



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EDUCACIÓN SOBRE LAS RELACIONES DEL
GLUTATIÓN CON LA SALUD BUCAL Y SISTÉMICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

YOVANI ISRAEL OLIVER SÁNCHEZ

TUTOR: Esp. RICARDO ORTÍZ SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi FO, UNAM

Agradezco a esta extraordinaria y magnífica universidad, por brindarme la oportunidad de pertenecer a ella y poder concluir esta etapa de licenciatura en mi querida Facultad de Odontología, a la cual siempre honrará y estimará con gran sentimiento.

Por siempre PUMA

A mis profesores y tutor

Quiénes son los verdaderos creadores de mi persona como Cirujano Dentista, que nunca se rinden para enseñar y transformar la vida de muchos jóvenes y en especial a mi Tutor Esp. Ricardo Ortiz Sánchez por su motivación y apoyo determinante para realizar este trabajo.

Gracias

A mis padres

Por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Gracias: Blanca e Israel

A mis Abuelos

Más que mis abuelos, fueron las personas después de mis padres que más se preocupaban por mí. Sus diversas charlas fueron sinónimo de sabiduría. Me enseñaron muchas cosas vitales para la vida, y me encaminaron por el buen sendero.

Gracias abuelos

A los partícipes de esta historia

Dedico esta Tesina a la Vida, a Dios y a todas aquellas personas que creyeron en mí, por motivarme y apoyarme cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes mi eterno agradecimiento.

Gracias

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
CAPÍTULO I GLUTATIÓN	7
1.1 Historia del glutatión.....	7
1.2 Estructura química	8
1.3 Síntesis del glutatión	9
CAPÍTULO II EL GLUTATIÓN EN LA DESINTOXICACIÓN.....	10
2.1 Prevención	11
2.2 Influencia de los hábitos alimentarios	12
2.3 Metales pesados	13
2.4 Toxicología.....	13
2.4.1 En el hábito de fumar.....	13
2.5 Radiación	14
2.6 Sistema Inmunológico y el glutatión.....	15
CAPÍTULO III OXIDACIÓN Y ANTIOXIDACIÓN EN EL CUERPO	16
3.1 Glutatión: el antioxidante maestro.....	16
3.2 Glutatión ante especies reactivas de oxígeno.....	16
3.3 Sistemas antioxidantes	17
CAPÍTULO IV MÉTODOS PARA ELEVAR LOS NIVELES DE GLUTATIÓN. 18	
4.1 Fármacos	18
4.1.1 N-acetilcisteína	18
4.1.2 S-adenosil-metionina	19
4.1.3 Monoésteres y diésteres de glutatión	19
4.2 Productos naturales	20
4.2.1 Glutatión oral	20
4.2.2 Cisteína.....	20
4.2.3 Metionina	21
4.2.4 Melatonina	21
4.2.5 Proteínas de suero de leche bioactivas	22

CAPÍTULO V EL PAPEL EL GLUTATIÓN ANTE LA SALUD BUCAL 23

5.1 Daño oxidante en la cavidad oral.....	23
5.2 Fluorosis dental.....	23
5.3 Gingivitis	24
5.4 Mucositis	25
5.5 Inflamación pulpar.....	26
5.6 Periodontitis	27
5.7 Cicatrización de heridas.....	29
5.8 Alteraciones en ATM.....	30
5.9 Liquen plano	31
5.10 Leucoplasia bucal	32
5.11 Cáncer de cabeza y cuello.....	32
5.12 Exodoncias e implantes dentales.....	33
5.13 Materiales dentales	33
5.13.1 Resinas dentales	33
5.13.2 Amalgamas dentales	34

CAPÍTULO VI EL PAPEL DEL GLUTATIÓN ANTE LA SALUD SISTÉMICA 35

6.1 Actividad física	35
6.2 Apoyo ante el envejecimiento	36
6.3 Trastornos cardiovasculares	36
6.4 Diabetes.....	37
6.5 Cáncer	37
6.6 Afecciones del hígado.....	38
6.7 Procesos neurodegenerativos.....	39
6.8 Afecciones pulmonares.....	40
6.9 Alteraciones del riñón.....	41
6.10 VIH y el SIDA	41
6.11 Estrés.....	42
6.12 Ante heridas complicadas	42

CONCLUSIONES 43

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 44

INTRODUCCIÓN

Existe un balance entre la oxidación y antioxidación en el organismo; la pérdida de este crea una condición en la cual las defensas antioxidantes celulares son inadecuadas para degradar completamente las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno (ERN), debido a una excesiva producción de los mismos, a la pérdida de defensas antioxidantes o ambas, lo que ocasiona daño a las proteínas, ácidos nucleídos y a los lípidos insaturados, pudiendo comprometer la viabilidad celular.¹

La mayoría de los doctores están familiarizados con el termino glutatión (GSH) debido al papel que este desempeña en la función hepática como un substrato desintoxicante para la sobredosis de acetaminofén y también por su importancia en el mantenimiento de la eficacia de las células T en casos de VIH.

El glutatión es una molécula endógena, un tripéptido, que está presente en todas las células (y en altas concentraciones en las células hepáticas) y suele ofrecer protección contra xenobióticos activados. Cuando el glutatión se agota pueden producirse reacciones tóxicas entre metabolitos xenobióticos activados y proteínas, lípidos o ADN. El glutatión es el principal antioxidante que es producido de manera natural dentro de nuestras células y de suma importancia para otros antioxidantes ingeridos en la dieta natural como la vitamina C y E, ya que dependen de él para funcionar y reciclarse dentro de las células. El campo de biología de los radicales libres está floreciendo y la lista de estados de enfermedad enlazados al estrés oxidativo crece rápidamente.

Al igual en la cavidad oral el estrés oxidativo crece de manera exponencial gracias a la gran relación con enfermedades bucales tales como la fluorosis dental, gingivitis, periodontitis, entre otras. Por lo que es de suma importancia la educación en el tema de oxidación y antioxidación ante las afecciones de la Salud Bucal y Sistémica, para así poderlas prevenir, combatir, tratar e incluso curar en algunas posibles afecciones.

OBJETIVO

Informar al odontólogo general, sobre las diversas aplicaciones funcionales que realiza en nuestro organismo la molécula llamada Glutación, las cuales se suscitan diariamente en nuestro organismo, para mantener un estado de equilibrio saludable o recuperarlo cuando esté se ha perdido o alterado, tanto en afecciones bucales como sistémicas.

CAPÍTULO I GLUTATIÓN

1.1 Historia del glutatión

Desde 1888, el investigador J. De Rey – Pailhade mostró la existencia de algunos aminoácidos sulfurados y de la importancia de su valor biológico postulando la existencia de una molécula natural que era esencial para las células y que estaría presente desde el “origen de la vida”, y creyó que el glutatión se componía por dos aminoácidos. Él dijo que sin esta partícula no puede existir la vida de la mayoría de los organismos.² A esta molécula Pailhade la denominó “Philothion”.³

En 1901 Möner logró identificar a un aminoácido denominado cisteína usando una reacción química simple. Después, Gola determinó que este contenía azufre en la forma de un grupo SH o radical sulfidril. En 1908 Hefter aplicó la misma reacción química que Möner a muchos tejidos orgánicos y encontró que todos tenían componentes sulfurados (SH). En 1911 Arnold estableció que en muchas proteínas existían aminoácidos sulfurados y que el grupo SH ayudaba a evitar la oxidación en las células y tenían las propiedades antioxidantes de la cisteína en unión con otros aminoácidos.³

Poco después, el doctor inglés Frederick Gowland Hopkins estudió y caracterizó varias moléculas como las vitaminas A y B presentes en leche; descubrió el aminoácido llamado triptófano y por sus estudios sobre el papel del ácido láctico en la concentración muscular recibió el premio Nobel de fisiología en 1929. A él se le considera el padre de la bioquímica.⁽⁴⁾ El doctor Gowland Hopkins pasó estudiando el glutatión dentro de un marco de química funcional y dinámica y, de ahí en adelante, publicó varios artículos científicos sobre esta molécula estableciendo cuáles eran los tres aminoácidos que componen al glutatión. También enfatizó el daño oxidativo que se ocasiona a la célula cuando faltaba este compuesto.^{5,2}

Por su parte, el Dr. Alton Meister, uno de los más grandes estudiosos de la bioquímica del glutatión y de sus propiedades para proteger a la célula de

daños oxidativos, publico los trabajos que ahora son clásicos sobre la síntesis y la fisiología de dicha molécula, por lo cual lo han llamado el “abuelo de la bioquímica del glutatión”.^{(5) (6)} Él estableció que esta partícula puede disminuir el avance del virus del HIV, pues sus trabajos mostraron que es una promesa para reducir el progreso de dicha estructura viral.^{7,8}

1.2 Estructura química

El glutatión (L-g-glutamil-L-cisteinil-glicina) es un tripéptido hidrosoluble formado por los aminoácidos ácido glutámico, cisteína y glicina.¹⁻⁴ Esta molécula es un antioxidante celular esencial, que está presente en todos los órganos y tejidos, especialmente en el hígado, donde se encuentran las mayores concentraciones. La molécula se encuentra libre y unida a proteínas. La concentración total de glutatión (GSht) es la suma de la fracción de glutatión libre y la fracción de glutatión unida a proteínas. A su vez, la fracción libre está integrada por la forma tiol reducida llamada glutatión reducido (GSH) y la forma oxidada o disulfuro llamada glutatión oxidado (GSSG). La forma reducida GSH es la forma activa de la molécula, es la más abundante y se la encuentra en el interior de las células en concentraciones milimolares en el rango de 0,1 a 10 Mm, en tanto que extracelularmente se encuentran niveles micromolares de GSH. El grupo activo de la molécula está representado por el grupo tiol (SH) del residuo de cisteína.⁹

1.3 Síntesis del glutatión

Las uniones de estos tres aminoácidos se realizan en el espacio intracelular por enlaces peptídicos gracias a la acción de las enzimas programadas para esta función.

