

# Hidrógeno como antioxidante selectivo: a Revisión de Clínica y Experimental Estudios

Y HONG\*, S CHEN\* Y JM ZHANG

Departamento de Neurocirugía, Segundo Hospital Adscrito, Facultad de Medicina e Instituto de Medicina Cerebral, Universidad de Zhejiang, Hangzhou, Provincia de Zhejiang, China

El estrés oxidativo está implicado en la patogénesis de muchas enfermedades; sin embargo, los antioxidantes usados actualmente tienen una alta toxicidad que restringe la administración a una ventana estrecha de dosificación terapéutica. Existe una clara necesidad de medidas más eficaces y antioxidantes más seguros. El hidrógeno diatómico (H<sub>2</sub>) se propuso como un nuevo antioxidante que reduce selectivamente los niveles de especies reactivas de oxígeno tóxicas. Recientemente, muchos estudios han informado que el H<sub>2</sub> (inhalaado o ingerido por vía oral, típicamente como agua saturada con aproximadamente 0,8 mM de H<sub>2</sub>), puede ejercer efectos beneficiosos en diversos modelos de lesión por isquemia-reperusión, y enfermedades inflamatorias y neurológicas. En la clínica, se informa que la administración oral de agua saturada con H<sub>2</sub> mejora el metabolismo de los lípidos y la glucosa en sujetos con diabetes o intolerancia a la glucosa; También se han obtenido resultados prometedores en la reducción de la inflamación en pacientes en hemodiálisis y en el tratamiento del síndrome metabólico. Estos estudios sugieren que el H<sub>2</sub> tiene propiedades antioxidantes selectivas y puede ejercer efectos antiapoptóticos, antiinflamatorios y antialérgicos. Esta revisión resume investigaciones recientes en animales y mecanismos relacionados con el potencial terapéutico de H<sub>2</sub>.

PALABRAS CLAVE: ESTRÉS OXIDATIVO; ANTIOXIDANTE; HIDRÓGENO; AGUA SATURADA EN HIDRÓGENO

**Introducción** El estrés oxidativo es una característica de muchas afecciones, incluidas las lesiones por isquemia-reperusión (I/R), los trastornos inflamatorios, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y neurológicas y el estrés oxidativo generalmente se asocia con la producción de radicales libres altamente reactivos, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS). La mitocondria es la principal fuente de ROS, y mucha investigación se ha centrado en la identificación de

antioxidantes naturales de baja toxicidad que atacan las ROS mitocondriales. Aunque es un campo de la medicina relativamente inexplorado, ahora se presta cada vez más atención al uso potencial de los gases medicinales como agentes terapéuticos. Este artículo revisa trabajos recientes, en modelos preclínicos y ensayos clínicos, sobre el uso de hidrógeno diatómico (H<sub>2</sub>), una biomolécula natural, como antioxidante selectivo.

## Estrés oxidativo

Los radicales libres son átomos, moléculas o iones.

\*Y Hong y S Chen contribuyeron igualmente a este trabajo.

## El hidrógeno como antioxidante selectivo

con electrones desapareados en una configuración de capa abierta; estos electrones desapareados hacen que las especies radicales sean altamente reactivas químicamente. Las ROS incluyen el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $\bullet OH$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el oxígeno singulete ( $^1O_2$ ). Estas diferentes especies se interconvierten a través de una cascada de reacciones

Aunque generalmente se consideran subproductos tóxicos, se han identificado funciones fisiológicas para moléculas como  $H_2O_2$  y el radical óxido nítrico ( $NO\bullet$ ), 4 que han demostrado desempeñar funciones importantes como moléculas efectoras en los sistemas de defensa inmunitaria contra patógenos y como moléculas señalizadoras. 5,6 Por esta razón, es probable que la eliminación de todos los tipos de ROS a través de poderosas terapias antioxidantes interrumpa importantes funciones celulares. De hecho, se ha informado que la supresión radical del estrés oxidativo puede promover la progresión del tumor.

7

Sin embargo, la sobreproducción de varios tipos de ROS se ha asociado con una variedad de efectos tóxicos. La mayoría de estos efectos se han asociado con el radical hidroxilo  $\bullet OH$ , uno de los más reactivos de las especies de ROS, 8 que puede dañar indiscriminadamente los componentes celulares, incluidos los lípidos, las proteínas, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, lo que finalmente conduce a la necrosis celular y la apoptosis. Esto plantea la posibilidad de desarrollar antioxidantes selectivos que eliminen preferentemente radicales tóxicos como  $\bullet OH$ , pero no otros (como  $H_2O_2$  o  $NO\bullet$ ).

4

La acumulación de ROS generalmente se ve contrarrestada por un sofisticado sistema de defensa antioxidante endógeno que comprende enzimas, como superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa, y no enzimas, como vitamina A, vitamina C, caroteno y bilirrubina. Aunque el  $O_2^-$  y el  $H_2O_2$  pueden ser desintoxicados por las enzimas de defensa antioxidantes,

$\bullet OH$  no puede ser desintoxicado por esta vía. Esto ha enfatizado la importancia de los antioxidantes dirigidos a  $\bullet OH$ .

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 4000 antioxidantes, la mayoría de los cuales son donantes de electrones que reaccionan con ROS para formar productos finales inocuos como el agua.

Aunque muchos han dado resultados prometedores en modelos animales de estrés oxidativo, en la mayoría de los casos los efectos beneficiosos observados en estudios en animales no se han reiterado en ensayos clínicos. 9 Barreras para la utilización de

Los antioxidantes exógenos incluyen baja permeabilidad de la membrana y alta toxicidad, lo que restringe la administración a un estrecho margen.

ventana de dosificación terapéutica. 10 La identificación de una novela y más eficaz antioxidante es, por lo tanto, de alta prioridad.

