



Entrenamiento en Hipoxia

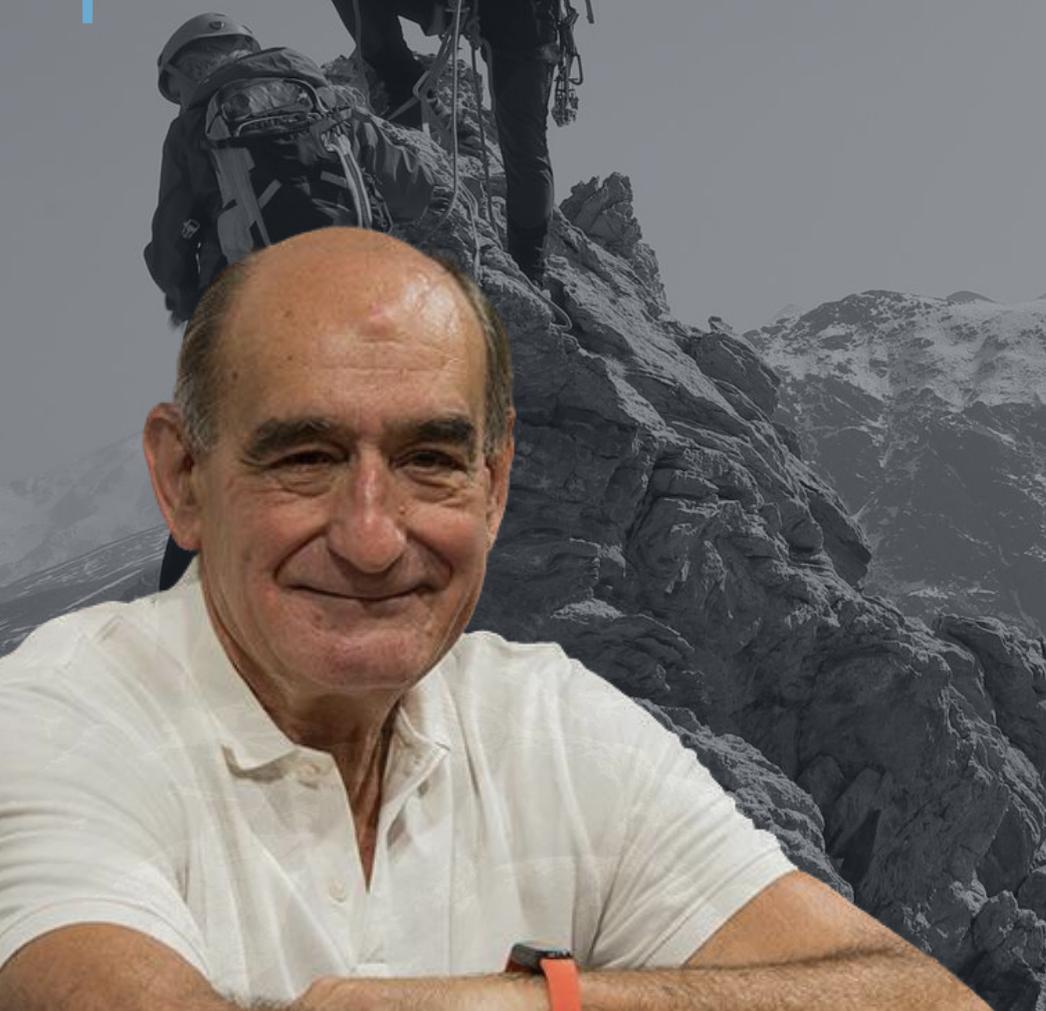
www.numablue.com

Ebook revisado y editado por
Numa Blue, y su área NUMA
ACADEMY.
Edición 2023



MAXIMIZA TU BIENESTAR Y RENDIMIENTO: HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE V/S OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

Guía completa para entender, comparar y
aplicar los mejores métodos



Dr. Manuel Avellanas

Médico Internista, de Montaña y
Especialista en Hipoxia Intermitente



Dr. Manuel Luis Avellana Chavala

Director Asesor en Hipoxia Intermitente

Médico Especialista en Medicina Intensiva

Médico expedicionario e investigador en altitud

Miembro del Comité de Medicina de Altitud de la Federación Panamericana e ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (FEPIMCTI)

INDICE

RESUMEN

1. BREVE RECUERDO HISTÓRICO

- 1.1. Hipoxia normobárica intermitente
- 1.2. Oxigenoterapia hiperbárica

2. CONCEPTOS

- 2.1. Hipoxia normobárica intermitente
- 2.2. Oxigenoterapia hiperbárica
- 2.3. Factor inducible por la hipoxia.

3. RELACIÓN CON LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y CON LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

4. INDICACIONES

- 4.1. Hipoxia normobárica intermitente
- 4.2. Oxigenoterapia hiperbárica

5. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

- 5.1. Portabilidad
- 5.2. Claustrofobia
- 5.3. Dosificación de la terapia
- 5.4. Test de hipoxia
- 5.5. Oxígeno disuelto en plasma

6. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

La **hipoxia normobárica intermitente (HNI)** es una forma de oxigenoterapia que simula la altitud, donde no cambia la presión atmosférica, que se mantiene estable, sino la proporción de oxígeno inspirado. En la HNI la proporción del oxígeno inspirado oscila entre 9-14%.

La **oxigenoterapia hiperbárica (OHB)** utiliza oxígeno al 100% en un entorno de presiones locales artificialmente elevadas, generalmente en el rango de 1 a 3 ATA (atmósferas absolutas).

La **concentración de oxígeno** en un ambiente de presiones de atmósferas elevadas conlleva un aumento de la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma.

En la **HNI**, el factor inducible por la hipoxia se activa directamente durante los ciclos de hipoxia.

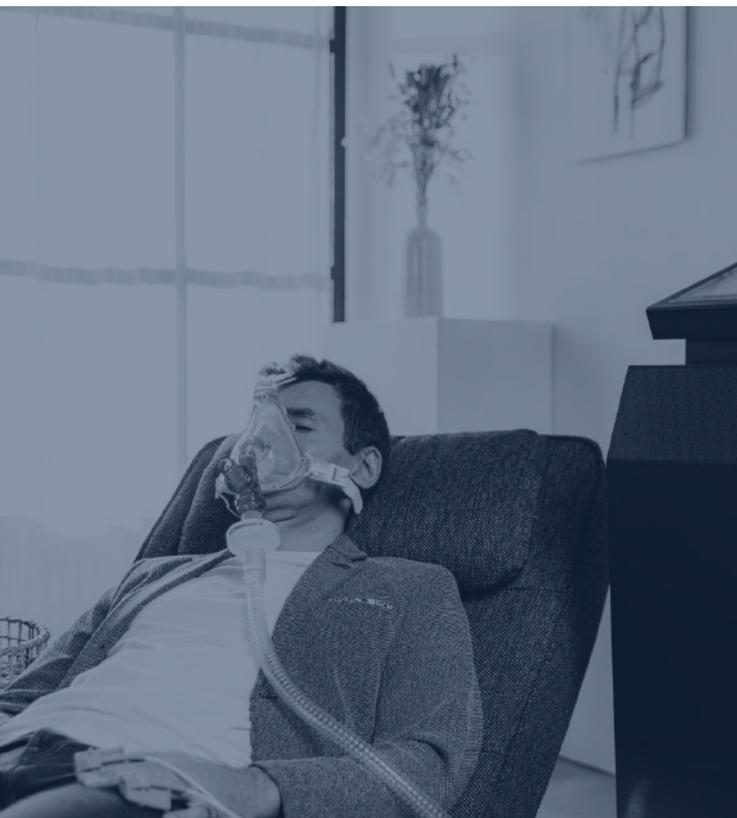
En la **OHB** el factor inducible por la hipoxia (HIF) se activa por las fluctuaciones intermitentes de oxígeno. Estas fluctuaciones tiene lugar en cada sesión con oxigenoterapia intermitente: 21% (antes de entrar), 100% (sesión de oxigenoterapia intermitente), 21% (al salir de la sesión).

Estas fluctuaciones son interpretadas por el cuerpo como una **señal hipóxica**: falta de oxígeno (que pasa del 100% al 21%), aunque la hipoxia en realidad no ocurre, a diferencia con la HNI que si ocurre.

A este modo de activación del **HIF** es conocido como “paradoja hiperóxica-hipóxica” o “paradoja del oxígeno normobárico”.

Como tanto la **HNI** como la terapia con **OHB** activan el HIF, las nuevas indicaciones con OHB - indicaciones no recogidas ni por la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) ni por la European Underwater and Baromedical Society (EUBS) - hace que el listado de patologías a tratar aumente progresivamente y sea similar con ambas formas de oxigenoterapia.

Los **dispositivos de HNI**, a diferencia de los de OHB, son portables y no producen claustrofobia, que servirá para facilitar y mejorar la rehabilitación y el rendimiento físico.



1. Breve recuerdo histórico

1.1. Hipoxia normobárica intermitente

El término “**hipoxia intermitente**” en la literatura médica ha sido habitualmente referido a procesos patológicos como apnea obstructiva del sueño, patología, a menudo grave, asociada con la desaturación arterial repetitiva (Beaudin et al, 2017).

Los mecanismos de las respuestas desadaptativas a la **hipoxia intermitente** de esta patología han sido ampliamente revisadas (Prabhakar y Semenza, 2012; Eisele et al, 2015).

Como esta enfermedad es un factor de riesgo aceptado de enfermedad cardiaca, la idea de que otras formas de **hipoxia intermitente** son cardioprotectoras y puedan ser herramientas terapéuticas para diversas enfermedades pueden parecer contradictorias (Mallet et al, 2018).

Por ello, el uso del llamado entrenamiento o **preacondicionamiento** con hipoxia normobárica intermitente (HNI) en prácticas atléticas y militares, así como en aplicaciones médicas para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, ha ganado una atención e interés crecientes durante las últimas décadas (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014; Sanz et al, 2023).

Si bien los atletas de élite han utilizado comúnmente varias modalidades de HIT para mejorar su rendimiento en el ejercicio, el número de estudios clínicos sobre el uso de **HNI** para el tratamiento de enfermedades humanas, ha sido mucho más lento.

Los esfuerzos de **investigación clínica** se produjeron a partir de los años 1970-1980, siendo Rusia y Ucrania los países con más producción científica (Serebrovskaya y Xi, 2016).

1.2. Oxigenoterapia hiperbárica

La historia de la **terapia hiperbárica** está ligada al buceo y a la medicina del buceo.

Los registros más antiguos muestran que en el año 4.500 a. C. Los humanos buceaban sin ayuda a profundidades inferiores a los 30 m. Aristóteles (siglo IV aC) describió “calderos” de aire que se utilizaban para permitir a los buzos respirar mientras se sumergían en el agua durante cortos períodos de tiempo.

Con la invención de las cámaras de buceo los humanos pudieron sumergirse más profundamente y durante períodos de tiempo más largos.

La comprensión de la **presión** del aire descubierta con el uso de la campana de buceo condujo a la creación de las primeras cámaras hiperbáricas en el siglo XVII (Choudhury, 2018).

En 1662, un médico británico llamado Henshaw construyó una cámara hermética conocida como “domicilium” y realizó los primeros tratamientos hiperbáricos.

