



REVISAR

Acceso abierto

# Hidrógeno molecular: una descripción general de sus efectos neurobiológicos y potencial terapéutico para el trastorno bipolar y la esquizofrenia

Ahmad Ghanizadeh<sup>1,2\*</sup> y Michael Berk<sup>3,4,5</sup>

## Abstracto

El gas hidrógeno es una molécula bioactiva que tiene una diversidad de efectos, incluyendo propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias y antioxidantes; estos se superponen con el proceso de neuroprogresión en los principales trastornos psiquiátricos. Específicamente, tanto el trastorno bipolar como la esquizofrenia están asociados con un aumento del estrés oxidativo e inflamatorio. Además, el litio que se administra comúnmente para tratar el trastorno bipolar tiene efectos sobre el estrés oxidativo y las vías apoptóticas, al igual que el valproato y algunos antipsicóticos atípicos para tratar la esquizofrenia. El hidrógeno molecular se ha estudiado de forma preclínica en modelos animales para el tratamiento de algunas afecciones médicas, como la hipoxia y los trastornos neurodegenerativos, y existen hallazgos clínicos intrigantes en trastornos neurológicos, incluida la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la administración de moléculas de hidrógeno puede tener potencial como terapia novedosa para el trastorno bipolar, la esquizofrenia y otros trastornos concurrentes caracterizados por desregulación oxidativa, inflamatoria y apoptótica.

## Introducción

Normalmente, existe un equilibrio entre los sistemas oxidante y antioxidante en el cuerpo. Cuando hay un desequilibrio entre las defensas antioxidantes y el estrés oxidativo prelevante, las especies oxidativas reactivas aumentan, lo que provoca inflamación y daño oxidativo marcado por la carbonilación de proteínas, el daño del ADN [1,2] y la peroxidación de lípidos. Estos biomarcadores están documentados en todas las fases de la enfermedad, pero aparecen más pronunciados en los episodios de enfermedad aguda, en particular la manía [3].

El trastorno bipolar del estado de ánimo es un trastorno neuropsiquiátrico relativamente común con una prevalencia estimada del 1% al 2% [4] y una alta carga de enfermedad [4]. Existe una alta tasa de comorbilidad médica que incluye diabetes y síndrome metabólico [5], morbilidad cardiovascular [6] y obesidad [7], todas las cuales están asociadas con cambios inflamatorios y estrés oxidativo. Estas comorbididades conducen a una nueva hipótesis de que el trastorno bipolar es parte de un proceso inflamatorio multisistémico [8].

Además, la esquizofrenia tiene una prevalencia puntual de 3,59/1000 en la población general [9]. La tasa media canadiense es de 25,9 (SD = 10,5) por 100.000 [10]. La esquizofrenia también es comórbida con condiciones médicas tales como diabetes (OR ajustado: 2.11 (1.36 a 3.28) [11], sobrepeso u obesidad (44%) [12] y eventos cardiovasculares [13]. La esquizofrenia así como el trastorno bipolar son parte de procesos inflamatorios multisistémicos [14] y se sugiere una terapia antiinflamatoria para tratar la esquizofrenia [15].

Las mitocondrias y el trastorno bipolar del estado de ánimo Las mitocondrias son necesarias para la generación de energía y señalización sináptica. La disfunción mitocondrial parece estar implicada en la fisiopatología del trastorno bipolar [16]. La prevalencia del trastorno bipolar en pacientes con citopatías mitocondriales es mayor que entre los controles sanos [17]. La reducción en la actividad del complejo uno de la cadena de transporte de electrones mitocondrial está documentada [18], y hay intrigantes informes preliminares de microscopía electrónica de cambios ultraestructurales mitocondriales en el trastorno, particularmente el agrupamiento periférico anormal de mitocondrias en el citosol [19].

Las delecciones del ADN mitocondrial aumentan [20]. Por lo tanto, la disfunción mitocondrial ha sido hipotetizada como una

\* Correspondencia: ghanizad@sina.tums.ac.ir

<sup>1</sup> Centro de Investigación de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de Shiraz de Medicina, Ciencias, Hospital Hafez, Shiraz, Irán

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital Hafez, Facultad de Medicina, Shiraz Universidad de Ciencias Médicas, Shiraz, Irán

La lista completa de información del autor está disponible al final del artículo.

base molecular del trastorno bipolar [21]. Se sugiere que los nuevos agentes terapéuticos para tratar el estado de ánimo bipolar trastorno debe centrarse en la función mitocondrial [16].