Justificación del  $H_2$ : un antioxidante selectivo  
Desde hace tiempo se sabe que el  $H_2$ ,

un gas incoloro, inodoro e insípido, tiene propiedades antioxidantes, pero la explotación potencial del  $H_2$  como agente terapéutico solo se ha explorado recientemente en modelos animales y en la clínica. El primer estudio, de Dole et al. 11 informaron que hubo una regresión significativa del cáncer en pacientes con carcinoma de células escamosas expuestos a  $H_2$  hiperbárico durante 2 semanas. En 2001, se informó que el  $H_2$  hiperbárico era beneficioso en el tratamiento de la esquistosomiasis.

inflamación hepática crónica asociada, y sus propiedades terapéuticas se atribuyeron a la eliminación de  $\bullet OH$ . 12 Sin embargo, estos estudios no fueron ampliados por otros investigadores, quizás en vista de los peligros de explosión asociados con el hidrógeno. No obstante, es importante señalar que dichos riesgos se eliminan cuando se utiliza en mezclas  $H_2$ /aire de  $< 4,6\%$  (v/v).

12 Ohsawa et al. 13 estudiaron las propiedades antioxidantes del  $H_2$  molecular e informaron que reduce selectivamente  $\bullet OH$  y

## El hidrógeno como antioxidante selectivo

ONOO<sup>-</sup> pero no afecta a las ROS fisiológicas.

Estudios posteriores<sup>14-20</sup> confirmaron que los efectos beneficiosos del H<sub>2</sub> están mediados principalmente por la captación de •OH (fig. 1).

H<sub>2</sub> como agente terapéutico: revisión de modelos animales y ensayos clínicos El descubrimiento

de Ohsawa et al. 13 que la

inhalación de gas H<sub>2</sub> puede proteger el cerebro contra el estrés oxidativo asociado con I/R impulsó una serie de estudios en diversos modelos, explorando el potencial de la inhalación de H<sub>2</sub> (o

ingestión oral de agua saturada de H<sub>2</sub>) para reducir el daño oxidativo. Estos estudios, resumidos en la Tabla 1, 14 - 43, se han centrado en una amplia gama de trastornos y sistemas de órganos, incluidos los sistemas nervioso, digestivo, cardiovascular y respiratorio. En las siguientes secciones, se revisan los informes sobre la terapia H<sub>2</sub> en diferentes clases de enfermedades.

## LESIÓN POR ISQUEEMIA-REPERFUSIÓN

Se cree que el estrés oxidativo juega un papel importante en el daño celular después de la lesión por I/R y varios estudios han abordado si la administración de H<sub>2</sub> puede reducir la resistencia celular inducida

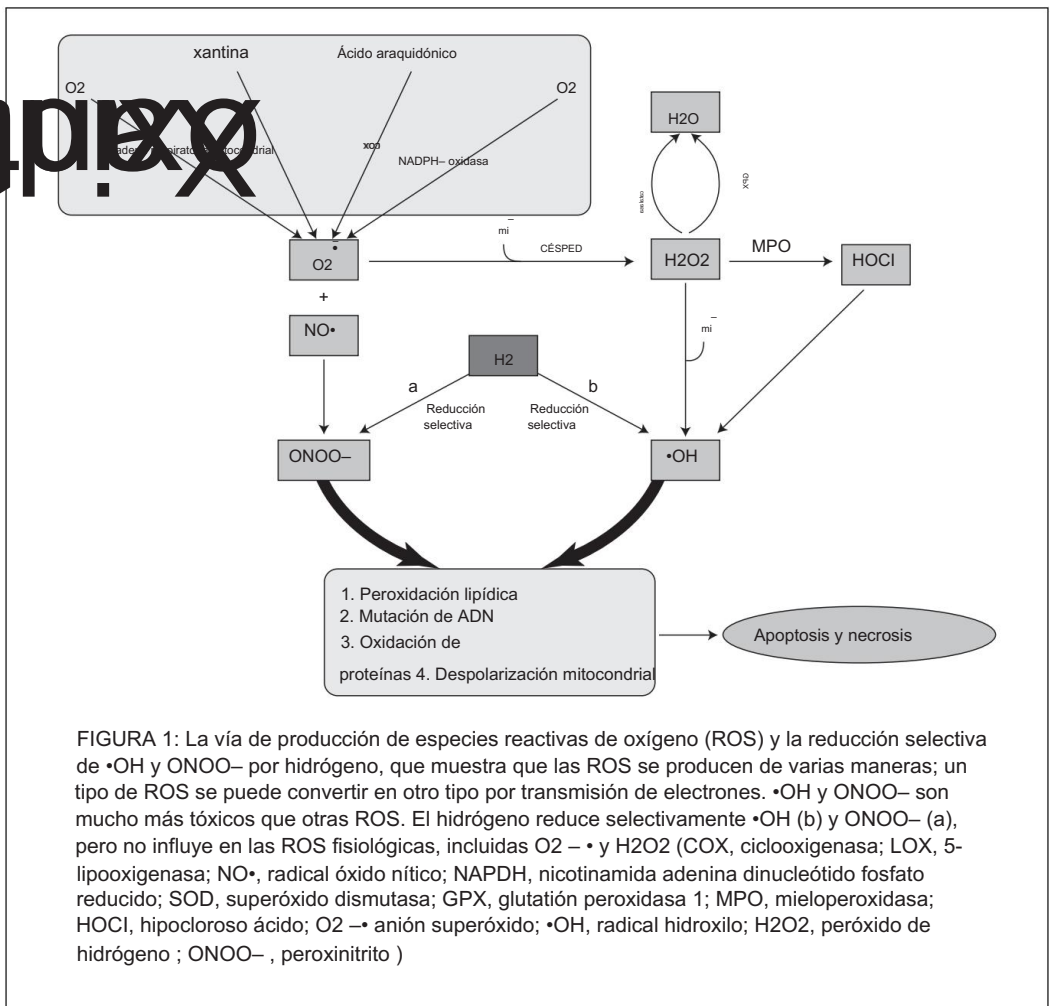


FIGURA 1: La vía de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la reducción selectiva de •OH y ONOO<sup>-</sup> por hidrógeno, que muestra que las ROS se producen de varias maneras; un tipo de ROS se puede convertir en otro tipo por transmisión de electrones. •OH y ONOO<sup>-</sup> son mucho más tóxicos que otras ROS. El hidrógeno reduce selectivamente •OH (b) y ONOO<sup>-</sup> (a), pero no influye en las ROS fisiológicas, incluidas O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (COX, ciclooxigenasa; LOX, 5-lipooxigenasa; NO•, radical óxido nítrico; NAPDH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido; SOD, superóxido dismutasa; GPX, glutatión peroxidasa 1; MPO, mieloperoxidasa; HOCl, hipocloroso ácido; O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> anión superóxido; •OH, radical hidroxilo; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno; ONOO<sup>-</sup>, peroxinitrito)