Las **cámaras hiperbáricas** son anteriores al descubrimiento del oxígeno y utilizaban fuelles de aire junto con válvulas para aumentar o disminuir la presión en el interior.

El **oxígeno** fue descubierto en 1775 por el inglés Joseph Priestly, y sus efectos tóxicos fueron descritos posteriormente por Lavosier y Seguin en 1789 (Jain y Baydin, 2009).

La **toxicidad del oxígeno** hizo dudar sobre el uso de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) durante casi 100 años.

Durante el siglo XIX, varias personas en Europa realizaron varios intentos de utilizar la **OHB** para tratar afecciones pulmonares, gripe, insuficiencia renal e incluso trastornos nerviosos.

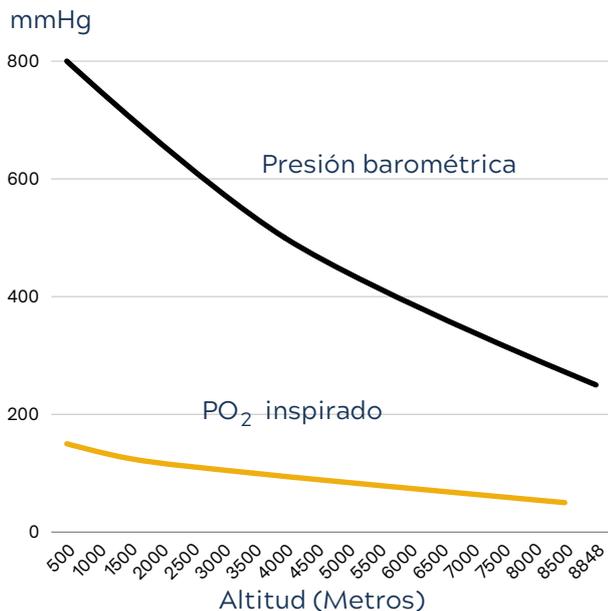
El **oxígeno hiperbárico** fue utilizado por primera vez en 1937 por Behnke y Shaw para tratar la enfermedad por descompresión (Jain y Baydin, 2009; Pollock y Buteau, 2017).

Después del éxito de Behnke y Shaw, se exploraron múltiples usos para **OHB** enfocados al tratamiento de diversas enfermedades como lepra, intoxicación por monóxido de carbono, gangrena gaseosa, osteomielitis, etc (Choudhury, 2018).

En la actualidad, la **OHB** está ampliamente desarrollada en una gran cantidad de países alrededor del mundo y la lista de enfermedades a tratar va aumentando progresivamente (Choudhury, 2018).

2. Conceptos

2.1. Hipoxia normobárica intermitente



En la hipoxia hipobárica (hipoxia de la altitud) la presión inspirada de oxígeno depende de la caída de la presión barométrica con la altitud (a mayor altitud, menor presión atmosférica, menor presión inspirada de oxígeno).

En la HNI (altitud simulada) no cambia la presión atmosférica, que se mantiene estable, sino la proporción de oxígeno inspirado (Figura 1) (Sanz-Ayán et al, 2023). Pero en ambos casos, la captación y procesos de respiración pulmonar alveolar resultan obstaculizados.

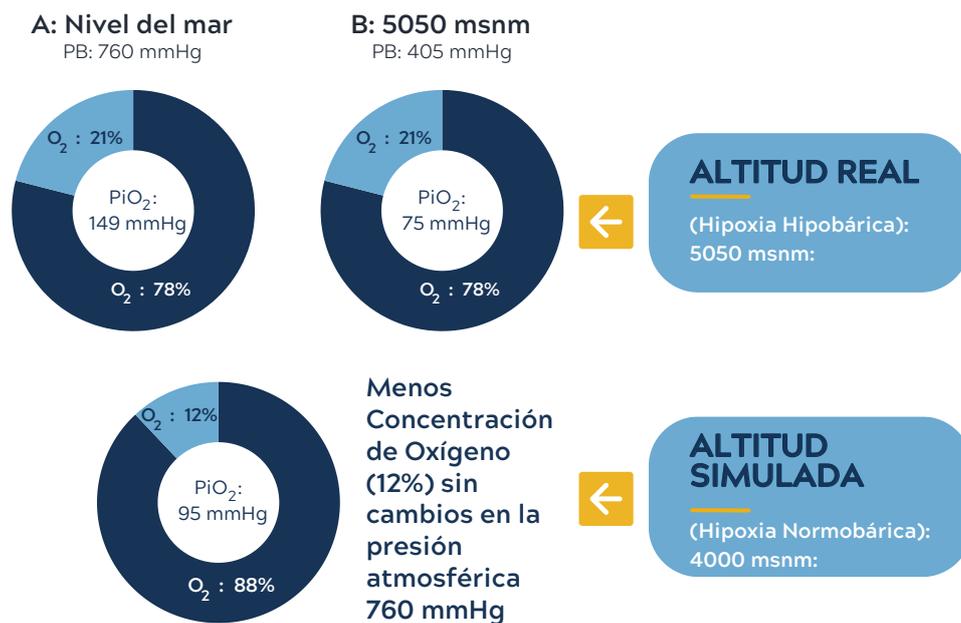


Figura 1. En la hipoxia hipobárica (hipoxia de la altitud) el porcentaje de oxígeno del aire atmosférico está fijado en el 21% hasta aproximadamente los 11 kilómetros de altitud, pero la presión atmosférica disminuye con la altitud. Esto significa que a nivel del mar la presión atmosférica es de 760 mmHg, y al 21% de oxígeno le corresponde una presión inspirada de oxígeno de 149 mmHg. Sin embargo, a 5050 metros de altitud la presión atmosférica es de 405 mmHg y, por tanto, la presión inspirada de oxígeno se reduce a 75 mmHg y en la cima de 25-25 mmHg. Por el contrario, en la hipoxia normobárica intermitente (altitud simulada) la presión atmosférica permanece estable (760 mmHg) y cambia el porcentaje de oxígeno que disminuye y se compensa con el aumento del nitrógeno. Es decir, si queremos una altitud simulada de 4000 metros sobre el nivel del mar, se administrará un aire con el 12% de oxígeno y 88% de nitrógeno (habitualmente fijo al 78%).

2.2. Oxigenoterapia hiperbárica

La **OHB** utiliza oxígeno al 100% en un entorno de presiones locales artificialmente elevadas, generalmente en el rango de 1 a 3 ATA (atmósferas absolutas) (Tibbles y Edelsberg, 1996).

Esto tiene implicaciones prácticas para el tratamiento de afecciones en las que los tejidos se dañan debido a la falta de oxígeno y también es utilizado para tratar otros “**procesos patológicos básicos y sus enfermedades**” (Harch y McCullough V, 2010).

Debido a que la **presión parcial de oxígeno** no afecta la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina, la cantidad máxima que la hemoglobina puede transportar permanece en torno a 20 ml de O_2 /dL (oxígeno por decilitro) de sangre.

El único cambio se produce en la cantidad de **oxígeno** disuelto en el plasma.

La **concentración máxima de oxígeno disuelto** en plasma a nivel del mar es de sólo 0,24 mL de O_2 /dL sangre. Con una OHB de 3 ATA la cantidad de oxígeno disuelto en plasma se eleva a 4,8 mL O_2 /dL sangre.

Esta elevación del **oxígeno disuelto** en plasma hace que el contenido total de oxígeno en sangre pase de 20,24 mL O_2 /dL a 24,8 mL O_2 /dL. Esto supone un aumento neto de 4,56 mL O_2 /dL sangre, es decir, un 22,5% (Choudhury, 2018).

El **contenido de oxígeno** es la suma del oxígeno transportado por la hemoglobina (97% a nivel del mar) y el disuelto en plasma (3% a nivel del mar), reflejando la cantidad de oxígeno que desde el pulmón retorna a la parte izquierda del corazón.

La **hemoglobina** sirve como depósito de oxígeno y la concentración disuelta en el plasma representa el río que transporta el oxígeno desde el depósito.

La **OHB** ofrece un método para mejorar significativamente el tamaño y el flujo del río de oxígeno, mejorando así su entrega a los tejidos estresados (Choudhury, 2018).



3. Factor inducible por la hipoxia. Relación con la hipoxia normobárica intermitente y con la oxigenoterapia hiperbárica

En biología molecular y genética, un factor de transcripción (a veces llamado factor de unión a una secuencia específica de ADN) es una proteína que se une a secuencias específicas de ADN, controlando así la transcripción de la información genética de ADN a ARN mensajero (Latchman, 1997).

El factor inducible por la hipoxia (HIF) es un factor de transcripción, es un activador de la transcripción que regula respuesta celular a la hipoxia y funciona como un master regulador de la homeostasis del oxígeno (Loboda et al, 2010).

Los factores de transcripción del HIF se componen de heterodímeros e isoformas.

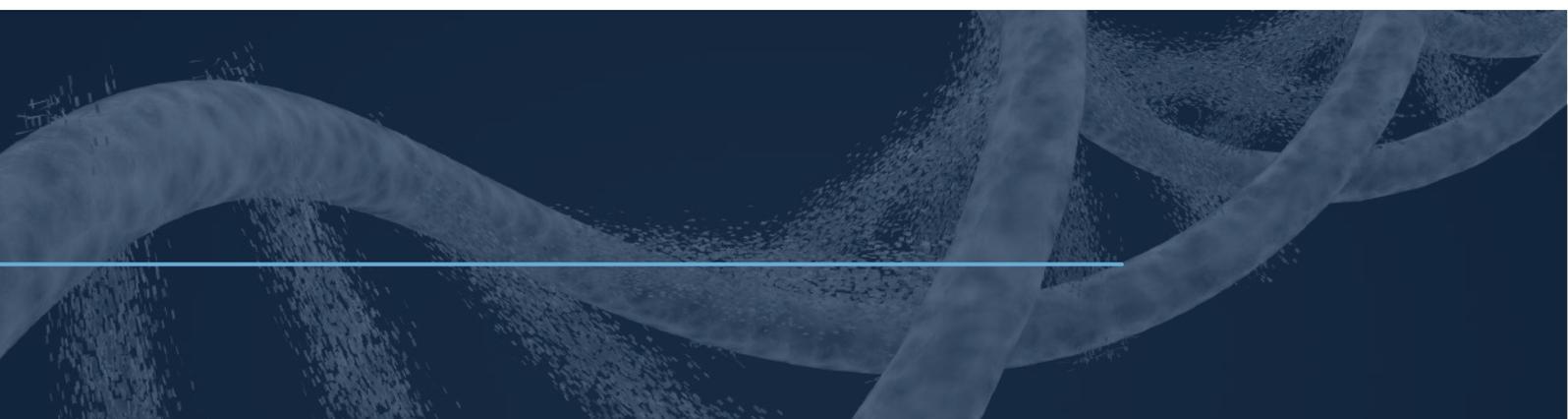
Los heterodímeros están compuestos por las subunidades α y β . Cada subunidad tiene tres isoformas numeradas como 1, 2 y 3. Así, subunidad la HIF α estará compuesta por las isoformas HIF-1 α , HIF-2 α , y HIF-3 α , y la subunidad HIF β por las HIF-1 β , HIF-2 β y HIF-3 β).

Las isoformas de la subunidad HIF β , conocidas como translocador nuclear del receptor de hidrocarburos de arilo (ARNT), también pueden denominarse ARNT1, ARNT2 y ARNT3.

