

DOSIS EFECTIVA MÍNIMA DE GLUTATION REDUCIDO ADMINISTRADO VIA INTRAVENOSA (Artículo de Revisión)

Rita Xochitl Hernandez Alarcon. Medico Cirujano y Partero, Especialista en Acupuntura Humana y Maestra en Ciencias par el Instituto Politecnico Nacional.

Resumen

El glutatión es la molécula antioxidante más importante de las células animales; éste tiene un papel crucial en diversas funciones celulares como la regulación de la expresión de genes, síntesis de ADN y proteínas, renovación celular y regulación de la respuesta inmunológica. El envejecimiento fisiológico conlleva a la disminución de la síntesis del Glutatión por lo que se recomienda su administración como preventivo, tratamiento y coadyuvante en diversas enfermedades; a pesar de ello, aún no se cuenta con una dosis establecida del Glutatión reducido administrado intravenosamente, por lo que realizamos una revisión de diversas publicaciones con el fin de poder conocer las diversas propuestas de ellas.

- Palabras clave: Glutatión, dosis, vía intravenosa, antioxidante.

Introducción

El Glutatión (γ -glutamyl-cysteinyl-glycine; GSH), es la molécula antioxidante más importante en las células animales. Estudios en animales y humanos que es crucial una adecuada nutrición proteica para mantener una homeostasis de esta molécula. El GSH juega un papel importante en la defensa contra los oxidantes de nuestro cuerpo, el metabolismo de los nutrientes y la regulación de diversos eventos celulares, incluyendo la expresión de genes, la síntesis del ADN y de proteínas, proliferación y apoptosis celular, producción de citocinas y respuesta inmunológica, y glutatiónilación de proteínasⁱ, además de que es indispensable para la regeneración de otros antioxidantes como el tocoferol y el ascorbatoⁱⁱ, por lo que su deficiencia contribuye al estrés oxidativo que, a su vez, está involucrado en el proceso de envejecimiento y patogénesis de diversas enfermedades (kwashiorkor, Alzheimer, Parkinson, enfermedad hepática, fibrosis quística, anemia falciforme, infección por VIH, SIDA, cáncer, infarto al miocardio y diabetes)ⁱ. Por tal motivo la suplementación con diversos antioxidantes ha sido ampliamente estudiados, como una posible terapia preventiva contra estos desórdenes.

Estructura química

Esta molécula es un tripéptido soluble formado por ácido glutámico, cisteína y glicina; la cual se encuentra en una forma libre y otra unida a proteínas, la primera forma se integra por la forma tiol reducida y se llama glutatión reducido (GSH) (Fig. 1) y la forma oxidada o disulfuro llamada glutatión oxidado (GSSG). La forma reducida es la forma activa de la molécula, la más abundante y se localiza en el medio intercelular en una concentración de 0,1 a 10 Mmⁱⁱⁱ.

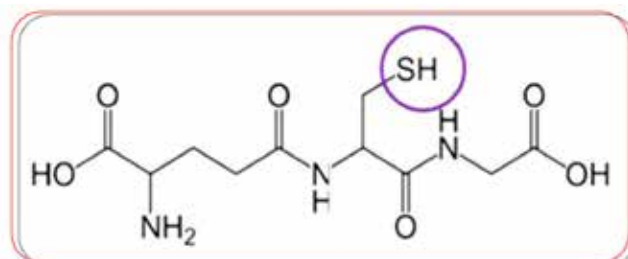


Fig. 1 Estructura química del Glutatión reducido. Grupo SH (grupo activo) del residuo de Cisteína (círculo).

Metabolismo y funciones

El sulfuro de la cisteína es el que provee la porción funcional al GSH. La cisteína es un aminoácido que otorga flexibilidad en las reacciones químicas gracias al átomo de sulfuro presente como un grupo thiol (-SH). En el GSH, la cisteína es oxidada cuando éste sirve como reductor. El grupo thiol también es usado como un detoxificador de reactivos químicos electrofílicos, a menudo catalizado por la glutatión-S- transferasa^{iv}.

a) **Detoxificación de xenobióticos:** La función más importante del GSH es la detoxificación de estos compuestos y sus metabolitos; se conjuga con ellos para que puedan ser excretados por la orina o las heces.

b) **Función antioxidante:** La glutatión reductasa ayuda a mantener concentraciones de GSH dentro de la célula para que éste sea utilizado por la Glutatión peroxidasa (GPx) para eliminar el H₂O₂; también es importante en la recuperación de las vitaminas C y E después de participar en la eliminación de los radicales libres que se generan, ya sea, in situ o a distancia^v.

c) **Transporte y almacenamiento de cisteína:** La cisteína se oxida rápidamente a cistina produciendo radicales libres potencialmente tóxicos, el glutatión ayuda a eliminar estos radicales y a volver a integrar la cisteína al medio intracelular por medio del ciclo y-glutamil.

d) **Regulación del crecimiento y la muerte celular:** Se ha demostrado que para que las células pasen de la fase G₁ a la fase S del ciclo celular, es necesaria una cantidad elevada de GSH dentro de ellas, al contrario de la presencia de GSSG, el cual deja a las células en la fase G₁.