Y Hong, Chen S, Zhang JM  
 El hidrógeno como antioxidante selectivo

TABLA 1:

Evidencia del uso terapéutico del hidrógeno diatómico (H<sub>2</sub>) en diversas enfermedades y sus efectos en varios marcadores

Marcador	Modelos de enfermedad	Efecto H <sub>2</sub> Referencias
Antioxidasa SOD	Complicación por radiación, sepsis metabólica, ictericia obstructiva	Qian et al., <sup>14</sup> Nakao y <small>Alabama</small> 15 Xie et al., <sup>16</sup> años et al. 17
GATO	Sepsis, ictericia obstructiva	Xie et al., <sup>16</sup> Liu et al. 17
GSH	complicación de la radiación	Qian et al. 14
MDA oxidativo estrés	I/R (hipoxia hepática, intestinal, neonatal, cardíaca, renal), enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, pancreatitis, aterosclerosis, ictericia obstructiva, complicación de radiación y quimioterapia, lesión de la médula espinal	Fukuda et al., <sup>18</sup> Zheng y <small>Alabama</small> 19 Mao et al., <sup>20</sup> Cai et <small>Alabama</small> 21 Chen et al., <sup>22</sup> dom et al., <sup>23</sup> Nakao et al., <sup>24</sup> Cardenal et al., <sup>25</sup> Li et al., <sup>26</sup> Nagata et al., <sup>27</sup> Chen et <small>Alabama</small> 28 Ohsawa et al., <sup>29</sup> liu et al., <sup>17</sup> Qian et al., <sup>14</sup> Nakashima-Kamimura y <small>Alabama</small> 30 Chen et al. 31
4HNE	Aterosclerosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, I/R (renal y retinal), hemorrágico	Ohsawa et al., <sup>29</sup> Fu et <small>Alabama</small> 32 Fujita et al., <sup>33</sup> Li et <small>Alabama</small> 26 Nagata et al., <sup>27</sup> Cardenal et al., <sup>25</sup> Ohazawa et al., <sup>34</sup> Chen et al. 35
8-OHdG	I/R (cerebral, miocárdica, retinal, renal), enfermedad de Parkinson, hemorrágica, síndrome metabólico, complicación por radiación	Ohsawa et al., <sup>13</sup> Hayashida et al., <sup>36</sup> Sol et al., <sup>23</sup> Ohazawa et al., <sup>34</sup> Shingu et al., <sup>37</sup> Fu et al., <sup>32</sup> Chen et al., <sup>35</sup> Nakao y <small>Alabama</small> 15 Qian et al. 14
MPO	Lesión I/R intestinal, sepsis, pancreatitis, hemodiálisis, ictericia obstructiva, lesión de la médula espinal	Zheng et al., <sup>19</sup> Chen y <small>Alabama</small> 22 Chen et al., <sup>28</sup> Xie et <small>Alabama</small> 38 Nakayama et al., <sup>38</sup> Liu et al., <sup>17</sup> Chen et al. 31
Enfermedad de Parkinson	8-oxoG	Fujita et al. 33
8-isoPGF <sub>2</sub> α	Sepsis, síndrome metabólico	Xie et al., <sup>16</sup> Nakao et al. 15
DAO	Lesión I/R intestinal	Zheng et al. 19
TBAR	Síndrome metabólico	Nakao et al. 15
NADPH alérgico		Ito et al. 39
Inflamación IL-1β de ictericia obstructiva	I/R intestinal, inflamación del colon, factor	Buchholz et al., <sup>40</sup> Zheng y <small>Alabama</small> 19 Mao et al., <sup>20</sup> Kajiya et al., <sup>41</sup> Liu et al. 17
IL-6	I/R intestinal, enfermedad de Alzheimer, trasplante renal, ictericia obstructiva	Buchholz et al., <sup>40</sup> Zheng y <small>Alabama</small> 19 Li et al., <sup>26</sup> Cardenal y <small>Alabama</small> 25 Liu et al. 17
TNF-α	I/R intestinal, enfermedad de Alzheimer, inflamación de colon, trasplante renal, ictericia obstructiva, hepatitis	Zheng et al., <sup>19</sup> Mao y <small>Alabama</small> 20 Li et al., <sup>26</sup> Kajiya y <small>Alabama</small> 41 Cardenal et al., <sup>25</sup> años et al., <sup>17</sup> Kajiya et al. 42

## El hidrógeno como antioxidante selectivo

TABLA 1 (continuación):

Evidencia del uso terapéutico del hidrógeno diatómico (H<sub>2</sub>) en diversas enfermedades y sus efectos sobre diversos marcadores

