentes causas de muerte. Por ejemplo, los barberos, peluqueros, y manicuristas tienen siete veces más probabilidades de morir de enfermedades infecciosas que el obrero promedio. Los dueños de negocios y los gerentes tienen más de diez veces más probabilidades de morir de enfermedad renal que otros trabajadores de alto nivel. Los resultados del estudio se muestran en más detalle en las Figuras 28 y 29. La primera regla de mantenimiento de la salud es identificar los factores de riesgo personales y ambientales. Estas cifras nos pueden ayudar con una parte de ese proceso. Ya sea que necesites hacer frente a las toxinas ocupacionales o simplemente fortalecer tu sistema inmunológico, el GSH te puede ayudar.

### **MUY ESTRESADO**

Ha costado a la comunidad médica un buen rato, pero al fin ha reconocido que el estrés no existe sólo en la mente. Se encuentra en el cuerpo también, y se puede medir. Todos conocemos los efectos del estrés en los hábitos del sueño y de la alimentación. Ahora existe mucha evidencia que lo vincula a las enfermedades del corazón, los problemas de memoria, la obesidad y la defensa inmune alterada.

Ronald Glaser, de la Universidad Estatal de Ohio mide la capacidad de los pacientes geriátricos para responder a una vacuna contra la gripe. El propósito de la vacuna es estimular la producción de anticuerpos para que el cuerpo esté preparado a hacer frente a una posible infección. Cada una de las personas que se encontraban cuidando a un cónyuge con demencia tuvo una respuesta significativamente disminuida a la vacuna, en comparación con las personas que no tenían esta responsabilidad tan exigente. El psicólogo Sheldon Cohen demostró que las personas sometidas tanto al estrés relacionado con el trabajo como al estrés interpersonal eran más propensas a pescar un resfriado cuando se expusieran al virus. Otros han documentado que los hombres que reportaron altos niveles de estrés eran mucho más propensos a sufrir un ataque al corazón que los hombres con niveles bajos. Como hemos dicho antes, no sólo son las consecuencias del estrés que hacen una demanda de glutatión; el estrés en sí agota los niveles del GSH.

| CAUSAS PRINCIPALES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD  |                    |
|--|--------------------|
| Enfermedad cardíaca y derrame cerebral   | Chapter 9          |
| Cáncer   | Chapter 5          |
| Enfermedad pulmonar  | Chapter 14         |
| CAUSAS PRINCIPALES DE ENFERMEDADES CRÓNICAS/INGRESOS HOSPITALARIOS (DISTINTAS DE LAS ANTERIORES) |                    |
| Diabetes   | Chapter 10         |
| Artritis   | Chapter 6          |
| Demencia, enfermedades neurodegenerativas  | Chapters 7, 8, 20  |
| SIDA   | Chapter 12         |
| PRINCIPALES CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN POR PADECIMIENTOS AGUDOS (DISTINTAS DE LAS ANTERIORES)     |                    |
| Enfermedades infecciosas   | Chapters 3, 11, 14 |
| Trauma   | Chapter 19         |
| Problemas gastrointestinales   | Chapter 15         |

TABLA 29 – Enlaces de GSH

## LA PLAGA DEL SIGLO 21

“El germen asesino,” grita la revista *Time* (agosto de 1998). “La guerra contra los microbios,” declara la revista *Business Week* (abril de 1998). Los medios de comunicación e incluso los documentales de televisión están haciendo su parte al hacer sensacionalismo del problema. Estamos frente a una recurrencia de las enfermedades infecciosas no vistas desde hace décadas, quizá siglos.

Muy poco tiempo atrás, pensábamos que estábamos a punto de aniquilar de una vez por todas las terribles enfermedades como la polio, la escarlatina, el cólera y la viruela. Pero la misma tecnología farmacéutica que casi extinguió estos microbios también parece ser en parte responsable de la aparición de otros nuevos y más resistentes. El uso excesivo de antibióticos tanto en la población humana como en el ganado han dado los organismos una oportunidad para desarrollar resistencia a los antibióticos. Esto nos deja sin arma eficaz y hace su eliminación difícil, quizás imposible. Los brotes de infecciones resistentes a los antibióticos están en aumento. Alas enteras de hospitales han sido cerradas para contener problemas como el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). Otros ejemplos son el brote de 1996 de *E. coli* tóxico que enfermó y mató a los estadounidenses en Colorado; el devastador *Strep A* en Texas en 1997; y la gripe aviar mortal que afectó a Japón en 1998, la enfermedad carnívora, enfermedad de las vacas locas, y las superbacterias evocan escenas de pesadilla que han alimentado la imaginación de los guionistas de Hollywood.

