Glutatión (glutatión reducido)

Terapia ortomolecular

SINÓNIMO
GSH

FUNCIÓN
El tripéptido glutatión es una de las sustancias más importantes que el cuerpo puede aplicar para la protección de la célula. En este sentido, el glutatión desempeña tres funciones de primera magnitud, como son sus efectos desintoxicantes, los reforzadores a nivel inmunológico y los antioxidantes.

En principio, el organismo puede elaborar su propio glutatión a partir de los componentes de que se forma, en concreto los aminoácidos cisteína, glutamina y glicina, pero hay gran cantidad de circunstancias en las que la cisteína y también la glutamina disponibles son insuficientes. Cada día el cuerpo está expuesto a numerosos factores que suponen mermas en sus reservas de glutatión: estrés, contaminación, irradiación, infecciones, fármacos, mala alimentación, envejecimiento, deporte o lesiones. Si no hay una suficiente protección con glutatión, esto puede contribuir a la aparición de daños celulares, envejecimiento y, a largo plazo, enfermedad. El agotamiento de glutatión interviene de forma determinante en gran cantidad de dolencias. Por estos motivos, el mantenimiento de unas buenas reservas de esta sustancia es un elemento de peso capital en la medicina complementaria.

Hasta hace poco, muchos científicos estaban convencidos de que el glutatión no puede absorberse de forma intacta y que para incrementar su nivel en el organismo lo mejor era utilizar precursores como la N-acetil cisteína (NAC) y sustancias como el ácido alfa-lipoico. Recientemente se ha observado que el glutatión sí puede absorberse correctamente en cantidades significativas, lo que convierte a los suplementos de esta sustancia en una opción justificada y bien dirigida para estimular sus niveles en la célula.

El glutatión (L-g-glutamil-L-cisteinilglicina, GSH) es un tripéptido (compuesto de tres aminoácidos) que el cuerpo puede elaborar a partir de los aminoácidos cisteína, glutamina y glicina. La parte activa de la molécula es el grupo tiol (grupo SH) de la cisteína. La abreviatura GSH, que se emplea para el glutatión reducido, alude a tal grupo tiol (SH) unido a la molécula de glutatión (G).

El glutatión se encuentra en todos los organismos vivos y en todas las células del cuerpo en concentraciones relativamente altas. Es el principal compuesto a base de azufre que no forme parte de proteínas del cuerpo. El sistema antioxidante del glutatión constituye uno de los más importantes mecanismos de protección celulares.

El glutatión se da en dos formas: o bien en la reducida (GSH) o bien en la oxidada, generalmente indicado como GSSG (también denominado disulfuro de glutatión). Cuando se utiliza el término “glutatión” sin más, por lo normal se alude al reducido. Esta última forma es la única en la que el glutatión puede tener un efecto protector en el cuerpo.

El glutatión está presente en las frutas y hortalizas frescas, el pescado y la carne, y en concreto son ricos en esta sustancia los espárragos, el aguacate y las nueces. Las concentraciones de glutatión pueden variar enormemente de un alimento a otro, por lo que también puede haber grandes diferencias en su ingesta de una persona a otra. En condiciones normales el cuerpo se encarga de producirlo en función de sus necesidades. Sin embargo, al avanzar la edad y con mayores cargas oxidativas, la producción propia puede quedarse corta.

Muchas veces el organismo tiene grandes necesidades de glutatión, que se consume rápidamente en momentos de enfermedad, estrés, fatiga y esfuerzo corporal. Además se sabe que hay diversos factores que pueden agotar la cantidad disponible, como radiaciones (ionizantes), estrés, infecciones bacterianas o víricas, toxinas del entorno, el tabaco, algunos fármacos, el deporte de alto nivel, la contaminación química y los metales pesados, el exceso de hierro, operaciones, quemaduras e insuficiencias de precursores o cofactores del glutatión. A través de las cascadas antioxidantes el cuerpo intenta reciclar (reducir) glutatión consumido (oxidado), para lo que se consumen otros antioxidantes, como vitamina C, vitamina E y ácido alfa-lipoico.