### Trastorno bipolar y estrés oxidativo

La generación de radicales libres generados oxidativamente es esencial para la vida, y normalmente está estrictamente controlado. Sin embargo, ahora hay cada vez más datos sobre la presencia y el impacto del estrés oxidativo entre diversos trastornos psiquiátricos incluidos el trastorno bipolar [22], la esquizofrenia y el autismo [23,24]. Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el metabolismo parece jugar un papel importante en la fisiopatología del trastorno bipolar [22,25,26]. No solo son tanto los niveles de glutatión total como los de glutatión reducido, que son partes centrales de la actividad antioxidante intrínseca sistema disminuido en el trastorno bipolar, pero las actividades enzimáticas antioxidantes también se ven afectadas [22]. Niveles de clave enzimas redox incluyendo SOD y catalasa han sido se ha informado que es menor en pacientes con trastorno bipolar que en los controles emparejados [27]. El óxido nítrico (NO) está implicado en la generación de síntomas psicóticos como delirios en el trastorno bipolar [28]. Un metanálisis informó que el nivel de NO parece ser significativamente aumentado en el trastorno bipolar [29]. Es más, el nivel de sustancias reactivas ácidas tiobarbitúricas (TBARS), un marcador de peroxidación lipídica a través de la reacción entre radicales libres y estructuras lipídicas, aumenta durante episodios maníacos y remisión [30,31]. Este hallazgo sugiere que el daño oxidativo a las estructuras lipídicas probablemente continúa durante el curso del trastorno bipolar.

### Mecanismo de acción de las terapias establecidas

Podría decirse que el litio es el medicamento más eficaz para el prevención de la recaída a largo plazo en el trastorno bipolar del estado de ánimo [32,33]. Los efectos del litio se extienden más allá de su modo de acción de los receptores de monoaminas [34]. El tratamiento crónico con litio conduce a la fosforilación de proteínas mitocondriales en la corteza prefrontal de la rata [34]. Litio también tiene efectos a través de su impacto en la inflamación y por la prevención del estrés oxidativo y los cambios de citoquinas [35]. Estos efectos antiinflamatorios y antioxidantes son potencialmente neuroprotectores [36,37]. Litio aumenta las actividades de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, particularmente el complejo 1, que puede estar relacionado con su eficacia terapéutica [38]. El litio aumenta la producción de energía mitocondrial [38]. Disminución de Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-Actividad ATPasa y aumento de la peroxidación lipídica en que se observan en el trastorno bipolar pueden mejorar después administración de litio [39]. La administración de litio a largo plazo mejora las defensas antioxidantes en bipolar trastorno [40], así como en individuos sanos [41]. N-acetil-cisteína (NAC), un modulador redox basado en glutatión, agente antiinflamatorio y modulador mitocondrial [42] disminuye los síntomas de depresión y manía

[43] en el trastorno bipolar [44]. Sin embargo, los agentes establecidos tienen problemas de tolerabilidad y limitaciones de eficacia, por lo tanto se necesitan enfoques terapéuticos más novedosos.

### Mitocondrias y esquizofrenia

La disfunción mitocondrial en la esquizofrenia es frecuentemente reportado [45]. Además, los trastornos mitocondriales pueden presente con psicosis [46]. El mtDNA juega un papel en la neurobiología de la esquizofrenia [47]. gen mitocondrial expresión se cambia en la esquizofrenia [48]. Los números de las mitocondrias en la esquizofrenia se reduce en comparación con controles normales [49]. Este cambio en las mitocondrias puede asociarse con una respuesta diferencial al tratamiento [50]. Sin embargo, no está claro si este número es un vínculo adaptativo o etiológico con este trastorno [51]. Además, la producción de energía mitocondrial se ve afectada en autismo [52].

### Esquizofrenia y estrés oxidativo

El papel del estrés oxidativo en la neurobiología de la esquizofrenia es un objetivo prometedor para proporcionar nuevos intervenciones terapéuticas [53]. Esto se basa en datos que el sistema de defensa antioxidante está deteriorado en la esquizofrenia [54]. En comparación con los controles normales, el actividades de superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) se reducen mientras que los niveles de Los MDA aumentan la esquizofrenia crónica [55]. Reducido La respiración celular y las anomalías del complejo I en la esquizofrenia son un posible biomarcador endofenotípico para esquizofrenia [56]. Además, la gravedad de los signos neurológicos blandos en pacientes con esquizofrenia se asocia con el nivel reducido de superóxido dismutasa. actividad [57]. La esquizofrenia refractaria al tratamiento se asocia con una mayor peroxidación lipídica [58].

### Mecanismo de acción de los antipsicóticos

El aumento de la peroxidación lipídica plasmática en la esquizofrenia no se debe a los antipsicóticos de segunda generación [59]. Pero tanto la medicación antipsicótica típica como la atípica normalizar parcialmente el metabolismo anormal de radicales libres en esquizofrenia [60]. Los tratamientos a largo plazo con antipsicóticos típicos y atípicos tienen efectos sobre las enzimas antioxidantes y la peroxidación lipídica en la esquizofrenia [55]. La suplementación con vitamina C atípica disminuye el estrés oxidativo en la esquizofrenia [61]. N acilcisteína, modulador redox y modulador de glutamato, reduce los síntomas centrales y la acatisia en la esquizofrenia, proporcionando una prueba de concepto preliminar para el papel de vías oxidativas [62].