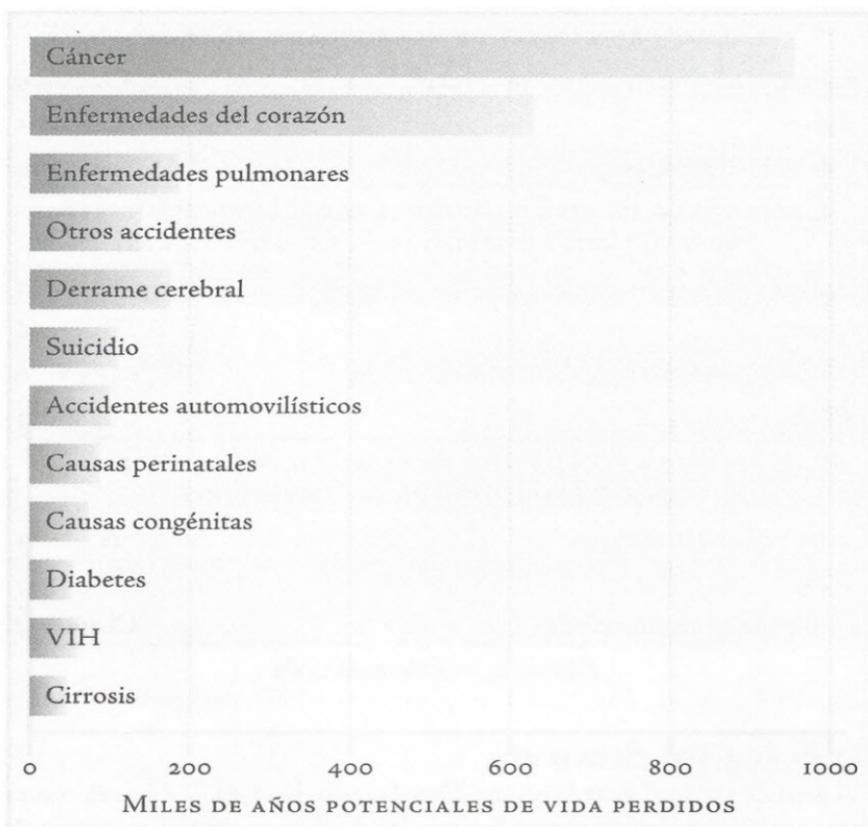


FIGURA 28 – Años potenciales de vida perdidos (APVP), basado en la esperanza de vida (Fuente: Estadísticas del Cáncer de Canadá 1999)

Incluso el tradicionalmente sobrio sistema médico está lanzando predicciones aterradoras. La Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica más de mil millones de nuevos casos de tuberculosis en la próxima generación. En la era de Clinton, el Director General de Salud Pública de los EE.UU., David Satcher, advirtió al Congreso del resurgimiento mundial de las enfermedades infecciosas, responsables de más de un tercio de todas las muertes del mundo. Sólo en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad de la infección aumentó casi un 60% entre 1980 y 1990, debido en parte a más de treinta infecciones descubiertas recientemente. El ébola, la malaria, el virus del Nilo Occidental y el dengue pueden parecer enfermedades exóticas y muy remotas, pero distan solamente un viaje en avión de Nueva York, Londres y Montreal.

¿Por qué algunas personas son víctimas de la infección, mientras que otros se resisten? ¿Cómo es posible que dos personas con el mismo 'bicho' se recuperen a un ritmo muy diferente? Éstas son preguntas complejas con respuestas igualmente complejas, pero siempre se reduce al estado del sistema inmunológico. En lugar de gastar todo nuestro dinero y tiempo en el desarrollo de antibióticos más nuevos y

más potentes, y agentes antivirales, debemos aplicar algunos de estos a la mejora de las capacidades de defensa del sistema inmunológico.