El nivel de glutatión de la célula es un importante indicador del funcionamiento y viabilidad de esta. Cuando un estrés oxidativo continuado por los factores antes indicados agota el nivel de glutatión del cuerpo hasta tal punto que los mecanismos de protección antioxidantes no son suficientes estamos ante una situación de lo que se denomina “distrés”. Los tejidos con el mayor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados (como por ejemplo el tejido nervioso) son entonces los más vulnerables. Pueden producirse zonas crecientes de daño tisular a causa de reacciones locales de radicales libres. Las células demasiado dañadas se matan a sí mismas (apoptosis) y este mecanismo de apoptosis por agotamiento de glutatión está presente en gran número de afecciones degenerativas.

En la sangre circula poco glutatión. El transporte se lleva a cabo sobre todo en forma de cistina, la forma oxidada y más estable de la cisteína. Las células corporales importan cistina del torrente sanguíneo, vuelven a transformarla en cisteína y utilizan esta a su vez para

formar GSH (con ayuda de ascorbato, entre otros). De forma inversa, el glutatión puede reducir a través de la cascada antioxidante formas oxidadas de vitamina C y E y volver así a activarlas.

- **Protección antioxidante**: El glutatión desempeña un papel central en la defensa del cuerpo contra el estrés oxidativo. El grupo SH (tiol) del grupo de la cisteína es un donante de electrones más fuerte que muchos otros compuestos de la célula y esto, combinado con sus concentraciones intracelulares relativamente elevadas (de varios milimolares), resulta en unas muy potentes propiedades antioxidantes. Por estos motivos, el GSH es capaz a menudo de capturar partículas reactivas antes de que dañen estructuras celulares como el ADN, el ARN, proteínas o membranas. El glutatión reducido puede ejercer la función de neutralizador de casi todos los notorios radicales libres y partículas reactivas de oxígeno, como el radical hidroxilo, superóxido y radicales de ácidos grasos. Cuando el glutatión reducido cede un electrón se oxida. Dos moléculas así oxidadas forman entonces un puente disulfuro y acaban formando disulfuro de glutatión (GSSG). Debido a sus potentes propiedades antioxidantes, resulta de la mayor importancia mantener unos niveles de GSH suficientes en el cuerpo. Por ello, en la célula, en condiciones normales, a continuación vuelve a regenerarse muy rápidamente GSH a partir de GSSG con la ayuda de la enzima glutatión reductasa. Las estructuras del GSH y el GSSG y sus reacciones aparecen ilustradas en la figura 1. La relación entre la forma reducida y la oxidada (relación GSH/GSSG) es un indicador sensible del grado de estrés oxidativo.

En torno a un tercio del glutatión presente en el organismo se encuentra en disulfuros “mixtos” con otros compuestos que contienen grupos tioles, como la cisteína, la coenzima A y grupos de cisteína libres en proteínas. La enzima glutatión reductasa también puede volver a reducir disulfuros mixtos a glutatión libre reducido (entre otros).

El glutatión tiene, entre otros, los siguientes efectos:

- **Posibilita la reutilización de otros antioxidantes**: A causa de su potente efecto reductor, el GSH también contribuye fuertemente a la reutilización de otros antioxidantes que hayan quedado oxidados y por tanto inactivos. El glutatión puede hacer que los demás antioxidantes en la cascada antioxidante (vitamina C, vitamina E, ácido alfa-lipoico y coenzima Q10) vuelvan a ser aptos para utilizar, con lo que se estimula en alto grado la capacidad del sistema antioxidante.
- **Detoxificación de sustancias xenobióticas**: Como el GSH se une en el hígado a toxinas liposolubles, como metales pesados, disolventes y algunos pesticidas, estas pasan a ser hidrosolubles, con lo que pueden excretarse en la orina. Cuando esto no ocurre, la toxicidad se acumula y aparece una hipoxia (falta de oxígeno) grave en las células hepáticas. Si esta situación de hipoxia se prolonga, el estado del hígado puede verse seriamente debilitado, lo que perturbaría las reacciones de fase II (hidrosolubilización de compuestos tóxicos). Esto puede llevar a que en lugar de una excreción rápida de un compuesto menos tóxico se produzca una excreción más lenta de un compuesto mucho más tóxico (activado metabólicamente en el hígado).