### Farmacocinética del hidrógeno

El hidrógeno molecular es un gas inodoro e insípido. que tiene la capacidad de difundirse rápidamente a través de las membranas lipídicas y entrar en la célula, donde penetra fácilmente

orgánulos como las mitocondrias y el núcleo.

Es inerte a temperatura ambiente y en ausencia de catalizadores. También atraviesa fácilmente la sangre del cerebro. barrera, que facilita el acceso a los órganos diana y componentes subcelulares. Se informa que su perfil de eventos adversos es benigno [2,63]. Fisiológicamente, el hidrógeno es producido por la microbiota intestinal a partir de la fermentación de hidratos de carbono complejos. La sangre arterial contiene mayor niveles de hidrógeno en ese tejido, lo que sugiere cierta absorción y utilización de hidrógeno en los tejidos. El hidrógeno reacciona con radicales hidroxilo libres pero no parece reaccionar a otras especies reactivas de oxígeno. Este es un teórico ventaja, ya que los niveles bajos de estos radicales tienen efectos de señalización fisiológicamente relevantes. Protege contra daño oxidativo secundario al cerebro en una variedad de modelos al reaccionar con radicales hidroxilo [64]. El hidrógeno está potencialmente disponible como gas médico, hidrógeno agua enriquecida, tomar un baño de hidrógeno, inyectarse solución salina de hidrógeno, gotas para los ojos de solución salina de hidrógeno y aumentar producción bacteriana de hidrógeno intestinal. penetra envases de vidrio pero no de aluminio.

#### Hidrógeno y estrés oxidativo e inflamación

Los efectos antiinflamatorios de la molécula de hidrógeno tienen ha sido reportado tanto en modelos animales como humanos. La solución salina rica en hidrógeno disminuye los niveles de citoquinas IL-4, IL-5, IL-13 y TNF- $\alpha$  en líquido de lavado broncoalveolar [sesenta y cinco]. Sus efectos sobre el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina (IL)-1 $\beta$  y los niveles de IL-6 se suponen como la razón por su papel protector frente a la radiación UVB [66]. La molécula de hidrógeno también detiene la activación inducida por TNF $\alpha$  del vía NF $\kappa$ B [67]. Hidrógeno liberado por el intestino microbiota, como una cepa productora de hidrógeno de *E. coli* puede suprimir la inflamación [68]. En conjunto, estos Los hallazgos están relacionados con el trastorno bipolar, ya que las pruebas actuales implican a muchas interleucinas en la neurobiología. del trastorno bipolar [69].

#### Hallazgos preclínicos

La inhalación de hidrógeno disminuyó la inflamación pulmonar aguda en un modelo animal de lesión pulmonar aguda [70,71]. El agua enriquecida con hidrógeno disminuyó la producción de especies reactivas de oxígeno en el riñón de rata [72]. Protege mitocondrias y ADN nuclear de radicales hidroxilo, prevenir la disminución de la membrana mitocondrial potencial después del tratamiento con antimicina. Tiene potencial en prevenir el daño inducido por la radiación ionizante, ya que los radicales hidroxilo son el principal vehículo para el daño secundario. El hidrógeno reduce el tamaño del infarto en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media y oxidación reducida marcadores de estrés [73]. En lechones recién nacidos asfixiados, es igualmente neuroprotector y conserva cerebrovascular reactividad [74].

#### Hallazgos clínicos

Se plantea la hipótesis del hidrógeno como una terapia potencial para diferentes enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, como el Parkinson. enfermedad; isquemia/reperfusión de médula espinal, corazón, pulmón, hígado, riñón e intestino; trasplante de pulmón, corazón, riñón e intestino [75], y autismo [76,77]. Adecuado la hidratación con agua rica en hidrógeno disminuye la sangre niveles de lactato y función mejorada de los músculos en atletas [78].

