



REVISAR

Acceso abierto

# La evolución del hidrógeno molecular: una terapia potencial notable con importancia clínica

Brandon J. Dixon<sup>1</sup>, Jiping Tang<sup>1</sup> y John H Zhang<sup>1,2\*</sup>

## Abstracto

Los estudios sobre el hidrógeno molecular han evolucionado enormemente desde sus humildes comienzos y han seguido cambiando a lo largo de los años. El hidrógeno es extremadamente único ya que tiene la capacidad de actuar a nivel celular. El hidrógeno está calificado para cruzar la barrera hematoencefálica, ingresar a las mitocondrias e incluso tiene la capacidad de translocarse al núcleo bajo ciertas condiciones. Una vez en estos lugares ideales de la célula, estudios previos han demostrado que el hidrógeno ejerce propiedades antioxidantes, antiapoptóticas, antiinflamatorias y citoprotectoras que son beneficiosas para la célula. El hidrógeno se aplica más comúnmente como gas, agua, solución salina y se puede aplicar en una variedad de otros medios. También hay pocos efectos secundarios relacionados con el hidrógeno, lo que hace que el hidrógeno sea un candidato de gas médico perfecto para la convención de nuevas estrategias terapéuticas contra enfermedades y trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares, cancerosos, metabólicos y respiratorios. Aunque el hidrógeno parece estar impecable a veces, todavía hay varias deficiencias o trampas que deben investigarse en estudios futuros. Este artículo de revisión busca ahondar y analizar exhaustivamente las investigaciones y experimentos que hacen alusión al hidrógeno molecular como un novedoso tratamiento terapéutico que la medicina necesita desesperadamente.

**Palabras clave:** Antioxidante, Citoprotección, Terapia de hidrógeno, Mecanismos, Especies reactivas de oxígeno

## Introducción

### Historia

Se ha demostrado que el hidrógeno es un elemento extremadamente útil que se ha utilizado en una amplia gama de combinaciones con otros elementos y diferentes estados físicos. El papel del hidrógeno está en constante evolución desde sus humildes comienzos en el campo de la química como un gas inflamable misterioso, hasta sus aplicaciones aeronáuticas en globos y su papel emergente como una terapia potencial en medicina (Ver Figura 1).

El primer descubrimiento documentado de hidrógeno fue por Philippus Aureolus Paracelsus en 1520. Paracelsus, sin saberlo, descubrió un gas inflamable al quemar un metal con un ácido y recolectar los productos (Royal Chemistry Society). Después de que Paracelso descubrió esto

misterioso gas inflamable, otros replicaron el proceso y comenzaron a trabajar con el gas. Sin embargo, el gas hidrógeno nunca tuvo un nombre oficial o común. No fue sino hasta 1783 que Lavoisier, a quien a menudo se le conoce como el padre moderno de la química, utilizó la palabra francesa "hidrógeno" para describir el gas (Royal Chemistry Society).

Las primeras aplicaciones del hidrógeno fueron de carácter aeronáutico. En 1783, los franceses Jacques Charles crearon el primer transportador de globos de hidrógeno. Desde entonces y a lo largo del tiempo, muchas otras formas de globos llenos de hidrógeno seguirían junto con algunos éxitos y desastres. Uno de los desastres más infames relacionados con el gas hidrógeno es la explosión del Hindenburg, un avión de pasajeros alemán que utilizó gas hidrógeno [4].

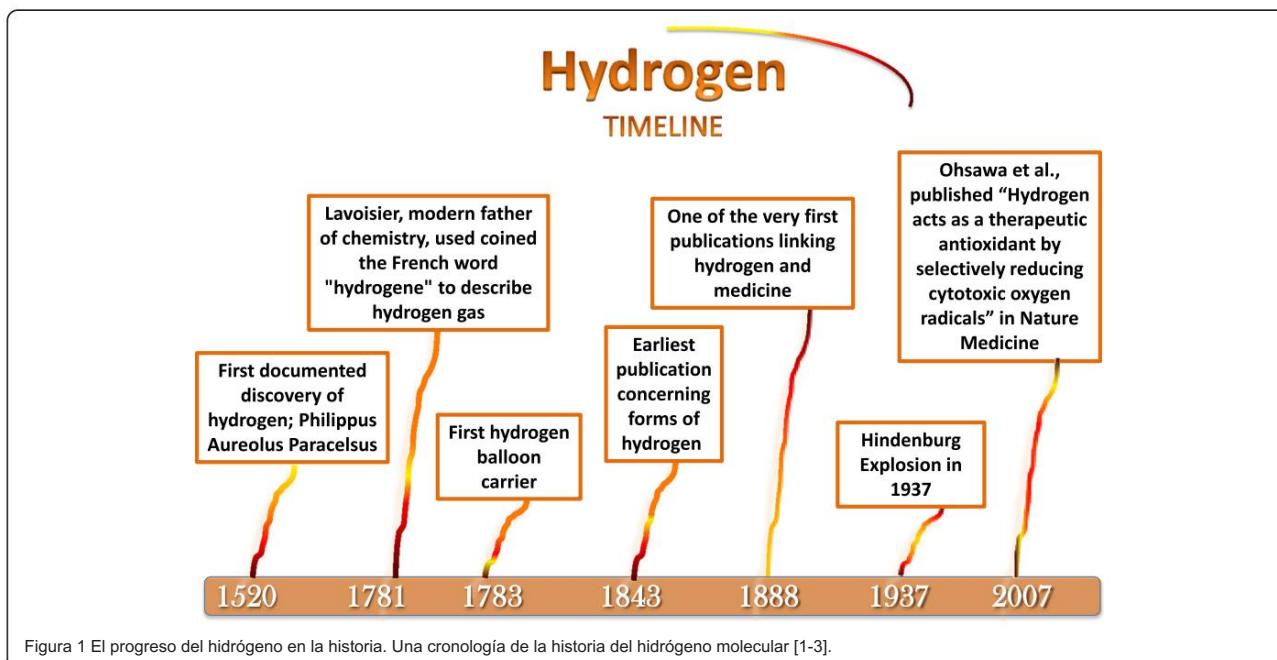
## Características

El hidrógeno se puede caracterizar como el elemento químico más ligero y abundante. Una gran cantidad de hidrógeno se encuentra generalmente en el agua y los compuestos orgánicos, lo que hace que el hidrógeno libre sea raro en la Tierra [5].

\* Correspondencia: [johnhzhang3910@yahoo.com](mailto:johnhzhang3910@yahoo.com)

<sup>1</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Loma Linda, Risley Hall, Sala 223, Loma Linda, CA 92354, EE. UU.

<sup>2</sup> Departamento de Neurocirugía, Facultad de Medicina de la Universidad de Loma Linda, Loma Linda, California, EE. UU.



Según el Hazardous Substances Data Bank, el hidrógeno también es un gas inodoro, insípido e incoloro [6].

Como resultado de sus características únicas, el hidrógeno tiene muchos características ventajosas. Una gran ventaja que hidrógeno contiene es su capacidad para difundirse a través de las membranas y entrar en el citosol. El hidrógeno también puede entrar la mitocondria y el núcleo. Esto es extremadamente favorable ya que muchos antioxidantes conocidos carecen de la capacidad de orgánulos diana y no son tan efectivos de esta manera. También se cree que el hidrógeno molecular es ventajoso en procedimientos médicos ya que es capaz de maniobrar a través de la barrera hematoencefálica. También hay pocos lados efectos relacionados con el hidrógeno. Se propone que algunos lados se producen efectos, ya que parece que el hidrógeno reacciona con oxidantes fuertes y sus niveles no parecen interferir con procesos de señalización celular que involucran oxígeno reactivo especies [2].

De las numerosas observaciones surgieron las aplicaciones del hidrógeno. En 1888, Annals of Surgery había registrado una de las mismas publicaciones que relacionan el hidrógeno y medicina. En ese momento, a menudo se realizaban rotaciones de lapa innecesarias ya que era muy difícil para que los cirujanos determinen lesiones viscerales en los intestinos y el estómago. También se informó que un cirujano pudo usar gas hidrógeno para insuflar el canal gastrointestinal para determinar y localizar con precisión lesiones viscerales, evitando cirugías injustificadas [3].

#### Usos modernos

Hoy en día, el hidrógeno sigue siendo muy instrumental y puede ser encontrado en una variedad de modelos relacionados con la medicina y la investigación científica. Un enfoque medicinal que

emplea hidrógeno es la prueba de aliento de hidrógeno. El aliento La prueba de hidrógeno se realiza midiendo la cantidad de hidrógeno que es producido por las bacterias intestinales que son sintetizando constantemente hidrógeno como resultado de la fermentación de carbohidratos no absorbidos [7]. el análisis de los resultados de la prueba de hidrógeno en el aliento pueden servir como biomarcadores y también se pueden usar para calcular el transporte oral-cecal, los tiempos de tránsito y el crecimiento excesivo de bacterias. El aliento prueba de hidrógeno también se utiliza como biomarcadores en clínica y investigaciones científicas que van desde la bioquímica, la odontología, y fisiología [5].