El hígado es el mayor almacén de GSH. Las investigaciones señalan que un bajo nivel de glutatión lleva a una merma en la función hepática. Una parte de los efectos del Silybum marianum, conocida planta hepatoterapéutica, se deben al hecho de que tiene la capacidad de incrementar el nivel de glutatión en el hígado.

- **Glóbulos rojos**: El hígado también libera glutatión directamente al torrente sanguíneo, donde determina la fuerza de los glóbulos rojos y al mismo tiempo protege los blancos.
- **Sistema inmune**: El glutatión reviste una gran importancia para el sistema inmune, que depende de él para un crecimiento sano y una buena actividad. El Dr. Gustavo Bounous, un experto en el campo de esta sustancia, indica que la disponibilidad de glutatión constituye el factor limitador en la actividad de nuestros linfocitos. Tras entrar en contacto con el antígeno, los linfocitos tienen que tener la capacidad de multiplicarse rápidamente y sobre todo de producir anticuerpos e interleucinas. En este proceso se requiere gran cantidad de oxígeno y cuando los linfocitos no han acumulado un suministro suficiente de glutatión esto puede dar lugar a daños oxidativos.
- **Protección contra virus**: La protección contra virus funciona peor en la medida en que disminuyan las concentraciones de glutatión y otros antioxidantes en la célula. Los virus se mueven por el organismo en una cápsula protectora de proteínas. Una vez que llegan al lugar de destino, la cápsula se destruye y se libera el virus. El glutatión inhibe la destrucción de las cápsulas proteicas, lo que impide la liberación del virus.
- **Pulmones**: Los pulmones tienen unas enormes necesidades de glutatión. Los niveles en el epitelio pulmonar son más de 100 veces superiores a los de plasma. Por este motivo, ante cualquier afección de las vías aéreas debería contemplarse la posibilidad de insuficiencia de glutatión. La mucosa del sistema respiratorio incrementa su función a consecuencia de la exposición a oxidantes y en condiciones normales el glutatión se encarga de evitar la formación excesiva de mucus. De esta forma, la acumulación de mucus en las vías aéreas es en muchas ocasiones un signo temprano de deficiencia de glutatión.
- **Sistema nervioso**: El sistema nervioso es muy sensible a los daños por radicales libres por su alta concentración en ácidos grasos poliinsaturados (en particular omega-3) en las membranas celulares de la vaina de mielina que envuelve las neuronas. Además de esto, el consumo de oxígeno en el cerebro es muy alto: mientras que este órgano constituye aproximadamente el 2 % del peso corporal, consume en torno al 20 % de todo el oxígeno utilizado por el cuerpo. Por tanto, resulta una tarea esencial la protección del cerebro contra las partículas oxigenadas reactivas que continuamente se generan en las mitocondrias, y en este proceso el glutatión desempeña un papel indispensable. El glutatión detoxifica los peróxidos de ácidos grasos y otros productos de desecho del daño por radicales libres y neutraliza asimismo partículas oxigenadas reactivas.

Un mayor estrés oxidativo y un sistema de glutatión insuficiente son también factores implicados en diversas afecciones neurológicas, como ataques, daños por isquemia-reperfusión y dolencias neurodegenerativas como la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) y las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Lou Gehrig.

INDICACIONES

El agotamiento de las reservas de glutatión en la célula tiene probablemente un papel de peso en una serie de enfermedades importantes y frecuentes que están directa o indirectamente relacionadas con el estrés oxidativo.

Las indicaciones más fundamentadas para la aplicación de glutatión son las siguientes:

