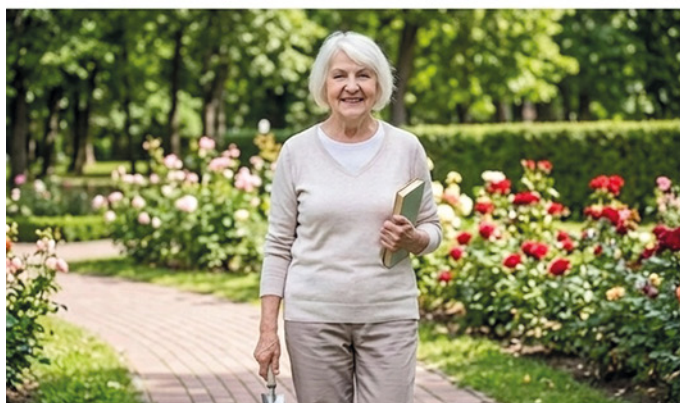


**Inmaculada Pino-Pérez.**

Investigadora predoctoral. Andalusian Center of Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Seville, Spain.

**Alejandro Martín-Montalvo.**

Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Andalusian Center of Molecular Biology and Regenerative Medicine-CABIMER, Junta de Andalucía-University of Pablo de Olavide-University of Seville-CSIC, Seville, Spain.



El gas sulfuro de hidrógeno y su potencial para promover un envejecimiento saludable

De gas tóxico a molécula clave de la longevidad

El envejecimiento es un proceso natural y continuo, caracterizado por la acumulación de daños a nivel molecular, que produce una disminución gradual del control metabólico y de las capacidades físicas y

mentales. A pesar de ser un proceso que se desarrolla con la edad, existen factores como la alimentación, el ejercicio físico, el ambiente y los hábitos de vida, que pueden influir en cómo envejecemos y en nuestra calidad de vida.

Existen dos formas de envejecimiento según el estado de salud y el nivel de autonomía de cada persona: el envejecimiento saludable, caracterizado por una buena salud metabólica, física y mental, en la que la persona mantiene una independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria y no presenta enfermedades crónicas, y el envejecimiento patológico asociado a un deterioro metabólico, físico y cognitivo más severo, que condiciona la pérdida de autonomía y la dependencia de la persona para realizar actividades cotidianas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2025), la esperanza de vida ha aumentado en todo el mundo, estimando que, en 2030, una de cada seis personas en el mundo tendrá 60 años o más. Este incremento se debe principalmente a los avances en la medicina, la mejora de las condiciones de vida, la alimentación, la higiene y el acceso a los sistemas sanitarios. Sin embargo, este aumento de la esperanza de vida no siempre implica vivir con buena salud, ya que muchas personas alcanzan edades avanzadas conviviendo con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades neurodegenerativas, sarcopenia o el cáncer, que empeoran su calidad de vida. Por ello, este aumento de la esperanza de vida plantea un nuevo reto para los científicos actuales: no solo añadir años a la vida, sino también calidad de vida a esos años que vivamos. De forma resumida, conseguir que la población envejezca de manera saludable y no patológica.

EL AUGE DE LOS GEROPROTECTORES

La evidencia experimental de que la esperanza de vida puede modificarse mediante intervenciones en el estilo de vida se remonta a hace aproximadamente un siglo, con los primeros estudios de restricción calórica (1). No obstante, la aplicación de estos protocolos en humanos presenta importantes limitaciones, dado que la restricción crónica de la ingesta energética es difícil de mantener a largo plazo y requiere una fuerza de voluntad enorme. Durante los últimos años, se han desarrollado otras estrategias experimentales para combatir el envejeci-

miento patológico, como el fármaco anti-diabético metformina (2), el inhibidor de mTORC1 rapamicina (3) o los compuestos dialil sulfurados del ajo potenciadores de la producción de sulfuro de hidrógeno (H₂S) (4), capaces de prolongar la esperanza de vida saludable en modelos animales. Resulta especialmente relevante que la metformina, un fármaco de primera línea para el abordaje de la DM2, se perfila como una de las estrategias más prometedoras para promover el envejecimiento saludable en humanos (5). La metformina inhibe por medio de la activación de la adenosín monofosfato proteína quinasa (AMPK) los procesos de síntesis de lípidos y de síntesis de novo de glucosa. Además, la metformina es capaz de aumentar las defensas antioxidantes, lo que previene la acumulación de daño oxidativo. La amplia utilización de la metformina en el tratamiento de la DM2 ha permitido acumular datos clínicos sobre su uso crónico y existen evidencias que indican que personas con DM2 tratadas con metformina tienen menor riesgo de desarrollar cáncer, lo que apoya la idea de que fármacos dirigidos a procesos biológicos implicados en una enfermedad asociada a la edad podrían conferir beneficios protectores frente a otras patologías del envejecimiento (6). Estos hallazgos abren la puerta a la posible aplicación de tratamientos geroprotectores (para tratar el envejecimiento patológico) en la práctica clínica, con el objetivo de alargar tanto la calidad de vida como la esperanza de vida.