Entre los participantes con diabetes tipo 2, el hidrógeno redujo los niveles de marcadores de estrés oxidativo [68] y similares los hallazgos se informan en el síndrome metabólico [79]. En enfermedad de Parkinson, aumento del estrés oxidativo indexado por la peroxidación lipídica elevada y la disminución de los niveles reducidos de glutatión en la sustancia negra son parte de la patogenia conocida de la EP. El agua con hidrógeno también previene un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson [80] y aumenta la supervivencia después de la isquemia/reperfusión cerebral [81,82]. Regula a la baja el 4-hidroxi-2-nonenal, un marcador de estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia negra de modelos animales de la enfermedad de Parkinson. A estudio preclínico no pudo encontrar ninguna asociación entre respuesta al hidrógeno y dosis [37]. En un placebo piloto diseño controlado, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (N = 18), la eficacia de 1000 ml de hidrógeno molecular diariamente se investigó en pacientes que tomaban levodopa. En el grupo de hidrógeno, hubo una reducción en Total Unified las puntuaciones de la escala de calificación de la enfermedad de Parkinson, mientras que el grupo placebo se deterioró [83]. Las actividades de modulación de la señal del hidrógeno pueden desempeñar un papel en el ejercicio de una función protectora. efecto contra el Parkinson [79].

No se entiende completamente cómo el hidrógeno juega su supuesto papel antioxidante o antiinflamatorio. De todos modos, eso puede regular metaloproteínas particulares [84]. Además, el hidrógeno reduce la producción de peroxinitrito derivado del óxido nítrico [85]. En pacientes con reumatoide artritis, beber agua enriquecida con hidrógeno era demostrado que disminuye el estrés oxidativo a través de la eliminación radical hidroxilo y también disminuye los síntomas clínicos después de 4 semanas [86]. Además, el agua enriquecida con hidrógeno mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer de hígado después exposición a la radiación [87].

#### Administración intravenosa de 500 ml de H<sub>2</sub> enriquecido

También se examinó el líquido y disminuyó los síntomas de 4 pacientes con enfermedades cutáneas eritematosas agudas. con fiebre y/o dolor [88]. Un control aleatorio ensayo indicó que el agua enriquecida con hidrógeno disminuyó disfunción mitocondrial e inflamación en pacientes con miopatías mitocondriales [89].

Sin embargo, es necesario hacer advertencias, ya que el agua enriquecida con hidrógeno administrada por vía oral puede no tener suficiente hidrógeno molecular para eliminar adecuadamente los radicales hidroxilo. En segundo lugar, el tiempo de permanencia del hidrógeno en el cuerpo. puede ser demasiado corto para recoger cantidades sustanciales de

radicales hidroxilo generados continuamente [90]. Además, no se estudian la frecuencia, la dosis y la forma de administración óptimas para diferentes enfermedades [75].

## Conclusiones

El gas hidrógeno tiene una serie de propiedades biológicas que lo convierten en un agente candidato atractivo para una diversidad de trastornos que comparten mecanismos inflamatorios, oxidativos y apoptóticos. Sin embargo, es necesario hacer una serie de advertencias. La administración es compleja, agravada por su vida media biológica muy corta y su bajo punto de saturación de 0,8 mM. Además, la dosis baja utilizada en muchos estudios (0,04-0,08 mM) se ve ensombrecida por el hecho de que la microbiota intestinal produce hasta 1 litro de hidrógeno al día [91]. Actualmente existe una comprensión muy limitada de las vías y procesos afectados por el hidrógeno. Se requieren mayores datos preclínicos para dilucidar los mecanismos biológicos del hidrógeno. Sin embargo, es cierto que muchos agentes tienen un uso generalizado a pesar de la poca comprensión de sus mecanismos de acción, particularmente en las neurociencias. Por lo tanto, esto no excluye el uso, que por lo tanto depende mucho más de las cuestiones de seguridad. Dado que el hidrógeno parece tener un perfil de seguridad benigno, aunque basado en datos muy limitados, parece justificado pasar a estudios clínicos. Además, necesitamos una comprensión más completa de la dosificación, el modo de administración, la farmacocinética, la biología y la toxicidad del hidrógeno para facilitar la aplicación clínica. Sin embargo, hay mucho atractivo en esta vía, y amerita una mayor inversión dada la escasez de opciones terapéuticas y sus limitaciones.

## Conflicto de intereses AG

no tiene ningún conflicto de interés relacionado que declarar. MB ha recibido una subvención o apoyo para la investigación de los NIH, el Centro de Investigación Cooperativa, la Fundación para el Autismo Simons, el Consejo del Cáncer de Victoria, la Fundación de Investigación Médica Stanley, MBF, NHMRC, Beyond Blue, Rotary Health, la Fundación de Investigación Médica Geelong, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Organon, Novartis, Mayne Pharma y Servier, ha sido ponente para Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay y Wyeth, y se desempeñó como consultor de Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck Merck y Servier, y es coinventor de dos patentes provisionales sobre el uso de NAC y compuestos relacionados para indicaciones psiquiátricas que, si bien están asignadas al Mental Health Research Institute, podrían conducir a remuneración personal ante un evento de comercialización.