El glutatión se sintetiza en dos pasos dependientes de la aportación de un fosfato de alta energía procedente del trifosfato de adenosina, más conocido como adenosin(a) trifosfato o ATP. Esta partícula de alta energía participa en cada paso de la síntesis de glutatión de la siguiente manera: en un primer paso, el dipéptido gamma-glutamilcisteína se forma por la unión del aminoácido L-glutamato (ácido glutámico) con el aminoácido cisteína por la acción de la enzima gamma-glutamilcisteína sintetasa (también conocida como glutamato cisteína ligasa, cuyas siglas son GCL).¹⁰

En el segundo paso, el aminoácido glicina se une al carbono terminal de la gamma-glutamil-cisteína por la acción de la enzima glutatión sintetasa con el uso de otro enlace fosfato procedente del ATP.¹¹ Fig. 1

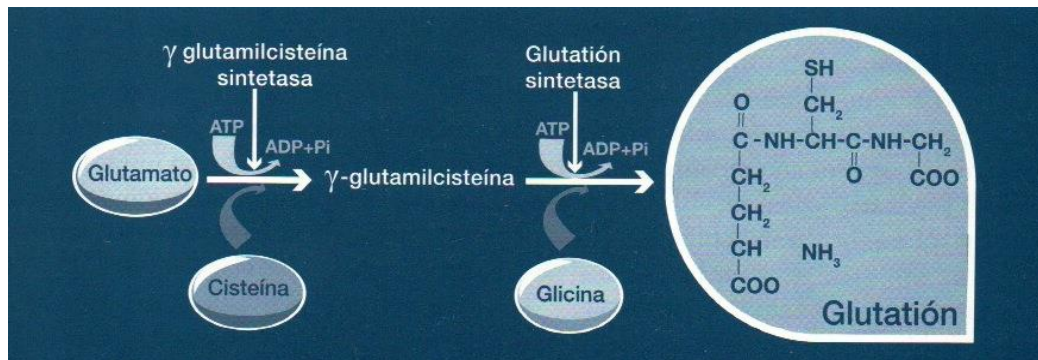


Fig. 1 Conjugación de las enzimas que unen a los aminoácidos para formar glutatión.¹⁰

CAPÍTULO II EL GLUTATIÓN EN LA DESINTOXICACIÓN

Hay que subrayar que en algunos casos existen diferencias relativamente grandes entre los humanos y otros mamíferos en cuanto a la intensidad de la respuesta a un nivel y/o duración equivalentes de la exposición a muchas sustancias tóxicas; por ejemplo, parece que los humanos son considerablemente más sensibles que las ratas (animales que se emplean con frecuencia en los estudios experimentales) a los efectos adversos que producen sobre la salud varios metales tóxicos. Algunas de esas diferencias pueden atribuirse al hecho de que las vías de transporte, distribución y biotransformación de diversas sustancias dependen en gran medida de cambios sutiles en el pH tisular y en el equilibrio redox del organismo (como ocurre con la actividad de diversas enzimas), y también al hecho de que el sistema redox (transferencia de electrones entre las sustancias que participan en reacciones de óxido-reducción) de los humanos es considerablemente distinto del de las ratas.

Así ocurre evidentemente en el caso de importantes antioxidantes como la vitamina C y el glutatión (GSH), que son esenciales para mantener el equilibrio redox y que desempeñan una función de protección contra los efectos adversos de los radicales libres derivados del oxígeno o de un xenobiótico que intervienen en diversos estados patológicos.¹²

2.1 Prevención

Los investigadores y los científicos continúan descubriendo la importancia del glutatión en la salud y la enfermedad. Sin él glutatión el hígado acumularía toxinas; las células se desintegrarían por el estrés oxidativo y el cuerpo tendría muy poca resistencia a las bacterias, los virus o los cánceres. En el cuerpo, hay muchos sistemas de protección, incluso el uso de vitaminas C y E, dependen en gran medida de esta molécula.¹³

Se enfatiza que el glutatión es importante para la salud ya que el sistema inmunológico está constantemente a la caza de patógenos y para neutralizados, el cuerpo necesita un suministro adecuado de glutatión. 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. Con un elevado nivel de glutatión intracelular, mantenemos un sistema inmunológico alerta y bien armado. El GSH es fundamental para la respuesta inmune.¹³

2.2 Influencia de los hábitos alimentarios

Según la enciclopedia de salud y seguridad de Madrid¹⁴ los hábitos alimentarios tienen una importante influencia en la susceptibilidad a la toxicidad química, sobre todo porque una nutrición adecuada es esencial para que el sistema de defensa químico del cuerpo funcione correctamente y contribuya a mantener el buen estado de salud. Por ejemplo; el selenio (metaloides esencial), el glutatión y vitaminas como la C (hidrosoluble), la E y la A (liposolubles) desempeñan una importante función antioxidante (por ejemplo, en el control de la peroxidación de los lípidos y en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares), además de ofrecer protección frente a las sustancias tóxicas retirando los radicales libres. Fig. 2

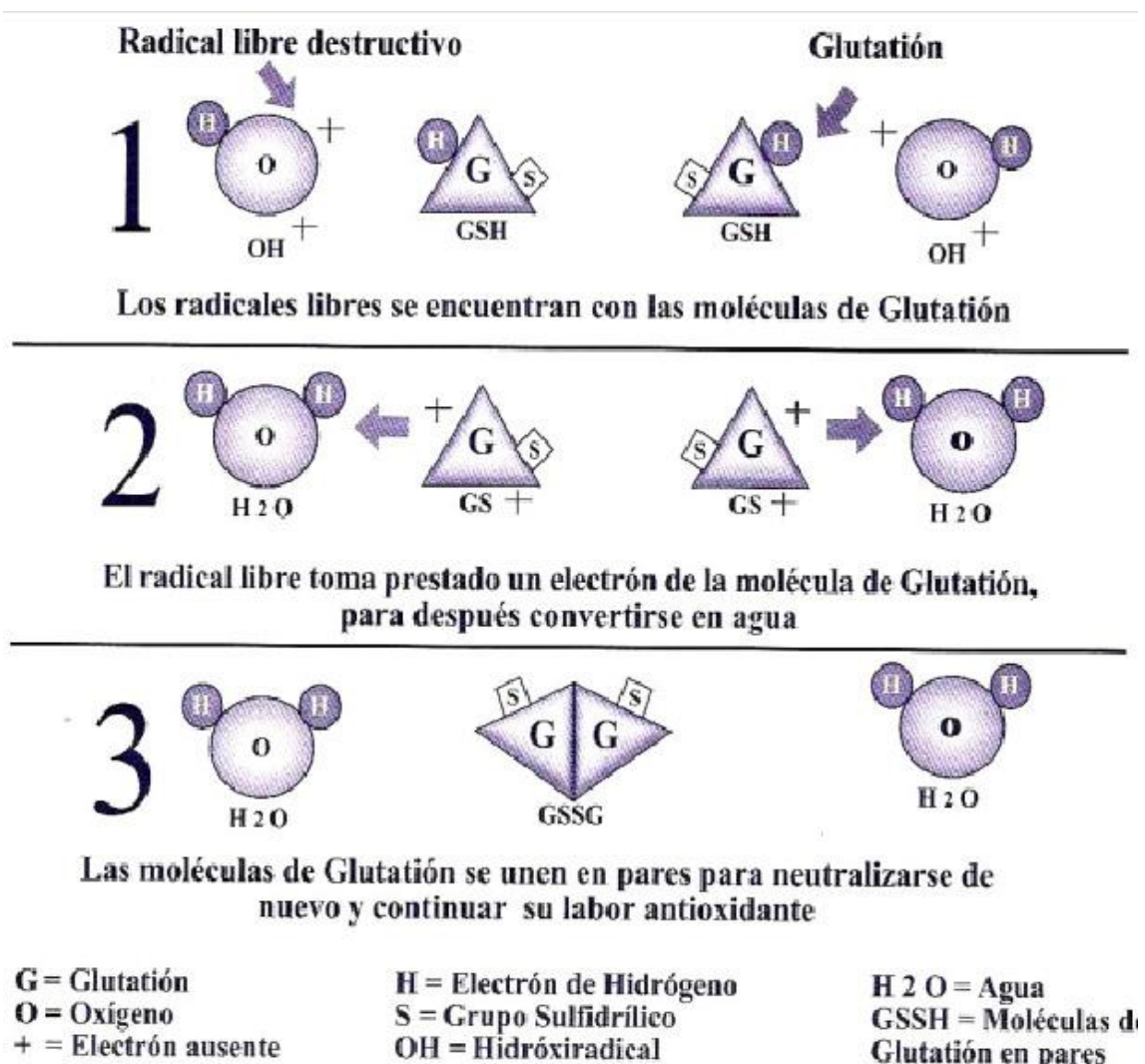


Fig. 2 El glutatión ante radicales libres.¹³

2.3 Metales pesados

Se habla que 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), entre otros. Ya 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 entre los que el mercurio parece agotar más los niveles de glutatión.¹³

2.4 Toxicología

Por otro lado mencionan que, el glutatión es un sustrato clave para la ruta metabólica del citocromo P450, el cual es utilizado por el organismo, no solo para desintoxicar una gran variedad de metabolitos tóxicos de medicamentos, sino también para eliminar una gran variedad de toxinas ambientales incluyendo los metales pesados, muchos productos secundarios del humo del cigarro y de las emisiones automotrices.¹⁰

2.4.1 En el hábito de fumar

Hay que añadir que el fumar influye en la susceptibilidad individual a muchas sustancias químicas tóxicas, debido al gran número de compuestos que están presentes en el humo de los cigarrillos (sobre todo hidrocarburos aromáticos policíclicos, monóxido de carbono, benceno, nicotina, acroleína, algunos plaguicidas, cadmio y, en menor medida, plomo y otros metales tóxicos, etc.), algunos de los cuales pueden acumularse en el cuerpo humano a lo largo de toda la vida, incluida la fase prenatal (por ejemplo el plomo y el cadmio).¹⁴

Hay que explicar que el humo del cigarrillo, quema vitaminas antioxidantes como la C y E entre otros nutrientes, pero aún peor, es la inflamación y daño pulmonar que este provoca, debido al estrés oxidativo generado por los millones de radicales libres.¹³ El efecto dañino sobre el epitelio alveolar se manifiesta por un aumento de la pérdida de sus células, la adherencia y lisis celular, efecto en parte mediado por la oxidación y que parcialmente podría prevenirse por el antioxidante glutatión.¹⁶

2.5 Radiación

La radiación ionizante es una causa conocida del cáncer, y de otros tipos de daño también. La fuente más común es la luz solar, que aumenta la amenaza de la radiación ultravioleta debido al agotamiento de la capa de ozono. 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.¹³

L.A. Applegate¹³ en el Instituto Suizo de Investigación Experimental del Cáncer llevó a cabo unos estudios sobre células humanas cultivadas, donde su equipo agotaba los niveles de glutatión con un fármaco denominado BSO; para después exponerlas a radiación. Encontrando como resultado que había una proporción más alta de mutaciones en el ADN, y por lo mismo, un mayor riesgo a de desarrollar cáncer. Y por otro lado J. Navarro¹³ y un equipo de médicos españoles, señalaron que las personas expuestas a radiación sufrían anomalías significativas en sus niveles de GSH.