En 2007, Ohsawa et al., publicaron "El hidrógeno actúa como un antioxidante terapéutico mediante la reducción selectiva de citotóxicos radicales de oxígeno" en Nature Medicine. Ohsawa et al. informaron que el hidrógeno es capaz de reaccionar con los radicales de oxígeno citotóxicos y proteger contra el daño oxidativo. Estos se sacaron conclusiones basadas en experimentos que observaron un modelo de rata de isquemia focal y reperfusión. Después se indujo isquemia y se realizó reperfusión, se observó que la sangre arterial contenía niveles elevados proporcional a la concentración de hidrógeno que se inhalado Además, se sugiere que el tejido pudo absorber hidrógeno, ya que se encontró hidrógeno disuelto en niveles más bajos que la sangre arterial. El estudio también sugiere que el hidrógeno es capaz de prevenir el daño oxidativo al reaccionar con el radical hidroxilo. Esto es importante ya que se cree que el radical hidroxilo es el más peligrosas especies de oxígeno ya que no hay naturalmente mecanismos que ocurren para prevenir sus efectos. Como resultado de los hallazgos de Ohsawa et al., la convención de el hidrógeno aún no ha evolucionado. Esta publicación ha despertado muchas investigaciones sobre el hidrógeno como un selectivo

eliminador de especies reactivas de oxígeno y su potencial como una terapia antioxidante [2].

## Mecanismos

### Anti-oxidación

Los mecanismos exactos de cómo actúa el hidrógeno aún permanecen un misterio en la comunidad científica. Un hallazgo útil de Kayar et al. mostró que los tejidos de los mamíferos bajo condiciones hiperbáricas no oxidan hidrógeno, por lo tanto lo que lleva a que el hidrógeno se utilice como una porción no metabólica del gas respirable para los buceadores profundos [8]. Sin embargo más los misterios aún permanecen. Mecanismos de servicio de hidrógeno como un eliminador de antioxidantes (específicamente el hidroxilo radical) han sido establecidos y confirmados por varios científicos. Sin embargo, el mecanismo exacto de este

La capacidad de barrido aún no se ha descubierto.

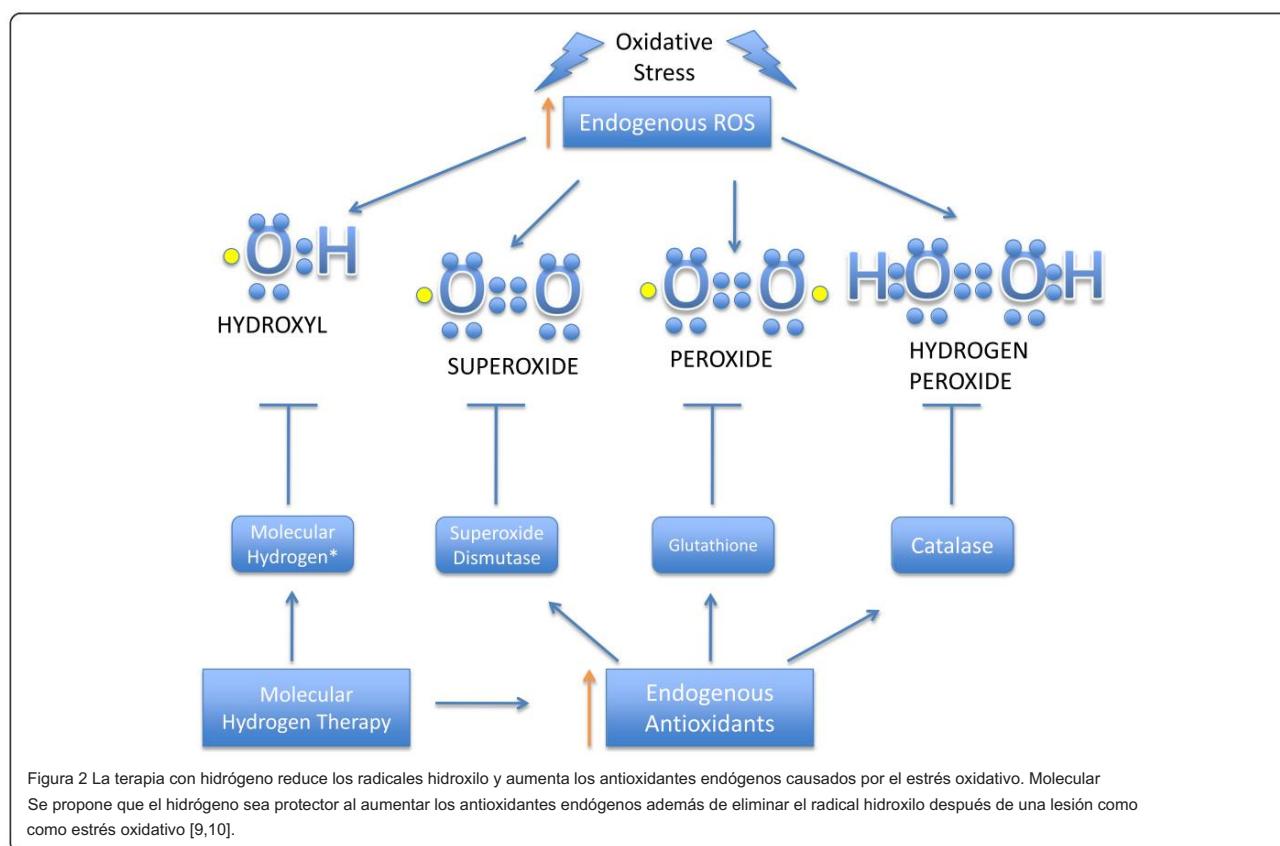
En 1975, Dole et al., fue uno de los primeros en proponer que el hidrógeno tenía capacidades antioxidantes contra radicales alquilo y el radical hidroxilo. Dole et al., hicieron las observaciones iniciales y propuso que el hidrógeno contenía propiedades anticancerígenas ya que la terapia de hidrógeno hiperbárico degeneraba los carcinomas de células escamosas. Él Se informó que la terapia de hidrógeno también tenía la capacidad de eliminar el radical hidroxilo por medio de una reacción exotérmica. Cuando una reacción exotérmica ocurre hidrógeno se combina con el radical hidroxilo para

formar agua e hidrógeno. El hidrógeno generado por la reacción de formación de agua es entonces capaz de combinarse con el radical superóxido, que provoca otra reacción y evita la formación de más radicales peróxido e hidroxilo.

Estudios más recientes también han demostrado que el hidrógeno es capaz de reducir ROS in vitro, como resultado de su propuesta capacidad de eliminar el radical hidroxilo, "el más potente oxidante conocido por la humanidad" [9,10]. Cuando los radicales libres o La acumulación de ROS, generalmente como resultado de procesos celulares, conduce al estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede causar daño grave a los tejidos y puede conducir a una variedad de enfermedades También se propone que el hidrógeno es capaz de protección de órganos en isquemia cerebral, isquemia por hipoxia cerebral neonatal, lesiones hepáticas, lesiones pulmonares y lesiones miocárdicas todas causadas por isquemia reperfusión, una condición que causa un aumento en el estrés oxidativo. En Además se ha demostrado que el hidrógeno es capaz de aumentar las enzimas antioxidantes para ayudar a suprimir los efectos desastrosos del estrés oxidativo. Un resumen de las propiedades antioxidantes de la terapia de hidrógeno se describe en Figura 2 [10].

### Anti inflamatorio

También se ha descrito que el hidrógeno contiene propiedades antiinflamatorias. Gharib et al. observado estos



propiedades antiinflamatorias en un modelo de ratón inflamación crónica del hígado inducida por el parásito Schistosoma mansoni. Se sugirió que el hidrógeno hiperbárico el tratamiento fue capaz de mejorar la hemodinámica del hígado y reducir la hipertensión portal, así como reducir la fibrosis hepática al atenuar las citoquinas inflamatorias [11].

### Citoprotección

Aunque el hidrógeno ha sido fuertemente implicado con Al reducir el estrés oxidativo, se ha propuesto que el hidrógeno afecta los mecanismos de señalización y también puede inducir factores citoprotectores [12,13].

En 2011, Itoh et al. demostraron que el hidrógeno era capaz de afectar la transducción de señales y actuar como un modulador de señales. El hidrógeno fue capaz de actuar de esta manera por inhibiendo la producción de óxido nítrico inducida por LPS/IFN $\gamma$  en macrófagos, lo que resulta en una disminución de la inflamación en Alergias tipo I. Las moléculas exactas que es el hidrógeno Se desconoce la unión y la modulación, pero es posible reducir y determinar sitios específicos. Fue confirmó que el hidrógeno era capaz de modular la señal transducción, lo que sugiere que el hidrógeno es una señal moduladora Es necesario realizar más estudios para determinar exactamente cómo, por qué y en qué condiciones que el hidrógeno puede ser un modulador de señal [12]. Otro mecanismo propuesto para el hidrógeno es su capacidad para proporcionar citoprotección al aumentar otras enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa y catalasa [10]. También es propuesto que el hidrógeno puede otorgar citoprotección por

impidiendo la activación de la caspasa-3, que a través de un serie de eventos puede reducir la apoptosis [13]. Shi et al. tiene también propuesto que el hidrógeno molecular puede afectar la transducción de señales al interactuar con metaloproteínas, ya que los iones metálicos pueden ser un posible sitio de unión para hidrógeno [14].