## Contribuciones de los autores

AG fue responsable de la concepción inicial y redacción del manuscrito. AG y MB revisaron el borrador preliminar del manuscrito. Ambos autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Detalles del autor

<sup>1</sup>Centro de Investigación de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Hospital Hafez, Shiraz, Irán. <sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Hafez, Escuela de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán. <sup>3</sup>Escuela de Medicina, Universidad Deakin, Melbourne, Australia.

<sup>4</sup>Instituto Florey de Neurociencia y Salud Mental, Centro de Investigación Orygen, Universidad de Melbourne, 234 St Kilda Rd, Southbank VIC 3006, Australia.

<sup>5</sup>Departamento de Psiquiatría, Universidad de Melbourne, 234 St Kilda Rd, Southbank, VIC 3006, Australia.

Recibido: 13 de diciembre de 2012 Aceptado: 30 de mayo de 2013  
Publicado: 6 junio 2013

## Referencias

- Andreazza AC, et al: Cambios subcelulares específicos en el estrés oxidativo en corteza prefrontal de pacientes con trastorno bipolar. *J Neurochem* 2013 [Epub antes de la impresión].
- Soeiro-de-Souza MG, et al: El número de episodios maníacos está asociado con una oxidación elevada del ADN en el trastorno bipolar I. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013:1–8 [Epub antes de la impresión].
- Frey BN, et al: Biomarcadores en el trastorno bipolar: un documento posicional del Grupo de Trabajo de Biomarcadores de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares. *Aust NZJ Psychiatry* 2013, 47(4):321–32.
- Fagiolini A, et al: Prevalencia, cronicidad, carga y límites del trastorno bipolar. *J Affect Disord* 2013, 148(2–3):161–9.
- Bai YM, et al: Riesgo de desarrollar diabetes mellitus e hiperlipidemia entre pacientes con trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y esquizofrenia: un estudio de cohorte prospectivo basado en la población a nivel nacional de 10 años. *J Affect Disord* 2013 [Epub antes de la impresión].
- Callaghan RC, Khizar A: La incidencia de morbilidad cardiovascular entre pacientes con trastorno bipolar: un estudio longitudinal basado en la población en Ontario. *Canadá. J Affect Disord* 2010, 122(1–2):118–23.
- Gurpegui M, et al: Sobrepeso y obesidad en pacientes con trastorno bipolar: trastorno o esquizofrenia en comparación con una muestra no psiquiátrica. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012, 37(1):169–75.
- Leboyer M, et al: ¿Se puede considerar el trastorno bipolar como una enfermedad inflamatoria multisistémica? *J Affect Disord* 2012, 141(1):1–10.
- Shivashankar S, et al: ¿Ha cambiado la prevalencia, la presentación clínica y el funcionamiento social de la esquizofrenia en los últimos 25 años? Revisión de la encuesta de esquizofrenia de Nithsdale. *Schizophr Res* 2013, 146(1–3):349–56.
- Dealberto MJ: ¿Son las tasas de esquizofrenia inusualmente altas en Canadá? Una comparación de datos canadienses e internacionales. *Psychiatry Res* 2013 [Epub antes de la impresión].
- Carney CP, Jones LE: Comorbilidad médica en mujeres y hombres con trastornos bipolares: un estudio controlado basado en la población. *Psychosom Med* 2006, 68(5):684–91.
- Guo X, et al: La relación entre la obesidad y neurocognitivo funcional en pacientes chinos con esquizofrenia. *BMC Psiquiatría* 2013, 13:109.
- Protopopova D, et al: La prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos y el riesgo de diez años de eventos cardiovasculares fatales en pacientes con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. *Psychiatr Danub* 2012, 24(3):307–13.
- Falcone T, et al: ¿La inflamación sistémica juega un papel en la pediatría? psicosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013: 1–43 [Epub antes de la impresión].
- Muller N, et al: tratamiento antiinflamatorio en la esquizofrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013, 42:146–53.
- Kato T: El papel de la disfunción mitocondrial en el trastorno bipolar. *Drug News Perspect* 2006, 19(10):597–602.
- Fattal O, et al: Comorbilidad psiquiátrica en 36 adultos con citopatías mitocondriales. *CNS Spectr* 2007, 12(6):429–38.
- Scola G, et al: Una nueva mirada al complejo I en los datos de micromatrices: pistas para comprender las alteraciones mitocondriales específicas de la enfermedad en el trastorno bipolar. *Biol Psychiatry* 2013, 73(2):e4–5.
- Cataldo AM, et al: Anomalías en la estructura mitocondrial en células de pacientes con trastorno bipolar. *Am J Pathol* 2010, 177(2):575–85.
- Kato T, et al: Aumento de los niveles de una delección de ADN mitocondrial en el cerebro de pacientes con trastorno bipolar. *Biol Psychiatry* 1997, 42(10):871–5.
- Kato T: disfunción mitocondrial como base molecular del trastorno bipolar: implicaciones terapéuticas. *CNS Drugs* 2007, 21(1):1–11.
- Raffa M, et al: Sistemas de defensa antioxidantes reducidos en la esquizofrenia y el trastorno bipolar I. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012, 39(2):371–5.
- Ghanizadeh A, et al: Factores relacionados con el glutatión y estrés oxidativo en el autismo, una revisión. *Curr Med Chem* 2012, 19(23):4000–5.
- Ghanizadeh A: Nanopartículas de oro y ácido lipoico como un nuevo anti tratamiento inflamatorio para el autismo, una hipótesis. *Revista de hipótesis e ideas médicas* 2012, 6(1):40–43.
- Kulak A, et al: Desregulación redox en la fisiopatología de Esquizofrenia y trastorno bipolar: conocimientos de modelos animales. *Antioxid Redox Signal* 2012, 18(12):1428–43.