En condiciones de normoxia el HIF-1 α , que lo producen la mayoría de los tejidos corporales, se hidroliza rápidamente y se degrada. Pero en condiciones de hipoxia no se degrada, sino que aumenta exponencialmente para activar numerosos genes adaptativos a la hipoxia.

La acumulación de sus niveles en el citoplasma provoca su translocación hacia el núcleo de la célula donde se une a la isoforma HIF-1 β (ARNT1) en un sitio específico de la secuencia de ADN denominada HRE (Hipoxia Response Element - Elemento de Respuesta a la Hipoxia), desencadenando la activación genética (Figura 2).

En definitiva, el precondicionamiento con HNI sustenta su apoyo en la compleja capacidad del organismo para activar defensas y ajustes adaptativos a través de la importante activación genética que desencadena el HIF-1 (Semenza, 2000; Wu et al, 2015).



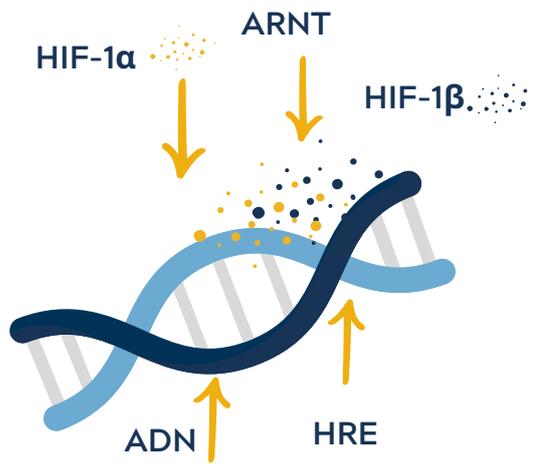


Figura 2. Unión de la isoformas HIF-1α y HIF-1β (ARNT 1) en la secuencia de ADN denominada HRE (Hipoxia Response Element - Elemento de Respuesta a la Hipoxia).

Tabla 1. Algunos de los genes activados por el HIF-1

	<p>BIOLOGÍA VASCULAR - Eficiencia Transporte O₂</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiogénesis: Factor de crecimiento vascular (VEGF), Factor de crecimiento transformante β3, inhibidor del activador del plasminógeno 1. • Regulador del tono vascular: Endotelina-1, Óxido nítrico sintasa, Hemo-oxigenasa 1, Adrenomedulina, Receptor adrenérgico α1 β.
	<p>ERITROPOYESIS/HIERRO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritropoyetina (EPO) • Ceruloplasmina • Transferrina • Receptor de la Transferrina • Regulador Hecpidina
	<p>METABOLISMO - Nutrientes Energéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptina: regulador del peso y del apetito • Enzimas Glucolíticas: Fosfofructoquinasa, Enolasa 1, Fosfoglicerato quinasa 1, Piruvato quinasa, Glicer aldehído-3-P-deshidrogenasa, Lactato deshidrogenasa A • Anhidrasa Carbónica - 9 (regulador PH) • Metabolismo de la glucosa: Transportador de la glucosa 1 y 3 • Adenilato quinasa 3 (metabolismo nucleótidos)
	<p>PROLIFERACIÓN SUPERVIVENCIA - Proteínas Específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritropoyetina • Adrenomedulina • Hemo-oxigenasa 1 • Proteína de unión a IGF 1 • Proteína de unión a IGF 2 • Proteína de unión a IGF 3 • Óxido Nítrico Sintasa 2 • Adenosina • p21

En la **Tabla 1** se muestran algunos de los genes activados por el HIF-1 y su función fisiológica y en la **Tabla 2** las principales acciones de cuatro de los productos génicos activados (Avellanas, 2018).

Tabla 2. Las principales acciones de cuatro de los productos génicos activados

	<p>Eritropoyetina (EPO)</p> <ul style="list-style-type: none">• Estimulo de la eritropoyesis• Promueve la angiogénesis• Mejora la capacidad de ejercicio• Facilita la neuroprotección
	<p>Óxido Nítrico (NO)</p> <ul style="list-style-type: none">• Potente vasodilatador• Antiinflamatorio• Antimicrobiano• Antiagregante plaquetario• Favorece la biogénesis mitocondrial (mejora producción de ATP)• Promueve la angiogénesis
	<p>Adrenomedulina</p> <ul style="list-style-type: none">• Polipéptido vasodilatador• Antiinflamatorio• Antimicrobiano• Estabilizador del endotelio vascular• Protector contra la neumonía durante la ventilación mecánica• Promueve la angiogénesis• Influencia positiva en las enfermedades que cursan con hipoxia (tolerancia celular al estrés oxidativo y ala lesión hipóxica)
	<p>Adenosina</p> <ul style="list-style-type: none">• Nucleósido endógeno con acción vasodilatadora y antiinflamatoria. <p>Es conocido como el “Angel de la Guarda” contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda.</p> <p>Mantiene la “memoria hipoxia”</p>

En la Tabla 2 se puede comprobar que los productos génicos expuestos tienen acción antiinflamatoria, angiogénica, vasodilatadora, antimicrobiana y de biogénesis y protección mitocondrial. La activación del HIF promueve la angiogénesis porque aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Tabla 1) (Lodoba et al, 2010).

Y esta angiogénesis se produce fundamentalmente a expensas de vasos sanguíneos hasta 50 μ de diámetro (Martin et al, 2010).

El pequeño tamaño de estos vasos sanguíneos no impide la circulación de la sangre en su interior.

Su circulación se ve favorecida por la acción vasodilatadora de los péptidos vasoactivos expuestos en esta tabla.

El **óxido nítrico** (NO) se produce en el endotelio y en los glóbulos rojos. El NO derivado de los glóbulos rojos, además de favorecer la liberación del oxígeno, regula la deformidad de los globulos rojos en la hipoxia y facilita la circulación por estos vasos de pequeño tamaño (Zhao et al, 2018).

El resultado es una circulación más enlentecida que favorece una mayor interfase entre el capilar y la célula con resultado de una mayor difusión del oxígeno hacia la **mitocondria**, un aumento de la producción energética en forma de **ATP** y una acción antiinflamatoria, incluida la metabólica y la celular, al estar favorecida la eliminación de deshechos toxico-oxidativos.

Además, el aumento de la **producción energética** también se ve favorecido porque la estimulación del HIF promueve la protección y biogénesis mitocondrial (Austin y St-Pierre, 2012; Valero, 2014; Borea et al, 2016; Avellanas, 2018).

Existe evidencia directa de que la **HNI** potencia la **defensa antioxidante**.

Se encontraron actividades aumentadas de las **enzimas antioxidantes**, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, en eritrocitos de ratas tratadas con HIT. (Asha Devi et al, 2005).

En cuanto al mecanismo antioxidante de la **HNI**, se plantean la hipótesis de que la HIT provoca una activación moderada e intermitente de la formación de especies reactivas del **oxígeno** (ROS) que se produce durante las alternancias cíclicas de hipoxia y normoxia durante las sesiones de tratamiento.

Estos aumentos leves e intermitentes de **ROS** pueden inducir la expresión de una serie de genes antioxidantes que activan las enzimas antioxidantes (Manukhina et al, 2016).

El resultado de todas estas acciones deriva en un aumento del **rendimiento deportivo** y una mejor y más rápida recuperación de las lesiones musculoesqueléticas de los deportistas, además de numerosos beneficios para la salud.

La mayoría de los **protocolos** de terapia con OHB consisten no solo en respirar oxígeno al 100 % bajo una presión atmosférica alta, sino también en fluctuaciones intermitentes de oxígeno. Estas fluctuaciones tiene lugar en cada sesión con OHB.

Antes de entrar en la **cámara** de **OHB** se respira aire atmosférico que contiene un 21% de oxígeno, los niveles de oxígeno en cada sesión de OHB son del 100%, y pasan al 21% cuando finaliza la sesión y se entra nuevamente en contacto con el aire atmosférico ambiental (Kamat et al, 2021).

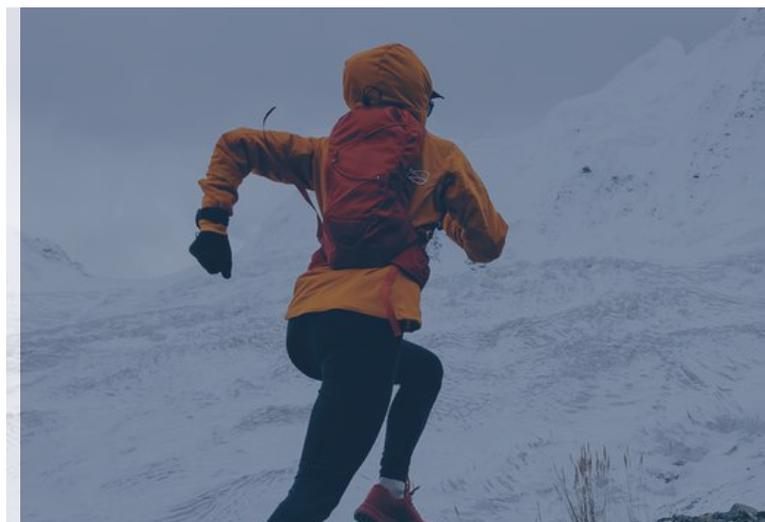
Estas **fluctuaciones** son interpretadas por el cuerpo como una señal hipóxica: falta de oxígeno (que pasa del 100% al 21%), aunque la hipoxia en realidad no ocurre, a diferencia con la **HNI** que sí ocurre. Estas señales y fluctuaciones, activan mecanismos celulares específicos, incluida la activación de factores de transcripción como el HIF-1 (Fratantonio et al, 2018; Hyldegaard y Hedetoft, 2020), y mejoran la actividad celular (Schottlender et al, 2021). Este fenómeno, llamado “paradoja hiperóxica-hipóxica” o “paradoja del oxígeno normobárico” (Kamat et al, 2021; Hadanny y Efrati, 2020), donde la actividad del HIF-1 aumenta, es la clave que explica la utilidad de la terapia con OHB para mejorar el rendimiento de los sujetos y su reciente aplicación en campos de salud similares a los indicados con HNI.

El efecto de a **OHB** sobre el estrés oxidativo y la actividad mitocondrial cambia a lo largo del tratamiento (Kamat et al, 2021; Hadanny y Efrati, 2020).

Aunque se cree que la OHB conduce a niveles más altos de estrés oxidativo debido a la generación excesiva de **ROS** por parte de las mitocondrias, se plantea la hipótesis de que, como parte de la respuesta protectora, las células reducen su actividad mitocondrial para reducir la producción de **ROS** y aliviar el estrés oxidativo (Tezgin et al, 2020).

Hasta hace poco tiempo, no estaba claro si las ROS se acumulan después de repetir sesiones de OHB y si estas **ROS** también tienen efectos beneficiosos sobre las células . Es posible que la elevación temprana de ROS después de un número de sesiones de OHB cortas (1 a 5) reduzca la actividad mitocondrial, lo que reduce la producción adicional de ROS.

Pero cuando las sesiones aumentan por encima de 20-30 sesiones o más, también aumenta la producción de **enzimas antioxidantes**, y se tienen una serie de efectos beneficiosos que conducen a una mejora significativa en los parámetros mitocondriales (Schottlender et al, 2021). La elevación de la actividad antioxidante puede ser una vía importante que subyace al beneficio de la OHB en la clínica.