### Modulación de señal

Recientemente, se ha informado que el hidrógeno puede ser capaz para inhibir las vías como resultado de su capacidad para reducir niveles de ROS. También se ha demostrado que las moléculas hidrógeno es capaz de inhibir la vía TNF- $\alpha$ /NF $\kappa$ B como así como las vías Ras-ERK1/2-MEK1/2 y Akt, estos hallazgos, así como los posibles efectos reguladores de genes se ilustran en la Figura 3 [15,16]. La supresión de estas vías mediante el uso de hidrógeno se demostró en modelos de hiperplasia neointimal en ratas. Debe realizarse una mayor investigación sobre la supresión de estas vías. muy investigado ya que estas vías son importantes; y está involucrado en las respuestas inflamatorias, la regulación génica y la apoptosis. Las posibilidades de los efectos de regulación de estas dos vías y las enfermedades por sí solas son bastante alto (Ver Figura 3) [16].

### Administración de hidrógeno

Tres de las formas más comunes de administrar hidrógeno como tratamiento son: 1) inhalación de hidrógeno gaseoso, 2) inyección una solución salina rica en hidrógeno, 3) beber agua rica en hidrógeno. Debido a que el gas de hidrógeno no tiene olor extraño, puede fácilmente

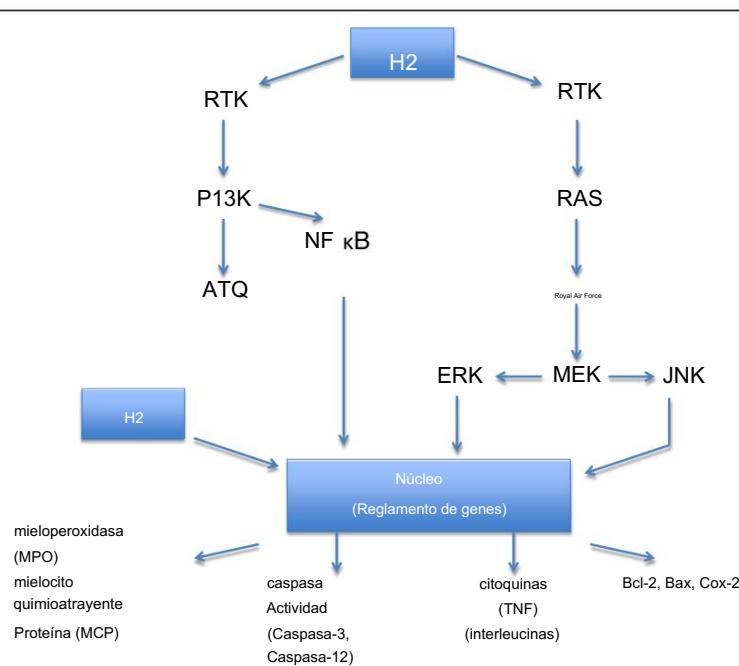


Figura 3 Posibles mecanismos del hidrógeno molecular. Posibles vías para el hidrógeno molecular. Se ha propuesto que las moléculas El hidrógeno tiene la capacidad de afectar las vías mencionadas y de ayudar directa o indirectamente en la regulación génica o la expresión de proteínas de los siguientes: MPO, MCP, Caspase-3, Caspase-12, TNF, interleucinas, Bcl-2, Bax, Cox-2 [15-20].

ser inhalado en el cuerpo [21]. Aunque algunos informes han demostrado que las complicaciones relacionadas con mascarillas y pacientes desatendidos, específicamente con problemas neurológicos pacientes, puede causar inconsistencias con la inhalación. En general, el hidrógeno gaseoso se puede inhalar fácilmente a través de mascarillas, ventiladores, cámaras de gas o cánulas nasales [4,22]. También es posible administrar hidrógeno por vía intravenosa, inyectando solución salina rica en hidrógeno. Hidrógeno Se puede crear solución salina rica disolviendo hidrógeno en solución salina fisiológica a altas presiones. rico en hidrógeno la solución salina también puede proporcionar concentraciones más precisas de hidrógeno en el cuerpo [13]. rico en hidrógeno el agua se puede generar fácilmente al exponer el agua al magnesio al disolver hidrógeno electrolizado en agua, o disolviendo hidrógeno molecular en agua bajo altas presiones Una vez que se ha generado hidrógeno en el medio elegido, los niveles de concentración se pueden detectar fácilmente. también. La concentración de hidrógeno en agua y Las soluciones de gas se pueden detectar mediante el uso de electroquímicos. sensores de gases Un método de detección alternativo que es menos costoso es usar un coloide de azul de metileno-platino reactivo [23].

También hay otras formas de administración de hidrógeno molecular, que incluyen agentes tópicos y aire ambiental. administración [24].

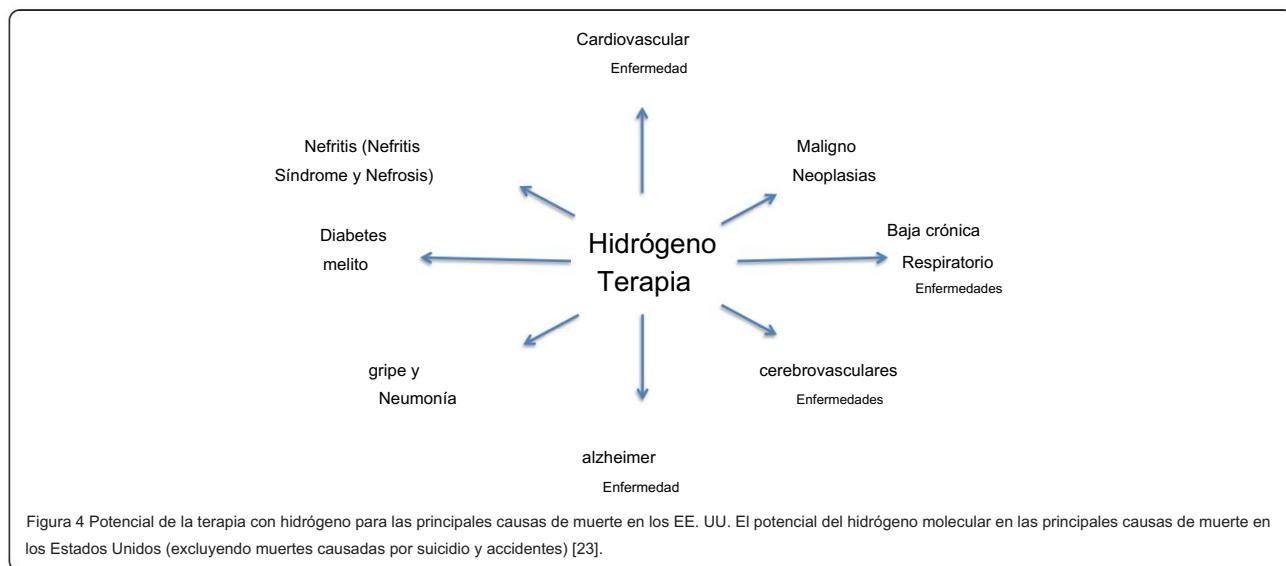
Potencial del hidrógeno entre las diez principales causas de muerte En el momento de la creación de este documento, la mayoría datos recientes disponibles al público en relación con la parte superior causas de muerte en los Estados Unidos de América pueden ser encontrado en un informe preliminar del Centro de Enfermedades Controlar [25]. El CDC describe lo siguiente como las diez principales causas de muerte en Estados Unidos: cardiovascular enfermedad, neoplasias malignas, crónicas de las vías respiratorias bajas

enfermedades cerebrovasculares, accidentes (lesiones no intencionales), enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, influenza y neumonía, nefritis (síndrome nefrótico y nefrosis) y suicidio (daño intencional). Curiosamente suficiente La Figura 4 muestra cómo la terapia de hidrógeno puede vincularse o especularse como un tratamiento potencial en cada una de esas principales causas de muerte, excluyendo las muertes, son accidentes (lesiones no intencionales) y suicidios (daño intencional) (Ver Figura 4).

### Nefritis y síndrome nefrótico

Los efectos del agua rica en hidrógeno sobre la nefrotoxicidad inducida por gentamicina fueron analizados por Matsushita et al. Se descubrió que el agua rica en hidrógeno podía mejorar la disfunción renal causada por nefrotoxicidad por reduce el estrés oxidativo y reduce la creatinina sérica (Cr) y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) en comparación con las ratas de control [26]. Resultados positivos del hidrógeno también se observaron soluciones salinas ricas cuando se usaron como tratamiento después de la lesión renal por isquemia y reperfusión. Wang et al. observaron reducciones o reversiones estadísticamente significativas en Niveles de MDA, niveles de nitrógeno ureico en sangre, niveles de creatinina, niveles de mieloperoxidasa (MPO) y proinflamatorios citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) en comparación con contrapartes de control. Mientras que los aumentos en los antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa, así como reversiones en También se observó muerte apoptótica. Estos resultados sugieren que la solución salina rica en hidrógeno es efectiva para combatir lesión renal por isquemia y reperfusión [17].

Un ensayo clínico prometedor implica el uso de hidrógeno disuelto como tratamiento para pacientes en hemodiálisis. Para observar los efectos del hidrógeno. en los pacientes, una solución de diálisis que contiene un alto Se creó una concentración de hidrógeno gaseoso disuelto y se administró a 21 pacientes en hemodiálisis tres



veces a la semana durante un período de seis meses. durante los seis meses, la presión arterial, la temperatura de la piel, marcadores para el estrés oxidativo, mieloperoxidasa, proteína quimioatrayente de mielocitos (MCP), C-reactivo altamente sensible proteína y péptido natriurético cerebral N terminal para todos los pacientes fueron medidos y monitoreados. Los resultados mostraron que después del tratamiento con hidrógeno, alta la presión arterial generalmente disminuyó para los pacientes y algunos casos los pacientes alcanzaron estados normotensos. También hubo disminuciones en MCP y MPO, que son quimiocinas y enzimas secretadas por monocitos y neutrófilos respectivamente. La disminución de MCP y Se cree que la MPO es representativa de los suprimidos respuestas inflamatorias y de glóbulos blancos (específicamente neutrófilos). Los estudios concluyeron que el hidrógeno fue capaz de calmar la inflamación y mejorar la sangre presión [27].