26. Steckert AV, et al: Papel del estrés oxidativo en la fisiopatología del trastorno bipolar. *Neurochem Res* 2010, 35(9):1295–301.
27. Ranjekar PK, et al: Disminución de enzimas antioxidantes y membrana ácidos grasos poliinsaturados esenciales en pacientes esquizofrénicos y con trastorno bipolar del estado de ánimo. *Psiquiatría Res* 2003, 121(2):109–22.
28. Gegerlioglu HS, et al: Cambios en el nivel de óxido nítrico y la actividad de superóxido dismutasa durante el tratamiento antimaniaco. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31(3):697–702.
29. Andreazza AC, et al: marcadores de estrés oxidativo en el trastorno bipolar: un metanálisis. *J Affect Disord* 2008, 111(2–3):135–44.
30. Andreazza AC, et al: Suero S100B y enzimas antioxidantes en bipolar pacientes *J Psychiatr Res* 2007, 41(6):523–9.
31. Frey BN, et al: Aumento del estrés oxidativo y daño del ADN en el trastorno bipolar: informe de un caso gemelo. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31(1):283–5.
32. Geddes JR, Miklowitz DJ: Tratamiento del trastorno bipolar. *Lancet* 2013, 381(9878):1672–82.
33. Malhi GS, et al: Mecanismos potenciales de acción del litio en el trastorno bipolar. Entendimiento actual. *CNS Drugs* 2013, 27(2):135–53.
34. Corena-McLeod M, et al: Nuevo modelo de acción para los estabilizadores del estado de ánimo: fosfoproteoma de preparaciones sinaptoneurosomales de la corteza prefrontal de rata. *PLoS One* 2013, 8(5):e52147.
35. Albayrak A, et al: Efectos protectores del litio: una nueva mirada a un fármaco antiguo con posibles efectos antioxidantes y antiinflamatorios en un modelo animal de sepsis. *Int Immunopharmacol* 2013, 16(1):35–40.
36. Chiu CT, et al: Potencial terapéutico de los estabilizadores del estado de ánimo de litio y ácido valproico: más allá del trastorno bipolar. *Pharmacol Rev* 2013, 65(1):105–42.
37. Yu F, et al: El litio mejora la neurodegeneración, suprime neuroinflamación y mejora el rendimiento conductual en un modelo de ratón con lesión cerebral traumática. *J Neurotrauma* 2012, 29(2):362–74.
38. Maurer IC, Schippel P, Volz HP: mejora inducida por litio de Fosforilación oxidativa mitocondrial en tejido cerebral humano. *Trastorno bipolar* 2009, 11(5):515–22.
39. Banerjee U, et al: Efectos de la terapia con litio sobre la actividad Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -ATPasa y la peroxidación lipídica en el trastorno bipolar. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012, 37(1):56–61.
40. Arraf Z, et al: Litio y lecciones de estrés oxidativo del modelo MPTP de la enfermedad de Parkinson. *Neurosci Lett* 2012, 516(1):57–61.
41. Khairova R, et al: Efectos del litio en los parámetros de estrés oxidativo en sujetos sanos. *Mol Med Report* 2012, 5(3):680–2.
42. Samuni Y, et al: La química y actividades biológicas de N acetilcisteína. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1830(8):4117–4129.
43. Magalhaes PV, et al: Una investigación preliminar sobre la eficacia de la N-acetilcisteína para la manía o la hipomanía. *Aust NZJ Psychiatry* 2013, 47(6):564–8.
44. Berk M, et al: N-acetilcisteína para los síntomas depresivos en el trastorno bipolar: un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo. *Biol Psychiatry* 2008, 64(6):468–75.
45. Park C, Park SK: enlaces moleculares entre disfunciones mitocondriales y esquizofrenia. *Mol Cells* 2012, 33(2):105–10.
46. Anglin RE, et al: Las manifestaciones psiquiátricas de mitocondrial trastornos: un caso y revisión de la literatura. *J Clin Psiquiatría* 2012, 73(4):506–12.
47. Verge B, et al: ADN mitocondrial (ADNmt) y esquizofrenia. *Psiquiatría europea* 2011, 26(1):45–56.
48. Whatley SA, Curti D, Marchbanks RM: participación mitocondrial en la esquizofrenia y otras psicosis funcionales. *Neurochem Res* 1996, 21(9):995–1004.
49. Somerville SM, Conley RR, Roberts RC: mitocondrias estriatales en sujetos con esquizofrenia paranoide crónica indiferenciada versus crónica. *Synapse* 2012, 66(1):29–41.
50. Somerville SM, et al: mitocondrias en el cuerpo estriado de sujetos con esquizofrenia: relación con la respuesta al tratamiento. *Sinopsis* 2011, 65(3):215–24.
51. Somerville SM, Conley RR, Roberts RC: mitocondrias en el cuerpo estriado de sujetos con esquizofrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011, 12(1):48–56.
52. Rezin GT, et al: disfunción mitocondrial y trastornos psiquiátricos. *Neurochem Res* 2009, 34(6):1021–9.
53. Boskovic M, et al: Estrés oxidativo en la esquizofrenia. *Curr Neuropharmacol* 2011, 9(2):301–12.
54. Viri O, et al: Un defecto en el sistema de defensa antioxidante en la esquizofrenia. *Neuropsychobiología* 2009, 60(2):87–93.