4. Indicaciones

4.1. Hipoxia normobárica intermitente

4.1.1 Rendimiento deportivo

La **HNI** es una técnica de entrenamiento utilizada en deportistas, habitualmente en reposo, con el objetivo de mejorar el **rendimiento deportivo**, aunque tiene muchos más efectos beneficiosos para la salud.

Es una herramienta eficaz que va afianzándose progresivamente, tanto en el campo deportivo como en el de la salud.

Algunas de las adaptaciones producidas en el organismo, responsables de incrementar el rendimiento tras un programa de **entrenamiento en hipoxia**, no se relacionan con parámetros hematológicos (Gore et al, 2007) y tienen que ver con cambios moleculares y celulares, mejoras en la economía del movimiento o la mayor capacidad tampón y de regulación del pH en el músculo (Boraita, 2023).

Existen numerosas publicaciones donde se ha demostrado que los protocolos basados en ciclos intermitentes de hipoxia normobárica (fase de exposición hipóxica) alternados con ciclos de **normoxia** o **hiperoxia** (fase de recuperación de la hipoxia) influyeron en la mejora del rendimiento deportivo (Fashi y Ahmadizad, 2021; Kurobe et al, 2015; Brocherie et al, 2015), como el tiempo de prueba, que indica que pueden existir mecanismos que desempeñan un papel fundamental en el incremento del rendimiento deportivo aeróbico y una mejora de la potencia o la velocidad en el umbral anaeróbico (Bonetti et al, 2009; Boraita, 2023).

También se ha observado un menor consumo de **trifosfato** de adenosina a nivel muscular, que se debe a una mayor eficacia mitocondrial (Neya et al, 2007) y efectividad para aumentar el tiempo hasta el agotamiento (Albertus-Cámara et al, 2022).

Figura 3. Piragüista olímpico entrenando con HNI



4.1.1 Rendimiento deportivo

Los principales **efectos terapéuticos** de la HNI en la salud son los siguientes (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014; Navarrete-Opazo, 2015):

- 
- Mejora del aprendizaje y de la memoria espacial.
 - Acción antiinflamatoria: supresión de mediadores proinflamatorios.
 - Reduce los niveles de colesterol y mejora la resistencia a la insulina.
 - Reduce la presión arterial.
 - Favorece la pérdida de peso.
 - Reduce los síntomas de la depresión-ansiedad y favorece el sueño reparador.
 - Reducción del riesgo de disfunción endotelial y aterogénesis en los atletas.
 - Incrementa la densidad ósea.
 - Fortalece el sistema inmune.
 - Mejora la función miocárdica y regula el Sistema Nervioso Autónomo.
 - Incrementa la capacidad aeróbica y la tolerancia al ejercicio.

Además de:

- **Promueve** la protección y biogénesis mitocondrial (Austin y St-Pierre, 2012; Valero, 2014; Borea et al, 2016; Avellanas, 2018).
- **Mejora** la recuperación motora después de una lesión medular junto al tratamiento rehabilitador: mejora la velocidad de la caminata y resistencia después de lesión medular crónica incompleta (evidencia Clase I) (Hayes et al, 2014).
- **Facilita** el suministro de oxígeno al cerebro por inducir vasodilatación y aumenta la angiogénesis cerebral (Liu et al, 2017; ZhangH et al, 2020).

- **Aumenta** la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro favoreciendo la neurogénesis, el incremento de los niveles de serotonina y la activación de los receptores postsinápticos (Chen et al, 2012; Dale et al, 2014)
- **Aumenta** la neuroplasticidad respiratoria y medular (Mitchell y Johnson, 2003).

En la Tabla 3 se enumeran las enfermedades y patologías donde la hipoxia normobárica intermitente puede aplicarse como estrategia terapéutica no farmacológica (Lozano F y Avellanas ML, 2020).



Tabla 3. Enfermedades y patologías donde la hipoxia normobárica intermitente puede aplicarse como estrategia terapéutica no farmacológica (Lozano F y Avellanas ML, 2020)

4.2. Oxigenoterapia hiperbárica

Las aplicaciones de la **medicina hiperbárica** en pacientes son numerosas y sus indicaciones vienen determinadas por distintos organismos oficiales. En Estados Unidos, la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) y la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) determinan que el uso de la OHB está indicado en (Moon, 2019):

- Embolismo Gaseoso.

- Anemia (anemia grave cuando no se pueden realizar transfusiones de sangre).
- Absceso cerebral.
- Quemaduras (quemaduras graves y grandes tratadas en un centro especializado en quemaduras).
- Intoxicación por monóxido de carbono.
- Lesión por compresión.
- Enfermedad de descompresión (riesgo de buceo)
- Gangrena gaseosa.

- Pérdida de audición (pérdida total de audición que se produce de forma repentina y sin causa conocida)
- Infección de la piel y los huesos (grave)
- Lesión por radiación.
- Colgajo de injerto de piel con riesgo de muerte del tejido.
- Pérdida de visión (cuando es repentina e indolora en un ojo debido a la obstrucción del flujo sanguíneo).
- Heridas (que no cicatrizan, úlceras del pie de diabéticos).

Por otro lado, en Europa; la **European Underwater and Baromedical Society** (EUBS), homóloga de la UHMS, en su 10º Consenso Europeo (Mathieu, 2017) determinó los usos de la OHB dependiendo del Grado de Recomendación y el Nivel de

Evidencia Científica, de forma que podemos encontrar tres tipos de recomendación (Tabla 4): Tipo 1: Grado alto de recomendación por efectos beneficiosos.

- Tipo 2: Terapia recomendable por evidencia de efectos beneficiosos.
- Tipo 3: Terapia de uso opcional a criterio del facultativo.

Y 4 niveles de evidencia científica:

- Nivel de evidencia A: Alto nivel de evidencia científica.
- Nivel de evidencia B: Nivel de Evidencia científica moderada.
- Nivel de evidencia C: Bajo nivel de evidencia científica.
- Nivel de Evidencia D: Muy bajo nivel de evidencia científica.

INDICACIONES TIPO 1	NIVEL DE EVIDENCIA
<i>Intoxicación por Monóxido de Carbono</i>	<i>B</i>
<i>Fracturas abiertas con lesión por aplastamiento</i>	<i>B</i>
<i>Prevención de osteoradionecrosis tras extracción dental</i>	<i>B</i>
<i>Osteoradionecrosis (mandibular)</i>	<i>B</i>
<i>Radionecrosis de tejidos blandos (cistitis y proctitis)</i>	<i>B</i>
<i>Enfermedad de descompresión</i>	<i>C</i>
<i>Embolismo gaseoso</i>	<i>C</i>
<i>Infección por bacterias anaeróbicas o mixta</i>	<i>C</i>
<i>Sordera Súbita</i>	<i>B</i>

INDICACIONES TIPO 2	NIVEL DE EVIDENCIA
<i>Úlceras de pie diabético</i>	<i>B</i>
<i>Necrosis de la cabeza femoral</i>	<i>B</i>
<i>Injertos de piel y músculo-cutáneos comprometidos</i>	<i>C</i>
<i>Oclusión de la Arteria central de la retina</i>	<i>C</i>
<i>Lesión por aplastamiento sin fractura</i>	<i>C</i>
<i>Osteoradionecrosis (otros huesos que no sean la mandíbula)</i>	<i>C</i>
<i>Lesiones radio inducidas de tejidos blandos (otros que no sean cistitis y proctitis)</i>	<i>C</i>
<i>Cirugía e implanta en tejido irradiado (tratamiento preventivo)</i>	<i>C</i>
<i>Úlceras isquémicas</i>	<i>C</i>
<i>Osteomielitis refractaria crónica</i>	<i>C</i>
<i>Quemaduras de 2º grado con más del 20% de la superficie del cuerpo afectado</i>	<i>C</i>
<i>Pneumatosis cystoides intestinalis</i>	<i>C</i>
<i>Neuroblastoma, estadio IV</i>	<i>C</i>

INDICACIONES TIPO 3	NIVEL DE EVIDENCIA
<i>Lesión cerebral (lesión cerebral traumática aguda y crónica, accidente cerebrovascular crónico, encefalopatía post-anóxica)</i>	<i>C</i>
<i>Lesiones radio inducidas de laringe</i>	<i>C</i>
<i>Lesiones radio inducidas del SNC</i>	<i>C</i>
<i>Síndrome de reperfusión tras proceso vascular</i>	<i>C</i>
<i>Reimplantación de miembros</i>	<i>C</i>
<i>Úlceras secundarias a procesos sistémicos</i>	<i>C</i>
<i>Enfermedad de células falciformes</i>	<i>C</i>
<i>Cistitis intersticial</i>	<i>C</i>

Tabla 4. Grado de recomendación y nivel de evidencia científica de la European Underwater and Baromedical Society (EUBS) (Mathieu, 2017)

Con independencia de estas indicaciones están saliendo otras nuevas que proponen su uso como **tratamiento coadyuvante** en muchas más patologías (Choudhury, 2018; Fu et al, 2022, Sethuraman et al, 2022).

Se ha comentado anteriormente que la **hipoxia activa** el factor inducible por la hipoxia (HIF). Pero no solo la hipoxia desencadena genes diana de HIF para la transcripción, sino que la OHB también posee capacidades similares, lo que sugiere que las fluctuaciones en la disponibilidad de oxígeno pueden ser igualmente importantes para inducir la transcripción de HIF1 (Fratantonio et al, 2018; Hyldegaard y Hedetoft, 2020).

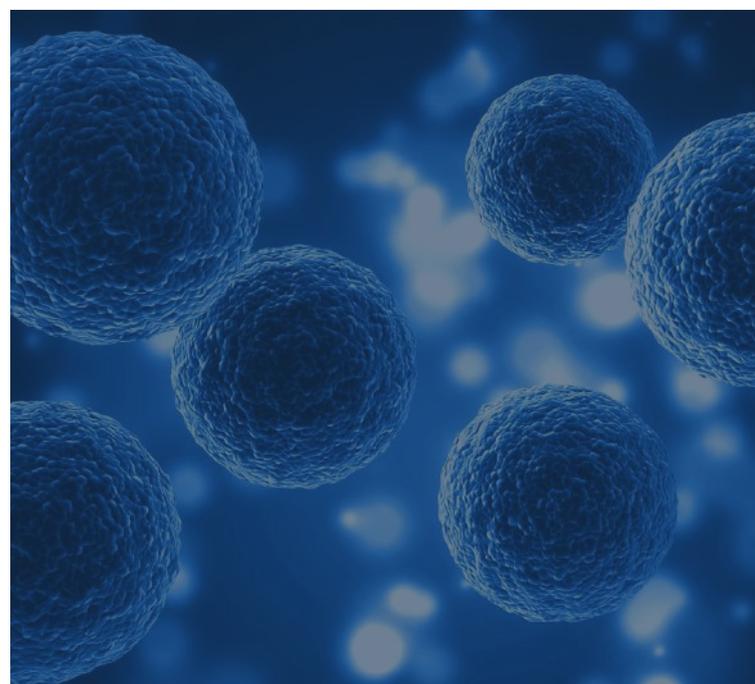
En base a este concepto, la **OHB** puede inducir una amplia gama de cambios celulares, bioquímicos y fisiológicos en todo el cuerpo. Los mecanismos biológicos probados a través de los cuales OHB ejerce sus efectos beneficiosos en las indicaciones tradicionales incluyen la promoción de la angiogénesis, el alivio de la inflamación y la mejora de las defensas antioxidantes.