Otro grupo de investigadores en genética en la Universidad de Nuremburgo en Alemania, estudió el uso potencial de la NAC (un fármaco que mejora los niveles de glutatión) para proteger las células blancas de la sangre humana de daños causados por los rayos X. Donde dedujeron que las células pre tratadas con NAC claramente tenían una ventaja protectora sobre las no tratadas.¹³

Por lo que cabe mencionar que el personal de salud odontológico está expuesto a dosis de radiación bajas y de forma “continua”. Lo que resulta interesante para hacer hincapié en el hecho, de que esa exposición puede conllevar a posibles escenarios; como la afectación de las biomoléculas mencionadas anteriormente (lípidos, polisacáridos o proteínas o ADN), o a la llamada “respuesta adaptativa”, que resultaría en una susceptibilidad menor de las células a la radiación ionizante, al mantener activos los sistemas desintoxicantes, como el glutatión. Se sugiere enfatizar, en estudios básicos sobre los mecanismos de la respuesta biológica a la radiación en dosis bajas, para comprender mejor los riesgos laborales asociados al trabajo.¹⁷

2.6 Sistema Inmunológico y el glutatión

Los linfocitos, particularmente las células T, tienen una alta demanda de niveles adecuados de glutatión (GSH) necesarios para su función y replicación. La disminución en el nivel de glutatión en respuesta a un proceso inflamatorio agudo o crónico, al envejecimiento o a una infección, llevaran a una respuesta inmunológica débil.¹⁰ Si hay aumento en los niveles de oxígeno en la sangre, habrá reducción de GSH, aumento del estrés oxidativo y desencadenamiento de procesos patológicos que están directamente asociados a esto como lo son cáncer, diabetes Mellitus, obesidad, ulcera péptica, enfermedad de Parkinson, isquemia y reperusión, entre otras.¹⁸

CAPÍTULO III OXIDACIÓN Y ANTIOXIDACIÓN EN EL CUERPO

3.1 Glutati3n: el antioxidante maestro

El sistema antioxidante glutati3n (GSH) es la central el3ctrica del cuerpo para la difusi3n y la eliminaci3n de los radicales libres que amenazan con dañar las c3lulas, tejidos y 3rganos; como lo menciona T. Pinto¹³ del Centro de C3ncer Sloan Kettering en Nueva York donde proclamo al glutati3n (GSH) "El antioxidante maestro." y menciono que los niveles altos de est3, predicen una buena salud a medida que envejeces, y una larga vida.

3.2 Glutati3n ante especies reactivas de ox3geno

Las especies reactivas de oxigeno (ERO o ROS, en ingl3s, Reactive oxygen species) y los xenobi3ticos se asocian a diversos padecimientos o alteraciones en el organismo, que pueden ir desde efectos t3xicos leves hasta carcinog3nicos. Por lo que estas liberan radicales libres de diversas especies (Tabla 1), provenientes de grupos hidroxilo, super3xido y alc3xido; pero que, no son las 3nicas ya que el per3xido de hidr3geno, el 3cido hipocloroso y el ox3geno simple tambi3n pueden causar estr3s oxidativo (EO), provocando diferentes tipos de daño en los tejidos, a trav3s de diversos mecanismos, entre los que se encuentran el deterioro proteico, la peroxidaci3n lip3dica, la

RADICALES		NO RADICALES	
O ₂ [*]	Super3xido	H ₂ O ₂	Per3xido de hidr3geno
HO [*]	Radical hidroxilo	LOOH	Hidroper3xido lip3dico
HO ₂ [*]	Radical hidroperoxilo	Fe=O	Complejos Hierro-Ox3geno
L [*]	Radical lip3do	HOCL	Hipoclorito
LO ₂ [*]	Radical peroxilo lip3do		
LO [*]	Radical alcohoxilo lip3do		
NO ₂ [*]	Di3xido de nitr3geno		
*NO	3xido de nitr3geno		
RS [*]	Radical ti3l		
P [*]	Radical prote3na		

Tabla 1 ROS y especies relacionadas.⁵³

estimulación de citocinas proinflamatorias, liberadas por monocitos y macrófagos, daño en el ADN (Fig. 3) y la oxidación de enzimas importantes en el organismo como la glutatión peroxidasa (enzima antioxidante). Por tal motivo, su estudio es de suma importancia en diferentes enfermedades.¹⁹

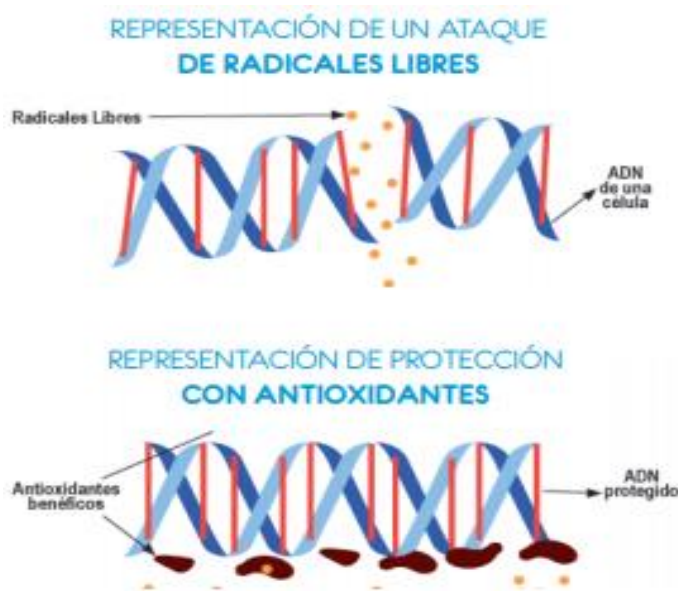


Fig. 3 Ejemplo de daño de Radicales Libres al ADN.¹⁰

3.3 Sistemas antioxidantes

Existen diversos sistemas antioxidantes, algunos de los cuales se presentes en la dieta y contribuyen a la protección del organismo ante agentes o elementos extraños que ocasionan daños a nivel celular. De acuerdo con Battino et al. ⁽²⁰⁾, los sistemas antioxidantes pueden clasificarse en 3 grupos: el primero, de antioxidantes preventivos que suprimen la formación de radicales libres, incluyen enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), carotenoides, transferrina, albúmina, glutatión peroxidasa y glutatión S-transferasa.²¹

El segundo, que se encarga de secuestrar radicales libres y eliminarlos, está conformado por el ácido úrico, bilirrubina, vitaminas A, C y E. El tercer grupo, que reparar el daño ocasionado por los radicales libres en el entorno de la membrana celular, lo conforman enzimas de reparación del ADN, lipasa, proteasas y transferasas.²²

CAPÍTULO IV MÉTODOS PARA ELEVAR LOS NIVELES DE GLUTATIÓN

La relación normal entre glutatión reducido y glutatión oxidado (GSH / GSSG) en el citoplasma y mitocondrias es 10 a 1 y en el suero humano es de 6-10 a 1. Sus concentraciones en las células son por lo general en rangos milimolares (mM).⁽²³⁾ El glutatión se encuentra en concentraciones promedio de 12 mM en células de mamíferos.⁽²⁴⁾ Alrededor del 90% de GSH se encuentra en el citosol, mientras que el 10% restante se encuentra en la mitocondria, retículo endoplásmico, e incluso en el núcleo. El GSH se sintetiza por todos los órganos en particular el hígado, donde tiene una vida media de aproximadamente 2-3 hrs. Los niveles de GSH se adaptan a las necesidades fisiológicas por lo que sus concentraciones varían de un tejido a otro.²³

La concentración total de glutatión (GSH + GSSG) se puede medir usando diferentes métodos uno de los más utilizados es por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Que más tarde después de la separación serán detectados por absorbancia por métodos en espectrometría ultravioleta-visible (UV), detección por fluorescencia, detección electroquímica, y espectrometría de masas.²⁵

4.1 Fármacos

Los bloques de construcción (precursores) de glutamato, cisteína y glicina de cualquier fuente deben ser provistos en una forma que pueda transportarse desde la boca a través del sistema digestivo, entrar en la sangre, y finalmente, pasar por la pared celular para que el cuerpo puede fabricar su glutatión.¹³

4.1.1 N-acetilcisteína

Se señala que la N-acetilcisteína (NAC) es un potente precursor de glutatión, que ha estado disponible como un medicamento, que tiene una

variante en su composición del aminoácido L-cisteína, lo que mejora su biodisponibilidad (utilidad) de cisteína a la célula, y le permite sobrevivir el viaje desde el sistema digestivo a la sangre, hasta las paredes de las células individuales. Se 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.¹³

Algunos mencionan que el rango terapéutico es muy amplio, pero a pesar de esto se han descrito complicaciones secundarias en el uso a altas dosis. ⁽²⁶⁾ En estudios en animales se han reportaron efectos adversos (náuseas, vómitos, rash) en dosis sobre 250 mg/kg y efectos teratogénicos sobre 2000 mg/kg. Por lo que se cree que su tolerancia es buena, y podría ser un buen coadyuvante en pacientes oncológicos. Otros le dan uso como antioxidante, un proveedor de GSH, para la protección contra los rayos UV.^{27,28}