Las capacidades de captación de ROS del agua rica en hidrógeno se demostraron en experimentos realizados por Kitamura et al. Con base en los resultados, la conclusión de que La administración de agua rica en hidrógeno contra la nefrotoxicidad renal inducida por cisplatino mejoró los efectos y se realizó una mejoría de la disfunción renal. En conjunto, los medios ricos en hidrógeno parecen mejorar el daño o incluso revertir en algunos casos los efectos dañinos derivados de disfunción renal y nefrotoxicidad; y puede tener un potencial para combatir la nefritis y síndrome nefrítico [28].

### Diabetes mellitus

Las lesiones cutáneas son una condición común que puede desarrollarse como consecuencia de la diabetes mellitus. Recientemente, ha sido demostrado que la producción de estrés oxidativo por altas niveles de glucosa en la sangre provoca una sobreproducción de ROS, que puede dar lugar a una posible patogenia de las lesiones cutáneas diabéticas. En un estudio de Yu et al., el hidrógeno se aplicado como tratamiento a fibroblastos de piel humana expuestos al estrés oxidativo inducido por altos niveles de glucosa y manosa Los resultados mostraron que el hidrógeno era capaz de mejorar la viabilidad de las células al exhibir su poder antioxidante propiedades y productos oxidativos reductores expuestos a glucosa y manosa altas. Las células expuestas a niveles elevados de glucosa y manosa, en comparación con el tratamiento con hidrógeno grupo se observó que el hidrógeno era capaz de reducir la pérdida del potencial de membrana. El estudio concluyó que, en general, el hidrógeno podría desempeñar un papel en Manejo del daño oxidativo en lesiones cutáneas inducidas por diabetes mellitus [29].

Otro estudio que involucró hidrógeno y diabetes mellitus investigó los efectos del agua rica en hidrógeno. *in vitro* e *in vivo*. En el estudio *in vitro*, ricos en hidrógeno se administró agua como tratamiento para las ERO inducidas por compuestos de dicarbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$  y glucosa, que es común

a los pacientes con diabetes tipo 2. En el estudio *in vivo*, el agua rica en hidrógeno fue un tratamiento para SHR. Cg-Leprcp/Ratas NDmr, un modelo animal para el síndrome metabólico. Los resultados mostraron que el agua rica en hidrógeno estaba en ambos estudios *in vitro* e *in vivo*. Cuando *in vitro*, el hidrógeno fue capaz de reducir las ROS, cuando se analizó *in vivo*, el hidrógeno también fue capaz de reducir las ROS renales. Estos Los hallazgos indican que el agua rica en hidrógeno puede ser un tratamiento prospectivo para la disfunción renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [30].

Un estudio con ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, analizó los efectos de la solución salina rica en hidrógeno en la erección disfunción. La disfunción eréctil está más extendida en hombres con diabetes mellitus que hombres sin la enfermedad. Los datos muestran que hubo un aumento de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial y un aumento niveles de nitrito y nitrato en el cuerpo cavernoso para el grupo de tratamiento. Indicando que el hidrógeno podría han restaurado la vasodilatación del óxido nítrico y la función eréctil a través de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Tratamiento con solución salina rica en hidrógeno también reveló que el hidrógeno recuperó la expresión del factor antiapoptótico, bcl-2, y disminución de la expresión proteica de bax, un factor proapoptótico, en el cuerpo cavernoso, en comparación con el controles y grupos diabéticos. En conjunto, los resultados sugieren que la solución salina rica en hidrógeno puede ser una terapia eficaz para disfunción eréctil en humanos también [18].

Otro estudio que involucró hidrógeno y diabetes mellitus observó los efectos de la solución salina rica en hidrógeno en un modelo de rata diabética, así como una rata resistente a la insulina modelo. Los resultados del estudio parecen sugerir que la solución salina rica en hidrógeno puede haber tenido un efecto antilipídico. Solución salina rica en hidrógeno como tratamiento tanto para diabéticos el modelo de rata y el modelo de rata resistente a la insulina pueden tener actuó como un agente antilipídico, ya que los niveles de el colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad se redujeron significativamente. Estos hallazgos son significativo porque implica que la solución salina rica en hidrógeno puede ser capaz de desempeñar un papel terapéutico en la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus [31].

Basado en el conocimiento de que el hidrógeno tiene la capacidad de reducir el estrés oxidativo, varios ensayos clínicos ha sido interpretado. Dado que hay pocos ensayos clínicos, estudios lanzan advertencias sobre la interpretación de los datos encontrados. Para que el hidrógeno avance, se necesitan más ensayos clínicos para determinar completamente la eficacia. de la terapia [32].

En un ensayo clínico realizado por Kajiyama et al., el efectos del agua rica en hidrógeno en pacientes con tipo 2 la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa fueron examinado. El estudio fue aleatorizado, doble ciego, estudio cruzado controlado con placebo que involucró a 30 pacientes con diabetes mellitus y 6 pacientes con glucosa alterada. Cada paciente fue sometido a 900 ml de solución rica en hidrógeno

agua y 900 ml o agua pura durante 8 semanas, con una Período de lavado de 12 semanas. Los resultados revelaron que agua rica en hidrógeno aumento de superóxido extracelular niveles de dismutasa y adiponectina sérica, que está implicada en la mejora de la resistencia a la insulina. Los resultados de la El estudio también reveló que el agua rica en hidrógeno podía reducir los niveles de LDL modificados en suero, así como normalizar los niveles de tolerancia a la glucosa en 4 de los 6 pacientes totales. Indicando que el agua rica en hidrógeno ayuda al metabolismo de los lípidos y la glucosa. La conclusión a la que se llegó fue que el agua rica en hidrógeno tiene beneficios para prevenir o impedir diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina, porque de su capacidad para reducir eficazmente el estrés oxidativo. A pesar de estos emocionantes resultados y conclusiones, Kajiyama et al., declaró que se necesita un estudio clínico mucho más grande ya que este estudio fue relativamente pequeño y una advertencia de que se debe tener precaución al interpretar los datos [32].

Se han realizado bastantes estudios que involucran el hidrógeno molecular directamente como tratamiento para las diversas afecciones y complicaciones secundarias que comprenden o son causados por la diabetes mellitus. Los estudios indican que el hidrógeno puede ser una terapia novedosa para las complicaciones diabéticas y tener un posible papel terapéutico en la diabetes mellitus en sí.

#### enfermedad de alzheimer

Recientemente nuevas conexiones sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer y el estrés oxidativo han sido hecho. Sin embargo, solo se han realizado unos pocos estudios que involucran directamente la terapia de hidrógeno en la enfermedad de Alzheimer [33].

Un estudio realizado por Li et al., quería saber si solución salina rica en hidrógeno tuvo un efecto sobre la inflamación causada por el amiloide  $\beta$  y el aprendizaje y la memoria. Después de la inyección ventricular trasebral del péptido amiloide,  $A\beta1-42$ , se observó un aumento en MDA, IL-6 y TNF  $\alpha$ . Después de administrar solución salina rica en hidrógeno como tratamiento, también se observaron reducciones en estos parámetros. También se sugiere que el

Los principales hallazgos de este estudio son que la solución salina rica en hidrógeno fue capaz de mejorar la potenciación a largo plazo, el aprendizaje, y la memoria muy probablemente al reducir la inflamación y estrés oxidativo. Estas suposiciones fueron verificadas por los resultados de una mejor respuesta a la inflamación y la inhibición de la acumulación de productos de peroxidación lipídica [34,35].

Evidencia de que la solución salina rica en hidrógeno es capaz de inhibir la activación de c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal quinasa (JNK) y El factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) también se ha demostrado en el Modelo de rata con enfermedad de Alzheimer  $A\beta1-42$ . La atenuación de JNK y NF- $\kappa$ B es un hallazgo crítico ya que Se ha demostrado previamente que el amiloide induce la apoptosis a través del estrés oxidativo resultante de estas vías [35].

#### Enfermedades cerebrovasculares

Los efectos de la terapia con hidrógeno en las enfermedades cerebrovasculares se han mostrado muy prometedores ya que hay un innumerables resultados positivos que muestran hidrógeno molecular eficacia en este campo de estudio. El efecto de la molécula

La hidroterapia ha sido analizada en varios medios.

y en numerosos modelos animales. Cay et al. encontrado que

El hidrógeno gaseoso pudo mostrar propiedades antiapoptóticas al reducir la muerte celular y limitar la actividad de caspasa-3 y caspasa-12 y, por lo tanto, aumentar la supervivencia celular en el modelo de rata con hipoxia e isquemia neonatal.