| Las personas que trabajan como...    | son X veces más propensos... | a morir de...             |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Pintores*                            | 3.79                         | Cáncer del cerebro        |
| Obreros†                             | 5.87                         | Cáncer del labio          |
| Empleados de oficina                 | 9.28                         | Influenza                 |
| Barberos, peluqueros, manicuristas   | 7.31                         | Enfermedades infecciosas  |
| Camareras, trabajadores de servicios | 7.79                         | Cánceres de laringe       |
| Taquígrafos                          | 6.91                         |                           |
| Camareros                            | 1.74                         | Cánceres del pulmón       |
| Mecánicos y reparadores              | 2.97                         | Leucemia mieloide crónica |
| Telefonistas                         | 4.22                         |                           |
| Trabajadores de la construcción      | 5.66                         | Otros tipos de leucemia   |

Hombres  
 Mujeres

\* Excepto trabajadores de la construcción y el mantenimiento;  
 † Excepto los trabajadores de la agricultura; de la pesca, la minería y la tala

FIGURA 29 — Riesgos laborales para los obreros [Adaptado de Aronson KJ, Howe GR, Carpenter M, Fair ME Medicina Ambiental Ocupacional (UK), 1999]

Es inevitable que la mutación viral y bacteriana y la resistencia a los medicamentos sucedan en algún tiempo futuro, como hemos descubierto para nuestra desgracia. Desarrollar armas ofensivas sin prestar atención a nuestro sistema de defensa es una estrategia errónea. Al mejorar el sistema inmunológico de la población en su totalidad, los microbios podrían tener dificultades para conseguir un punto de apoyo. E incluso cuando nos estemos infectados, lucharíamos contra el bicho de manera más eficiente. Aumentar los niveles de glutatión es una poderosa manera de mejorar el sistema inmunológico. Los profesionales de la salud, maestros, vendedores minoristas, trabajadores en restaurantes, y otros que trabajan con el público; los que pasan tiempo en lugares llenos de gente, como cines, restaurantes, gimnasios y aeropuertos; y las personas propensas a la enfermedad por cualquier motivo pueden aumentar su resistencia a través de elevar sus niveles de glutatión.

a los niveles educativos superiores. Esta demanda ha estimulado el crecimiento de las prácticas complementarias. Un estudio realizado en los Estados Unidos pronostica un aumento de 124% entre 1994 y 2010. Para 1997, más de treinta escuelas de medicina en ese país habían añadido cursos de medicina alternativa a sus programas académicos, y este número sigue creciendo. Las agencias aseguradoras de salud en los Estados Unidos están empezando a ofrecer cobertura para los tratamientos alternativos. Los fabricantes independientes de vitaminas, suplementos y productos a base de hierbas están siendo comprados por las empresas farmacéuticas de marca. Al comienzo del nuevo milenio, el mercado de los aditivos de alimentos naturales y "fármacoalimentos" o "nutracéuticos" asciende a 2,5 mil millones dólares/año, y sigue creciendo. Esto no es sólo un flujo de dinero, sino que es una corriente de ideas y descubrimientos científicos que está cambiando qué tan largo vivimos, y qué tan bien vivimos.

## CONCLUSIÓN

Los médicos y los pacientes deben desarrollar un enfoque abierto pero cauteloso hacia todas las posibles herramientas diagnósticas y terapéuticas, ya sean convencionales o complementarias. Ese es el enfoque que hemos adoptado en este libro. Hemos estudiado las formas convencionales y complementarias para elevar los niveles del glutatión. Toda la información se basa en la investigación científica, y se recomienda que el lector busque las referencias que aparecen al final de cada capítulo. El volumen, variedad y fiabilidad de los datos de la investigación es impactante, y coloca la importancia del glutatión a la vanguardia de este enfoque natural para la salud.

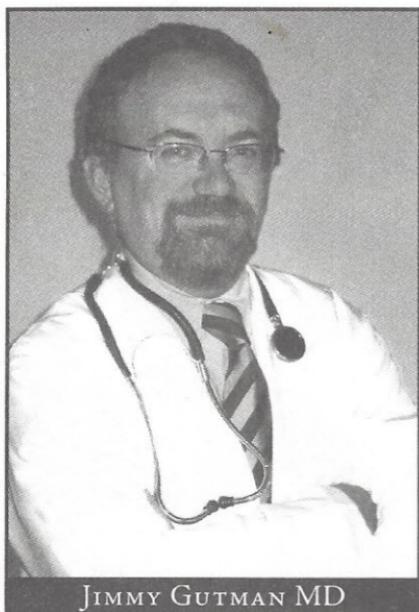
Si es que simplemente quieres tratar una enfermedad existente, o si estás tratando de evitar futuros problemas de salud, los niveles elevados de glutatión abordan la gran mayoría de las afecciones más comunes y más graves del hombre moderno. El papel del GSH como el antioxidante más importante de nuestro cuerpo, su capacidad para liberar al cuerpo de toxinas, contaminantes y carcinógenos, y su papel fundamental en la función inmunológica establecerá esta molécula como un foco de la prevención de enfermedades y el antienvjecimiento.