4.1.2 S-adenosil-metionina

La S-adenosil-metionina (SAM) se dice que es una forma de metionina ya parcialmente convertida a cisteína. Y que puede ser útil en el tratamiento de la cirrosis y la colestasis, además de que en algunas partes se usa como un medicamento estabilizador del estado de ánimo, es caro de sintetizar, y puede reaccionar mal con antidepresivo, por lo que sus efectos secundarios a dosis terapéuticas pueden incluir sequedad de la boca, agitación, y problemas gastrointestinales.¹³

4.1.3 Monoésteres y diésteres de glutatión

Se habla que estos compuestos sintéticos sirven como sistemas de suministro de GSH bastante eficaces, pero que al rnetabolizarse, pueden convertirse en alcohol, lo que posteriormente agotaría el glutatión (GSH),

además de que se han llevado pocos estudios seres humanos, por lo que la seguridad de estos productos a largo plazo es una cuestión abierta.¹³

4.2 Productos naturales

4.2.1 Glutación oral

Determinados científicos están en desacuerdo por si los alimentos y complementos de glutación elevan en realidad el nivel encontrado de este en sangre y si consumir más glutación puede o no ser la respuesta.²⁸

Una variedad de empresas químicas lo ofrecen en forma de pastillas o de polvo prefabricado en el cual solo una pequeña cantidad de glutación (GSH) llega al torrente sanguíneo, y es absorbido eficazmente a la célula. Los investigadores han demostrado la escasa biodisponibilidad de GSH oral, especialmente en el hígado, donde más se necesita. En términos médicos, mencionan que el GSH oral tiene un efecto insignificante sobre los parámetros inmunológicos.¹³

4.2.2 Cisteína

Se señala que la disponibilidad de la cisteína determina la cantidad de glutación (GSH) que podemos sintetizar y está disponible a través de puntos de suministro farmacológico y en tiendas de alimentos de salud, y que 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 se oxida fácilmente en el tracto digestivo, su absorción en el torrente sanguíneo y las células es limitada y su llegada al torrente sanguíneo se oxida más, convirtiéndose en sub-productos potencialmente tóxicos, de los cuales contienen el radical hidroxilo, un oxidante altamente reactivo.¹³ 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.¹³

4.2.3 Metionina

Otra fuente que se considera natural es la metionina, un aminoácido esencial que se cree presente en muchos alimentos, y que se considera un precursor de glutatión (GSH). Pero que su transformación metabólica es un proceso complejo, que se ve afectado por otros factores. Por ejemplo, los niveles de metionina son muy bajos cuando la enfermedad hepática está presente y cuando está en niveles altos, puede ser tóxica, formando como precursor que es homocisteína, lo cual sugieren que es un factor de alto riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis (endurecimiento de las arterias).¹³

4.2.4 Melatonina

Sabemos que la melatonina es una hormona natural fabricada por la glándula pineal, que se encuentra profundamente dentro del cerebro. Como la mayoría de las hormonas, es raro que la melatonina participe en una sola función. Algunos describen que las funciones de la melatonina, se relacionan con efectos anti-envejecimiento; Alzheimer, dolores de cabeza, terapias contra el cáncer; y por su valor independiente como un antioxidante, se ha demostrado que la melatonina eleva eficazmente los niveles de glutatión (GSH) en muchos tejidos, inclusive los del cerebro, hígado, músculo, y también en el suero de la sangre.¹³

En un estudio científico de investigadores de la Universidad de Texas donde midieron los niveles de melatonina contra los niveles de glutatión durante el sueño. Mostraron que los sujetos que recibieron melatonina duplicaron sus niveles de glutatión cerebral en 30 minutos. Al igual que GSH en cualquier parte del cuerpo, eliminando radicales hidroxilos tóxicos, más eficazmente con el sueño. La seguridad a largo plazo de la melatonina todavía no ha sido bien establecida y la respuesta a ella varía de persona a persona,

por lo que este producto sólo debe utilizarse en consulta con un profesional apropiado de salud.¹³

4.2.5 Proteínas de suero de leche bioactivas

Se analiza que las proteínas de suero de leche bioactivas contienen altos niveles de proteína no desnaturalizada, y que también se denominan proteínas de suero de leche sin desnaturalizar. Hablando como científicos, podríamos decir que conservan la actividad biológica original de los componentes termolábiles y forma mecánica de las proteínas, garantizando el mayor nivel de actividad promotora de glutatión (GSH).¹³

Se enfatiza que el conocimiento del efecto sostenido de proteínas de suero dietético para mantener niveles adecuados de GSH vienen de una investigación iniciada en la Universidad de McGill, en Montreal a principios de los ochenta dirigida por el Dr. Gustavo Bounous en la cual se estudiaban la administración de suplementos de proteína, cuando por casualidad descubrió el potencial bioactivo de la proteína de suero.¹³

Dicha proteína se patentó por sus efectos al sostener que mejoraba la inmunología aumentando los niveles de GSH, al grado que EE.UU. le concedió una patente como agente quimioterapéutico siendo el primer suplemento natural con este reconocimiento, gracias a estudios que realizaron en enfermedades infecciosas (VIH/SIDA, hepatitis, enfermedad de Lyme, las infecciones bacterianas); así como en terapia contra el cáncer, enfermedad pulmonar, síndrome de fatiga crónica, y otros trastornos que se asocian a un alto estrés oxidativo y una baja actividad de glutatión. Por lo que la proteína de suero bioactiva, no desnaturalizada, es un extracto de leche natural, y se considera una forma segura, fiable y eficaz para elevar y mantener los niveles de GSH.¹³

CAPÍTULO V EL PAPEL EL GLUTATIÓN ANTE LA SALUD BUCAL

5.1 Daño oxidante en la cavidad oral

El estrés oxidante (EO) consiste en la pérdida del balance entre oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros. El daño oxidante puede ocurrir por aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el cual se asocia al EO con diferentes enfermedades, tales como las cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, procesos inflamatorios mediados por citocinas, isquemia, metástasis y enfermedades bucales como fluorosis dental y la gingivitis, entre otras, en esta última ocurre daño en el ámbito local dentro de los tejidos periodontales, por lo que sugieren que los agentes que disminuyen el estrés oxidativo podrían ayudar en su tratamiento.²⁹

5.2 Fluorosis dental

El flúor es un elemento clave en la prevención y el control de la caries dental. Su principal mecanismo de acción se relaciona con su capacidad para remineralizar el esmalte que ha sido dañado por los ácidos bacterianos durante el proceso de caries dental.³⁰ Por otro lado, la fluorosis dental se desarrolla cuando hay una ingesta excesiva de fluoruros, que son adquiridos por diversas fuentes, tales como el agua y la sal fluorada, los alimentos, el uso de complementos, productos tópicos fluorados e incluso las pastas dentales.³¹

Se dice que las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la fase secretoria de los ameloblastos, posiblemente reducen la producción de proteínas, lo que afecta al proceso de formación del esmalte, formando zonas hipomineralizadas y aumento en la porosidad del diente, característica de la fluorosis dental.²⁹

5.3 Gingivitis

La gingivitis es un proceso inflamatorio originado por la biopelícula microbiana que se encuentra en la superficie dental adyacente al tejido gingival, donde se induce una respuesta inmune, producida por un continuo daño en el periodonto, por bacterias como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Bacteroides forsythus*, entre otras. Lo que señala un cambio en los tejidos gingivales de componentes inflamatorios como citocinas, leucocitos polimorfonucleares, metaloproteinasas de la matriz e interleucinas que son mediadoras de la respuesta inflamatoria y que estas se modifican, debido al daño en el tejido.²⁹

Durante este proceso, se altera la cantidad de fluido crevicular gingival, lo que ocasiona una modificación en la composición salival, al producir sustancias que respondan al proceso de inflamación, el cual es necesario para el control y/o modulación de los daños oxidativos de la cavidad bucal.^{29,32}

Se han realizado estudios para identificar los componentes que intervienen en los procesos inflamatorios gingivales a través del análisis del fluido crevicular gingival, en los que se han detectado cambios en los niveles de la enzima glutatión S-transferasa (GST) y migración de neutrófilos a través del surco gingival que promueve formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales modifican la concentración de glutatión (GSH) dentro del fluido crevicular gingival.³²

Durante la gingivitis han observado un aumento en las ROS, disminución en la cantidad de GSH y daños en el entorno celular, por lo que se asocia a esto, con el grado de inflamación y avance de esta enfermedad.³³

Por otra parte, determinan que muchas de las ROS localizadas en la cavidad bucal originan procesos en los que intervienen fagocitos, en donde el GSH y enzimas antioxidantes como la CAT, la SOD y diversas vitaminas actúan previniendo el daño en los procesos inflamatorios ocasionados por hidroperóxidos. La literatura sugiere que los pacientes con enfermedades bucales relacionadas a procesos inflamatorios como la gingivitis, muestran un

nivel más bajo de glutatión (GSH) en el fluido crevicular gingival, debido al daño oxidativo que estas producen.³³

5.4 Mucositis

Se ha denominado mucositis, a los efectos tóxicos inflamatorios relacionados con el tratamiento intensivo del cáncer, donde la mucosa bucal es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica, debido a altos índices de renovación celular de la mucosa y microflora compleja y diversa.

En la patogenia de esta afección se dice que está involucrada la vía del estrés oxidativo y que puede inducir apoptosis. Se han realizado estudios a doble ciego que demuestran la eficacia de la vitamina E (un antioxidante) tópica para el tratamiento de las mucositis en pacientes que recibían quimioterapia por tumores sólidos y por leucemia; donde se encontraron diferencias significativas en los resultados terapéuticos a los cinco días de instaurada la terapia.³⁴

En un estudio de Biomarcadores en la valoración de la mucositis oral en cabeza y cuello. Pacientes con cáncer: revisión sistemática y metaanálisis, demostró que existía una asociación entre el nivel de glutatión (GSH) en plasma y mucositis oral. Pacientes con niveles más bajos de GSH en plasma tenían una radiación más severa, lo que sugiere una posible aplicación del glutatión (GSH) como radioprotector y que la implementación de Biomarcadores séricos y salivales podría identificar individuos radiosensibles y permitirles tener un plan de tratamiento personalizado. Pero hay que destacar que hay evidencia limitada para confirmar estas investigaciones por lo que sugieren se abunde más en el tema.³⁵

5.5 Inflamación pulpar

Los procesos inflamatorios están regulados por una serie de mecanismos bioquímicos moduladores de la inflamación; que no quedan exentos de su estudio en el rol del estrés oxidativo. Montoro³⁴ y otros en una investigación realizada sobre el diodo luminoso infrarrojo como alternativa de tratamiento ante el estrés oxidativo inducido por los lipopolisacáridos en la inflamación de la pulpa dentaria, concluyó que es eficaz el diodo luminoso infrarrojo en la disminución de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células pulpares dentales humanas.