55. Zhang XY, et al: Enzimas antioxidantes y peroxidación de lípidos en diferentes formas de esquizofrenia tratadas con antipsicóticos típicos y atípicos. *Schizophr Res* 2006, 81(2–3):291–300.
56. Rosenfeld M, et al: Perturbación en la dinámica de la red mitocondrial y en la respiración celular dependiente del complejo I en la esquizofrenia. *Psiquiatría biológica* 2011, 69(10):980–8.
57. Raffa M, et al: La reducción de la actividad de superóxido dismutasa es asociado con la severidad de los signos neurológicos blandos en pacientes con esquizofrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012, 39(1):52–6.
58. Medina-Hernandez V, et al: Aumento de la peroxidación lipídica y neurona enolasa específica en esquizofrénicos refractarios al tratamiento. *J Psychiatr Res* 2007, 41(8):652–8.
59. Dietrich-Muszalska A, Kontek B: peroxidación lipídica en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatría Clin Neurosci* 2010, 64(5):469–75.
60. Zhang XY, et al: Efectos de la risperidona y el haloperidol sobre la superóxido dismutasa y el óxido nítrico en la esquizofrenia. *Neurofarmacología* 2012, 62(5–6):1928–34.
61. Dakhale GN, et al: Suplementación de vitamina C con atípica los antipsicóticos reducen el estrés oxidativo y mejoran el resultado de la esquizofrenia. *Psicofarmacología (Berl)* 2005, 182(4):494–8.
62. Berk M, et al: N-acetil cisteína como precursor de glutatión para esquizofrenia: un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Biol Psychiatry* 2008, 64(5):361–8.
63. Dixon BJ, Tang J, Zhang JH: La evolución del hidrógeno molecular: una notable terapia potencial con significado clínico. *Med Gas Res* 2013, 3(1):10.
64. Ohsawa I, et al: El hidrógeno actúa como un antioxidante terapéutico al reducir selectivamente los radicales de oxígeno citotóxicos. *Nat Med* 2007, 13(6):688–94.
65. Xiao M, et al: solución salina rica en hidrógeno reduce la remodelación de las vías respiratorias a través de inactivación de NF-kappaB en un modelo murino de asma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013, 17(8):1033–43.
66. Guo Z, et al: La solución salina rica en hidrógeno protege contra la lesión por radiación ultravioleta B en ratas. *J Biomed Res* 2012, 26(5):365–71.
67. Cai WW, et al: El tratamiento con una molécula de hidrógeno alivia la lesión celular inducida por TNFalfa en el osteoblasto. *Mol Cell Biochem* 2013, 373(1–2):1–9.
68. Kajiya M, et al: El hidrógeno de las bacterias intestinales es protector para Hepatitis inducida por concanavalina A. *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 386(2):316–21.
69. Modabbernia A, et al: Alteraciones de citocinas en el trastorno bipolar: una Metanálisis de 30 estudios. *Biol Psychiatry* 2013 [Epub antes de la impresión].
70. Faller S, et al: El sulfuro de hidrógeno inhalado protege contra la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos en ratones. *Med Gas Res* 2012, 2(1):26.
71. Xie K, et al: El hidrógeno molecular mejora la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos en ratones mediante la reducción de la inflamación y la apoptosis. *Choque* 2012, 37(5):548–55.
72. Katakura M, et al: El agua rica en hidrógeno inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno inducidas por compuestos de glucosa y alfa, beta-dicarbonilo en el riñón de rata SHR.Cg-Leprcp/NDmcr. *Med Gas Res* 2012, 2(1):18.
73. Peters O, et al: Aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno después oclusión permanente y reversible de la arteria cerebral media en la rata. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, 18(2):196–205.
74. Domoki F, et al: El hidrógeno es neuroprotector y conserva reactividad cerebrovascular en cerdos recién nacidos asfixiados. *Pediatr Res* 2010, 68(5):387–92.
75. Ohno K, Ito M, Ichihara M: El hidrógeno molecular como un gas medicinal terapéutico para enfermedades neurodegenerativas y otras. *Oxid Med Cell Longev* 2012:353152. Epub.
76. Ghanizadeh A: El hidrógeno como un nuevo tratamiento hipotético emergente para el estrés oxidativo en el autismo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16(9):1313–4.
77. Ghanizadeh A: Ejercicio físico y administración intermitente de la lactulosa puede mejorar los síntomas del autismo a través de la producción de hidrógeno. *Med Gas Res* 2012, 2(1):19.
78. Aoki K, et al: Estudio piloto: Efectos de beber agua rica en hidrógeno en Fatiga muscular provocada por el ejercicio agudo en deportistas de élite. *Med Gas Res* 2012, 2(1):12.
79. Nakao A, et al: Efectividad del agua rica en hidrógeno en el estado antioxidante de sujetos con síndrome metabólico potencial: un estudio piloto de etiqueta abierta. *J Clin Biochem Nutr* 2010, 46(2):140–9.
80. Ito M, et al: Beber agua hidrogenada y exposición intermitente al gas hidrógeno, pero no lactulosa o exposición continua al gas hidrógeno,