Marcador	Modelos de enfermedad	Efecto H <sub>2</sub> Referencias
HMGB1	Sepsis, miocardio I/R, ictericia obstructiva	Xie et al., 16 Nakao et al., <sup>24</sup> Liu et al. 17
PCNA	Pancreatitis, I/R intestinal	Chen et al., 28 Chen et al. 22
IFN-γ	Hepatitis, trasplante renal	Kajiya et al., <sup>42</sup> Cardinal et al.
CCL2	Lesión I/R intestinal	25 Buchholz et al.
ICAM-1	Trasplante renal iNOS	40 Cardenal et al.
IL-12	Lesión I/R del miocardio inflamación del colon	25 Nakao et al.
Iba1	Hipoxia-isquemia neonatal	24 Kajiya et al. 41 Cai et al.
Inflamación MAPK	Trasplante renal, señales obstructivas ictericia	Cardinal et al., <sup>21,25</sup> Liu et al. 17
MEK-1	Trasplante renal	Cardenal et al. 25
Lyn-P	Alérgico	Ito et al. 39
NF-κβ	pancreatitis	Chen et al. 28
Apoptosis TUNEL I/R (miocardio, intestinal, hipoxia neonatal), complicación quimioterapia, lesión medular, pancreatitis		Hayashida y col., <sup>36</sup> Chen y col., <sup>22</sup> 43 Cai y col., 21 Cai y col., Nakashima y col., <sup>40</sup> Chen y Kamimura y col., <sup>41</sup> Qian et al. 14
Anexina V	Complicación por radiación	Cai et al., Cai
Caspasa-3	Hipoxia neonatal, miocardio	Nakao et al., <sup>23</sup> <sup>21</sup>
	Lesión I/R, lesión de la médula espinal	et al. 31 <sup>41</sup> , Sun et al., <sup>24</sup> Chen et al. 31
Caspasa-12	Hipoxia neonatal, aumento de lesión de la	Cai et al.,

, médula espinal del marcador; disminución del marcador; SOD, superóxido dismutasa; CAT, catalasa; GSH, glutatión; MDA, malondialdehído; I/R, isquemia-reperfusión; 4HNE, 4-hidroxinonenal; 8-OHdG, 8-hidroxidesoxiguanosina; MPO, mieloperoxidasa; 8-oxoG, 8-oxoguanina; 8-isoPGF2α, 8-isoprostano; DAO, diamino oxidasa; TBAR, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido; IL, interleucina; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; HMGB1, caja de grupo de alta movilidad 1; PCNA, antígeno nuclear de células en proliferación; IFN-γ, interferón-γ; CCL2, ligando 2 de quimiocina (motivo C-C); ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; Iba1, molécula adaptadora de unión a calcio ionizado 1; Lyn-P, tirosina quinasa de Lyn fosforilada; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; MEK-1, proteína quinasa-1 regulada por señal extracelular MAP; NF-κβ, factor nuclear-κβ; TUNEL, desoxinucleotidil transferasa terminal, desoxiuridina trifosfato, marcaje en el extremo de la muesca.

pérdida en modelos animales. Se informó que H<sub>2</sub> protege contra la lesión por I/R en modelos de I/R cerebral, 13,21,43 miocárdica, 24,36 hepática, intestinal, 22,40 retiniana 34<sup>18</sup> y renal 37. También se informó que el H<sub>2</sub> reduce el tamaño del infarto en modelos de isquemia miocárdica y cerebral focal en ratas, 13,36 mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica y reduce

transformación hemorrágica en un modelo de rata

de isquemia focal. 35

Es probable que los efectos beneficiosos del tratamiento con H<sub>2</sub> se deban a la eliminación directa de •OH, aunque no se ha establecido la favorabilidad cinética de esta reacción directa. Éí

Se observó, sin embargo, que en estudios bioquímicos de lesión por I/R, el tratamiento con H<sub>2</sub> fue capaz de reducir los niveles de múltiples marcadores de estrés oxidativo. En particular, H<sub>2</sub> disminuyó la

niveles de: malondialdehído (MDA), un indicador de peroxidación lipídica mediada por ROS; 18 – 20,23 4-hidroxi-nonenal, producto de la peroxidación lipídica; 18,34 mieloperoxidasa, un marcador de oxidación 20 y 8-hidroxideoxiguanosina (8-estrés; OHdG), un marcador de oxidación del ADN. 23,34,36 Estos resultados argumentan que el H2 tiene efectos antioxidantes significativos en la lesión por I/R. Además, la lesión por I/R se asocia comúnmente con la muerte celular en la región isquémica como resultado de apoptosis y/o necrosis. Es importante destacar que se ha informado que el tratamiento con H2 puede reducir significativamente el número de células positivas para el marcado de extremo de desoxiuridina trifosfato de desoxinucleotidil transferasa terminal (TUNEL) en paralelo con reducciones en los niveles de caspasas activadas 3 y 12, 23,34 argumentando que los efectos protectores de H2 están mediados en parte a través de la inhibición de las vías de muerte celular programada .

Los estudios anteriores, que fueron todos doble ciego y controlados con placebo, sugieren que el uso de H2 para I/R es efectivo. La aplicación clínica de H2 durante la I/R es leve, por lo que especulamos si los estudios clínicos también mostrarían resultados alentadores. En nuestra opinión, la ventana terapéutica para la enfermedad I/R suele ser muy corta. Cuando se traduce a una aplicación clínica, el H2 debe aplicarse con mayor frecuencia lo antes posible en el tratamiento de pacientes con infarto agudo. Es particularmente importante asegurarse de que el H2 pueda llegar rápidamente a las áreas isquémicas 'en riesgo' antes de que fluya la sangre en el

se restablece la arteria relacionada con el infarto ocluida. En consecuencia, se justifica una mayor investigación para mejorar la aplicación de H2 para curar las lesiones por I/R.

#### ENFERMEDAD INFLAMATORIA

Se sabe que los procesos inflamatorios están estrechamente relacionados con el estrés oxidativo, y varios estudios han abordado el potencial

de H2 como una terapéutica antiinflamatoria.

En condiciones inflamatorias, se descubrió que el tratamiento con H2 reduce significativamente los niveles de interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), así como los niveles de otras moléculas asociadas con la inflamación, incluida la molécula de adhesión intercelular-1, IL-12, caja de grupo 1 de alta movilidad e interferón  $\gamma$  16,23,25,28,40 – 42 en modelos de roedores . Es importante destacar que H2 inhibió parcialmente las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, incluida la quinasa N-terminal c-Jun (JNK), p38, la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2), así como las cascadas de quinasa corriente arriba. 25

En modelos animales de trastornos inflamatorios, se ha informado que el H2 puede atenuar la inflamación en hepatitis, colitis,

<sup>41</sup> pancreatitis, el 28 ictericia obstructiva<sup>17</sup> y sepsis. — tratamiento con H2 también se

asoció con la regulación a la baja de la expresión de citocinas proinflamatorias y la supresión de la infiltración de células inflamatorias (resumido en la Tabla 1).

#### ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

En un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson, la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) indujo estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas, lo que condujo a la degeneración nigroestriatal. <sup>32</sup> Fu et al. 32 examinaron por primera vez los efectos de la

administración de agua saturada con H2 al 50 % antes de la inyección intraestriatal de 6-OHDA, y encontraron que el H2 reducía significativamente el grado de degeneración. Más recientemente, se descubrió que una concentración más baja de H2 administrado por vía oral (H2 saturado al 5 % en el agua potable) previene el daño del ADN y la peroxidación lipídica, y reduce la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un modelo MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridina) de la enfermedad de Parkinson . neurotoxina <sup>33</sup>

En la enfermedad de Alzheimer se cree que el amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ), el principal componente de

placas seniles, juega un papel causal en el desarrollo de enfermedades y ejerce sus efectos tóxicos en parte a través de la inducción de estrés oxidativo.<sup>26</sup>

Se ha informado que la administración oral de agua saturada con H<sub>2</sub> atenúa los déficits inducidos por A $\beta$  en un modelo de rata.<sup>26</sup> También se informó que H<sub>2</sub> podría mejorar el reconocimiento espacial y la memoria, y que esto estuvo acompañado por niveles reducidos de citocinas proinflamatorias, productos de peroxidación lipídica y ácido fibrilar glial.

inmunoreactividad de proteínas.<sup>26</sup>

Además, en un modelo animal diferente (estrés inducido por la restricción), se encontró que la administración de H<sub>2</sub> aliviaba los déficits inducidos por el estrés.

en el aprendizaje y la memoria.<sup>27</sup>

El estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis también son características centrales de la pérdida de células después de una contusión aguda de la médula espinal. Usando un modelo animal, el tratamiento con H<sub>2</sub> condujo a mejores tasas de recuperación locomotora funcional después de una lesión de la médula espinal; esta recuperación se asoció con una reducción del estrés oxidativo y un aumento de la energía derivada del cerebro.

niveles de factor neurotrófico.<sup>31</sup> Gu et al.<sup>44</sup> informaron que el consumo diario de agua saturada con H<sub>2</sub> fue efectivo para prevenir los problemas de aprendizaje y memoria relacionados con la edad; este efecto se atribuyó a la eliminación de ROS y al aumento de la actividad de SOD.

## DESORDENES METABÓLICOS

El síndrome metabólico se refiere a un trastorno común caracterizado por una combinación de obesidad, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina. Estos trastornos metabólicos

son adecuados para la investigación clínica con H<sub>2</sub> por sus características crónicas.

En consecuencia, los estudios clínicos de H<sub>2</sub> están, en la actualidad, en su mayoría limitados a enfermedades metabólicas.

Nakao et al.,<sup>15</sup> en un estudio piloto abierto con 20 sujetos con potencial síndrome metabólico, demostraron que el consumo de 1,5 – 2,0 l/día de H<sub>2</sub>-

agua saturada durante 8 semanas redujo la niveles de indicadores de estrés oxidativo.

Además, los sujetos tratados mostraron mejoras significativas en la función hepática y renal. Además de antioxidante directo

efectos, se informó que el H<sub>2</sub> mejoró los niveles de SOD, aumentando así la defensa antioxidante endógena contra el O<sub>2</sub> –•. Sin embargo, la muestra en este estudio fue tan pequeña que el hallazgo debe aceptarse con cautela.<sup>15</sup> En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Kajiyama et al.<sup>45</sup> informaron que la suplementación con 900 ml/día de agua saturada de H<sub>2</sub> durante 8 semanas redujo la

niveles de varios biomarcadores de oxidación el estrés, incluido el colesterol de lipoproteínas de baja densidad oxidado en plasma y los 8-isoprostanos urinarios, y también mejoró el metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa; sin embargo, sus niveles de hidrógeno en el aliento no se informaron en detalle después del consumo.

La suplementación con agua saturada con H<sub>2</sub> normalizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa en cuatro de cada seis pacientes con intolerancia a la glucosa.<sup>45</sup> Además, se informó que el consumo de H<sub>2</sub> ad libitum previene el desarrollo de ratones knockout para la apolipoproteína E, en aterosclerosis en parte a través de su capacidad para limitar el estrés oxidativo en los vasos sanguíneos.<sup>29</sup> La eficacia del agua saturada con H<sub>2</sub> en estos estudios pareció ser significativamente mayor que la de otros antioxidantes probados, incluidos el ácido fólico, la vitamina E, el hierro y el ácido  $\alpha$ -lipoico.

## QUIMIOTERAPIA, HEMODIÁLISIS Y RADIOTERAPIA COMPLICACIONES

Los reactivos como el cisplatino, que se dirigen a las células que proliferan rápidamente, se usan ampliamente para tratar condiciones neoplásicas agresivas. Sin embargo, el uso de cisplatino está restringido

---

 El hidrógeno como antioxidante selectivo
 

---

debido a sus principales efectos secundarios durante la terapia, algunos de los cuales se han atribuido al estrés oxidativo y/o inflamación.

Usando un modelo animal, Nakashima Kamimura et al. 30 informaron que tanto el consumo oral de agua saturada con H<sub>2</sub> como la administración de H<sub>2</sub> por inhalación podrían aliviar la nefrotoxicidad inducida por cisplatino sin comprometer la actividad antitumoral.