Otros participantes en la inflamación son los leucotrienos (LTs), que son moléculas de señalización de ácidos grasos que se encuentran por primera vez en leucocitos (de ahí su nombre), dentro de los cuales el glutatió (GSH) desempeña un papel principal. Los LTs son generalmente reconocidos como factores inflamatorios potentes, particularmente activados durante la inflamación en donde su papel es el de atraer ciertas células blancas de la sangre y mejorar también la acción de prostaglandinas (PGs), como la prostaglandina E2 (PGE2) que se expresa en la inflamación, vasodilatación y la permeabilidad vascular; la prostaglandina D2 (PGD2) en la maduración de los mastocitos, el reclutamiento de eosinófilos, y respuestas alérgicas; prostaglandina F2 (PGF2) en permeabilidad vascular y contracción del músculo liso en la respiración y prostaglandina I2 (PGI2) colaboradora en la inhibición plaquetaria.²³

La biosíntesis de PGs se inicia por la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana. Se trata de la oxigenación y la ciclación a un endoperóxido intermediario inestable, la prostaglandina G2 (PGG2). La posterior reducción del resto de hidroperóxido de PGG2 produce prostaglandina H2 (PGH2). Esta reacción es catalizada por las ciclooxigenasas, que vienen en dos formas: el tipo constitutiva de COX-1 y el tipo inducida por la COX-2. Ambos están indirectamente controlados por glutatió (GSH). COX-2 se produce en los fibroblastos, macrófagos y células epiteliales en respuesta a productos químicos externos o interleucinas IL-1 β y factor de necrosis tumoral

(TNF), que controlan indirectamente la producción de PGE2. La prostaglandina E sintetasa (PGES) también necesita glutatión (GSH) en su forma reducida para convertir el grupo endoperóxido de PGH2 en el resto 9-ceto-11-hidroxi de PGE2 por lo que si el glutatión (GSH) no está disponible, no hay PGE2.²³

Otro factor de transcripción en el que participa es el de la hipoxia inducida por factor-1 de alfa (HIF-1 α), que interactúa con el glutatión (GSH) específicamente en condiciones isquémicas e hipóxicas. Watanabe y colaboradores²³ han demostrado que el aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) en los tejidos isquémicos conducen a disminuir el GSH (glutatión reducido) y a aumentar el GSSG (glutatión oxidado) por lo que estabilizando HIF-1 α se promovió la revascularización mediante la inducción de la producción de mayor factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A). Analizando y complementando eso con experimentos in vivo que realizaron, se recuperó el flujo sanguíneo y mejoró la revascularización isquémica de los músculos.²³

5.6 Periodontitis

Resulta oportuno mencionar que estos compuestos (lipopolisacáridos) mencionados anteriormente están presentes en la inflamación periodontal, con un papel importante en la producción de ateromas y, por consiguiente, enfermedades isquémicas.³⁴

Las enfermedades periodontales constituyen un grupo de patologías inflamatorias crónicas causadas por las bacterias del biofilm subgingival que afectan a los tejidos de soporte dentario, dando lugar a destrucción tisular con formación de bolsas periodontales y reabsorción ósea como consecuencia final la pérdida de inserción clínica y piezas dentarias.³⁶

Los derivados lipídicos del ácido araquidónico como Prostaglandina E2 (PGE2), han sido estrechamente relacionados con la pérdida del hueso alveolar por estimulación de los osteoclastos, lo que sugiere que la persistencia de las bacterias, una excesiva respuesta inflamatoria y/o una inadecuada

resolución de la inflamación pueden afectar la estructura del tejido óseo durante la enfermedad periodontal.³⁷

El sistema de defensa antioxidante de la saliva tiene varios componentes, entre ellos el GSH, el cual se ha informado que sus niveles se ven alterados por diferentes factores y que disminuyen en las enfermedades periodontales. Curiosamente, los niveles de GSH salival y la relevancia de esto para la protección de caries aún no han sido investigados.³⁸

Actualmente, las enfermedades periodontales se consideran como una infección crónica localizada en la cavidad oral que puede activar la respuesta inmunoinflamatoria del huésped a niveles local y sistémico. Se menciona que las enfermedades periodontales, ejercen una influencia importante sobre la patogénesis de numerosas enfermedades sistémicas, entre ellas la diabetes Mellitus. Algunos mencionan clínicamente que, las enfermedades periodontales que padecen los pacientes con diabetes, se vinculan a mayores niveles de estrés oxidativo (EO) debido a una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y una disminución de los mecanismos de defensa antioxidante como el glutatión (GSH).³⁹

En cuanto a su relevancia clínica, Arana y colaboradores³⁹ pretenden poner de manifiesto la utilidad de la determinación salival de determinados marcadores del ciclo del glutatión (GSSG/GSH, GPx, GRd) como posibles predictores de la aparición y/o progresión de enfermedad periodontal en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Un estudio mostrado por Öngöz y otros³⁴ donde se analizaron a pacientes enfermos antes del tratamiento periodontal, contra sanos a los diez días, al mes y a los tres meses. Encontraron la presencia de un marcador de estrés oxidativo llamado 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) en la saliva y fluido gingival de veinticuatro pacientes con periodontitis crónica y concluyeron que el estrés oxidativo y las lesiones del ADN celular se incrementa en la presencia de bolsas periodontales en pacientes con enfermedad periodontal y que los niveles de 8-OHdG en fluido gingival disminuyen después del

tratamiento periodontal, lo que indica una posibilidad de que el estrés oxidativo se desencadene, producto de la inflamación y agresión.

Esen y otros³⁴ también evaluaron la relación entre periodontitis crónica y la artritis reumatoide con el estado oxidativo en el fluido gingival de ochenta pacientes, y llegaron a la conclusión que no presenta incidencia la artritis reumatoide con la presencia de estrés oxidativo en la periodontitis crónica, pero sí el estrés oxidativo con la enfermedad periodontal.

5.7 Cicatrización de heridas

La cicatrización de heridas es un proceso que incluye las fases de la homeostasis, inflamación, proliferación y remodelación, así como muchos mecanismos celulares como neutrófilos y macrófagos los cuales participan como fuentes de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se menciona que el aumento de radicales libres de oxígeno causa la necrosis de los tejidos orales y la interrupción de la integridad celular, por lo que un equilibrado sistema antioxidante-oxidante podría ser benéfico para la curación de daños en la cavidad oral, donde se ha observado la disminución de los niveles de glutatión (GSH) y aumento en niveles glutatión oxidado (GSSG). Por lo que la disminución de GSH es considerada desactivada, mientras que la formación de ROS que inhibe y retarda la cicatrización de heridas, aumenta.⁴⁰

El tratamiento de glutatión produce resultados exitosos en la curación de heridas, especialmente en los que se observan en los pacientes con diabetes. En un estudio que realizaron en conejos, se observó que el GSH fue efectivo, rompiendo los parámetros oxidativos y ayudando en la cicatrización de heridas por incisión oral. Sin embargo, sus mecanismos en el proceso de cicatrización de heridas incisoriales orales requieren investigación adicional.⁴⁰

5.8 Alteraciones en ATM

También se hace necesario definir la relación exacta del estrés oxidativo con otras enfermedades que afectan el sistema estomatognático, como son los trastornos temporomandibulares, pues en la articulación temporomandibular (ATM) dispara una respuesta antioxidante cuando ocurre un daño.

Como lo sugiere, Perchyonok⁴¹ donde plantea que la ATM genera tensiones mecánicas durante los movimientos funcionales o parafuncionales y que el mecanismo de adaptación de esta, puede ser superado por la acumulación de radicales libres provocando algún daño.

Por otro lado Güven⁴² en un estudio realizado en veintiséis pacientes con degeneración interna de la ATM, identificó la presencia de óxido nítrico y glutatión peroxidasa (antioxidante de las células) y concluyó que el estrés oxidativo puede tener relación en la patogénesis de la degeneración interna de la ATM y que el incremento de estas no resultó suficiente prevenir la progresión de la degeneración interna de la ATM.

Con estos trastornos no solo se afecta la articulación sino también los músculos del sistema estomatognático, aunque existen estudios con resultados muy favorables en la reducción del estrés oxidativo que se genera en la inflamación muscular mediante la aplicación de tratamientos con laser y melatonina³⁴ es insuficiente tener un conocimiento claro y preciso sobre el tema.

5.9 Liquen plano

El liquen plano bucal se trata de una enfermedad crónica que afecta la mucosa bucal, la piel y otras mucosas. Su etiología es desconocida y es de patogenia autoinmune. El liquen plano bucal presenta formas clínicas denominadas típicas y tiene otras de presentación atípica que abarcan una atrófica y otra erosiva. Son sobre todo estas dos últimas son las que relacionan con la evolución hacia carcinoma espinocelular.³⁴

A través de un estudio con inmunofluorescencia, demostraron la presencia marcadores de estrés oxidativo 8- nitro guanina y 8-oxo-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxodG) acumulados en el epitelio bucal donde había inflamación, y observaron que la 8-nitro guanina se forma en los sitios de inflamación relacionados con carcinogénesis independientemente de la etiología. Por otro lado Ergun y otros de la Universidad de Estambul en Turquía, compararon la presencia de estrés oxidativo en la saliva de pacientes enfermos de liquen plano bucal contra pacientes saludables, y descubrieron que los pacientes con liquen plano bucal tenían una alta presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la saliva y secreciones del oído a diferencia de los pacientes sanos y que estas tienen una gran relación con la transformación del liquen plano bucal en cáncer.³⁴

Otro estudio similar realizado por Agha en conjunto con investigadores de Irán en pacientes con liquen plano bucal y el carcinoma de células escamosas, hacen hincapié en la relación que tienen las especies reactivas del oxígeno (ROS) con la patogenia del liquen plano bucal, pues estas sustancias son capaces de dañar el ADN celular y provocar daño irreversible en la mucosa bucal, teniendo en cuenta que todas estas lesiones son multifactoriales, pero con presencia de las ROS en las lesiones ya instauradas.³⁴

5.10 Leucoplasia bucal

Se considera actualmente una lesión premaligna, asociada al desarrollo de cáncer bucal. Cambios histológicos, como displasia epitelial e infiltración por células inflamatorias se pueden observar en biopsias de estas lesiones. En un doble estudio de inmunofluorescencia, demostraron la acumulación de 8-nitro guanina mutagénica, un indicador de daño nitrativo del ADN, y 8-oxo-7,8-dihidro-2'- deoxiguanosina, indicador de daño oxidativo de ADN en pacientes con leucoplasia bucal.