prevenir la enfermedad de Parkinson inducida por 6-hidroxidopamina en ratas. Med Gas Res 2012, 2(1):15.

81. Zhang J, et al: Efecto del gas hidrógeno en la tasa de supervivencia de ratones después de la isquemia cerebral global (Shock 37(6), 645–652, 2012). Choque 2012, 38(4):444.
82. Zhan Y, et al: El gas hidrógeno mejora el estrés oxidativo en la lesión cerebral temprana después de una hemorragia subaracnoidea en ratas. Crit Care Med 2012, 40(4):1291–6.
83. Yoritaka A, et al: Estudio piloto de la terapia H<sub>2</sub> en la enfermedad de Parkinson: un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo. Mov Disord 2013 [Epub antes de la impresión].
84. Shi P, Sun W: Una hipótesis sobre el mecanismo químico del efecto de hidrógeno. Med Gas Res 2012, 2(1):17.
85. Hanaoka T, et al: El hidrógeno molecular protege a los condrocitos de estrés oxidativo e indirectamente altera las expresiones génicas mediante la reducción del peroxinitrito derivado del óxido nítrico. Med Gas Res 2011, 1(1):18.
86. Ishibashi T, et al: El consumo de agua que contiene una alta concentración de hidrógeno molecular reduce el estrés oxidativo y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide: un estudio piloto de etiqueta abierta. Med Gas Res 2012, 2(1):27.
87. Kang KM, et al: Efectos de beber agua rica en hidrógeno en la calidad de vida de los pacientes tratados con radioterapia por tumores hepáticos. Med Gas Res 2011, 1(1):11.
88. Ono H, et al: Tratamiento con hidrógeno (H<sub>2</sub>) para la piel eritematosa aguda enfermedades. Un informe de 4 pacientes con datos de seguridad y un estudio de viabilidad no controlado con medición de concentración de H<sub>2</sub> en dos voluntarios. Med Gas Res 2012, 2(1):14.
89. Ito M, et al: ensayo abierto y aleatorizado, doble ciego, placebo ensayo cruzado controlado de agua enriquecida con hidrógeno para miopatías mitocondriales e inflamatorias. Med Gas Res 2011, 1(1):24.
90. Ohta S, Nakao A, Ohno K: Simposio de hidrógeno molecular médico de 2011: Simposio inaugural de la revista Medical Gas Research. Med Gas Res 2011, 1(1):10.
91. Ohta S: Progreso reciente hacia la medicina del hidrógeno: potencial del hidrógeno molecular para aplicaciones preventivas y terapéuticas. Curr Pharm Des 2011, 17(22):2241–52.

doi:10.1186/2045-9912-3-11

Citar este artículo como: Ghanizadeh y Berk: Hidrógeno molecular: una descripción general de sus efectos neurobiológicos y potencial terapéutico para el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Investigación de gases medicinales 2013 3:11.

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)