Otros estudios han mostrado que la distribución intracelular de GSH es crucial para la proliferación celular, principalmente la distribución entre el núcleo y el citosol.

La oxidación es un evento necesario en la fase G₁ para estimular las vías mitogénicas que controlan la actividad de la CDKs (quinasas dependientes de ciclinas) e iniciar la cascada de fosforilación incluyendo la fosforilación de la pRB (proteína de retinoblastoma) con la finalidad de que la célula entre en fase S y se active la replicación del ADN y la división celular; por lo que se requiere la reducción del medio celular para permitir el progreso de la célula a las fases G₂/M^{vi}.

Administración y dosis intravenosa

Diversas investigaciones han demostrado que el GSH es absorbido pobremente administrado vía oral a consecuencia de la acción de la y-glutamyl transpeptidasa la cual es una enzima intestinal (GGT); múltiples estudios han mostrado que la suplementación con GSH en animales es efectiva, tiene beneficios en el aumento de la función inmune, protección contra el proceso cancerígeno, y eliminación de químicos tóxicos; sin embargo, en humanos, la suplementación oral es muy controversial dada la presencia de la GGTⁱⁱ.

Basados en las evidencias anteriormente descritas, diversos investigadores han propuesto la administración intravenosa de GSH como una alternativa y una novedosa terapia contra diversas enfermedades, como Saitoh y cols. quienes estudiaron el efecto de la administración de este antioxidante vía intravenosa como preventivo de estrés oxidativo en el riñón posterior a la angiografía coronaria, basados en el hecho de que el estrés oxidativo es una causa inminente en la aparición de nefropatía causada por medios de contraste^{vii}. Sae-Yong Hong y cols. buscaron determinar la dosis inicial y de mantenimiento del GSH para pacientes con daño agudo por especies reactivas de oxígeno (ROS por su nombre en inglés), como intoxicación aguda por paraquat (herbicida), para lo cual realizaron un estudio experimental con voluntarios sanos quienes mencionaron llevar una dieta regular, libre de la ingesta de alcohol y cualquier tipo de medicamentos incluyendo vitaminas, por más de 3 días antes del estudio. Los investigadores observaron que la mayoría del GSH después de su administración intravenosa, fue oxidado y desapareció de circulación sanguínea casi inmediatamente con una vida media de 10 minutos; las investigaciones sobre su farmacocinética han revelado que la dosis de inicio y de mantenimiento para asegurar 1 mM como concentración extracelular, el cual es el mínimo requerido para disminuir significativamente los ROS del espacio

intercelular, es de 1.69 g/kg y 5.70 g/hr/kg respectivamente; sin embargo, recomiendan determinar la dosis de un modo más específicamente con cada caso^{viii}.

En una revisión del sitio WEB: RMI Aesthetics, se refieren diferentes dosis por la vía intravenosa para diferentes patologías como alteraciones hepáticas, cardiovasculares, urológicas y neoplásicas. Una dosis de 1.5 g/m² ha demostrado protección contra la toxicidad de cisplatino en el tratamiento semanal de éste en el carcinoma gástrico; y de 2500 a 5000 mg o 1500 mg/m² en carcinoma de ovario con el mismo efecto^{ix}.

Como se mencionó anteriormente, la dosis debe ser elegida de acuerdo con el estado, desequilibrio o patología que presente el paciente. RMI Aesthetics desglosa una serie de estas condiciones con la dosis propuesta para cada caso:

-Infarto agudo al miocardio: 67 pacientes fueron tratados con 1800 mg de glutatión en bolo, seguido con una infusión de 20 mg/kg/min para 24 horas, mejorando significativamente la incidencia de arritmias, así como el decremento en plasma de malondialdehído (MOA) y CPK.

-Cirrosis hepática alcohólica: los efectos de altas dosis de glutatión (2400 mg) diarias intravenosas por 15 días, fueron investigados por Bardellini y colaboradores, encontrando una disminución estadísticamente significativa de la bilirrubina total.

-Quimioprotección en cáncer: con dosis efectivas desde 1500 mg/m² hasta 2500 mg/m² de acuerdo con el tipo de cáncer del que se trate.

-Insuficiencia renal crónica: se evaluó el efecto de la aplicación de 1200 mg al finalizar cada sesión de hemodiálisis durante 120 días, los niveles de eritrocitos aumentaron al igual que el hematocrito y hemoglobina.

-Infección por VIH: se realizó un estudio abierto con 14 pacientes seropositivos, se administró 600 mg de glutatión en intranasal dos veces al día, obteniendo como resultado el incremento de glutatión en el epitelio nasal después de 3 días.