Barbora Vlková y otros, en la Universidad de Sasinkova, Eslovaquia, realizaron un estudio en el cual encontraron alta presencia de sustancias reactivas del oxígeno (ROS) en lesiones premalignas, en comparación con pacientes sanos. Concluyeron que el estrés oxidativo tiene influencia en la transformación y aparición de lesiones premalignas e incluso en la aparición del cáncer; pero se necesitan más argumentos para reafirmar lo que se desea demostrar.³⁴

5.11 Cáncer de cabeza y cuello

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), son componentes del metabolismo celular normal y se requieren para procesos intracelulares tan variados como la proliferación, la transducción de señales y la apoptosis. Sin embargo, también participan en múltiples etapas de la carcinogénesis. En los cánceres de cabeza y cuello específicamente, hay algunos factores de riesgo que podrían contribuir a la carcinogénesis a través de mecanismos productores de ROS, como el tabaco, el alcohol y los virus, por lo que las vías relacionadas con ellas son objetivos atractivos para su intervención.⁴³

En una investigación en la India, se estudiaron a pacientes con cáncer oral, donde se midieron los niveles de glutatión (GSH) de cada paciente antes de la radioterapia, y su correlación con los efectos secundarios de esta, observando que entre más bajos sus niveles iniciales de GSH, más lesiones sufrían.¹³

5.12 Exodoncias e implantes dentales

Existe un aumento del estrés oxidativo en la cavidad oral en el periodo post-operatorio inmediato a las exodoncias, Arana⁴⁴ menciona en un estudio realizado en perros Beagle, que la melatonina contrarresta de forma eficaz el incremento del estrés oxidativo después de las exodoncias y refuerza la defensa antioxidante en cavidad oral, a través de la estimulación en la actividad y aumento en los niveles de glutatión (GSH), azumado que la osteointegración de implantes dentales en los perros Beagle, se dio a dos semanas de su colocación, demostrado por un aumento del hueso periimplantario, hueso interosca y un porcentaje de neoformación ósea en relación al grupo control. Por lo que sugiere que la aplicación tópica de melatonina debería ser considerada como terapéutica de utilidad ante posibles complicaciones infecciosas e inflamatorias tras exodoncias, además de que en la colocación de implantes dentales endo-oseos, reduciría los periodos de osteointegración y carga de los mismos.⁴⁴

5.13 Materiales dentales

5.13.1 Resinas dentales

La gran mayoría de las resinas dentales fotopolimerizables contienen Canforquinona (CQ) como iniciador, en combinación con un agente reductor o acelerador, como dimetil-p-toluidina (DMT) y observaron que estos componentes no se incorporaban a la red del polímero después de su fotopolimerización, por lo que realizaron un estudio para investigar si la CQ inducía estrés oxidativo y la apoptosis en queratinocitos orales humanos, encontrando que la inducción de la apoptosis por CQ en los queratinocitos orales humanos cultivados era precedida por un aumento de la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS), y confirmaron la importancia de glutatión (GSH) para inhibir la muerte celular programada por ROS.⁴⁵

Se dice que los materiales de resina modificada liberan grandes cantidades de diversos metacrilatos o sustancias que inician en ambientes acuosos poco después de su polimerización y que posteriormente, en menores cantidades por un periodo prolongado estos ingredientes son segregados pudiendo causar efectos tóxicos sinérgicos sobre el metabolismo del glutatión (GSH) celular lo que podría ser causante de las reacciones inflamatorias crónicas observadas de pulpas humanas, expuestas a materiales de resina u otros tejidos orales y sistémicas.⁴⁶

5.13.2 Amalgamas dentales

El mercurio es una de los metales pesados más común en el medio ambiente, además de que es uno de los componentes de las amalgamas dentales, un material usado por décadas en la odontología. Pero hay que tener en cuenta que la liberación prolongada de este metal en el organismo puede llegar a ser perjudicial, como lo menciona un estudio realizado por Blumer⁽¹³⁾ donde observo a 80 pacientes con amalgamas dentales, que mostraban síntomas de de intoxicación crónica por mercurio y usando un quelante (EDTA) para eliminar el mercurio del cuerpo, noto que la orina de estos pacientes tenia niveles bastante altos de mercurio, por lo que retiraron las amalgamas y continuaron con el tratamiento de quelantes orales. Al cabo de tres meses los pacientes no presentaban o habían mejorado en gran medida.¹³

Algunos experimentos verificaron que el mercurio agota el sistema de glutatión (GSH), disminuyendo sus niveles y aumentando el daño del mercurio, llegando a producir problemas como insuficiencia renal, nauseas y vómitos severos, diarrea, lesiones bucales (estomatitis), inflamación de los pulmones (neumonía) y erupciones cutáneas. Por lo que se sugiere que la elevación o mantenimiento de glutatión (GSH) protege a las células de manera importante contra el envenenamiento por mercurio.¹³

CAPÍTULO VI EL PAPEL DEL GLUTATIÓN ANTE LA SALUD SISTÉMICA

Se habla que el glutatión (GSH) tiene una peculiaridad que le proporciona resistencia contra la acción de todas las peptidasas que se encuentran en el citosol y solo es susceptible a la degradación por una enzima especializada conocida como γ -glutamiltanspeptidasa (GGT), que se encuentra en la parte externa de la célula. Esto significa que para que el glutatión (GSH) se degrade, debe ser transportado fuera de la célula. El GSH trabaja en parejas porque cuando dos de estas moléculas donan sus hidrogeno (H), en lugar de generar un nuevo radical libre, forman entre ellas un puente disulfuro (SS), lo cual las estabiliza. El GSH se encuentra en altas concentraciones en todas las células, y debido a la importancia que tiene dentro de la fisiología celular y el mantenimiento del estado redox celular, el decremento de los niveles de GSH (glutatión reducido) en comparación con los niveles de GSSG (glutatión oxidado) se ha relacionado con la etiología y la progresión de una gran cantidad de enfermedades.⁴⁷

6.1 Actividad física

Algunos dicen (Dominko, K; Đikić, D.) que la inactividad física interrumpe metabolismo y homeostasis redox y, que finalmente eso conduce a enfermedades asociadas a especies reactivas de oxígeno (ROS). Se habla de conexiones entre estados metabólicos y glutatión (GSH). Por ejemplo, la capacidad física en ratas con deficiente GSH es conocido por ser reducido a la mitad lo que supondría que el oxígeno consumido durante el ejercicio físico, oxida el GSH, y aumenta los niveles de GSSG (glutatión oxidado) en tejidos. Pero han hallado que el ejercicio mejora los niveles de GSH mediante la inducción de la síntesis del mismo, reformándose a partir del GSSG. En palabras sencillas, el alto consumo de oxígeno durante el ejercicio físico restaura nuevamente los niveles de GSH.²³

6.2 Apoyo ante el envejecimiento

Se comenta que las disminuciones del glutatión (GSH) se relacionan con la edad reflejándose en tejidos como el hígado, riñón, pulmón, corazón, bazo y cerebro. Por lo que algunos hallazgos en humanos mencionan que personas de edad avanzada conllevan riesgos mayores de enfermedad y discapacidad ya que sus concentraciones de GSH en la sangre a comparación de personas más jóvenes (20-40 años) son de 20% a 40% más altas que en aquellas de 60-80 años.¹³

El Dr. Gustavo Bounous y otros investigadores de la Universidad McGill (en Canadá) demostraron un efecto anti-envejecimiento a través de usar un producto natural para elevar los niveles de GSH en ratones, los cuales fueron alimentados con un aislado de proteína de suero de leche especialmente desarrollado (llamado Immunocal). No sólo encontraron niveles altos de GSH en los tejidos sino que los ratones alimentados con ese 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 a 55 años). Lo que sugirió que el GSH podría reducir el desgaste del envejecimiento sobre la salud en general y apoyar el proceso de envejecimiento y con buena salud.¹³

6.3 Trastornos cardiovasculares

Las principales enfermedades cardiovasculares asociadas a los desequilibrios del Sistema Redox, son la hipertensión y la arteriosclerosis. Mencionan que la protección contra la enfermedad cardiovascular se realiza disminuyendo los efectos de las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) y la inflamación por lo que el desarrollo de la hipertensión se asocia con aumentos de las ROS en las células endoteliales (recubren las paredes de la luz de los vasos) junto con un incremento en la inflamación de los vasos.¹⁰

Otros estudios también comentan la disminución del glutatión en las afecciones cardiovasculares donde el GSH podría prevenir la evolución del deterioro del tejido miocárdico, la arterioesclerosis y los eventos vasculares

cerebrales e incluso ayudar a disminuir el colesterol circulante, minimizar la peroxidación de los lípidos y contribuir a disminuir la capacidad de adhesión de las grasas a las paredes de los vasos. Se dice que el glutatión protegería al endotelio del estrés oxidativo y de la inflamación de las paredes vasculares y estabilizando la función plaquetaria.¹⁰

6.4 Diabetes

Se habla que en personas diabéticas, 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 y ceguera, entre otros. A lo que se sugiere que el glutatión (GSH) podría combatir el daño oxidativo que contribuye a este daño circulatorio ya que la sangre y los tejidos de los diabéticos se caracterizan por niveles críticamente bajos de GSH.¹³

