

# Efectos Clínicos de la Administración de Hidrógeno: Desde Enfermedades en Animales y Humanos hasta la Medicina Deportiva.

Garth L. Nicolson<sup>1\*</sup>, Gonzalo Ferreira de Mattos<sup>2</sup>, Robert Settineri<sup>3</sup>, Carlos Costa<sup>2</sup>, Rita Ellithorpe<sup>4</sup>, Steven Rosenblatt<sup>5</sup>, James La Valle<sup>6</sup>, Antonio Jimenez<sup>7</sup>, Shigeo Ohta<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología Molecular, Instituto de Medicina Molecular, Huntington Beach, USA

<sup>2</sup>Laboratorio de Ion Channels, Escuela de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup>Investigaciones Sierra, Irvine, USA

<sup>4</sup>Centro de Longevidad Tustin, Tustin, USA

<sup>5</sup>Centro de Salud de Saint John, Santa Mónica, USA

<sup>6</sup>Centro de Medicina Progresiva, Orange, USA

<sup>7</sup>Instituto Esperanza para el Cáncer, Playas de Tijuana, México

<sup>8</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Celular, Escuela Graduada de Medicina, Escuela Médica Japonesa, Kawasaki, Japón.

Email: \*[gnicolson@immed.org](mailto:gnicolson@immed.org)

Recibido el 8 de diciembre de 2015; Aceptado el 19 de enero de 2016; Publicado el 22 de enero de 2016

Copyright (c) 2016 por los autores y por Scientific Research Publishing Inc.

Este trabajo se encuentra bajo licencia de Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Resumen

Revisamos aquí la literatura sobre los efectos del hidrógeno molecular (H<sub>2</sub>), en sujetos humanos normales y en pacientes con una variedad de diagnósticos, tales como enfermedades metabólicas, reumáticas, cardiovasculares, neurodegenerativas y otras; Además en daños por infecciones, lesiones y radiación; Así como en los efectos del envejecimiento y del deporte. Aunque los efectos del H<sub>2</sub> han sido estudiados en múltiples modelos animales de enfermedades humanas, tales estudios no serán revisados en profundidad aquí. El H<sub>2</sub> puede ser administrado en forma de gas, en implantes de solución salina o infusiones, como solución tópica o baños, y también bebiendo agua enriquecida con H<sub>2</sub>. Este último método es el más fácil y menos costoso para su administración. No hay problemas de seguridad con el hidrógeno, ya que ha sido usado durante años en mezclas gaseosas para buceo de profundidad y en numerosas pruebas clínicas sin resultados adversos, y no hay advertencias publicadas sobre su toxicidad o efectos por larga exposición. El hidrógeno molecular se ha probado útil y conveniente como un novedoso antioxidante y modificador de expresión genética en muchas condiciones donde el estrés oxidativo y los cambios en expresión genética terminan en daño celular.

\*Autor para correspondencia.

Cómo citar este documento: Nicolson, G.L., de Mattos, G.F., Settineri, R., Costa, C., Ellithorpe, R., Rosenblatt, S., La Valle, J., Jimenez, A. y Ohta, S. (2016) Clinical Effects of Hydrogen Administration: From Animal and Human Diseases to Exercise Medicine. International Journal of Clinical Medicine, 7, 32-76. <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005>

## 14. El Hidrógeno en los Tejidos Reproductivos, Embarazo, Desarrollo Neonatal y Recién Nacidos.

Para una reproducción exitosa son necesarios unos gametos sanos (células haploides). El proceso de la formación de gametos tiene lugar en las gónadas masculinas y femeninas siguiendo las divisiones celulares meióticas en los testículos y los ovarios. El estrés oxidativo durante la formación de gametos es un riesgo potencial y puede llevar a problemas de infertilidad. Teniendo esto en cuenta, el tratamiento con hidrógeno se ha usado experimentalmente para reducir el estrés oxidativo en ambos sexos.