En un estudio no aleatorizado con un control concurrente, Nakayama et al. 38 encontraron que agregar H<sub>2</sub> a las soluciones de hemodiálisis después de un período inicial de 1 mes mejoró las reacciones inflamatorias, disminuyó los marcadores oxidativos en plasma y mejoró el control de la presión arterial durante un ensayo de 6 meses. Sin embargo, el período de estudio fue corto y las condiciones inflamatorias de los sujetos no fueron muy graves. Por lo tanto, los estudios a largo plazo en pacientes con inflamación más severa pueden ser óptimos para aclarar el impacto de H<sub>2</sub>.

La exposición excesiva a la radiación ionizante provoca un espectro de daño tisular conocido como síndrome de radiación aguda. Es importante destacar que se ha estimado que entre el 60% y el 70% de El daño celular inducido por radiación ionizante es causado por •OH. 46 Sin embargo, los niveles de células apoptóticas, MDA en plasma y 8-OHdG intestinal disminuyeron significativamente cuando las células o los ratones se trataron con H<sub>2</sub> después de la irradiación. 14 Esto sugiere que la administración de H<sub>2</sub> también podría ser beneficiosa en radioterapia del cáncer.

En resumen, el H<sub>2</sub> puede contrarrestar los efectos secundarios comúnmente observados durante la quimioterapia, la radioterapia y la hemodiálisis, mejorando así la calidad de vida del paciente.

#### ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato incluyen polinosis, asma bronquial y urticaria, que son condiciones que no han sido asociado causalmente con el estrés oxidativo. Sin embargo, es posible que el H<sub>2</sub> ejerza

efectos terapéuticos que son independientes de la eliminación de •OH. Ito et al. 39 informaron que H<sub>2</sub> atenuó la desgranulación al suprimir la transducción de señales mediada por FcεRI en un modelo de cultivo de mastocitos. La administración de H<sub>2</sub> reguló a la baja la fosforilación inducida por antígeno de Lyn asociada a FcεRI, un paso regulador clave en la vía, y suprimió la activación de los objetivos de señal aguas abajo, incluidos Syk, fosfolipasa C (PLC)-γ1, PLCγ2, Akt, ERK1/2, JNK, p38 y fosfolipasa A2 citosólica, sin afectar los niveles del receptor de inmunoglobulina E FcεRIβ. Por lo tanto, es posible que H<sub>2</sub> pueda intervenir en rutas específicas de transducción de señales.

## H<sub>2</sub>: ventajas sobre los fármacos

El hidrógeno diatómico tiene varias ventajas potenciales, en comparación con los fármacos (Tabla 2). La administración de H<sub>2</sub>, ya sea como una mezcla H<sub>2</sub>/aire de bajo porcentaje o como una solución en agua o solución salina, tiene varias ventajas sobre los antioxidantes convencionales.

En primer lugar, no se ha informado que el H<sub>2</sub> sea tóxico en dosis efectivas, y es poco probable que se produzca una sobredosis porque el exceso de H<sub>2</sub> se exhala a través de los <sup>44</sup>pulmones. Esto contrasta con los antioxidantes, como las vitaminas C y E, donde la dosis efectiva en humanos es superior al límite superior de ingesta tolerada. En segundo lugar, el H<sub>2</sub> elimina selectivamente las ROS más agresivas, •OH, pero es mucho menos eficaz contra el O<sub>2</sub> – • y el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que desempeñan funciones fisiológicas. Además, no hay evidencia de que el H<sub>2</sub>, un antioxidante suave, pueda alterar las reacciones redox metabólicas o interrumpir la señalización celular mediada por ROS menos potentes. De hecho, el H<sub>2</sub> no influye en parámetros fisiológicos como la temperatura, la presión arterial, el pH o la pO<sub>2</sub>.

En tercer lugar, debido a su bajo peso molecular, el H<sub>2</sub> puede difundirse extremadamente rápido en el tejido y es probable que alcance un objetivo importante.



TABLA 2:

Resumen de las ventajas terapéuticas del antioxidante hidrógeno diatómico

- 1 Se difunde fácilmente a través de la membrana celular para llegar a los compartimentos subcelulares
- 2 No influye en los parámetros fisiológicos de la sangre (temperatura, presión arterial, pH, pO<sub>2</sub>)
- 3 No altera las reacciones metabólicas de oxidación-reducción y la señalización celular
- 4 Las altas concentraciones de hidrógeno son bien toleradas; menos efectos secundarios sistémicos
- 5 Bajo costo
- 6 Múltiples mecanismos de acción: (i) efecto antioxidante (ii) efecto antiinflamatorio (iii) inhibición de la apoptosis (iv) efecto antialérgico

compartimentos subcelulares, incluidas las mitocondrias y el núcleo. Esto es

particularmente importante porque las mitocondrias son los sitios primarios de generación de ROS después de I/R y son notoriamente difíciles de atacar.

La orientación nuclear también podría ser importante para proteger el ADN del daño oxidativo.

Finalmente, parece probable que el H<sub>2</sub> ofrezca ventajas significativas en términos de costo en comparación con los productos farmacéuticos convencionales.

## Perspectivas de futuro: muchos problemas sin resolver

Aunque múltiples demostraron estudios han que la administración de H<sub>2</sub> puede ser eficaz contra una variedad de trastornos, tanto en modelos animales como en la clínica, aún quedan muchas preguntas. A nivel molecular, no está claro cómo H<sub>2</sub> logra la selectividad química en vista de la enorme diversidad de objetivos moleculares potenciales in vivo. Además, la constante de velocidad publicada para la reacción de •OH con H<sub>2</sub> para formar H<sub>2</sub>O y H• es marcadamente más lenta que para la mayoría de radicales-radicales.

Curiosamente, hay algunos indicios de que el H<sub>2</sub> podría no actuar exclusivamente como antioxidante y también podría interactuar

directamente con vías de señalización específicas, como<sup>39</sup> se descubrió previamente para otros gases simples, incluidos NO, CO y H<sub>2</sub>S. Será necesario seguir trabajando para determinar el in vivo

dianas moleculares para H<sub>2</sub>.