Progresivamente se van añadiendo mas mecanismos biológicos beneficiosos como **inmunomodulación**, neurogénesis, mejora cognitiva, regulación del metabolismo de la glucosa, actividad antimicrobiana, estimulación de las células madre y mejora de la función cardiopulmonar (Choudhury, 2018; Fu et al, 2022).

En definitiva, el tratamiento con **OHB** se asocia con una variedad de respuestas fisiológicas que intuitivamente podrían revertir la fisiopatología de varias afecciones como sucede con la HNI (Sethuraman et al, 2022).

El listado de **patologías** a tratar aumenta progresivamente y similar al expuesto en la Tabla 3 para las indicaciones de la HNI (Choudhury, 2018; Liska et al, 2018; Cozene et al, 2020; De Wolde et al, 2021; Schottlender et al, 2021).

Sin embargo, sigue existiendo una cuestión clave para la investigación con **OHB**. En primer lugar, los protocolos con OHB varían ampliamente, lo que dificulta la comparación e integración de diferentes resultados. Además, se justifican las actualizaciones de los **protocolos clínicos** publicados en lugar de las indicaciones actualmente aprobadas. Por ello hay revisiones donde se aboga que es necesario, como paso siguiente, definir un **protocolo OHB** de aplicación general (Fu et al, 2022).



Otros autores, recomiendan que se realicen más investigaciones ya que existen problemas con los datos actuales, incluida documentación deficiente, metodologías deficientes, escasez de estudios y falta de ensayos clínicos aleatorios (Choudhury, 2018; Gottfried et al, 2021).

Para otros, muchos de los datos que respaldan el uso de OHB se derivan de **estudios en animales** porque ha habido pocos ensayos controlados aleatorios, pero las series de casos y algunos ensayos controlados aleatorios brindan un nivel adicional de apoyo para algunas nuevas indicaciones (Sethuraman et al 2022).

También persisten las preocupaciones sobre los **efectos adversos de la OHB**, posiblemente debido a la exposición a un entorno atmosférico especial. De hecho, OHB no puede considerarse una intervención totalmente benigna debido al riesgo de algunas **complicaciones leves** durante la

OHB, como **claustrofobia, barotrauma y efectos visuales** (Ortega MA et al, 2021; Fu et al, 2022). Aunque se ha comentado que la HOB mejora de la función cardiopulmonar (Choudhury, 2018; Fu et al, 2022), un reciente estudio retrospectivo ha demostrado que los protocolos estándar de OHB conducen a un aumento absoluto de la presión arterial, especialmente en un subgrupo de hipertensos, advirtiendo que para la aplicación clínica en adultos mayores sanos, se requieren protocolos de OHB técnicamente más seguros y con pautas más estrictas (Schiavo et al, 2020).

Sin embargo, un estudio de cohorte prospectivo reveló que la OHB, utilizada en un protocolo de 60 sesiones diarias repetidas a 2 ATA, resultó en una mejora modesta aunque estadísticamente significativa en la prueba esfuerzo y en la FVC capacidad vital forzada. en sujetos con una edad promedio de 60 años sin **enfermedades pulmonares crónicas** (Hadanny et al, 2019).

En definitiva, los **ensayos clínicos** actuales y futuros podrán proporcionar información validada adicional para una gama más amplia de trastornos, mientras que la investigación básica ampliará nuestra comprensión mecánica y ayudará a optimizar las condiciones del tratamiento al permitir determinaciones más precisas de la duración del tratamiento, la frecuencia de los tratamientos y el protocolo exacto, como ha sucedido, por ejemplo, con la indicación de la HNI para el tratamiento no farmacológico de la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca (Sanz-Ayán et al, 2023).

5. Principales diferencias entre la hipoxia normobárica intermitente y la oxigenoterapia hiperbárica

5.1. Portabilidad

Las **cámaras hiperbáricas** son habitáculos herméticos que están diseñados para soportar elevadas presiones en su interior y son utilizadas para la aplicación de OHB en pacientes.

Las **cámaras hiperbáricas**, se clasifican según sus características técnicas en relación a la capacidad (monoplaza o multiplaza), tipo de presurización (por oxígeno o por aire comprimido) y nivel de presión alcanzada, variando desde media presión (1,5 a 2 ATA) a alta presión (superior a 2 ATA).

Como puede verse en la Figura 4A (cámara monoplaza) y en la Figura 4B (cámara multiplaza) la facilidad de portabilidad de estas cámaras es prácticamente nula.

Figura 4. A: cámara hiperbárica monoplaza: B: cámara hiperbárica multiplaza



A



B



Existen también **cámaras hiperbáricas de baja presión** (1,3 ATA) (Figura 5) pero no están reconocidas como terapia clínica por la UHMS porque no cumplen los **criterios de eficacia** TERAPEUTICA y SEGURIDAD para hacer un tratamiento de OHB, que en algunos casos requiere, especificando que las cámaras hiperbáricas de limitado rango de presiones, y limitación técnica en cuanto posibilidad de llegar a presiones concretas, no cumplen con los códigos de seguridad existentes.



Figura 5: cámara hiperbárica de baja presión no reconocida por la UHMS para terapia clínica hiperbárica

La indicación de estas cámaras hiperbárica de baja presión se limita al mal agudo de montaña. Dentro de estas cámaras las hay que funcionan con **generadores de oxígeno** que no pueden llegar a una concentración 100% de oxígeno. Las únicas cámaras hiperbáricas portables para las actividades de alta montaña son las que funcionan por aire comprimido (Figura 6).

Esta cámara consiste en un saco de nailon, donde se introduce a la víctima, y estanco gracias al sellado de una cremallera especial que evita las fugas de aire. Una vez introducida en ella, se bombea aire a su interior mediante unos dispositivos a modo de fuelle o de bomba manual (Avellanas et al, 2009). El aire debe ser **renovado** constantemente mediante el bombeo para evitar la acumulación de CO₂ (Figura 7).



Figura 6: portando una cámara hiperbárica (mochila roja) en una expedición al Himalaya (Avellanas et al, 2009)



Figura 7: bombeando aire para lavar de CO2 el aire acumulado dentro de la cámara hiperbárica (Avellanas et al, 2009)



Los dispositivos de HNI, como Mitovit®, son totalmente portables y se pueden trasladar en una Caja diseñada específicamente para ello. (Figura 8).

Figura 8: Mitovit® Hypoxic Training

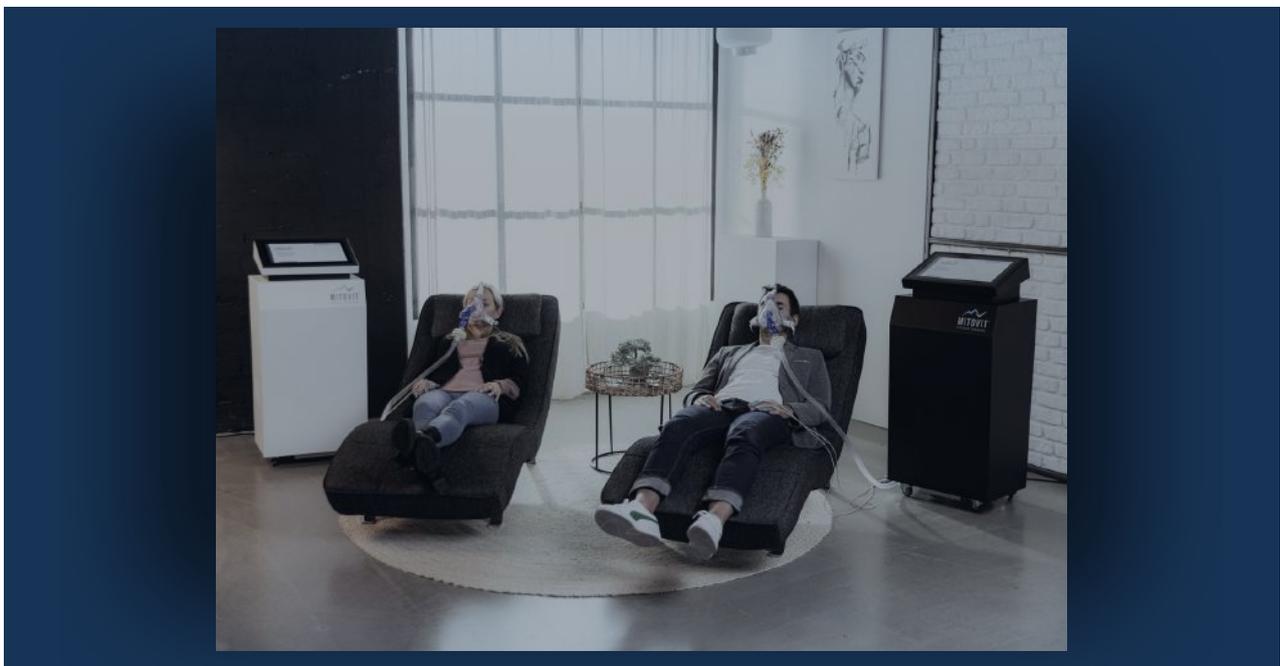


5.2. Claustrofobia

La **claustrofobia** es una contraindicación para las sesiones de OHB (Choudhury, 2018; Fu et al, 2022; Sethuraman et al 2022). Aunque se va mejorando la fabricación de las **cámaras hiperbáricas** como las monoplazas con paredes acrílicas permiten la visualización del paciente para su seguimiento y ayudan a controlar la ansiedad por el encierro (Figura 4 A), la claustrofobia sigue siendo una contraindicación relativa.

En las **sesiones de HNI** la sensación de claustrofobia prácticamente no existe. El paciente respira el aire hipóxico y se recupera mediante hiperoxia a través de una mascarilla convencional de **oxigenoterapia** conectada al dispositivo de HNI (Figura 9).

Figura 9: sesión de HNI a un paciente con insuficiencia cardiaca. estudio realizado en el Hospital 12 de octubre, realizado en el año 2021.



5.3. Dosificación de la terapia

Ya se ha comentado anteriormente que sigue existiendo una cuestión clave para la investigación con OHB, porque los protocolos varían ampliamente, por ejemplo las **ATM recomendadas** o el número de sesiones (ver punto 3. Factor inducible por la hipoxia, lo que dificulta la comparación e integración de diferentes resultados

y se recomienda que se realicen más investigaciones ya que existen problemas con los datos actuales, incluida documentación deficiente, metodologías deficientes, escasez de estudios y falta de ensayos clínicos aleatorios, abogando que es necesario definir un **protocolo OHB de aplicación general** (Fu et al, 2022).