## REFERENCIAS

- ANGELL M, KASSIRER JP. *Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies.* New England J. Med. 17: 339: 839-841, 1998
- ARONSON KJ, HOWE GR, CARPENTER M, FAIR ME. *Surveillance of potential associations between occupations and causes of death in Canada, 1965-91.* Occup. Environ. Med. 56:265-269, 1999
- ASTIN JA. *Why patients use alternative medicine: results of a national study.* JAMA 279: 1548-1553, 1998
- BARANOV VS, IVASCHENKO T, BAKAY B, ET AL. *Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases.* Human Genetics 97: 516-520, 1996
- BARNETT PA, SPENCE JD, MANUCK SB, ET AL. *Psychological stress and the progression of carotid artery disease.* J.Hypertens.15: 49-55,1997

- BERMAN BM, SINGH BK, LAO L, ET AL. *Physicians' attitudes toward complementary or alternative medicine: A regional survey.* J. Am. Board Fam. Pract. 8:361-365, 1995
- BLUMBERG DL, GRANT WD, HENDRICKS SR, ET AL. *The physician and unconventional medicine.* Altern. Therapies 1: 31-35, 1995
- CACIOPPO JT, BERNTSON GG, MALARKEY WB, ET AL. *Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 840: 664-673, 1998
- COHEN S, FRANK E, DOYLE WJ, ET AL. *Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults.* Health Psychol. 17: 214-223
- COOPER RA, STOFLET SJ. *Trends in the education and practice of alternative medicine clinicians.* Health Aff. 15: 226-238, 1996
- COTTRELL K. *Herbal products begin to attract the attention of brand-name drug companies.* Can. Med. Assoc. J. 155: 216-219, 1996
- CTV/ANGUS REID GROUP. *Use of alternative medicines and practices.* Angus Reid Group (Winnipeg), 1997
- DROGE W, HACK V, BREITKREUTZ R, ET AL. *Role of cysteine and glutathione in signal transduction, immunopathology and cachexia.* Biofactors 8: 97-102, 1998
- EISENBERG DM, KESSLER RC, FOSTER C, ET AL. *Unconventional medicine in the United States: Prevalence, cost, and patterns of use.* New England J. Med. 328: 246-252, 1994
- ERNST E, RESCH KL, WHITE AR. *Complementary medicine: What physicians think of it: a meta-analysis.* Arch. Inter. Med. 155: 2405-2408, 1995
- EVERSON SA, LYNCH JW, CHESNEY MA, ET AL. *Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study.* BMJ 314: 553-558, 1997
- GLASER R, KIECOLT-GLASER JK. *Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome.* Am. J. Med. 105: 35S-42S, 1998
- GLASER R, KIECOLT-GLASER JK, MALARKEY WB, ET AL. *The influence of psychological stress on the immune response to vaccines.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 840: 649-655, 1998
- GLASER R, RABIN B, CHESNEY M, ET AL. *Stress-induced immune modulation: implications for infectious diseases?* JAMA 281: 2268-2270, 1999
- KHACHATOURIANS GG. *Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria.* CMAJ 159: 1129-1136, 1998
- KIECOLT-GLASER JK, GLASER R. *Psychoneuroimmunology and immunotoxicology: implications for carcinogenesis.* Psychosom. 61: 271-272, 1999
- KOLESNICHENKO LS, KULINSKII VI, IAS'KO MV, ET AL. *The effect of emotional-painful stress, hypoxia, and adaptation to it on the activity of enzymes for metabolizing glutathione and concentration of glutathione in rat organs.* Vopr. Med. Khim. 40: 10-12, 1994
- KOLESNICHENKO LS, MANTOROVA NS, SHAPIRO LA, ET AL. *Effect of emotional stress on the activity of enzymes of glutathione metabolism.* Vopr. Med. Khim. 33: 85-88, 1987
- KRAL BG, BECKER LC, BLUMENTHAL RS, ET AL. *Exaggerated reactivity to mental stress is associated with exercise-induced myocardial ischemia in an asymptomatic high-risk population.* Circulation 96: 4246-4253, 1997
- LYNCH JW, EVERSON SA, KAPLAN GA, ET AL. *Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis?* Am. J. Public Health 8: 389-394
- MARWICK C. *Growing use of medicinal botanicals forces assessment by drug regulators.* JAMA 273: 607-609, 1995
- MC EWEN BS, SAPOLSKY RM. *Stress and cognitive function.* Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216, 1995
- MCINTOSH LJ, HONG KE, SAPOLSKY RM. *Glucocorticoids may alter antioxidant enzyme capacity in the brain: baseline studies.* Brain Res. 791: 209-214, 1998