EL GAS SULFURO DE HIDRÓGENO Y EL ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Diversos estudios han demostrado que la restricción calórica aumenta la producción endógena de H₂S. Por ello, en los últimos años este gas ha despertado un gran interés científico debido a su posible papel en la promoción de un envejecimiento saludable. El H₂S es un gas incoloro, inflamable y de olor característico a “huevo podrido”, producido de forma natural tanto en el medio ambiente como en el organismo humano. En el medio ambiente, se genera principalmente por la descomposición de materia orgá-

nica en ausencia de oxígeno, un proceso realizado por bacterias anaerobias. Por ello, es habitual encontrarlo en pantanos, aguas estancadas, alcantarillas, sedimentos marinos y zonas volcánicas o geotérmicas. También puede liberarse durante actividades industriales como la refinación de petróleo, el tratamiento de aguas residuales o la producción de papel. Históricamente, el H₂S ha sido conocido por su elevada toxicidad y numerosos accidentes industriales han demostrado que concentraciones elevadas de este gas pueden provocar pérdida de conciencia, insuficiencia respiratoria e incluso la muerte en pocos minutos. Debido a estos episodios, durante décadas este gas fue considerado exclusivamente un contaminante peligroso. Sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado que, en bajas concentraciones, el H₂S tiene un papel relevante en la fisiología, participando en funciones antioxidantes, en la actividad mitocondrial y en la promoción de persulfuración de cisteínas, una modificación postraduccional que consiste en añadir átomos de azufre a las cisteínas. Debido a estas acciones biológicas, el H₂S está despertando un creciente interés por su papel en la salud y el envejecimiento saludable.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL H₂S EN EL CONTROL DE LA GLUCOSA

En condiciones fisiológicas en mamíferos, el H₂S se produce tanto por vías enzimáticas como no enzimáticas. La producción enzimática es mediada por cuatro proteínas clave: la cistationina γ -liasa (CGL), la cistationina β -sintasa (CBS), la β -mercaptopiruvato sulfotransferasa (MST) y la proteína 1 de unión a selenio (SELENBP1). La vía no enzimática se da principalmente a través de donadores de azufre como es la cisteína y compuestos que existen de forma natural en el ajo, como son el dialil disulfuro (DAD) y el dialil trisulfuro (DAT). Investigaciones recientes han demostrado que modelos experimentales asociados con una mayor esperanza y calidad de vida presentan una mayor producción tisular de H₂S (7). De hecho, se ha observado que la sobreexpresión de la enzima CGL aumenta la esperanza de vida en gusanos. A nivel »

FÁRMACOS COMO
LA METFORMINA
Y COMPUESTOS
NATURALES COMO
LOS DERIVADOS
DEL AJO ABREN
NUEVAS VÍAS
PARA RETRASAR
EL ENVEJECIMIENTO
PATOLÓGICO
Y PROMOVER
UNA LONGEVIDAD
SALUDABLE



» clínico, varios estudios indican que las personas con obesidad y diabetes, afecciones asociadas con un envejecimiento no saludable, presentan bajos niveles circulantes de H_2S (8). La administración intraperitoneal del donador de H_2S GYY4137 en roedores alimentados con una dieta alta en grasas mitiga el desarrollo de la resistencia a la insulina y favorece una mejora del metabolismo de los hidratos de carbono. Además, en ratas con diabetes, el tratamiento con el donador de H_2S NaHS potencia la señalización de la insulina, a través de la fosforilación de PI3K y AKT, y aumenta la incorporación de glucosa a los tejidos, favoreciendo un mejor control metabólico. En ratones, nuestro equipo científico ha demostrado que el aumento de la producción de H_2S mediante el tratamiento crónico con compuestos dialil sulfurados del ajo (DAD y DAT), aumenta la esperanza y calidad de vida (4). El tratamiento con estos compuestos en el ensayo de longevidad

provocó, sin modificar la ingesta calórica, una reducción temprana de la ganancia de peso corporal, aunque posteriormente los pesos se equipararon a los del grupo no tratado. Este efecto es de gran relevancia, ya que el mantenimiento del peso corporal se ha asociado con una mayor supervivencia en humanos (9). Además, el tratamiento con compuestos dialil sulfurados del ajo mejoró aspectos relevantes de la glucorregulación, la capacidad funcional física y parámetros neurocognitivos en distintas etapas de la vida, no solo mejorando la esperanza de vida, sino la calidad de vida. En estudios a corto plazo (3 horas) los compuestos dialil sulfurados del ajo aumentaron la fosforilación de la AKT, que es un mecanismo central en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, en ratones alimentados durante una semana con una dieta estándar, alta en grasas, alta en azúcares o alta en grasa y azúcares (4). A nivel transcriptómico, este trata-»