- **Envejecimiento y patologías relacionadas**: El proceso de envejecimiento va acompañado de un mayor estrés oxidativo. Al mismo tiempo bajan los niveles de GSH en plasma, mientras se incrementa la cantidad de GSSG. Muchas de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento van de la mano de una menor capacidad antioxidante. En personas con tales problemas se observan niveles de glutatión reducidos. Las patologías del envejecimiento aparecen con más frecuencia en sujetos con bajos niveles de esta sustancia que en aquellos que tienen cantidades normales. Además, el envejecimiento va acompañado de una merma en la función inmunitaria. Gran cantidad de funciones de los linfocitos se ven modificadas en estas circunstancias, con una menor proliferación, producción de interleucina 2 y expresión de receptores de IL-2. Estas mismas modificaciones aparecen también en casos de mayor estrés oxidativo y menores concentraciones de glutatión, un fenómeno asimismo relacionado con el envejecimiento. Resulta por tanto plausible que gran cantidad de las afecciones crónicas y agudas de las personas mayores tengan una conexión con unos valores de glutatión inferiores.
- **Cirrosis hepática, hepatitis**: En pacientes con hepatitis, cirrosis o daños hepáticos por consumo de alcohol la concentración de glutatión en plasma y eritrocitos es anormalmente baja y el glutatión presente se da casi exclusivamente en la forma oxidada. Determinados fármacos (como por ejemplo el paracetamol) pueden hacer bajar de forma drástica la cantidad de glutatión en el hígado.
- **Afecciones de las vías aéreas**: La insuficiencia de glutatión se relaciona con diversas afecciones de las vías aéreas, daños pulmonares en recién nacidos y asma. Los pulmones son un órgano especialmente vulnerable ante los daños oxidativos.
- **Infarto cardiaco**: Los pacientes con infarto agudo de miocardio o con cardiopatías coronarias muestran un bajo nivel de GSH. A un grupo de tales pacientes se administró glutatión (por inyección intravenosa) con anterioridad a una operación de bypass y esta sustancia mejoró también tras la operación la función renal y la circulación arterial.
- **Hipoglucemia**: Pacientes con problemas en la tolerancia a la glucosa, como los que sufren hipoglucemia, tienen unos bajos valores de glutatión en sangre y en los glóbulos rojos. Los esfuerzos de leves a medios ayudan a normalizar el nivel de GSH en diabéticos, si bien los intensos producen agotamiento de esta sustancia.
- **Afecciones neurodegenerativas**: El estrés oxidativo está implicado de manera importante en la aparición y el avance de diversas afecciones neurodegenerativas. Así por ejemplo, en la sustancia negra de enfermos de Parkinson se han observado valores muy bajos de GSH. Cuando la célula ha perdido un 70-80 % de su capacidad de GSH habitualmente muere. La reposición de los niveles de glutatión por administración de esta sustancia o de uno de sus precursores parece ejercer un efecto positivo en el curso de diversas patologías neurodegenerativas. Así, la administración de precursores de glutatión produjo un efecto favorable en enfermos de Alzheimer y Parkinson, accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y síndrome postpolio. Se han estudiado diversos precursores, como la L-cisteína, la NAC, éster etílico de glutatión (una forma de glutatión que cruza membranas con facilidad) y el propio glutatión.
- **Ataques**: El daño por radicales libres tiene un importante papel en la aparición de ataques, al igual que en los daños neurológicos que pueden darse a consecuencia. Por tanto, es posible que las concentraciones de glutatión en el cerebro tengan la capacidad de influir en el curso de los ataques y reducir los daños neurológicos provocados por estos. En los periodos de ayuno el cerebro se protege a sí mismo contra la insuficiencia de glutatión reciclando in situ esta sustancia con ayuda de las vitaminas C y E, la coenzima Q10, el ácido alfa-lipoico y otros nutrientes del sistema de cascada antioxidante.
- **Toxicidad del mercurio (amalgamas) y cadmio (tabaco)**: El mercurio y el cadmio generan radicales hidroxilos muy tóxicos que tienen un grave impacto en las reservas de glutatión de la célula. El glutatión es capaz de unirse a los compuestos de mercurio y limitar así su toxicidad.

El glutatión tiene tres papeles distintos en la protección del cuerpo contra la toxicidad por mercurio:

1. En primer lugar, se une al metilmercurio (mercurio orgánico) y forma con él un complejo. De esta forma se evita que el metilmercurio se una a proteínas celulares y provoque daños en enzimas y tejidos. Los complejos glutatión-mercurio reducen asimismo los daños intracelulares impidiendo que el mercurio entre en los tejidos y se convierta en una toxina intracelular.
2. En segundo lugar, la formación de complejos con glutatión es la forma más importante por la que el cuerpo se deshace de compuestos de mercurio. El glutatión y la cisteína fomentan la excreción de mercurio a través de la bilis y la orina y reducen así la acumulación de toxicidad por mercurio en el tejido renal. Cuanto más altos sean los niveles de glutatión, más mercurio se excreta. El mercurio que se haya acumulado en el sistema nervioso central también se ve desplazado a través de la barrera hematoencefálica en complejos glutatión-mercurio.
3. En tercer lugar, el glutatión mejora la capacidad antioxidativa de la célula y la protege así contra peróxidos de hidrógeno, oxígeno singlete, radicales hidroxilos, peróxidos de ácidos grasos y otras partículas dañinas que pueden generarse en la célula a consecuencia del efecto tóxico del mercurio. En investigación con líneas de células que se han vuelto resistentes a la toxicidad por mercurio se ha observado que los niveles de glutatión en ellas son cinco veces superiores a los de las células originales. Los investigadores concluyen que los motivos de la resistencia están causados por el efecto protector del glutatión ante el mercurio.