Los efectos protectores del H<sub>2</sub> se han establecido tanto en modelos animales como ensayos clínicos; sin embargo, ninguno de los estudios publicados ha examinado la concentración de H<sub>2</sub> en el sitio activo. Sería útil realizar un seguimiento adicional de las concentraciones de H<sub>2</sub> en las lesiones para comprender la farmacocinética con más detalle. En Japón, la terapia con H<sub>2</sub> se ha utilizado clínicamente en la diabetes, el síndrome metabólico y la hemodiálisis, pero se requerirán más ensayos controlados con placebo, a gran escala y adecuadamente diseñados que utilicen diferentes dosis y vías de administración para evaluar rigurosamente la eficacia terapéutica del tratamiento con H<sub>2</sub> en estas y otras afecciones .

El suministro de altas concentraciones de gas H<sub>2</sub> por inhalación tiene importantes inconvenientes en vista de los riesgos asociados con su inflamabilidad y el complejo aparato necesario para un suministro seguro. Nagata et al. 27 informó por primera vez que el consumo de agua saturada de H<sub>2</sub> podría proporcionar una alternativa segura y eficaz para

inhalación. Sin embargo, la farmacocinética de las diferentes vías de administración

no han sido estudiados en profundidad, aunque Fu et al. 32 informaron que las concentraciones arteriales de H<sub>2</sub> después del consumo de agua con hidrógeno 0,4 mM fueron similares a las alcanzadas en

inhalación de gas hidrógeno al 2% (v/v). Parece

## El hidrógeno como antioxidante selectivo

probable que la administración oral de solución de H<sub>2</sub> sea la vía de elección en estudios posteriores sobre

las propiedades antioxidantes del H<sub>2</sub>.

Hemos revisado una gran cantidad de estudios, principalmente en modelos animales, en los que la administración de H<sub>2</sub> redujo la lesión tisular asociada con el estrés oxidativo y

inflamación. A pesar de las importantes diferencias entre los modelos animales y las enfermedades humanas, argumentamos que el potencial terapéutico del H<sub>2</sub>, un medicamento no tóxico, conveniente, seguro y eficaz

antioxidante – garantiza más clínica

evaluación en enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.

## Reconocimiento

Agradecemos el apoyo de la Fundación de Ciencias Naturales de Zhejiang (No. Z2090200).

## Conflictos de interés

Los autores no tenían ningún conflicto de interés para declarar en relación con este artículo.

• Recibido para publicación el 11 de junio de 2010 • Aceptado sujeto a revisión el 2 de julio de 2010 •

Revisado aceptado el 11 de octubre de 2010

Copyright © 2010 Field House Publishing LLP

### Referencias

- Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, et al: La asociación de estrés oxidativo y poliposis nasal. *J Int Med Res* 2009; 37: 325 – 330.
- Dingley J, Tooley J, Porter H, et al: Xenon proporciona neuroprotección a corto plazo en ratas recién nacidas cuando se administra después de hipoxia-isquemia. *Accidente cerebrovascular* 2006; 37: 501 – 506.
- Szabó C: El sulfuro de hidrógeno y su potencial terapéutico. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 917 – 935.
- Fang J, Seki T, Maeda H: Estrategias terapéuticas mediante la modulación del estrés por oxígeno en el cáncer y la inflamación. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 290 – 302.
- Davies KJ: Estrés oxidativo: la paradoja de la vida aeróbica. *Biochem Soc Symp* 1995; 61: 1 – 31.
- Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ, et al: Requisito para la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para la transducción de señales del factor de crecimiento derivado de plaquetas. *Ciencia* 1995; 270: 296 – 299.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al: Radicales libres y antioxidantes en funciones fisiológicas normales y enfermedades humanas. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44 – 84.
- Vijayalaxmi, Reiter RJ, Tan DX, et al: Melatonin as a radioprotector agent: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 639 – 653.
- Tator CH: Revisión de ensayos de tratamiento en lesiones de la médula espinal humana: problemas, dificultades y recomendaciones. *Neurocirugía* 2006; 59: 957 – 982.
- Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, et al: Terapia antioxidante en lesiones agudas del sistema nervioso central: estado actual. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 271 – 284.
- Dole M, Wilson FR, Fife WP: Terapia de hidrógeno hiperbárico: un posible tratamiento para el cáncer. *Ciencia* 1975; 190: 152 – 154.
- Gharib B, Hanna S, Abdollahi OM, et al: propiedades antiinflamatorias del hidrógeno molecular: investigación sobre inflamación del hígado *CR Acad Sci III* 2001; 324: 719 – 724.
- Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al: El hidrógeno actúa como un antioxidante terapéutico al reducir selectivamente los radicales de oxígeno citotóxicos. *Nat Med* 2007; 13: 688 – 694.
- Qian L, Cao F, Cui J, et al: Efecto radioprotector del hidrógeno en células cultivadas y ratones. *Radic Res* 2010; 44: 275 – 282.
- Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, et al: Eficacia del agua rica en hidrógeno sobre el estado antioxidante de sujetos con síndrome metabólico potencial: un estudio piloto de etiqueta abierta. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 140 – 149.
- Xie K, Yu Y, Pei Y, et al: Efectos protectores del gas hidrógeno en la sepsis polimicrobiana murina mediante la reducción del estrés oxidativo y la liberación de HMGB1. *Choque* 2010; 34: 90 – 97.
- Liu Q, Shen WF, Sun HY, et al: La solución salina rica en hidrógeno protege contra el daño hepático en ratas con ictericia obstructiva. *Hígado Int* 2010; 30: 958 – 968.
- Fukuda K, Asoh S, Ishikawa M, et al: La inhalación de gas hidrógeno suprime la lesión hepática causada por isquemia/reperusión mediante la reducción del estrés oxidativo. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 670 – 674.
- Zheng X, Mao Y, Cai J, et al: La solución salina rica en hidrógeno protege contra la lesión por isquemia/reperusión intestinal en ratas. *Radic Res* 2009; 43: 478 – 484.
- Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al: La solución salina rica en hidrógeno reduce la lesión pulmonar inducida por la isquemia/reperusión intestinal en ratas. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 602 – 605.
- Cai J, Kang Z, Liu K, et al: Efectos neuroprotectores de la solución salina de hidrógeno en el modelo de rata de hipoxia-isquemia neonatal. *Cerebro Res* 2009; 1256: 129 – 137.
- Chen H, Sun YP, Hu PF, et al: Los efectos de la solución salina rica en hidrógeno en los cambios contráctiles y estructurales del intestino inducidos por