» miento a corto plazo moduló en dieta estándar rutas relacionadas con la longevidad, como la señalización de la AMPK. A largo plazo, la administración de DAD o DAT durante 18 semanas en una dieta estándar redujo el pico de glucosa 15 minutos después de una sobrecarga oral de glucosa, reduciendo también el pico de insulina en la circulación y aumentaron la sensibilidad a la insulina en sus tejidos diana (4). Un fenotipo similar se observó en una dieta alta en grasas, en la que el tratamiento con DAD mostró una mejor tolerancia a la glucosa, mientras que tanto el tratamiento DAD como el DAT produjeron menores picos de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa, y mejoras en la tolerancia a la insulina. En conjunto, estos hallazgos sugieren que estos compuestos ejercen efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la glucosa, modulando tanto la señalización intracelular como la sensibilidad a la insulina de manera sostenida en el tiempo y en distintos contextos dietéticos.

EL POTENCIAL DEL H₂S Y LA PERSULFURACIÓN PARA LA SALUD HUMANA

Uno de los aspectos más relevantes de la investigación centrada en comprender los efectos fisiológicos de la modulación de la producción de H₂S es que la investigación en humanos es escasa. Hasta la fecha, los estudios relacionados con la exposición al H₂S en humanos se limitan en su mayoría a datos epidemiológicos de Rotorua, Nueva Zelanda, donde las personas, al tratarse de una región volcánica, estaban expuestas a niveles ambientales de H₂S (~30 µg/m³) (10). Los resultados sugirieron que las personas con mayor exposición a H₂S presentaban una tendencia a tiempos de reacción más rápidos en las pruebas de velocidad psicomotora y puntuaciones ligeramente superiores en memoria episódica respecto a las personas con menor exposición, aunque estas diferencias fueron marginales. También existen estudios en humanos con tratamientos basados en el uso de extracto de ajo fresco que han demostrado su eficacia para reducir el colesterol LDL y colesterol total. De manera reciente, nuestro equipo científico ha demostrado la correlación existente entre los niveles globales de persulfuración de cisteínas en plasma y ciertas variables clínicas en pacientes pluripatológicos (1, 4). Entre ellas destaca una correlación positiva con la fuerza muscular y una correlación negativa con los niveles de triglicéridos en la circulación. Además, los pacientes que sufren de fragilidad, depresión y delirio mostraron una disminución de la persulfuración de cisteínas. Estos resultados sugieren que la persulfuración de proteínas desempeña un papel relevante en la salud humana. **D**

CONCLUSIONES

El H₂S, a pesar de haber sido considerado históricamente como un gas tóxico, desempeña funciones biológicas relevantes en el envejecimiento. Los potenciadores de la producción de este gas son capaces de aumentar la calidad de vida y la esperanza de vida en modelos experimentales, con mejoras sustanciales en la homeostasis de la glucosa. Recientes evidencias apoyan que potenciar la producción intracelular de H₂S podría ser beneficioso para el tratamiento de enfermedades metabólicas y para favorecer un envejecimiento más saludable. Además, el hecho de que este efecto pueda lograrse mediante compuestos de origen natural presentes en la dieta facilita considerablemente su posible traslación clínica. Aun así, antes de plantear su aplicación en humanos, se deben realizar estudios adicionales destinados a conocer la seguridad y eficacia que permitan entender mejor hasta qué punto el H₂S puede utilizarse en la prevención y tratamiento de estas enfermedades y cómo podría influir en la calidad de vida y la longevidad.

REFERENCIAS

1. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition*. 1989;5(3):155-71; discussion 72.
2. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature communications*. 2013;4:2192.
3. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460(7253):392-5.
4. Caliz-Molina MA, Lopez-Fernandez-Sobrinho R, Pino-Perez I, Panadero-Moron C, Vilches-Perez MDC, Camacho-Cabrera M, et al. Enhanced non-enzymatic H(2)S generation extends lifespan and healthspan in male mice. *Cell Metab*. 2026;38(2):350-69 e8.
5. Guarente L, Sinclair DA, Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metab*. 2024;36(2):354-76.
6. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Bmj*. 2005;330(7503):1304-5.
7. Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckenstein C, Lee BC, Brace L, et al. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell*. 2015;160(1-2):132-44.
8. Jain SK, Bull R, Rains JL, Bass PF, Levine SN, Reddy S, et al. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? Antioxidants & redox signaling. 2010;12(11):1333-7.
9. Alley DE, Metter EJ, Griswold ME, Harris TB, Simonsick EM, Longo DL, et al. Changes in weight at the end of life: characterizing weight loss by time to death in a cohort study of older men. *American journal of epidemiology*. 2010;172(5):558-65.
10. Reed BR, Crane J, Garrett N, Woods DL, Bates MN. Chronic ambient hydrogen sulfide exposure and cognitive function. *Neurotoxicology and teratology*. 2014;42:68-76.