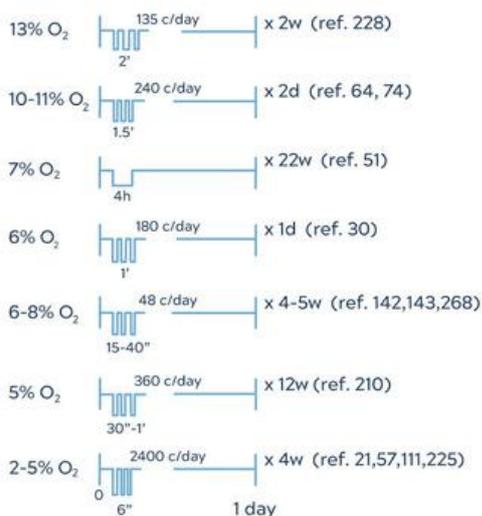
La **dosificación de la HNI** está mucho más clarificada que en la OHB. La HNI es una hormesis y como tal el fenómeno de respuesta a dosis beneficiosa dependerá de la severidad de la hipoxemia, duración de la hipoxia, número de ciclos/día, patrón de presentación días continuos versus días alternos y de la duración total del **protocolo**. Se ha demostrado que este estímulo inicia

resultados beneficiosos cuando se administra una **dosis leve/moderada de hipoxia**: oxígeno inspirado entre >9% e <16%, con una frecuencia máxima de 15 ciclos/día, saturaciones que no superen el 85%. Por el contrario, una dosis severa de hipoxia (< 9% de oxígeno inspirado, O₂) con un alto número de episodios (40-2.400/día) tiene efectos deletéreos (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014) (Figura 10 y Figura 11).

Relación dosis hipoxia y su efecto

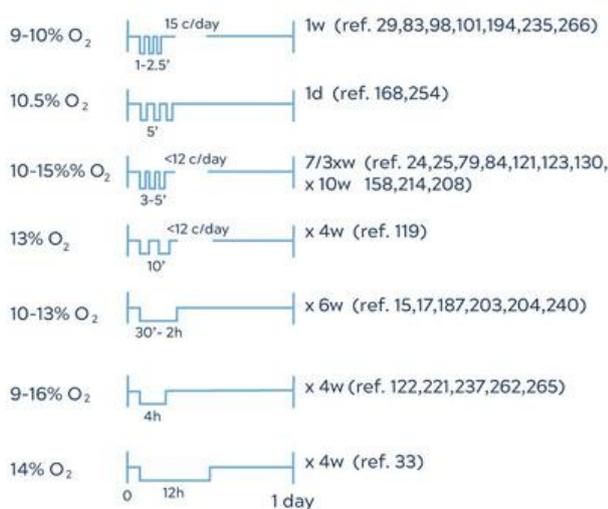


Protocolos severos con efectos perjudiciales



Sesiones de oxígeno con concentraciones bajas y ciclos altos diarios

Protocolos moderados con efectos beneficiosos



Sesiones de oxígeno entre 9-16% y hasta 15 ciclos al día



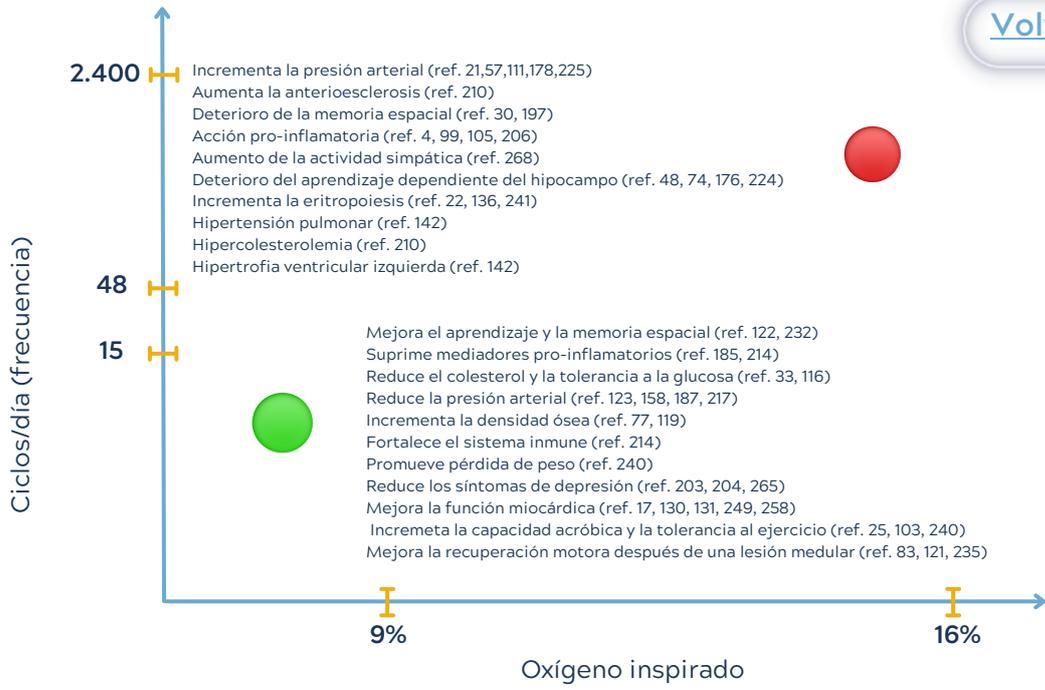


Figura 11. Resumen esquemático de los factores más influyentes que determinan el equilibrio de los efectos beneficiosos versus patológicos en la aplicación de la hipoxia intermitente normobárica (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014)

En la **Figura 12** se muestra una sesión clásica de ciclos de hipoxia (barras grises) alternando con ciclos de hiperoxia al 35% (barras blancas). La línea azul representa a la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría. Puede observarse la caída de la saturación durante el ciclo hipóxico y su recuperación durante el hiperóxico. La línea negra representa a la frecuencia cardiaca. Puede observarse que durante la hipoxia aumenta como efecto compensatorio a la desaturación y en la hiperoxia tiende a recuperar su nivel basal. Cada sesión tiene un umbral de seguridad (línea horizontal discontinua) con un valor concreto de StO₂ (en este caso del 85%), por debajo del cual, el sistema finaliza el ciclo hipóxico y procede automáticamente a la administración de hiperoxia.

Figura 12. Ejemplo de sesión de hipoxia-hiperoxia



Habitualmente, con los pacientes admitidos para los protocolos de **HNI**, se realizan un mínimo de 20 sesiones, porque se considera que con 15 sesiones ya comienza a estar presente la “huella hipóxica aclimatatoria”. Cada una de las sesiones suele tener una duración entre 45 y 55 minutos, está compuesta por ciclos de hipoxia (9% en deportistas, 10-11% en patologías, y nunca superiores al 14%) con recuperación en hiperoxia (35%). Las sesiones suelen administrarse de lunes a viernes en días alternos (Sanz-Ayán et al, 2023).

La **técnica de recuperación con hiperoxia** ha demostrado más beneficios y efectividad que con normoxia, porque optimiza mejor el metabolismo mitocondrial, previene el exceso de producción de especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias (mayor capacidad antioxidante), disminuye el impulso simpático (efecto positivo sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y estimula la producción de óxido nítrico endotelial (facilita la vasodilatación y promueve la angiogénesis)(Avellanas, 2018; Glazachev et al, 2021).

En definitiva, la producción de **genes antioxidantes** y antiinflamatorios y de proteínas protectoras y responsables de las adaptaciones mediadas por la activación del HIF-1, podría verse incrementada sin necesidad de aumentar la intensidad de la hipoxia, cambiando los ciclos de recuperación en normoxia por hiperoxia (Behrendt et al, 2022).

5.4. Test de hipoxia

La dificultad y paradoja es que la caída de **oxigenación** en el ser humano ante un contexto hipóxico es genuina y personal (Humphreys et al, 2005).

La investigación sobre las respuestas fisiológicas a la hipoxia, para diferenciar entre sujetos respondedores y no respondedores, ha puesto de manifiesto que se pueden encontrar hasta cuatro grupos diferentes según sean las desaturaciones y su posterior recuperación (Figura 13).

Se conocen 4 **respuestas fisiológicas** a la hipoxia (Bassovitch y Serebrovskaya, 2009; Glazychev, 2013):

Respuesta A: desaturación muy acusada y rápida, en menos de 3 minutos, con recuperaciones muy rápidas tras el cese del estímulo hipóxico. Corresponde a un 20% de la población;

Respuesta B: desaturación más amortiguada, entre los 3 y 5 primeros minutos, con recuperaciones rápidas en un tiempo inferior a los 90 segundos. Es la respuesta más habitual, más o menos corresponde al 60% de la población;

Respuesta C: desaturación menos acusada, muy amortiguada y extendida en el tiempo. Recuperaciones menos claras ya que, durante el proceso de hipoxemia, hay una compensación a través de la hiperventilación modificando el

patrón ventilatorio. Corresponde al 15% de la población;

Respuesta D: sujetos que no desencadenan ninguna respuesta de aclimatación, desaturan en menos de 1 minuto. Son personas que tienen muy mala respuesta a la hipoxia. Son únicamente un 5% de la población. En la **OH** no existe hasta la actualidad ningún test que sirva para diferenciar a los respondedores de los no respondedores.

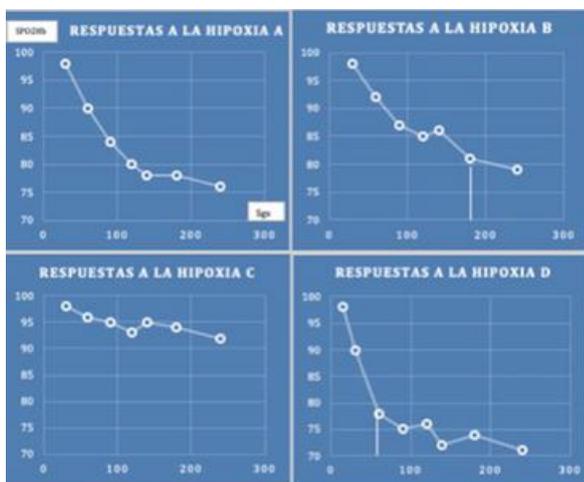


Figura 13. Respuestas fisiológicas a la hipoxia (Bassovitch y Serebrovskaya, 2009; Glazychev, 2013)

5.5. Oxígeno disuelto en plasma

Se ha comentado anteriormente (punto 2.1. Oxigenoterapia hiperbárica), que con una OHB de 3 ATA la cantidad de oxígeno disuelto en plasma se eleva a 4,8 mL O₂/dL sangre. Esta **elevación del oxígeno** disuelto en plasma hace que el contenido total de oxígeno en sangre pase de 20,24 mL O₂/dL a 24,8 mL O₂/dL. Esto supone un aumento neto de 4,56 mL O₂/dL sangre, es decir, un 22,5% que

favorecerá su entrega a los tejidos estresados (Choudhury, 2018). La concentración máxima de oxígeno disuelto en plasma a nivel del mar es de sólo 0,24 mL de O₂/dL sangre, y se eleva a 1.71 mL O₂/dL sangre cuando se administra oxigenoterapia al 100% sin ninguna ATA.

Indudablemente, con una recuperación de las sesiones de hipoxia con **hiperoxia** escasamente elevaremos la cantidad de oxígeno disuelto en sangre, tampoco se pretende. Pero hay otro efecto interesante relacionado con la presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión del oxígeno disuelto en la sangre.

La **saturación de oxígeno arterial** medida por medio de la pulsioximetría no invasiva (SpO₂) no puede evaluar la PaO₂ una vez que la hemoglobina está totalmente saturada y hay situaciones en la que es útil conocer la PaO₂ cuando la sangre esta completamente saturada.