Cay et al. propuso que el hidrógeno era capaz de obstaculizar apoptosis al sofocar los radicales libres que activan las vías que conducen a la activación de la caspasa-3. Cay et al. También se analizaron los efectos a corto y largo plazo de los ricos en hidrógeno. solución salina en un modelo de isquemia hipoxia neonatal. Los resultados a corto plazo sugirieron que la solución salina rica en hidrógeno podía para reducir la tasa de infarto, la muerte celular por apoptosis, el estrés oxidativo, así como para prevenir la caspasa-3 y la microglía actividad que causa una mejoría neurológica general a largo plazo después de la lesión cerebral [19]. Estos hallazgos llevar a la conclusión de que la terapia de hidrógeno puede ser una posible agente en el tratamiento de la isquemia hipoxia y otros trastornos cerebrales neonatales [19,36].

Además de las propiedades antioxidantes, rica en hidrógeno

También se ha demostrado que la solución salina tiene propiedades antiinflamatorias. propiedades y fue capaz de reducir la expresión y la actividad de TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B e IL-6 después de isquemia transitoria y reperfusión en ratas [37]. Resultados similares de una reducción en estrés oxidativo e inflamación junto con un aumento regulación de Bcl-2 y regulación a la baja de Bax y caspasa-3 fueron vistos por Liu et al. en una isquemia focal y modelo de rata de reperfusión [38].

El agua rica en hidrógeno también ha demostrado cierta eficacia en las lesiones cerebrovasculares al prevenir la formación de superóxido en cortes cerebrales de SMP30/SNL knockout.

ratones. Sato et al. especula que el hidrógeno molecular puede ser capaz de proteger contra ROS mediante la translocación al núcleo y afectando la transcripción génica o impidiendo la producción actuando sobre la propia mitocondria [39].

Fu et al. encontró que el agua rica en hidrógeno también puede ser capaz de desempeñar un papel terapéutico para impedir el avance de la enfermedad de Parkinson. Esta conclusión fue alcanzado después de evaluar los resultados de comportamiento y exámenes patológicos y descubrir que la aplicación del agua rica en hidrógeno fue capaz de proteger contra la degeneración nigroestriatal inducida por 6-hidroxidopamina al reducir el estrés oxidativo [40]. Resultados relacionados también fueron vistos por Ito et al. que encontró que intermitente la exposición al gas hidrógeno pareció ser eficaz para prevenir la enfermedad de Parkinson inducida por 6-hidroxidopamina en ratas, aunque no con la misma eficacia que el hidrógeno agua rica [41]. Fujita et al. encontró resultados similares en

otro modelo de rata con enfermedad de Parkinson. Los resultados mostraron que el agua rica en hidrógeno pudo proteger contra la apoptosis neuronal inducida por 1-metil-4fenil l, 2, 3, 6-tetrahidropiridina al reducir la producción de ROS [42].

Un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo involucrando pacientes humanos realizado por Yoritaka et al. demostró que el agua rica en hidrógeno era capaz de reducir el estrés oxidativo y mejorar las características de Parkinson. Esto fue indicado por la mejora de Total Unified

Las puntuaciones de la escala de valoración de la enfermedad de Parkinson en la mayoría de los pacientes que consumieron agua rica en hidrógeno después de 48 semanas Aunque los resultados son prometedores, Yoritaka et al. sugiere que se deben realizar ensayos cada vez más extensos llevado a cabo con el fin de determinar plenamente los efectos de agua rica en hidrógeno en la enfermedad de Parkinson. Hacia conocimiento de Yoritaka et al. este es el primer aleatorio ensayo doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que involucró agua rica en hidrógeno y humanos [43]. Domoki et al. se encuentran entre los primeros en demostrar la efectividad de la ventilación de aire de la habitación suplementada con hidrógeno como agente terapéutico después de la asfixia perinatal en un lechón modelo de animales Tratamiento con hidrógeno suplementado la ventilación del aire de la habitación fue capaz de preservar la enfermedad cerebrovascular reactividad y ser instrumental en la protección de las neuronas. Lo que lleva a la conclusión de que el aire ambiente suplementado con hidrógeno puede proporcionar una neuroprotección temprana después de la asfixia, se necesitan más estudios para identificar todas las capacidades de neuroprotección [22]. hugyecz et al. también demostró cómo el hidrógeno suplementó La ventilación del aire de la habitación es capaz de reducir la actividad de ciclooxygenasa-2 (COX-2) en el hipocampo después de la isquemia cerebral global transitoria que conduce a una reducción daño neuronal debido a la producción truncada de ROS [20].

Los experimentos también han demostrado que el gas de hidrógeno es eficaz en las lesiones cerebrales traumáticas y también tiene propiedades neuroprotectoras. Ji et al. demostró que El hidrógeno gaseoso es capaz de dificultar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reducir el edema cerebral y disminuir la disfunción neurológica mediante la reducción de ROS y oxidación estrés en ratas después de la lesión cerebral traumática [44]. Manaenko et al. también mostró que la inhalación de gas hidrógeno es un agente beneficioso en una hemorragia intracerebral modelo de ratón El gas hidrógeno pudo mejorar las funciones neurológicas, desacelerar la capacidad de permeabilidad de la barrera hematoencefálica y disminuir la acumulación de mastocitos. provocando una disminución de las proteínas específicas de los mastocitos y la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno [45].

Aunque los resultados de eficacia con hidrógeno molecular son positivos, existen algunas limitaciones. Matchett et al. informó que el gas de hidrógeno es ineficaz cuando Se produjeron daños de moderados a graves en un modelo de rata hipoxica neonatal. Los resultados indican que es posible que el daño por isquemia severa puede haber abrumado al

Efectos del tratamiento con hidrógeno. Esto indica que más tiempo exposición al hidrógeno, o diferentes concentraciones pueden tener un efecto más beneficioso, o que el hidrógeno sólo puede ser eficaz en casos leves de lesión cerebral [46].

Existen algunas limitaciones para la solución salina rica en hidrógeno como Bueno. Se ha demostrado que la solución salina rica en hidrógeno puede solo podrá reducir las ROS y el daño causado por las ROS directamente después de la lesión. Esto limita la solución salina rica en hidrógeno ya que clínicamente la mayor parte del daño es causado de seis a veinticuatro horas después de las lesiones [37]. Además, La evidencia ha demostrado que los efectos neuroprotectores de el hidrógeno molecular puede variar según el modelo animal. Aunque definitivamente son necesarios más estudios, basados sobre la base de la evidencia, es razonable concluir que la terapia de hidrógeno molecular puede ser un tratamiento terapéutico seguro y novedoso para varios tipos de lesiones cerebrales y enfermedad cerebrovascular [44]. Las soluciones terapéuticas seguras y novedosas son realmente necesarias en los Estados Unidos, especialmente ya que aproximadamente 800.000 estadounidenses se someten procedimientos neurológicos cada año [47].

#### Vías respiratorias inferiores crónicas

El hidrógeno molecular se ha observado como un agente terapéutico agente en enfermedades respiratorias agudas y crónicas y en muchos experimentos ha demostrado potencial para ser un potencial terapia. La aplicación de hidrógeno ha mostrado diferentes efficacias en relación con los distintos medios.

Un evento prometedor fueron los efectos de los ricos en hidrógeno solución salina en lesiones pulmonares inducidas por isquemia intestinal y la reperfusión observada por Mao et al. En este experimento se observó que la solución salina rica en hidrógeno podía para reducir los niveles de MDA después de la reperfusión en comparación al grupo de control. También los efectos del hidrógeno histológicamente se pudo observar un rico tratamiento salino, con la observación de edema moderado de células inflamatorias en la filtración y hemorragia [48].

Además, Fang et al., demostraron los efectos de solución salina rica en hidrógeno al inducir lesiones pulmonares por medio de un modelo extenso de ratas quemadas. Se encontró que el tratamiento con hidrógeno fue capaz de mejorar la salud pulmonar función de oxigenación en ratas severamente quemadas debido a su capacidad de disminuir las cascadas de inflamación promovidas por TNF- $\alpha$  e IL-1, lo que resultó en una mayor presión parcial de oxígeno en comparación con los controles [49].

Sun et al., también encontraron resultados similares y pudieron demostrar que la solución salina rica en hidrógeno tuvo un efecto sobre Lesiones pulmonares por hiperoxia. El uso de una solución rica en hidrógeno resultó en niveles reducidos de citocinas proinflamatorias y ROS. Estas reducciones conducen a una reducción de la capacidad pulmonar. lesión y apoptosis de células pulmonares [50].

Wang et al., que utilizaron solución salina rica en hidrógeno como tratamiento para la hipertensión pulmonar, también informó el familiar resultados de la disminución de las cantidades de citocinas proinflamatorias. Los resultados de este estudio también proporcionaron evidencia de

disminución de la producción de ROS y aumento de la actividad antioxidante. Esto demuestra que la solución salina rica en hidrógeno puede ser de hecho beneficioso para la hipertensión pulmonar en ratas [51].

Shi et al., ha informado que el tratamiento con hidrógeno solución salina rica puede prevenir la apoptosis de las células pulmonares directamente o afectando indirectamente a la caspasa-3 en casos de isquemia y reperfusión pulmonar aguda. Shi et al. vio disminuido

cantidades de actividad de caspasa-3 en comparación con la grupos de control, lo que indica que el hidrógeno puede ser activo en la vía apoptótica. Dado que la vía apoptótica es bastante complejo y contiene una variedad de variables, se deben realizar más estudios sobre el papel del hidrógeno en la activación de la caspasa-3 [52].