Sugieren que la insulina es otro factor que estimula la síntesis de GSH, ya que induce selectivamente la transcripción de la subunidad catalítica de la glutamato cisteína ligasa (GCL). Esta situación es de gran relevancia en los pacientes diabéticos, donde la disminución de la hormona produce una disminución de GSH eritrocitario haciendo a estas células más susceptibles al estrés oxidativo.⁹

Por último añaden que el GSH puede ayudar a mejorar el metabolismo de la glucosa y a evitar la formación de la cetosis (partículas dañinas procedentes de la utilización de las grasas como fuentes de energía química).¹⁰

6.5 Cáncer

Se dice que el daño provocado por los radicales libres y el estrés oxidativo puede dar lugar a varios tipos de cáncer y los antioxidantes podrían interactuar con los radicales libres estabilizándolos, pudiendo evitar parte del daño que éstos pueden causar, por lo que es importante mantener una buena

alimentación y fomentar el consumo de frutas, verduras y hortalizas ricas en componentes antioxidantes como el glutatión, los betacarotenos, la Vitamina C y la Vitamina E para la prevención y terapia contra el cáncer. El glutatión tiene un gran potencial reductor y es el mayor antioxidante por excelencia de la célula, y se ha demostrado en varios estudios experimentales su efecto beneficioso para la reducción de varios tipos de cáncer.⁴⁸

El glutatión (GSH) se dice que ayuda a prevenir muchos de los factores que desencadenan el cáncer, incluyendo la eliminación de sustancias cancerígenas, mutagénicas y a ralentizar el crecimiento de los tumores, ayuda a retardar el daño oxidativo al ADN y a reparar las lesiones ocasionadas al código genético. Se opina que el GSH minimiza los efectos secundarios de la quimioterapia y de la radioterapia en el manejo del cáncer y que protege de la gran cantidad de radicales libres que se generan por estas medidas de tratamiento, ayudando al organismo también en la cirugía oncológica teniendo una buena evolución posoperatoria y mayor protección contra las infecciones posquirúrgicas o nosocomiales Inhibiendo la síntesis del glutatión en las células tumorales y acelerando la apoptosis de las células neoplásicas.¹⁰

6.6 Afecciones del hígado

Se dice que las concentraciones de glutatión (GSH) son más altas en el hígado que en cualquier otro órgano del cuerpo debido a que funciona como un sustrato para los procesos claves de la desintoxicación en el hígado. La mayor parte del glutatión que se encuentra en el plasma sanguíneo procede del hígado, por lo que se propone que si baja el GSH del plasma es que el hígado lo está produciendo en menor cantidad porque está dañado.¹⁰

Algunos analizan que 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, lo que se cree que el glutatión muestra un gran respaldo para frenar la peroxidación de los lípidos,

característica en la esteatosis hepática (hígado graso), reduce también la inflamación en muchos casos de hepatitis B y de hepatitis C y ayuda a regenerar el hígado en los casos de lesiones por etilismo, mientras que este no haya evolucionado hasta la cirrosis.¹⁰

6.7 Procesos neurodegenerativos

Se opina que en el sistema nervioso central se dan lugar una serie de interacciones entre astrocitos y neuronas durante la síntesis de glutatión (GSH) que son de gran importancia para proteger a las neuronas del ataque de las especies reactivas de oxígeno (ERO), recalcando que los astrocitos tienen mayor concentración de GSH y capacidad de secretar GSH al espacio extracelular para suplir de GSH a otras células del cerebro, incluidas las neuronas. Se enfatiza que la síntesis de GSH depende de la disponibilidad de la cisteína, ya que el GSH también participa en la regulación del transporte de aminoácidos hacia la célula, en el mantenimiento de la estructura tridimensional de las proteínas y en la señalización redox, por lo que se analiza que el GSH tiene un efecto protector en el cerebro en condiciones de estrés oxidativo y apoya en la proliferación celular y la diferenciación neuronal.⁴⁹

Se habla de que en la Enfermedad de Parkinson (EP), los niveles de glutatión se ven alterados debido a un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN), lo que sugiere un gran daño a biomoléculas por estrés oxidativo y que futuras investigaciones en este sentido serían necesarias para el conocimiento de estos mecanismos pudiendo ser de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento temprano de la EP.⁴⁹

Comentan que el cerebro contiene una gran cantidad de grasa en su estructura y es oxidada por los peróxidos, a este proceso se le denomina peroxidación de las grasas, lipoperoxidación o peroxidación lipídica, según el autor, por lo que esta se ha encontrado incrementada también en la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral

amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y otras enfermedades neurodegenerativas.¹⁰

Se podría decir que es evidente la asociación del estrés oxidativo con los procesos neurodegenerativos y que por sus características antioxidantes, el glutatión podría representar una opción para mejorar o retrasar el daño ocasionado por estrés oxidativo.²⁴

6.8 Afecciones pulmonares

Se habla de un equilibrio frágil en los pulmones entre oxidantes y antioxidantes debido a que el intercambio de oxígeno produce un gran número de oxiradicales. Seguido de que las células blancas sanguíneas son muy activas en el revestimiento de los pulmones y liberan productos de oxidación y por último, los antioxidantes en el revestimiento de los pulmones juegan un papel importante en nuestra primera línea de defensa contra los contaminantes del aire ya que muchos son fuentes de radicales libres. Cuando los niveles de oxidantes crecen demasiado altos, o los niveles de GSH demasiado bajos, el resultado es daño tisular.¹³

Hay quienes dicen que la carencia de glutatión (GSH) ha sido observada en varias afecciones de las vías respiratorias como es el caso de la enfermedad pulmonar neonatal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el asma y el enfisema, entre otros procesos patológicos. Lo que sugieren que la baja concentración del GSH es un factor de riesgo en la disfunción del tejido pulmonar, ya que las células alveolares están en contacto con grandes cantidades de oxígeno, y pueden suscitar la producción de radicales libres de oxígeno.¹⁰

6.9 Alteraciones del riñón

El sistema renal se enfatiza que se encarga de la filtración de la sangre y la eliminación de productos de desecho como toxinas y excesos de líquidos en forma de orina y que 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 podrían acumularse en la sangre pudiendo afectar a otros sistemas u órganos produciendo síntomas neurológicos y problemas circulatorios. Por lo que sugieren que el descenso en las concentraciones del glutatión (GSH) afecta la eliminación de muchos catabolitos procedentes de fármacos pudiendo llevar a niveles de toxicidad al organismo y consecuentemente a los tejidos renales, especialmente por los medicamentos que son altamente nefrotóxicos y que el aumentar los niveles de GSH resultaría favorable para normalizar los valores de la creatinina, del nitrógeno ureico y del ácido úrico.¹⁰

6.10 VIH y el SIDA

Algunos prestan atención al papel de glutatión (GSH) en pacientes con SIDA ya que se habla que la enfermedad causa inflamación crónica y estrés oxidativo, actividades que consumen GSH y conducen a la disfunción en las células auxiliares linfocitos T CD4 haciendo al organismo susceptible a las infecciones oportunistas, tales como ciertos tipos de neumonía, diarrea, cándida, y cánceres.¹³

Las células T con un nivel adecuado de glutatión, se dice mejoran sus funciones de unión y degradación de las moléculas denominadas interleucinas 2 y mejoran la síntesis del ADN, además de que el GSH aumenta la actividad y la eficacia de las células T citotóxicas según lo que observaron en estudios en cultivos de linfocitos. El SIDA se habla que ataca el sistema inmunológico, y se caracteriza por una disminución de los niveles de GSH y una falta general de resistencia a los patógenos. 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, aumentar los linfocitos CD-4 y disminuir las cargas virales.¹³

De hecho, estudios in vitro indican que GSH es más eficaz para restaurar la función inmune en macrófagos de individuos infectados por el VIH que la N-acetilcisteína.⁵⁰

6.11 Estrés

Se menciona que el estrés desequilibra todos los ejes funcionales del organismo y disminuye la respuesta inmune produciendo grandes daños a los tejidos. Por lo que hay que señalar como mueren las neuronas y las células renales por los desequilibrios del dismetabolismo provocado por el estrés, ya sea de tipo bioquímico o psicológico.⁵¹

6.12 Ante heridas complicadas

En los casos de las heridas complicadas, como son las úlceras o la necrobiosis del pie diabético, algunos mencionan que el glutatión (GSH) promueve la granulación, la angiogénesis y la reepitelización, con el desarrollo de una cobertura de piel nueva.¹⁰

Aunque por otro lado aclaran que el glutatión, la protección antioxidante, las defensas inmunológicas, y el estrés oxidativo juegan un papel importante en todas estas condiciones y que 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.¹³

Por último se menciona un ensayo hecho a sujetos que fueron asignados al azar donde había dos grupos, el primero con 250 mg GSH d/v.o. (proporcionado en dos cápsulas de 125 mg); el segundo con 1,000 mg de GSH d/v.o. (proporcionado en dos cápsulas de 500 mg). Los cuales sus niveles de GSH en sangre aumentaron después de 1, 3 y 6 meses en comparación con los valores iniciales en ambas dosis. A los 6 meses, los niveles medios de GSH aumentaron 30-35% en eritrocitos, plasma y linfocitos y 260% en células bucales en el grupo de dosis alta (1,000 mg) y 17 y 29% en sangre y eritrocitos, respectivamente, en el grupo de dosis baja (250 mg). Lo que indico una reducción en el estrés oxidativo en ambos grupos.⁵⁰

CONCLUSIONES

La oxidación es un proceso natural del organismo, que quizás con más estudios específicos se podría conseguir que actúe de manera específica y limitar celularmente ciertos procesos potenciales donde se producen mayor número de especies reactivas de oxígeno (ERO) y por lo tanto más estrés oxidativo, lo que ocasionaría la pérdida del estado homeostático de las células.

Los antioxidantes deberían ser considerados como una necesidad preventiva para mantener óptimos niveles de glutatión, para estar mejor equipado ante posibles desequilibrios de salud.

Las consecuencias fisiológicas de la oxidación es un tema de gran debate o importancia, pues en la mayoría de los casos no se puede definir con precisión si es causa o consecuencia, pero lo que sí es claro es su relación con múltiples procesos fisiológicos.