Análisis

Como se puede observar en los párrafos anteriores, se ha tratado de establecer dosis efectivas de Glutatión reducido administrado por vía intravenosa en diversas afecciones, recomendando dichas dosificaciones en diversas unidades, por lo que a continuación trataremos de unificar esta información.

| DESEQUILIBRIO PATOLOGICO | BOLO | MANTENIMIENTO | DOSIS UNIFICADA (g) ¹ |
|--------------------------------|-----------|--|--|
| Efecto protector vs ROS | 1.69 g/kg | | 118 g |
| Efecto protector vs ROS | | 5.70 q/hr/kq | 399 g/hr |
| Quimioprotector en Ca gástrico | | 1.5 g/m ² semanal | 2.60 g semanal |
| Quimioprotector en Ca ovárico | | 2500-5000 mg | 2.5- 5 g |
| Quimioprotector en Ca ovárico | | 1500 mg/m ² | 2.6 g |
| Infarto agudo al miocardio | 1800 mg | | 1.8 g |
| Infarto agudo al miocardio | | 20 mg/kg/min en 24 hrs | 1.4 g/min en 24 hrs |
| Cirrosis hepática alcohólica | | 2400 mg/día por 15 días | 2.4 g/día por 15 días |
| Quimioprotector en Ca | | 1500 – 2500 mg/m ² | 2.6 – 4.3 g |
| Insuficiencia renal crónica | | 1200 mg después de cada sesión de hemodiálisis | 1.2 g después de cada sesión de hemodiálisis |

Tabla 1. Resumen de aplicaciones y dosis intravenosas (compilación de diversos estudios)

¹ Unificada tomando en cuenta un sujeto masculino fisiológico mexicano (peso 70 kg, talla 1.60 mts) y usando la fórmula de Dubois en m² = (peso (kg)^{0.425} x (talla [cm])^{0.725} x 0.7184)/100 para obtener la superficie corporal

Conclusiones

Se han descrito varias funciones indispensables en la célula que son llevadas a cabo por el glutatión, y por ello, la suplementación con dicho antioxidante es en nuestros días algo casi imprescindible en algunas enfermedades como cáncer, SIDA o infección por el VIH, diabetes, infarto al miocardio, enfermedad de Parkinson y Alzheimer, entre otros procesos. Sin embargo, dado su metabolismo, no es posible obtener una adecuada biodisponibilidad con la administración oral, por lo que se ha recomendado su administración intravenosa. Cómo se puede observar, las dosis recomendadas van desde 1.2 g hasta 2016 g al día en un proceso grave y agudo, existe una amplia diferencia entre una dosis y otra, lo que nos sugiere que cada paciente debe ser valorado y dosificado individualmente.

ⁱ Guoyao Wu, Yun-Zhong Fang, Sheng Yang, Joanne R. Lupton, Nancy D. Turner; Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. The Journal of Nutrition, Volumen 134,3, 1 Marzo 2004, Pp: 489-492, <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>

ⁱⁱ Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C., Denis F.; Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study, Redox Biology, Volumen 6, Diciembre 2015, pp: 198-205, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.012>

ⁱⁱⁱ Denzoi LA., Soraci AL., Tapia M.O., Homeostasis del glutatión; Bioquímica Clínica Latinoam 2013; 47(3):529-39.

^{iv} Janes DP., Bioavailability of Glutathione. EN: Cadenas E and Packer L, editors. Handbook of Antioxidants Revise and Explained. Marcel Dekker Inc.; 2001. P. 249-64.

^v Cisneros E., La glutatión reductasa y su importancia biomédica. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 14(1), <https://scielo.sld .cu/scielo. php ?scri pt=sci arttext&pid=S0864-03001995000100003&lng=es&tlng=es>

^{vi} Díaz P., Wolff T., Markovic J., Pallardó F., Foyer C., A nuclear glutathione cycle within the cell cycle, Biochem. J. (2010) 431, 169-178.

^{vii} Saitoh, T., Satoh, H., Nobuhara, M., y cols. Intravenous glutathione prevents renal oxidative stress after coronary angiography more effectively than oral N-acetylcysteine. Heart Vessels (2011) 26: 465. <https://doi .org/10.1007 /s00380-010-0078-0>

^{viii} Sae-Yong Hong, Hyo-Wook Gil, Jong-Oh Yang, Eun-Young Lee, Hyung-Kee Kim, Soo-Hyun Kim, Young-Ho Chung, Soo-Kyung Hwang, Zee-Won Lee; Pharmacokinetics of glutathione and its metabolites in normal subjects. J Korean Med Sci 2005; 20: 721-6.

^{ix} Glutathione IV, Overview; RMI Aesthetics, <https://www.riordanwellness.com/services/glutathione-iv/>, 22/06/2018



Swiss Healthcare
Pharmaceuticals Ltd.