Los experimentos hechos en modelos animales han mostrado que una solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> puede proteger los testículos de ratas y ratones contra el estrés oxidativo que tiene lugar durante las lesiones por isquemia reperusión o el estrés oxidativo inducido por la nicotina. Las lesiones por isquemia reperusión en testículos pueden también ser producidas por movimientos de torsión-detorsión, lo cual causa disminución de riego a los testículos. La administración de solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> (5ml/Kg) por vía intraperitoneal, inmediatamente después de la lesión, redujo los niveles testiculares de numerosos marcadores oxidativos, como el peróxido de dismutasa y MDA, comparado con aquellos animales a los cuales no se les aplicó el tratamiento.

Fumar tabaco y la exposición a la nicotina, un problema común en todo el mundo, también aumenta el estrés oxidativo. Por mecanismos que aún no están claros, se ha demostrado que la exposición a largo plazo a la nicotina, como resultado del consumo de tabaco, aumenta el estrés oxidativo en los testículos. Los ratones con daño oxidativo testicular inducido con nicotina, tratados a largo plazo con solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> (6 ml/Kg) mostraron reducción del daño en sus gónadas.

Otros factores también pueden dañar el esperma. Por ejemplo, las células de esperma en las gónadas son especialmente susceptibles a la radiación. Uno de los mecanismos implicados en el daño por radiación a los testículos es la producción de radicales hidróxilos. El pretratamiento con solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> en ratones expuestos a radiaciones ionizantes resultó en una disminución del daño por radiación, así como una reducción en la peroxidación de los lípidos, la oxidación de las proteínas y del daño en el ADN, en el tejido testicular. La cantidad y calidad del esperma después del tratamiento con hidrógeno también fueron mejoradas, y esto ha sido relacionado con la reducción del daño oxidativo. Por ejemplo, la producción de los ·OH en esperma, como los monitoreados por los métodos de captura de espín, fueron disminuidos en más de un 80% mediante la suspensión de ellos en medios conteniendo 0.8 mM H<sub>2</sub>. Además, las modificaciones morfológicas de apoptosis, así como los cambios químicos característicos de la apoptosis fueron reducidos un 40% después del tratamiento con H<sub>2</sub>. También, la producción diaria de esperma y su calidad puede ser evaluada por tinción y el esperma de alta calidad pudo incrementarse más del 30% después de la exposición a radiaciones ionizantes y tratamiento con hidrógeno, en comparación con los sólo radiados.

Un factor esencial en la fertilidad masculina es la movilidad. La movilidad del esperma, la cual puede ser evaluada por Análisis de Esperma Asistido por Ordenador, puede ser usada para predecir la fertilidad masculina. El estrés oxidativo puede reducir ambas, tanto la movilidad del esperma como la fertilidad. De cualquier modo, después de la exposición al hidrógeno, la movilidad progresiva del esperma humano se vio incrementada de un 17.5% a un 40% después de un tratamiento con hidrógeno de 30 minutos. Este incremento de movilidad del esperma tratado con hidrógeno fue también observado en esperma congelado, en comparación con muestras tratadas con nitrógeno. De acuerdo con estos resultados, la exposición a hidrógeno también restauró y mejoró el potencial mitocondrial, al evaluarlo con tinte fluorescente redox, indicando que el hidrógeno puede ser una nueva y prometedora terapia para la infertilidad masculina.

Durante el desarrollo embrional y el embarazo, el estrés oxidativo puede llevar a diferentes alteraciones de los tejidos y a enfermedades en los recién nacidos. El uso de hidrógeno con un posible enfoque terapéutico para enfermedades durante el embarazo ha sido testado *in vitro* con líneas de células del trofoblasto. Esto es importante, ya que los tratamientos con vitaminas (C y E) han resultado ser