Todos estos resultados parecen indicar que los ricos en hidrógeno medios; especialmente la solución salina rica en hidrógeno puede ser un tratamiento eficaz para las enfermedades de las vías respiratorias inferiores y asociadas a los pulmones al prevenir la acumulación de ROS y citocinas proinflamatorias. Wang et al., concluye que aunque los resultados son muy prometedores, el análisis del curso del tiempo y un mecanismo completo de análisis molecular el hidrógeno afecta a la hipertensión pulmonar y, en consecuencia, a todas las enfermedades pulmonares o asociadas son necesarios para determinar si son ricos en hidrógeno o no. La solución salina tiene efectos preventivos o incluso terapéuticos [51].

### Neoplasmas malignos

Las neoplasias malignas o cáncer es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos. Los efectos del hidrógeno molecular en estados de enfermedades cancerosas han sido previamente documentado y se informa que el hidrógeno puede tener potencial terapéutico.

Se ha demostrado que el agua rica en hidrógeno tiene un efecto en la inhibición del crecimiento tumoral como resultado de su capacidad para reducir los productos de oxidación. La evidencia de la inhibición por hidrógeno molecular del crecimiento tumoral fue demostrada por Saitoh et al., Células de carcinoma de lengua humana HSC-4, cultivadas con hidrógeno mostraron una disminución en la colonia números en un 72% junto con el número por colonia disminuyendo en un 66%. Células de fibrosarcoma humano incubadas con el agua rica en hidrógeno también mostró respuestas similares, ya que también se observó una disminución significativa en las colonias [53].

Otra observación en la investigación del cáncer implica solución salina rica en hidrógeno. Un estudio encontró que el hidrógeno molecular fue fundamental para proteger a los ratones de la radiación. Linfomas tímicos inducidos. Los resultados también mostraron que el tratamiento con hidrógeno fue capaz de disminuir la tasa de linfomas tímicos inducidos por radiación, así como prolongar el periodo de latencia mediante la reducción de ROS, que ha sido encontrado para ser un factor de inducir cánceres [54].

Aunque ha habido algunos resultados positivos de que el hidrógeno sea un tratamiento para el cáncer al reducir las ROS se necesitan y requieren más investigaciones para dictar sentencia. Especialmente porque la producción de ROS se emplea a menudo como un

enfoque terapéutico común para ayudar a inducir la apoptosis en células cancerosas y combatir el cáncer. Por otro lado, ROS también se ha implicado en la inducción y conservación del cáncer. Por lo tanto, es importante que se realicen más estudios realizado con el fin de evaluar completamente todas las capacidades de terapia de hidrógeno en el cáncer [55].

### Cardiovascular

Los efectos del hidrógeno molecular en el sistema cardiovascular han sido bastante bien documentados en comparación con otros sistemas, enfermedades y causas de muerte. Dado que la enfermedad cardiaca es la principal causa de muerte en América es imperativo contar con tratamientos contra la enfermedad. Aunque los resultados relacionados con el hidrógeno y la corazón han sido positivos en modelos animales, todavía hay no ha habido ningún ensayo clínico ni indicios de avance hacia ensayos clínicos en un futuro próximo a pesar de los resultados prometedores.

El daño del corazón inducido por la radiación ionizante ha sido demostrado que conduce a enfermedades cardíacas crónicas. Se ha demostrado que la irradiación del corazón es causada por la radical hidroxilo, intervención para proteger el corazón de se ha propuesto el daño del radical hidroxilo, sugerido y realizado por Qian et al., quienes han investigado las propiedades cardioprotectoras del hidrógeno mediante pretratamiento de ratones con agua rica en hidrógeno antes de la radiación infrarroja. Los resultados fueron satisfactorios, el 90 % de los ratones sin pretratamiento de agua rica en hidrógeno murieron, mientras que El 80 % de los ratones tratados con hidrógeno sobrevivieron después de 13 días post-radiación. Al enfocarse en el miocardio, pretratamiento con hidrógeno demostró tener cardioprotección propiedades al disminuir el melanodialdehído (MDA) y niveles de ocho-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en comparación con las contrapartes sin tratamiento, que mostraron aumento de los niveles de esos marcadores de estrés oxidativo [56].

Zhang et al. realizó un estudio para analizar el antiinflamatorio de la solución salina rica en hidrógeno en ratas que recibió una oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Los resultados mostraron que la solución salina rica en hidrógeno tiene propiedades antiinflamatorias y citoprotectoras por disminuyendo las citocinas proinflamatorias y disminuyendo daño de las células miocárdicas causado por la molécula de adhesión ICAM-1 después de la lesión por isquemia y reperfusión [57]. A Un estudio realizado por Sun et al. demostró que la solución salina rica en hidrógeno podía ser eficaz contra la isquemia del miocardio y la lesión por reperfusión en ratas. Los resultados de este estudio fueron que hubo disminuciones significativas en tamaños de infarto, concentraciones de MDA y niveles de 8-OHdG en áreas de riesgo, así como evidencia de que el hidrógeno fue capaz de inhibir los efectos de la caspasa-3 e inhibir apoptosis en cardiomiocitos [13]. El gas hidrógeno, en niveles combustibles, también ha exhibido propiedades cardioprotectoras. propiedades. En un estudio de Hayashida et al., el hidrógeno Se demostró que el gas reduce el tamaño de los infartos de miocardio que

resultado de una lesión por isquemia-reperfusión. El estudio también sugiere y concluye que el uso de gas hidrógeno puede tener una aplicación clínica ahora mediante el uso de hidrógeno tratamiento de gases junto con percutáneo de rutina procedimientos de intervención coronaria [58]. En general, el hidrógeno molecular a través de gas, agua o solución salina ha demostrado ser eficaz para reducir varios tipos de daños causados por inflamación, radiación e isquemia y reperfusión.

Después de informar los resultados atractivos, Sun et al. concluyeron en su estudio que el hidrógeno molecular específicamente "la solución salina rica en hidrógeno puede, sobre la base de nuestra observación, ofrecer una forma sencilla, fácil de usar, segura y económica enfoque novedoso para la futura protección cardíaca" [13].

## El futuro

Actualmente solo hay un ensayo clínico activo sobre el hidrógeno molecular como terapia. El estudio consiste en la evaluación del hidrógeno administrado por vía oral y típicamente como terapia para los tejidos blandos relacionados con el deporte lesiones. Este estudio tiene como objetivo medir y observar los cambios en la interleucina 6 sérica, la viscosidad del plasma, la articulación pasiva flexibilidad, hinchaón de las articulaciones, intensidad del dolor y proteína C reactiva en suero. Este es actualmente un ensayo clínico de fase 2. y es de esperar que el resultado de este ensayo clínico sea prometedor y conducir a más ensayos clínicos que involucren formulaciones ricas en hidrógeno en el futuro [24].

Se ha informado que muchos antioxidantes anteriores tratamientos de terapia han tenido resultados decepcionantes en ensayos clínicos [59]. Las decepciones y los problemas que surgieron dieron como resultado que la terapia antioxidante se percibiera como negativa o viciada. Esta imagen contaminada es se cree que se debe a la falta de conocimiento sobre los antioxidantes. Con el fin de lograr mejores resultados en la clínica ensayos se propone que el conocimiento que involucra los efectos de exceso de acumulación, el potencial reductor, la dosificación, la duración de la dosis y la seguridad del antioxidante todo debe ser determinado [60].

Información sobre el hidrógeno como terapia antioxidante cumple con todos los requisitos propuestos hasta cierto punto medida. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, también se sabe que el hidrógeno molecular tiene la capacidad para eliminar y reducir los radicales hidroxilo, que pueden conducir a una disminución del estrés oxidativo debido a una menor cantidades de radicales libres y ROS. En cuanto a la dosis y duración de la dosis, una concentración estándar universal tiene no se ha creado, ya que la eficacia del hidrógeno parece variar según el modelo animal [44]. Sin embargo, numerosos se han publicado experimentos con resultados prometedores de varias concentraciones de hidrógeno administradas ya sea a través de gas, solución salina o agua. Un ejemplo se puede ver en un experimento reciente publicado por Itoh et al., que llegó a la conclusión de que es probable que el hidrógeno sea "instrumental para ejercer un efecto protector contra la enfermedad de Parkinson". enfermedad" [41]. El estudio piloto que descubrió que el

capacidad de eliminación de hidrógeno significativamente mejorada síntomas de la artritis reumatoide, también sugiere que el hidrógeno se puede utilizar como terapia en esta capacidad también.

La seguridad del hidrógeno también ha sido explorada y documentado. Los efectos del exceso de acumulación han sido reportado y especulado como insignificante. también ha sido descubierto que el hidrógeno no presenta riesgos de explosión o inflamabilidad en concentraciones inferiores al 4,7 por ciento del aire.

El hidrógeno se utiliza a menudo en el campo del buceo y tiene ya se ha administrado de forma segura para prevenir la enfermedad por descompresión en los buceadores [2]. Administración de hidrógeno También se ha demostrado que la solución salina rica reduce significativamente y proteger contra la enfermedad por descompresión en ratas [61]. Lo más probable es que esta protección sea causada por la oxidación. propiedades del hidrógeno. que es compatible con el noción de que el estrés oxidativo contribuye al desarrollo de la enfermedad por descompresión [62].