## El hidrógeno como antioxidante selectivo

- isquemia-reperusión en ratas. *J Surg Res* 2009; 27 de agosto [epub antes de imprimir].
- 23 Sun Q, Kang Z, Cai J, et al: La solución salina rica en hidrógeno protege el miocardio contra la lesión por isquemia/reperusión en ratas. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234: 1212 – 1219.
- 24 Nakao A, Kaczorowski DJ, Wang Y, et al: Mejora de la lesión por reperusión/isquemia fría cardíaca en ratas con hidrógeno inhalado o monóxido de carbono, o ambos. *J Corazón Pulmón Trasplante* 2010; 29: 544 – 553.
- 25 Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al: El agua hidrogenada oral previene la nefropatía crónica del aloinjerto en ratas. *Riñón Int* 2010; 77: 101 – 109.
- 26 Li J, Wang C, Zhang JH, et al: 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. *Cerebro Res* 2010; 1328: 152 – 161.
- 27 Nagata K, Nakashima-Kamimura N, Mikami T, et al: El consumo de hidrógeno molecular previene las deficiencias inducidas por el estrés en las tareas de aprendizaje dependientes del hipocampo durante la restricción física crónica en ratones. *Neuropsicofarmacología* 2009; 34: 501 – 508.
- 28 Chen H, Sun YP, Li Y, et al: La solución salina rica en hidrógeno mejora la gravedad de la pancreatitis aguda inducida por L-arginina en ratas. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 308 – 313.
- 29 Ohsawa I, Nishimaki K, Yamagata K, et al: El consumo de agua hidrogenada previene la aterosclerosis en ratones knockout para apolipoproteína E. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377: 1195 – 1198.
- 30 Nakashima-Kamimura N, Mori T, Ohsawa I, et al: El hidrógeno molecular alivia la nefrotoxicidad inducida por un fármaco contra el cáncer cisplatino sin comprometer la actividad antitumoral en ratones. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 753 – 761.
- 31 Chen C, Chen Q, Mao Y, et al: La solución salina rica en hidrógeno protege contra la lesión de la médula espinal en ratas. *Neurochem Res* 2010; 35: 1111 – 1118.
- 32 Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al: El hidrógeno molecular protege contra la degeneración nigroestriatal inducida por 6-hidroxi dopamina en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson. *Neurosci Lett* 2009; 453: 81 – 85.
- 33 Fujita K, Seike T, Yutsudo N, et al: El hidrógeno en el agua potable reduce la pérdida neuronal dopaminérgica en el modelo de ratón con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina de la enfermedad de Parkinson. *PLoS Uno* 2009; 4: e7247.
- 34 Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, et al: Protection of the retina by rapid diffusion of
- Hidrógeno: administración de gotas para los ojos cargadas de hidrógeno en la lesión por isquemia-reperusión retiniana. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 487 – 492.
- 35 Chen CH, Manaenko A, Zhan Y, et al: El gas hidrógeno redujo la hiperglucemia aguda y mejoró la transformación hemorrágica en un modelo de isquemia focal en ratas. *Neurociencia* 2010; 169: 402 – 414.
- 36 Hayashida K, Sano M, Ohsawa I, et al: La inhalación de gas hidrógeno reduce el tamaño del infarto en el modelo de rata de isquemia miocárdica-lesión por reperusión. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373: 30 – 35.
- 37 Shingu C, Koga H, Hagiwara S, et al: La solución salina rica en hidrógeno atenúa la lesión por isquemia-reperusión renal. *J Anesth* 2010; 24: 569 – 574.
- 38 Nakayama M, Nakano H, Hamada H, et al: Un nuevo sistema de hemodiálisis bioactivo que utiliza dihidrógeno disuelto (H2) producido por electrólisis del agua: un ensayo clínico. *Transplante Nephrol Dial* 2010; 25: 3026 – 3033.
- 39 Itoh T, Fujita Y, Ito M, et al: El hidrógeno molecular suprime la transducción de señales mediada por FcεRI y previene la desgranulación de los mastocitos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389: 651 – 656.
- 40 Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al: La inhalación de hidrógeno mejora el estrés oxidativo en la lesión del injerto intestinal inducida por trasplante. *Am J Trasplante* 2008; 8: 2015 – 2024.
- 41 Kajiji M, Silva MJ, Sato K, et al: El hidrógeno media la supresión de la inflamación del colon inducida por el sulfato de sodio de dextrano. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 11 – 15.
- 42 Kajiji M, Sato K, Silva MJ, et al: El hidrógeno de las bacterias intestinales protege contra la hepatitis inducida por concanavalina A. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 316 – 321.
- 43 Cai J, Kang Z, Liu WW, et al: La terapia de hidrógeno reduce la apoptosis en el modelo de rata con hipoxia-isquemia neonatal. *Neurosci Lett* 2008; 441: 167 – 172.
- 44 Gu Y, Huang CS, Inoue T, et al: Beber agua con hidrógeno mejoró el deterioro cognitivo en ratones con senescencia acelerada. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 269 – 276.
- 45 Kajiyama S, Hasegawa G, Asano 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. *NutrRes* 2008; 28: 137 – 143.
- 46 Liu C, Cui J, Sun Q, et al: La terapia con hidrógeno puede ser un tratamiento novedoso eficaz y específico para el síndrome de radiación aguda. *Hipótesis Med* 2010; 74: 145 – 146.

Dirección del autor para correspondencia Profesor

Jian-Min Zhang Department of

Neurosurgery, Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Brain Medicine, Zhejiang University, 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China.

Correo electrónico: zjm135vip@sina.com