perjudiciales para la función de la placenta, como determina una disminución de viabilidad celular, una disminución en la secreción de hormonas y una disminución en la producción de factor de necrosis tumoral. En contraste con las vitaminas, el hidrógeno no causa ningún efecto perjudicial. Además, el hidrógeno molecular estimuló la secreción de gonadotropina coriónica humana por estas células, sugiriendo que el hidrógeno puede ser un antioxidante adecuado para el manejo de enfermedades, tales como preeclampsia durante el embarazo. La administración de hidrógeno en ratas embarazadas se ha concluido que es beneficioso para lesiones por isquemia reperusión y daños en el hipocampo en los fetos. En estos animales, el daño por isquemia reperusión se llevó a cabo mediante la oclusión transitoria de las arterias útero-ováricas bilaterales. Dos días antes de la operación para evaluar el daño fetal y el estado de la placenta las ratas bebieron agua enriquecida con H<sub>2</sub>. Cuando el agua enriquecida con H<sub>2</sub> fue administrada a las ratas, su placenta mostró menos evidencia de daño oxidativo, y en los tejidos fetales fue encontrado menos daño neuronal en las regiones del hipocampo CA1 y CA3. Los marcadores de estrés oxidativo fueron también mejorados cuando se les dio a las ratas agua enriquecida con H<sub>2</sub>. Estos estudios sugieren que la toma de hidrógeno por las madres embarazadas puede prevenir los daños en el hipocampo producidas por isquemia reperusión en los bebés.

Los recién nacidos tienen un alto riesgo de exceso de estrés oxidativo durante el nacimiento y en los primeros meses pre y post parto, debido a un aumento de la frecuencia de la hipoxia o isquemia. Con este fundamento en mente, multitud de experimentos en modelos animales se han llevado a cabo en neonatos. La primera serie de experimentos realizados en 2009 mostraron que el hidrógeno gas no es efectivo cuando hay una moderada a severa hipoxia e isquemia en ratas neonatas. Si hay asfixia durante el parto, aparece disfunción neurovascular inmediatamente después en un suceso conocido como disfunción neurovascular retardada. Cerdos recién nacidos tratados con hidrógeno mostraron menos reactividad cerebrovascular de arteriolas piales en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento tras la asfixia. Por lo tanto el hidrógeno tiene efecto neuro-protector estos accidentes en el parto.

La hemorragia de la matriz germinal (GMH) es una enfermedad neurológica asociada con bebés prematuros de bajo peso y que conduce a hidrocefalia, parálisis cerebral y retraso mental. La aparición de la enfermedad está relacionada con el estrés oxidativo. La inalación de hidrógeno gas en los momentos siguientes al nacimiento redujo la incidencia de parálisis cerebral y el retraso mental en las ratas tratadas. Esto fue evaluado en etapas juveniles. La atrofia cerebral, la esplenomegalia y la hipertrofia cardíaca también fueron normalizadas un mes después de la lesión. Estos resultados sugieren que la inalación de hidrógeno gas en neonatos prematuros con bajo peso puede ser un importante método para reducir la GMH y sus consecuencias.

Finalmente, la enterocolitis necrotizante (NEC inflamación y muerte del tejido intestinal) puede también ser observado después del parto prematuro, llevando a un incremento de mortalidad. En modelos de ratas de esta enfermedad se ha mostrado que la administración de solución salina rica en hidrógeno a neonatos es un método efectivo de proteger neonatos prematuros de NEC, que normalmente sucede dos semanas después del nacimiento prematuro. La NEC puede ser inducida en ratas neonatas por medio de una alimentación formulada, más asfixia y estrés por frío. En este experimento con neonatos fue administrado hidrógeno intraperitonealmente con solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> (10 ml/Kg) o solución salina normal antes de inducir la asfixia, dos veces al día, en periodos de 10 minutos. La monitorización de las ratas neonatas continuó hasta las 96 horas después del nacimiento y entonces fueron evaluados numerosos indicadores de lesiones por NEC, como peso, marcador histológico NEC, tiempo de supervivencia, capacidad antioxidante malondialdehído, mediadores de la inflamación e integridad de las mucosas. De media, el pretratamiento con solución salina enriquecida con H<sub>2</sub> redujo los daños en un 40%. Con pretratamiento de hidrógeno el porcentaje de supervivencia subió un 172% (del 25% al 68%).