## Conclusión

Los estudios sobre el hidrógeno molecular han recorrido un largo camino desde sus humildes comienzos y ha evolucionado tremadamente. Ha habido hallazgos significativos en la investigación del hidrógeno molecular, sin embargo, es necesario avanzar continuar. El hidrógeno molecular ha estado involucrado en resultados muy prometedores hasta el momento. Para que el hidrógeno terapia sea efectiva en ensayos clínicos y eventualmente usado en medicina, los mecanismos exactos de cómo opera el hidrógeno molecular, necesitan ser completamente descubiertos y explorado. Los eslabones perdidos de cómo el hidrógeno elimina el radical hidroxilo, y cómo el hidrógeno está involucrado en señalización y activación celular, supresión de vías, cómo el hidrógeno interactúa con otros antioxidantes para promover la citoprotección y cómo el hidrógeno puede reducir la inflamación son todos importantes. También es necesario evaluar la eficacia de concentraciones específicas en varios modelos de enfermedades. determinarse, así como las formas óptimas de administración. El futuro parece muy brillante y prometedor; con suerte, el hidrógeno estará a la vanguardia de la medicina y dará grandes pasos como tratamientos simples para las principales dolencias tales como enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y una gran cantidad de otras enfermedades.

## abreviaturas

ROS: especies reactivas de oxígeno; MCP: proteína quimioatrayente de mielocitos; MDA: Melanodialdehído; Cr: Creatinina; BUN: nitrógeno ureico en sangre; MPO: mieloperoxidasa; 8-OHdG: ocho-hidroxideoxiguanosina; NF- $\kappa$ B: Factor nuclear- $\kappa$ B.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.

## Contribuciones de los autores

BJD-Role incluyó revisión de manuscritos, diseño de revisión, manuscrito preparación y edición de manuscritos. JT-Role incluye prueba manuscrita lectura. JZ-Role incluyó diseño de revisión y lectura de pruebas de manuscritos. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Agradecimientos

Agradecemos a Paul Krafft y William B. Roland por sus contribuciones a la concepción y el diseño.

Recibido: 27 de marzo de 2013 Aceptado: 30 de abril de 2013

Publicado: 16 de mayo de 2013

## Referencias 1.

Sociedad Real de Química: Química en su Elemento - Hidrógeno.

[[http://www.rsc.org/chemistryworld/podcast/Interactive\\_Periodic\\_Table\\_Transcripts/Hydrogen.asp](http://www.rsc.org/chemistryworld/podcast/Interactive_Periodic_Table_Transcripts/Hydrogen.asp)]

2. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S: El hidrógeno actúa como un antioxidante terapéutico al reducir selectivamente los radicales de oxígeno citotóxicos. *Nat Med* 2007, 13:688–694.
3. Pilcher JE: Senn sobre el diagnóstico de perforación gastrointestinal por insuflación rectal de gas hidrógeno. *Ann Surg* 1888, 8: 190–204.
4. Huang CS, Kawamura T, Toyoda Y, Nakao A: Avances recientes en la investigación del hidrógeno como gas médico terapéutico. *Free Radic Res* 2010, 44:971–982.
5. Liu W, Khatibi N, Sridharan A, Zhang JH: Aplicación de gases médicos en el campo de la neurobiología. *Med Gas Res* 2011, 1:13.
6. Banco de Datos de Sustancias Peligrosas: Banco de Datos de Sustancias Peligrosas. [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>]
7. Szarka LA, Camilleri M: Métodos para la evaluación del tránsito del colon y del intestino delgado. *Semin Nucl Med* 2012, 42:113–123.
8. Kayar SR, Axley MJ, Homer LD, Harabin AL: El gas hidrógeno no se oxida por tejidos de mamíferos en condiciones hiperbáricas. *Undersea Hyperb Med* 1994, 21:265–275.
9. Dole M, Wilson FR, Fife WP: Terapia de hidrógeno hiperbárico: una posible tratamiento para el cáncer. *Ciencia* 1975, 190: 152–154.
10. Xie K, Yu Y, Pei Y, Hou L, Chen S, Xiong L, Wang G: Efectos protectores del gas hidrógeno en la sepsis polymicrobiana murina mediante la reducción del estrés oxidativo y la liberación de HMGB1. *Choque* 2010, 34: 90–97.
11. Gharib B, Hanna S, Abdalla OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M: Propiedades antiinflamatorias del hidrógeno molecular: investigación sobre la inflamación hepática inducida por parásitos. *Compt Rendus Acad Sci III Sci Vie* 2001, 324:719–724.
12. Itoh T, Hamada N, Terazawa R, Ito M, Ohno K, Ichihara M, Nozawa Y, Ito M: El hidrógeno molecular inhibe la producción de óxido nítrico inducida por lipopolisacárido/interferón gamma mediante la modulación de la transducción de señales en los macrófagos. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 411:143–149.
13. Sun Q, Kang Z, Cai J, Liu W, Liu Y, Zhang JH, Denoble PJ, Tao H, Sun X: La solución salina rica en hidrógeno protege el miocardio contra la lesión por isquemia/reperfusión en ratas. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009, 234:1212–1219.
14. Shi P, Sun W, Shi P: una hipótesis sobre el mecanismo químico del efecto del hidrógeno. *Med Gas Res* 2012, 2:17.
15. Qin ZX, Yu P, Qian DH, Song MB, Tan H, Yu Y, Li W, Wang H, Liu J, Wang Q, et al: La solución salina rica en hidrógeno previene la formación de neointima después de una lesión con globo carotídeo mediante la supresión de ROS y la vía TNF-alfa/NF-kappaB. *Atherosclerosis* 2012, 220:343–350.
16. Chen Y, Jiang J, Miao H, Chen X, Sun X, Li Y: solución salina rica en hidrógeno atenua la proliferación de células del músculo liso vascular y la hiperplasia neointimal al inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno e inactivar las vías Ras-ERK1/2-MEK1/2 o Akt. *Int J Mol Med* 2013, 31:597–606.
17. Wang F, Yu G, Liu SY, Li JB, Wang JF, Bo LL, Qian LR, Sun XJ, Deng XM: La solución salina rica en hidrógeno protege contra la lesión por isquemia/reperfusión renal en ratas. *J Surg Res* 2011, 167:e339–e344.
18. Fan M, Xu X, He X, Chen L, Qian L, Liu J, Qing J, Chao Z, Sun X: Efectos protectores de la solución salina rica en hidrógeno contra la disfunción eréctil en un modelo de rata diabética inducida por estreptozocina. *JUrol* 2012. doi:10.1016/j.juro.2012.12.001.
19. Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang JH, Luo X, Sun X: Efectos neuroprotectores de la solución salina con hidrógeno en el modelo de rata con hipoxia-isquemia neonatal. *Brain Res* 2009, 1256:129–137.
20. Hugyecz M, Mracska E, Hertelendy P, Farkas E, Domoki F, Bari F: La inhalación de aire suplementado con hidrógeno reduce los cambios de la enzima prooxidante y los niveles de proteína de la unión gap después de una isquemia cerebral global transitoria en el hipocampo de rata. *Brain Res* 2011, 1404: 31–38.