A nivel de diagnóstico, falta mucha información específica para tratar de determinar si el glutatión (GSH) se puede ocupar con un Biomarcador auxiliar para ciertas enfermedades bucales o sistémicas y si es que esto pueda ayudar al odontólogo a determinar el estado de oxido-reducción en la cavidad oral en ciertas enfermedades, por lo que se sugieren mayores investigaciones.

El personal odontológico diariamente está en contacto con múltiples pacientes con diversos problemas de salud, tanto bucales como sistémicos, de los cuales muchos se relacionan a estrés oxidativo a nivel celular, por tal motivo se sugiere que esta información sea contemplada para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez R, Mendieta Z, Scougall R, Colín M, Romero M. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. Revisión bibliográfica. Revista de la Asociación Dental Mexicana. 2013;: p. 298-301.
2. Hopkins F. On an autoxidisable constituent of the cell. *Biochem J.* 1921; 15(2): p. 286-305.
3. Hopkins F. On an autoxidisable constituent of the cell. Report to the food investigation board. Biochemical Laboratory, Cambridge. 1921 March; XXXII: p. 286-296.
4. Kamminga H, Weatherall M. The making of a biochemist. I: Frederick Gowland Hopkins' construction of dynamic biochemistry. 1996; 40(269-292).
5. Meister A, Anderson M. Glutathione. *Ann Rev Biochem.* 1983; 52(1): p. 711-760.
6. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res.* 1994 Apr; 54(7): p. 1969-1975.
7. Meister A. New developments in glutathione metabolism and their potential application in therapy. *Hepatology.* 1984 Jul-Aug; 4(4): p. 739-742.
8. Suthanthiran M, Anderson M, Sharma V, Meister , Meister A. Glutathione regulates activation-dependent DNA synthesis in highly purified normal human T lymphocytes stimulated via the CD2 and CD3 antigens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990 May; 87(9): p. 3343-3347.
9. Denzoin V, Soraci A, Ofelia T. Homeostasis del glutati3n. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2013; 47 (3): p. 529-539.
10. Montañ3 G, inventor; VISION PANORÁMICA SOBRE EL GLUTATION. México patent 03-2016-083110165500-01. 2016.
11. Lu S. Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med.* 2009; 30(1-2): p. 42-59.
12. Kehrer J. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Crit Rev Toxicol.* 1993; 23(1): p. 21-48.

13. Gutman J. GLUTATIÓN LA CLAVE PARA TU SALUD. Canada SS, editor. Montreal, Canadá: Kudo.ca Communications Inc.; 2014.
14. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. ENCICLOPEDIA DE SALUD Y SEGURIDAD Madrid: Chantal Dufresne, BA; 1998.
15. Gutiérrez A. Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. SCIELO. [Online].; 2003 [cited 2018 Septiembre 20. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000500009.
16. Natividad S, Regina R, David H, Oscar A, Laura M, Esther J, et al. Evaluación de la radiosensibilidad del personal sanitario en procedimientos de tratamiento o diagnóstico médico con radiaciones. ResearchGate. [Online]. Valencia; 2014 [cited 2018 Septiembre 19. Hallado en: https://www.researchgate.net/publication/269337561_Evaluacion_de_la_radiosen_sibilidad_del_personal_sanitario_en_procedimientos_de_tratamiento_o_diagnostico_medico_con_radiaciones.
17. De Leon D, Padilla N, López H. COMPARACIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PERSONAS EXPUESTAS Y NO EXPUESTAS A RADIACIÓN IONIZANTE. Jovenes en la ciencia. Verano de la Investigacion Cientifica. 2017; 3(2): p. 227-231.
18. IL. C. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. 1997; 24.(287-9.).
19. Greabu M, Totan A, Battino M, Mohora M, Didilescu A. Cigarette smoke effect on total salivary antioxidant capacity, salivary glutathione peroxidase and gamma-glutamyl-transferase activity. Biofactors. 2008; 33.(2): p. 129-136.
20. Sheehan D, Meade G, Foley V, Dowd C. Structure, function and evolution of glutathione transferases: Implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. Biochem J. 2001 November; 360(part. 1): p. 1-16.
21. Chapple I. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. Journal of Clinical Periodontology. 1997 Mayo; 24(5): p. 287-96.
22. Dominko K, Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. Arh Hig Rada Toksikol. 2018 March; 69: p. 1-24.
23. Martínez J, Torres P, Juárez M. EL GLUTATIÓN Y SU ASOCIACIÓN CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS, LA ESQUIZOFRENIA, EL

- ENVEJECIMIENTO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL. REB. 2011; 30(2): p. 56-67.
24. Huet C. CRISTINA HUET BREÑA.pdf. [Online].; 2017 [cited 2018 Octubre 18. Hallado en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CRISTINA%20HUET%20BRE%C3%91A.pdf>.
25. Rubio F, Torrente M. Efecto otoprotector de N acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Revisión de la literatura. Rev. Hosp. Clín. Univ. Chile. 2015; Agosto; 26: p. 19-23.
26. Dimitrios T, Kathrin S, Surdacki A, Giustarini D, Rossi R, Kukoc-Modun L, et al. S-Nitroso-N-acetyl-L-cysteine ethyl ester (SNACET) and N-acetyl-Lcysteine cysteine ethyl ester (NACET)–Cysteine-based drug candidates with unique pharmacological profiles for oral use as NO, H₂S and GSH suppliers and as antioxidants: Results and overview. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2018; 8: p. 1-9.
27. Atkins R. Los vita nutrientes la solución natural del Dr. Atkins Ciudad de México.: Grijalbo; 1999.
28. Bonola I, Irigoyen M, Vera L, Campero C. Estrés oxidante: el sistema enzimático glutatión y la salud bucal. Ciencias Clínicas. 2014 Junio-Diciembre; 15(1): p. 2-8.
29. Jha S, Mishra V, Sharma D, Damodaran T. Fluoride in the environment and its metabolism in humans. 2011; 211(121-42.).
30. Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. Monogr Oral Sci. 2011 June; 22: p. 81-96.
31. Patel S, Rao N, Pradeep A. Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels. Dis Markers. 2012; 32.(1): p. 1-7.
32. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran C. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. Cell Mol Biol Lett. 2005; 10.(2): p. 255-264.
33. Valdés J, Padrón R, El Ghannam Y. Estrés oxidativo en las enfermedades bucales. Rev Cubana Estomatol. 2016 oct.- dic.; 53(4).
34. Costa A, Lopes C, Porto I. Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Support

- Care Cancer. 2017 June; 25(9): p. 2969-2988.
35. Pihlstrom B, Michalowicz B, Johnson N. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005; November; 366(9499): p. 1809-1820.
36. Pérez D, Bolaños A, Davideau J. LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA Y LA DESTRUCCIÓN DEL TEJIDO ÓSEO EN LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA. *ResearchGate*. 2013 Abril; 51(2): p. 1-19.
37. Öztürk L, Furuncuoglu H, Atala M, Uluköylü O, Akyüz S, Yarat A. Association between dental-oral health in young adults and salivary glutathione, lipid peroxidation and sialic acid levels and carbonic anhydrase activity. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Nov.; 41(11): p. 956-959.
38. Arana C, Moreno A, Gómez G, Morales C, Serrano I, de la Cuesta Mayor M, et al. Incremento de los parámetros de estrés oxidativo salival en pacientes con diabetes tipo 2: relación con la enfermedad periodontal. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64(5)(258-264).
39. Kılıç C, Güleç Peker E, Acartürk F, Kılıçaslan S, Çoşkun C. Investigation of the effects of local glutathione and chitosan administration on incisional oral mucosal wound healing in rabbits. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013 Diciembre; 112: p. 499-507.
40. Perchyonok V, Souza T, Moodley D, Basson N, Zhang S, Grobler S. Temporomandibular Joint Dysfunctions and Bio-Materials: Design, Free Radical Defense and Mechanism In Vitro. *EC Dental Science*. 2015; 2(3): p. 307-316.
41. Güven O, Tozoğlu S, Tekin U, Salmanoğlu B, Güneş O. Relationship Between Activity of Glutathione Peroxidase and Nitric Oxide in Synovial Fluid and the Progression of Temporomandibular Joint Internal Derangement. *J Craniofac Surg*. 2015; Mayo; 26(3): p. 210-213.
42. Aparna K, Murali K, James M. Oxidative Stress in Oral Diseases. *Oral Dis*. 2016 January; 22(1):(9–18.).
43. Arana C. Melatonina, estrés oxidativo y osteointegración en la cavidad oral. Editorial de la Universidad de Granada. 2006 Septiembre.
44. Volk J, Leyhausen G, Wessels M, Geurtsen W. Reduced glutathione prevents camphorquinone-induced apoptosis in human oral keratinocytes. *Dent Mater*.. 2014 Feb; 30(2): p. 215-226.

45. Volk J, Engelmann J, Leyhausen G, Geurtsen W. Effects of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of cultured human gingival fibroblasts. *Dent Mater.* 2006; 22(6): p. 499-505.
46. Laguna J, Piña E, Martínez F, Pardo J, Riveros H. *Bioquímica de Laguna.* México: UNAM, Facultad de Medicina: Manual Moderno; 2013.
47. Llacuna L, Mach N. Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Rev. Esp. Nutr. Hum. Diet.* 2012; 16(1): p. 16-24.
48. Diaz H, González F, Blanco L. El sistema antioxidante del glutatión en la etiopatología de la disfunción nigro-estriatal. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2015; 34(2): p. 168-186.
49. Richie JJ, Nichenametla S, Neidig W, Calcagnotto A, Haley J, Schell T, et al. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *Eur J Nutr.* 2015 Mar; 54(2): p. 251-263.
50. G. M. VISION PANORÁMICA SOBRE EL GLUTATION. 2016.
51. Lu C. Regulation of hepatic glutathione synthesis: curren concepts and controversies. *FASEB J.* 1999; 13(10): p. 1169-1183.
52. Papas. catarina. [Online].; 1999 [cited 2018 Octubre 18. Hallado en: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lia/baizabal_c_rh/capitulo4.pdf
53. Taguchi Y. *La Prostata Todo lo que necesita saber sobre la glandula masculina.* Barcelona: Amat; 2003.