Pero para calcular la **PaO₂** es necesario pinchar una arteria, extraer sangre y posteriormente analizarla con un analizador de gases.

Esto hace que sus los resultados son intermitentes y tardíos, no objetivan todas las variaciones que se producen en la PaO₂, es decir, no puede detectar episodios de hipoxia inesperada no de **hiperoxia** no intencional (Figura 14).

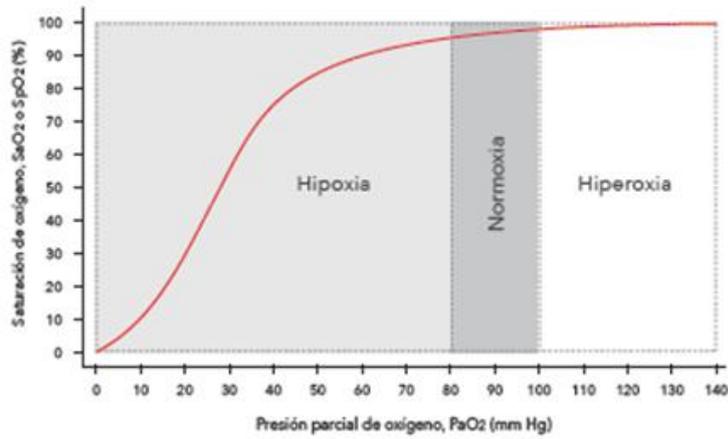
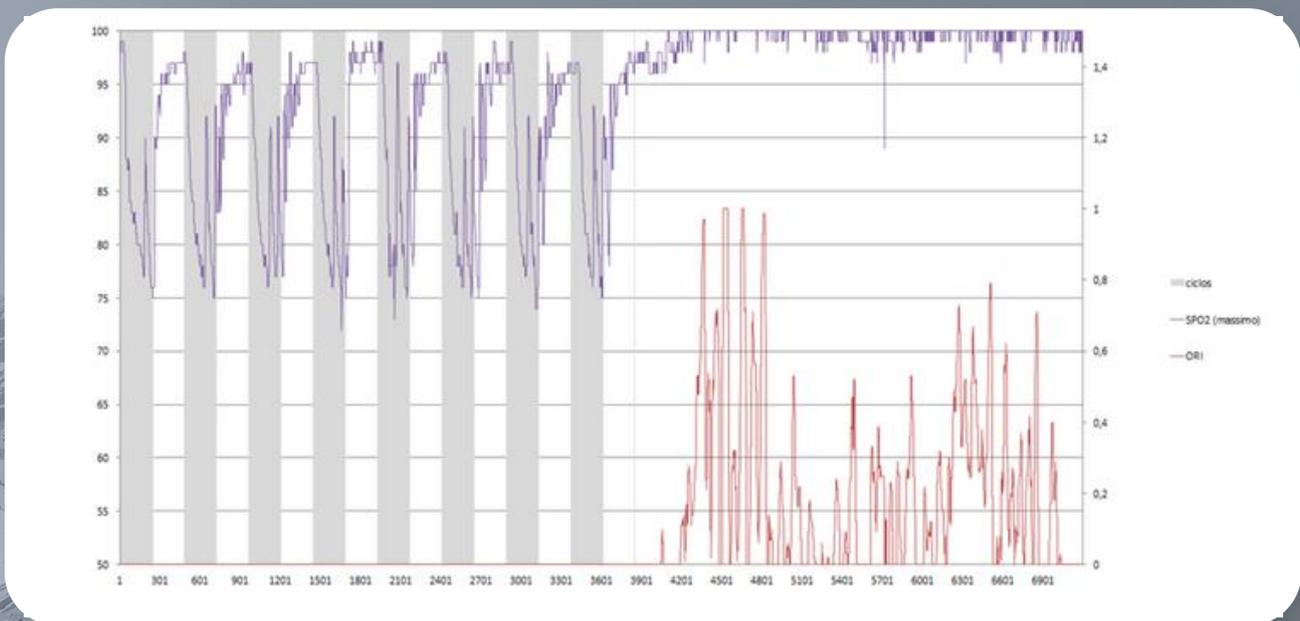


Figura 14. La curva de disociación de oxihemoglobina ilustra la relación que existe entre la SaO2/SpO2 y la PaO2.
SaO2: saturación arterial de oxígeno; SpO2: SaO2 medida por pulxioximetría; PaO2 presión parcial de oxígeno en sangre arterial

El **ORI** (índice de reserva de oxígeno) es un parámetro no invasivo y continuo que está destinado a dar una indicación del estado de oxigenación de pacientes que reciben oxígeno complementario.

Estudios realizados por nosotros en las sesiones de **hipoxia recuperada** con hiperoxia al 35% e hipoxia recuperada con normoxia, hemos comprobado que el ORI aumenta en todos los ciclos de recuperación con hiperoxia. Pero en la recuperación en normoxia el ORI aumenta después de varias sesiones y se mantiene elevado casi una hora una vez finalizada la sesión (Figura 15).



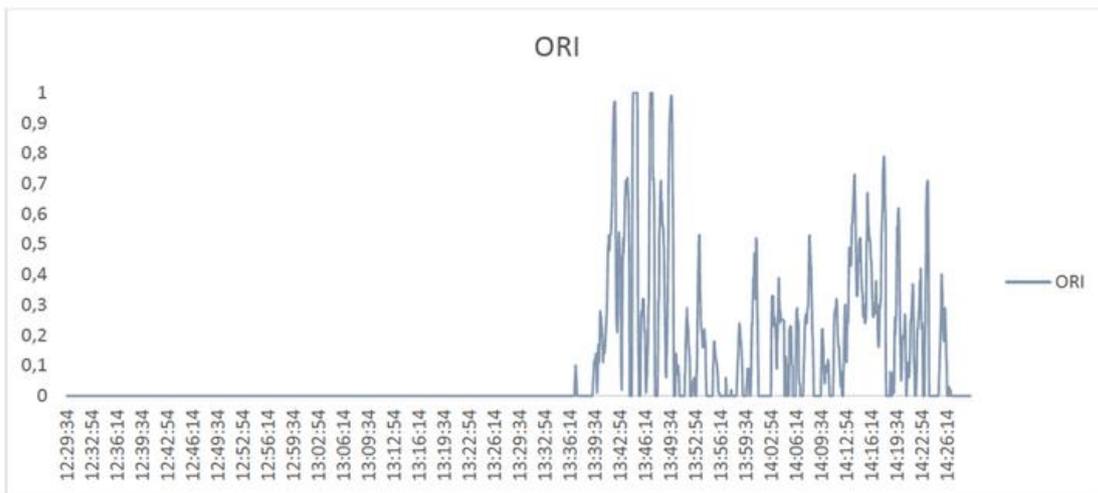


Figura 15. Se puede observar en las siguiente gráfica como el ORI aumenta una vez finalizado una sesión compuesta por 4 minutos de hipoxia al 14% y otros 4 de recuperación en normoxia

Estos resultados indican la necesidad del organismo por la afinidad al oxígeno después de haber sido expuesto a varias sesiones de **estrés hipóxico**.

Esta afinidad por el oxígeno estaría relacionada con la respuesta a la rehabilitación de personas con lesión crónica incompleta de la médula espinal. Se ha comprobado que después de **15 sesiones** seguidas de hipoxia con recuperación en normoxia seguida, una hora más tarde, con 30 minutos de entrenamiento de la marcha, se mejoraba la velocidad de caminar y la resistencia.

Este estudio que proporciona una evidencia de Clase I (Hayes et al, 2014). También, un ensayo controlado y aleatorio con **pacientes geriátricos** (77-94 años) sugiere que después de varias sesiones de HNI con recuperación en normoxia, seguido 30 minutos más tarde de ejercicio físico con ciclismo aeróbico, ha resultado más efectivo para las funciones cognitivas globales, el rendimiento físico y para preservar la movilidad funcional comparado con el ejercicio aeróbico sin HNI previa después de un período de intervención de 6 semanas (Behrendt et al, 2022).

6. Bibliografía

- Albertus-Cámara I, Ferrer-López V, Martínez-González-Moro I. The Effect of Normobaric Hypoxia in Middle- and/or Long-Distance Runners: Systematic Review. *Biology (Basel)*. 2022;11:689. doi: 10.3390/biology11050689.

- Austin S, St-Pierre J. PGC1 α and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125:4963-4971. doi:10.1242/jcs.113662.

- Asha Devi S, Subramanyam MV, Vani R, Jeevaratnam K. Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2005;140:59-67. doi:10.1016/j.cca.2005.01.003.

- Avellanas ML, Bernabé M, Rubio MP, Moreda E. Mal agudo de montaña. En: Avellanas ML (Editor). *Atención al accidentado en el medio natural. Guía de urgencias*. EDIKA MED. Barcelona; 2009. p. 131-140

- Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la compresión y manejo de las enfermedades críticas?. *Med Intensiva*. 2018;42:380-390. doi:10.1016/j.medin.2017.08.00625.

- Bassovitch O, Serebrovskaya TV. Equipment and Regimes for Intermittent Hypoxia Therapy. En: Xi L, Serebrovskaya TV, editors. *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms To Clinical Applications*. 1ed. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 561-72.

- Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol*. 2017;102:743-63. doi: 10.1113/EP086051.

- Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, Glazachev OS, Schega L. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Exposure Prior to Aerobic Cycling Exercise on Physical and Cognitive Performance in Geriatric Patients-A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2022;13:899096. doi: 10.3389/fphys.2022.899096.

- Bonetti DL, Hopkins WG, Lowe TE, Boussana A, Kilding AE. Cycling performance following adaptation to two protocols of acutely intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform*. 2009;4:68-83. doi: 10.1123/ijsp.4.1.68.

- Boraita A. La hipoxia intermitente como terapia: mucho más que para mejorar el rendimiento deportivo. *REC CardioClinics*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.01.002>.

- Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects?. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37:419-434. doi:10.1016/j.tips.2016.02.006.

- Brocherie F, Girard O, Faiss R, Millet GP. High-intensity intermittent training in hypoxia: a double-blinded, placebo-controlled field study in youth football players. *J Strength Cond Res*. 2015;29:226-37. doi: 10.1519/JSC.0000000000000590.

- Cozene B, Sadanandan N, Gonzales-Portillo B, Saft M, Cho J, Park YJ, Borlongan CV. An Extra Breath of Fresh Air: Hyperbaric Oxygenation as a Stroke Therapeutic. *Biomolecules*. 2020;10:1279. doi: 10.3390/biom10091279.

- Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep*. 2013;1:167-176. doi: 10.3892/br.2012.48.

- Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med*. 2018;11:431-42. doi: 10.2147/IJGM.S172460.

- Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29:39-48. doi: 10.1152/physiol.00012.2013.

- De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*. 2021;11:1210. doi: 10.3390/biom11081210.

- Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:608438. doi: 10.1155/2015/608438.

- Fashi M, Ahmadizad S. Short-term hypoxic resistance training improves muscular performance in untrained males. *Science & Sport*. 2021;36:312.e1-312.e6. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2020.10.003>.

- Fratantonio D, Cimino F, Speciale A, Virgili F. Need (more than) two to Tango: Multiple tools to adapt to changes in oxygen availability. *Biofactors*. 2018;44:207-218. doi: 10.1002/biof.1419.