21. Ono H, Nishijima Y, Adachi N, Sakamoto M, Kudo Y, Kaneko K, Nakao A, Imaoka T: Un estudio básico sobre la inhalación de hidrógeno molecular (H2) en pacientes con isquemia cerebral aguda para verificar la seguridad con parámetros fisiológicos y medir el nivel de H2 en sangre. *Med Gas Res* 2012, 2:21.
22. Domoki F, Olah O, Zimmermann A, Nemeth I, Toth-Szuki V, Hugyecz M, Temesvari P, Bari F: El hidrógeno es neuroprotector y conserva la reactividad cerebrovascular en cerdos recién nacidos asfixiados. *Pediatr Res* 2010, 68:387–392.
23. Seo T, Kurokawa R, Sato B: Un método conveniente para determinar la concentración de hidrógeno en el agua: uso de azul de metileno con platino coloidal. *Med Gas Res* 2012, 2:21.
24. Ostojic SM: los efectos de la formulación rica en hidrógeno para el tratamiento de lesiones de tejidos blandos relacionadas con el deporte. 2012. Ensayos clínicos. <http://ensayosclinicos.gov/ct2/show/NCT01759498>.
25. Hoyert DL, Xu JQ: Muertes: datos preliminares para 2011. Informes nacionales de estadísticas vitales; vol 61. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61\\_06.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_06.pdf).
26. Matsushita T, Kusakabe Y, Kitamura A, Okada S, Murase K: efecto protector del agua rica en hidrógeno contra la nefrotoxicidad inducida por gentamicina en ratas utilizando imágenes de RM dependientes del nivel de oxigenación sanguínea. *Magn Reson Med Sci* 2011, 10:169–176.
27. Nakayama M, Nakano H, Hamada H, Itami N, Nakazawa R, Ito S: Un nuevo sistema de hemodialisis bioactiva que utiliza dihidrógeno disuelto (H2) producido por electrólisis del agua: un ensayo clínico. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:3026–3033.
28. Kitamura A, Kobayashi S, Matsushita T, Fujinawa H, Murase K: Verificación experimental del efecto protector del agua rica en hidrógeno contra la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en ratas usando TC dinámica mejorada con contraste. *Br J Radiol* 2010, 83:509–514.
29. Yu P, Wang Z, Sun X, Chen X, Zeng S, Chen L, Li S: El medio rico en hidrógeno protege los fibroblastos de la piel humana del daño oxidativo inducido por la glucosa alta o el manitol. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 409:350–355.
30. Katakura M, Hashimoto M, Tanabe Y, Shido O: El agua rica en hidrógeno inhibe la glucosa y la producción de especies reactivas de oxígeno inducidas por compuestos alfa,beta-dicarbonilo en el riñón de rata SHR.Cg-Leprcp/NDmr. *Med Gas Res* 2012, 2:18.
31. Wang QJ, Zha XJ, Kang ZM, Xu MJ, Huang Q, Zou DJ: Efectos terapéuticos de la solución salina saturada de hidrógeno en el modelo dialítico de rata y el modelo resistente a la insulina a través de la reducción del estrés oxidativo. *Chin Med J* 2012, 125:1633–1637.
32. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, et al: La suplementación con agua rica en hidrógeno mejora el metabolismo de los lípidos y la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. *Nutr Res* 2008, 28:137–143.
33. Pimentel C, Batista-Nascimento L, Rodrigues-Pousada C, Menezes RA: Estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson: conocimientos de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. *Oxidative Med Cell Longevity* 2012, 2012:132146.
34. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, Cao YP, Sun XJ: La solución salina rica en hidrógeno mejora la función de la memoria en un modelo de rata de la enfermedad de Alzheimer inducida por beta amiloide mediante la reducción del estrés oxidativo. *Brain Res* 2010, 1328:152–161.
35. Wang C, Li J, Liu Q, Yang R, Zhang JH, Cao YP, Sun XJ: ricos en hidrógeno la solución salina reduce el estrés oxidativo y la inflamación mediante la inhibición de la activación de JNK y NF-kappaB en un modelo de rata de la enfermedad de Alzheimer inducida por beta-amiloide. *Neurosci Lett* 2011, 491:127–132.
36. Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W, Tao H, Li R: La terapia con hidrógeno reduce la apoptosis en el modelo de rata con isquemia por hipoxia neonatal. *Neurosci Lett* 2008, 441:167–172.
37. Ji Q, Hui K, Zhang L, Sun X, Li W, Duan M: El efecto de la solución salina rica en hidrógeno en el cerebro de ratas con isquemia transitoria. *J Surg Res* 2011, 168:e95–e101.
38. Liu Y, Liu W, Sun X, Li R, Sun Q, Cai J, Kang Z, Lv S, Zhang JH, Zhang W: La solución salina de hidrógeno ofrece neuroprotección al reducir el estrés oxidativo en un modelo de rata de isquemia-reperfusión cerebral focal. *Med Gas Res* 2011, 1:15.
39. Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, Takahashi R, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al: El agua pura rica en hidrógeno previene la formación de superóxido en cortes de cerebro de ratones knockout SMP30/GNL sin vitamina C. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 375:346–350.
40. Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ito M, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, et al: El hidrógeno molecular protege contra

- Degeneración nigroestriatal inducida por 6-hidroxidopamina en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson. *Neurosci Lett* 2009, 453:81–85.
41. Ito M, Hirayama M, Yamai K, Goto S, Ito M, Ichihara M, Ohno K: Beber El agua de hidrógeno y la exposición intermitente al gas hidrógeno, pero no la lactulosa o la exposición continua al gas hidrógeno, previenen la enfermedad de Parkinson inducida por 6-hidroxidopamina en ratas. *Med Gas Res* 2012, 2:15.
42. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, et al: El hidrógeno en el agua potable reduce la pérdida neuronal dopamínérgica en el modelo de ratón con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la enfermedad de Parkinson. *PLoS One* 2009, 4:e7247.
43. Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N: Piloto estudio de la terapia H (2) en la enfermedad de Parkinson: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Movimiento Desorden* 2013.
44. Ji X, Liu W, Xie K, Liu W, Qu Y, Chao X, Chen T, Zhou J, Fei Z: Efectos beneficiosos del gas hidrógeno en un modelo de rata de lesión cerebral traumática a través de la reducción del estrés oxidativo. *Brain Res* 2010, 1354:196–205.
45. Manaenko A, Lekic T, Ma Q, Zhang JH, Tang J: La inhalación de hidrógeno mejoró la lesión cerebral mediada por mastocitos después de una hemorragia intracerebral en ratones. *Crit Care Med* 2013, 41:1266–1275.
46. Matchett GA, Fathali N, Hasegawa Y, Jadhav V, Ostrowski RP, Martin RD, Dorotta IR, Sun X, Zhang JH: El gas hidrógeno es ineficaz en modelos de ratas con hipoxia-isquemia neonatal moderada y grave. *Brain Res* 2009, 1259:90–97.
47. Eckermann JM, Kraft PR, Shoemaker L, Lieberson RE, Chang SD, Colohan A: Aplicación potencial de hidrógeno en lesiones cerebrales traumáticas y quirúrgicas, accidente cerebrovascular e hipoxia-isquemia neonatal. *Med Gas Res* 2012, 2:11.
48. Mao YF, Zheng XF, Cai JM, You XM, Deng XM, Zhang JH, Jiang L, Sun XJ: La solución salina rica en hidrógeno reduce la lesión pulmonar inducida por la isquemia/reperfusión intestinal en ratas. *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 381:602–605.
49. Fang Y, Fu XJ, Gu C, Xu P, Wang Y, Yu WR, Sun Q, Sun XJ, Yao M: La solución salina rica en hidrógeno protege contra la lesión pulmonar aguda inducida por una quemadura extensa en un modelo de rata. *J Burn Care Res* 2011, 32:e82–e91.
50. Sun Q, Cai J, Liu S, Liu Y, Xu W, Tao H, Sun X: La solución salina rica en hidrógeno brinda protección contra la lesión pulmonar hiperóxica. *J Surg Res* 2011, 165:e43–e49.
51. Wang Y, Jing L, Zhao XM, Han JJ, Xia ZL, Qin SC, Wu YP, Sun XJ: Efectos protectores de la solución salina rica en hidrógeno sobre la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina en un modelo de rata. *Respir Res* 2011, 12:26.
52. Shi J, Yao F, Zhong C, Pan X, Yang Y, Lin Q: La solución salina de hidrógeno protege contra las lesiones por isquemia/reperfusión pulmonar aguda en ratas. *Corazón Pulmón Circ* 2012, 21:556–563.
53. Saitoh Y, Okuyasu H, Xiao L, Harata Y, Miwa N: El agua electrolizada enriquecida con hidrógeno de pH neutro logra la inhibición del crecimiento clonal preferencial del tumor sobre las células normales y la inhibición de la invasión tumoral simultáneamente con la represión de oxidantes intracelulares. *Oncol Res* 2008, 17:247–255.
54. Zhao L, Zhou C, Zhang J, Gao F, Li B, Chuai Y, Liu C, Cai J: Hidrógeno protege a los ratones del linfoma tímico inducido por radiación en ratones BALB/c. *Int J Biol Sci* 2011, 7:297–300.
55. Wang J, Yi J: Eliminación de células cancerosas a través de ROS: aumentar o disminuir, es decir la pregunta. *Cancer Biol Ther* 2008, 7:1875–1884.
56. Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, Zaho L, Jiang H, Cai J: El efectos cardioprotectores potenciales del hidrógeno en ratones irradiados. *J Radiat Res* 2010, 51:741–747.
57. Zhang Y, Sun Q, He B, Xiao J, Wang Z, Sun X: efecto antiinflamatorio de la solución salina rica en hidrógeno en un modelo de rata de isquemia y reperfusión miocárdica regional. *Int J Cardiol* 2011, 148:91–95.
58. Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, Shinmura K, Tamaki K, Kimura K, Endo J, Katayama T, Kawamura A, Kohsaka S, et al: La inhalación de gas hidrógeno reduce el tamaño del infarto en el modelo de rata de lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 373:30–35.
59. Benfeito S, Oliveira C, Soares P, Fernandes C, Silva T, Teixeira J, Borges F: Terapia antioxidante: todavía en busca de la 'bala mágica'. *Mitochondria* 2012.
60. Rigon A, Sotgi G, Zanesco L, Scarzello G, Friso L, Casara D, Cauzzo C, Calzavara F: profilaxis meníngea con radiocoloides en la leucemia infantil y el linfoma no Hodgkin. *Radiol Med* 1985, 71:517–520.

61. Ni XX, Cai ZY, Fan DF, Liu Y, Zhang RJ, Liu SL, Kang ZM, Liu K, Li RP, Sun XJ, Xu WG: efecto protector de la solución salina rica en hidrógeno sobre la enfermedad por descompresión en ratas. *Aviat Space Environ Med* 2011, 82:604–609.
62. Hooker SK, Fahrlman A, Moore MJ, de Soto NA, de Quiros YB, Brubakk AO, Costa DP, Costidis AM, Dennison S, Falke KJ, et al: Deadly diving? Manejo fisiológico y conductual del estrés por descompresión en mamíferos buceadores. *Proc Biol Sci* 2012, 279:1041–1050.

doi:10.1186/2045-9912-3-10

Citar este artículo como: Dixon et al.: La evolución del hidrógeno molecular: una terapia potencial notable con importancia clínica. *Investigación de gases medicinales* 2013 3:10.

Envíe su próximo manuscrito a BioMed Central y aproveche al máximo:

- Práctico envío en línea
- Revisión minuciosa por pares
- Sin limitaciones de espacio ni cargos por figura de color
- Publicación inmediata de la aceptación
- Inclusión en PubMed, CAS, Scopus y Google Scholar
- Investigación que está disponible gratuitamente para su redistribución

Envíe su manuscrito a  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