- **Deporte**: El glutatión resulta también importante para los deportistas. Al realizar esfuerzos se genera una gran cantidad de radicales libres, y el glutatión puede ayudar a limitar los daños tisulares que esto provoca.
- **Trauma**: Hay pruebas de que el estrés de las lesiones puede hacer aparecer insuficiencias de glutatión. Los niveles de glutatión en músculo esquelético y plasma tras operaciones abdominales parecen ser claramente inferiores a como eran, lo que a su vez parece estar relacionado con una menor actividad de la enzima que elabora el glutatión.

CONTRA-INDICACIONES
Es necesaria una gran cautela a la hora de emplear glutatión en casos de cáncer ya que algunas células cancerosas pueden hacer uso de esta sustancia para defenderse contra las quimioterapias.

EFECTOS ADVERSOS
El glutatión está considerado seguro. No se conocen efectos negativos de la toma de suplementos de glutatión o de uno de sus precursores.

INTERACCIONES
No se dispone de información sobre las posibles interacciones con fármacos convencionales o naturales.

DOSIS
Tomar diariamente un suplemento con 100 mg de glutatión en la comida.

Si la dosis de glutatión es demasiado baja, hay grandes probabilidades de que un porcentaje elevado del glutatión se descomponga por las proteasas del intestino. Una forma de eludir las proteasas es disolver el contenido de una o varias cápsulas en agua, removerla bien y beberla. Las investigaciones apuntan a que el contacto directo del glutatión con la mucosa bucal tiene un efecto favorable en la absorción.

Sin embargo, este truco no tiene por qué ser necesario. Con la toma de forma normal de los suplementos de glutatión en dosis de 100 a 200 mg al día parece que se absorbe más del 60 % del glutatión. Con dosis superiores la eficiencia de la absorción vuelve a descender.

SINERGIA
Para incrementar los niveles de glutatión en el cuerpo también pueden aplicarse otros nutrientes. La disponibilidad del aminoácido L-cisteína es el principal factor limitador en la síntesis de glutatión. Una importante fuente oral de cisteína es la NAC (N-acetil cisteína), que es más estable y se absorbe mejor que la L-cisteína en sí (ver información básica sobre la NAC). Algunos investigadores afirman que la NAC se absorbe mejor en la célula que el propio glutatión. En cualquier caso, constituye un importante sinergista en situaciones de suplementación de glutatión. En el organismo la NAC se transforma en cisteína, que a continuación se integra en glutatión. La suplementación con NAC parece poder incrementar eficazmente los niveles de glutatión. El aminoácido L-metionina es un precursor de cisteína, por lo que también puede aplicarse para aumentar la producción de glutatión del propio cuerpo. No obstante, las dosis altas de L-metionina provocan muchas veces náuseas. Se tolera mejor la forma activada de la L-metionina, la S-adenosil metionina (SAM).

También la glutamina es un componente del tripéptido del glutatión, con lo que resulta una pieza directa de este. La glutamina puede elaborarla el propio organismo, por lo que a menudo se considera no esencial. Sin embargo, en los últimos años se ha visto que en ciertas situaciones la L-glutamina sí puede resultar esencial. En momentos de estrés, ayuno, práctica deportiva intensa, cirrosis y patologías hepáticas graves pueden fácilmente aparecer deficiencias.

Además de todo ello, todos los componentes de la cascada antioxidante son importantes sinergistas del glutatión. Tanto las vitaminas C y E como el ácido alfa-lipoico y la coenzima Q10 ayudan a la regeneración de glutatión y mutua.