- Fu Q, Duan R, Sun Y, Li Q. Hyperbaric oxygen therapy for healthy aging: From mechanisms to therapeutics. *Redox Biol*. 2022;53:102352. doi: 10.1016/j.redox.2022.102352.

- Glazychev OS. Optimization of clinical application of interval hypoxic training (in Russian). *Med Tekh*. 2013;3:21-24.

- Gore CJ, Clark SA, Saunders PU. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1600-9. doi: 10.1249/mss.0b013e3180de49d3.

- Gottfried I, Schottlender N, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment-From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*. 2021;11:1520. doi: 10.3390/biom11101520.

- Hadanny A, Zubari T, Tamir-Adler L, Bechor Y, Fishlev G, Lang E et al. Hyperbaric oxygen therapy effects on pulmonary functions: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019;19:148. doi: 10.1186/s12890-019-0893-8

- Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules*. 2020;10:958. doi: 10.3390/biom10060958.

- Harch P, McCullough V. The Oxygen Revolution: Hyperbaric Oxygen Therapy: The New Treatment for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), Traumatic Brain Injury, Stroke, Autism and More. 4th ed. New York, NY: Hatherleigh Press; 2010:1-28.

- Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, Mitchell GS, Rymer WZ, Trumbower RD. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial. *Neurology*. 2014;82:104-13. doi: 10.1212/01.WNL.0000437416.34298.43.

- Humphreys S, Deyermond R, Bali I, Stevenson M, Fee JP. The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. *Anaesthesia*. 2005;60(5):458-460, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04124.x>.

- Hyldegaard O, Hedetoft M. Hyperbaric oxygen therapy. *Ugeskr Laeger*. 2020;182:V06200463.

- Jain KK, Baydin SA. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 5th ed. Cambridge MA: Hogrefe, Publishers Huber; 2009.

- Kamat SM, Mendelsohn AR, Larrick JW. Rejuvenation Through Oxygen, More or Less. *Rejuvenation Res*. 2021;24:158-163. doi: 10.1089/rej.2021.0014.

- Kurobe K, Huang Z, Nishiwaki M, Yamamoto M, Kanehisa H, Ogita F. Effects of resistance training under hypoxic conditions on muscle hypertrophy and strength. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;35:197-202. doi: 10.1111/cpf.12147.

- Latchman DS. Transcription factors: an overview. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29:1305-12, [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00085-X](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00085-X).

- Liska GM, Lippert T, Russo E, Nieves N, Borlongan CV. A Dual Role for Hyperbaric Oxygen in Stroke Neuroprotection: Preconditioning of the Brain and Stem Cells. *Cond Med*. 2018;1:151-166.

- Liu X, Xu D, Hall JR, Ross S, Chen S, Liu H et al. Enhanced cerebral perfusion during brief exposures to cyclic intermittent hypoxemia. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123:1689-1697. doi: 10.1152/jappphysiol.00647.2017.

- Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells*. 2010;29:435-442, <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0067-2>.

- Lozano F, Avellanas ML. Hipoxia-hiperoxia posible tratamiento codayudante en la EM/SFC. En: Segovia Martínez JC, López-Silvarrey Varela FJ, Eds. En: SFC/EM: actualización. Villanueva de la Cañada, Madrid: Universidad Camilo José Cela (UCJC). 2021. En: <https://repositorio.ucjc.edu/handle/20.500.12020/920>. (Comprobado 25 Septiembre 2023).

- Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H216-H232. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00060.2018>.

- Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241:1351-1363. doi:10.1177/1535370216649060.

- Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47:24-32. doi: 10.28920/dhm47.1.24-32.52/ajpheart.00060.2018.

- Martin DS, Goedhart P, Vercueil A, Ince C, Levett DZ, Grocott MP; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Changes in sublingual microcirculatory flow index and vessel density on ascent to altitude. *Exp Physiol*. 2010;95:880-91. doi: 10.1113/expphysiol.2009.051656.

- Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47:24-32.

- Mitchell GS, Johnson SM. Neuroplasticity in respiratory motor control. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94:358-74. doi: 10.1152/jappphysiol.00523.2002.

- Moon RD. Undersea and Hyperbaric Medical Society. *Hyperbaric Oxygen Therapy indications*. 14TH edition. North Palm Beach, Florida: Best Publishing Company; 2019

- Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307:R1181-R1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014.

- Navarrete-Opazo A. Potencial terapéutico de la hipoxia intermitente. *Rehabil. Integral*. 2015; 10: 32-41.

- Neya M, Enoki T, Kumai Y, Sugoh T, Kawahara T. The effects of nightly normobaric hypoxia and high intensity training under intermittent normobaric hypoxia on running economy and hemoglobin mass. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103:828-34. doi: 10.1152/jappphysiol.00265.2007.

- Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina* (Kaunas). 2021;57:864. doi: 10.3390/medicina57090864.

- Pollock NW, Buteau D. Updates in Decompression Illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:301-319. doi: 10.1016/j.emc.2016.12.002.

- Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92:967-1003. doi: 10.1152/physrev.00030.2011.

- Sanz-Ayán MP, Crespo González-Calero M, Izquierdo García J, González Alcázar C, de Juan-Bagudá J, Arranz Escudero A, et al. Acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca. *REC CardioClinics*. 2023;58:79-87. doi: [10.1016/j.rccl.2022.08.001](https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.08.001).

- Schiavo S, Djaiani C, DeBacker J, Albertini L, Santa Mina D, Buryk-Iggers S et al. Magnitude and Clinical Predictors of Blood Pressure Changes in Patients Undergoing Hyperbaric Oxygen Therapy: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:7586. doi: 10.3390/ijerph17207586.

- Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2021;11:1827. doi: 10.3390/biom11121827

- Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000 ;59:47-53, [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00292-0](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00292-0).

- Serebrovskaya TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241:1708-23. doi: 10.1177/1535370216657614.

- Sethuraman KN, Smolin R, Henry S. Is There a Place for Hyperbaric Oxygen Therapy? *Adv Surg*. 2022;56:169-204. doi: 10.1016/j.yasu.2022.02.011.

- Tezgin D, Giardina C, Perdrizet GA, Hightower LE. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic energy metabolism: the caloristasis concept. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25:667-677. doi: 10.1007/s12192-020-01100-5.

- Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1996;334:1642-8. doi: 10.1056/NEJM199606203342506.

- Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20:5507-5509. doi:10.2174/138161282035140911142118.

- Wu D, Potluri N, Lu J, Kim Y, Rastinejad F. Structural integration in hypoxia-inducible factors. *Nature*. 2015;524:303-8, - Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxy.

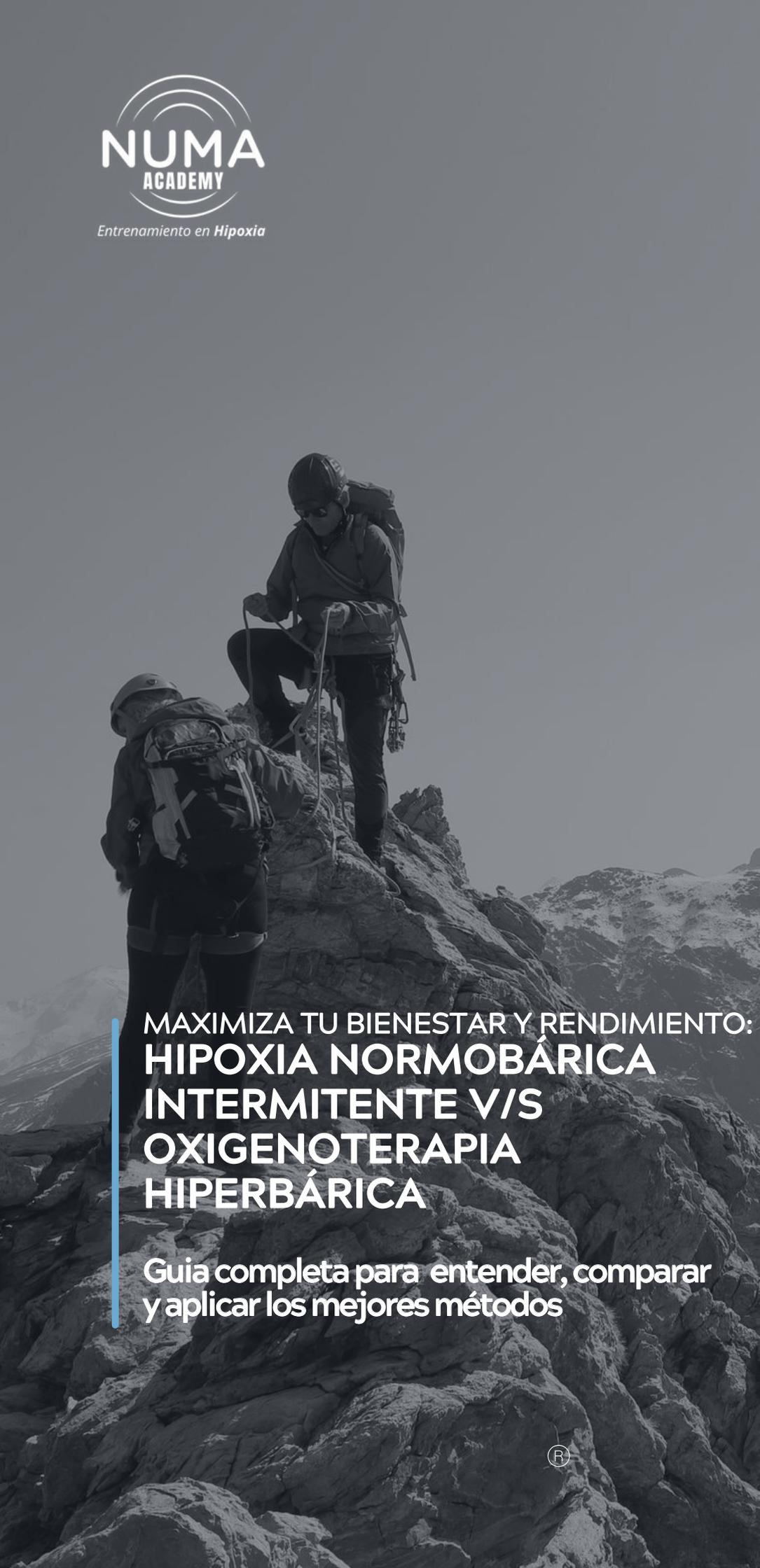
- Zhang H, Rzechorzek W, Aghajanian A, Faber JE. Hypoxia induces de novo formation of cerebral collaterals and lessens the severity of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;1806-1822. doi: 10.1177/0271678X20924107.

- Zhao Y, Wang X, Noviana M, Hou M. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50:621-634. doi: 10.1093/abbs/gmy055.





Entrenamiento en Hipoxia

A grayscale photograph of two hikers on a rocky mountain peak. One hiker is in the foreground, seen from behind, wearing a large backpack and a helmet. The second hiker is slightly higher up the rock face, also equipped with gear. The background shows a vast, hazy mountain range under a clear sky.

**MAXIMIZA TU BIENESTAR Y RENDIMIENTO:
HIPOXIA NORMOBÁRICA
INTERMITENTE V/S
OXIGENOTERAPIA
HIPERBÁRICA**

**Guía completa para entender, comparar
y aplicar los mejores métodos**



Ebook revisado y editado por
Numa Blue, y su área NUMA
ACADEMY.
Edición 2023