- McINTOSH LJ, SAPOLSKY RM. *Glucocorticoids may enhance oxygen radical-mediated neurotoxicity*. *Neurotoxicology* 17: 873-882, 1996
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *Alternative medicine – Expanding medical horizons: A report to the NIH on alternative medical systems and practices in the United States*. NIH publication 94-066. Washington DC. Government Printing Office, 1994
- NUTTAL SL, MARTIN U, SINCLAIR AJ, KENDALL MJ. *Glutathione: in sickness and in health*. *Lancet* 35: 645-646, 1998
- OPARIL S, OBERMAN A. *Nontraditional cardiovascular risk factors*. *Am. J. Med. Sci.* 317: 193-207, 1999
- PEEKE PM, CHROUSOS GP. *Hypercortisolism and obesity*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 771: 665-676, 1995
- ROZANSKI A, BLUMENTHAL JA, KAPLAN J. *Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy*. *Circulation* 99: 2192-2217, 1999
- SAPOLSKY RM. *Why stress is bad for your brain*. *Science* 273: 749-750, 1996
- SAPOLSKY RM. *Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion*. *Stress* 1: 1-19, 1996
- SHARPLEY CF. *Psychosocial stress-induced heart rate reactivity and atherogenesis: cause or correlation?* *J. Behav. Med.* 21: 411-432, 1998
- SPENCE JD. *Neurocardiology. Stress and atherosclerosis*. *Baillieres Clin. Neurol.* 6: 275-282, 1997
- TOLEIKIS PM, GODIN DV. *Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to psychological stressors*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52: 355-366, 1995
- WU H, WANG J, CACIOPPO JT, ET AL. *Chronic stress associated with spousal care giving of patients with Alzheimer's dementia is associated with down-regulation of B-lymphocyte GH mRNA*. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 54: M212-215, 1999



JIMMY GUTMAN MD

El Dr. Jimmy Gutman es un médico certificado de urgencias y emergencias quien ahora ejerce la medicina familiar. Recibió su formación en la Universidad de Calgary y tomó su residencia en la Universidad Emory en Atlanta, Georgia, donde fue jefe de residentes.

A su regreso a Canadá pasó a desempeñar una carrera profesional consumada, llegando a ser el Director del Programa de Licenciaturas y Director de Entrenamiento de Residentes de Medicina de Emergencia, Universidad McGill, Montreal.

Ha sido un organizador de muchas conferencias médicas internacionales, así como ponente, y ha contribuido a la formación de miles de médicos y estudiantes. Ha sido integrante de juntas directivas de numerosas instituciones académicas y médicas, ocupándose de política y educación; con frecuencia se escucha en la radio y la televisión por todo el mundo, hablando sobre el papel de GSH en la salud y enfermedad.

# GLUTATIÓN

## LA CLAVE PARA TU SALUD

El glutatión (GSH) es mucho más que cualquier otro antioxidante; es el más poderoso protector y agente curativo de tu cuerpo. También protege de bacterias, virus, toxinas, contaminantes; e incluso, el cáncer. Sólo cuando tus células obtengan los bloques de construcción necesarios para producir esta molécula notable, podrán mantener tu sistema inmune en estado de salud óptima.

En este libro, el Dr. Jimmy Gutman explica lo que necesitas para elevar tus niveles de glutatión, además de la forma en que tu sistema inmunológico, sistema antioxidante y sistema de desintoxicación funcionan juntamente con el glutatión para reducir al mínimo la amenaza de enfermedad, envejecimiento y contaminación ambiental.

### EL AUTOR

El Dr. Jimmy Gutman es un experto mundial en el papel del glutatión en la salud y la enfermedad. Se escucha con frecuencia en la radio y la televisión, y regularmente imparte conferencias a los profesionales en el campo médico y al público en general en todo el mundo.



\$395.00 (MXN)

\$29.95 (USD)

\$29.95 (CAN)

 **kudo.ca**  
C O M M U N I C A T I O N S