



PRINCIPIOS Y APLICACIONES DE LA HIPOXIA:

Salud, rendimiento deportivo, fisioterapia y recuperación de lesiones

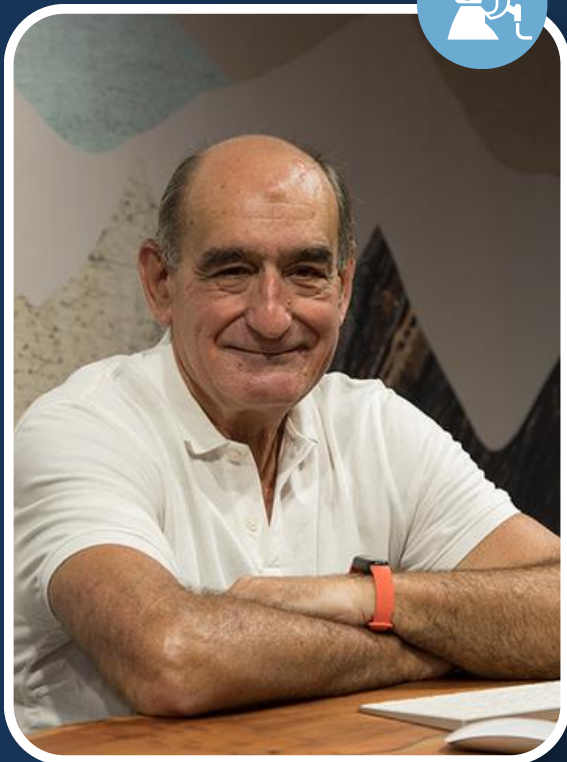
www.numablue.com

Dr. Manuel Avellanas

Director Médico y Científico de iAltitude

Manuel M. Taranilla

CEO NUMA y Experto en Entrenamiento en Hipoxia

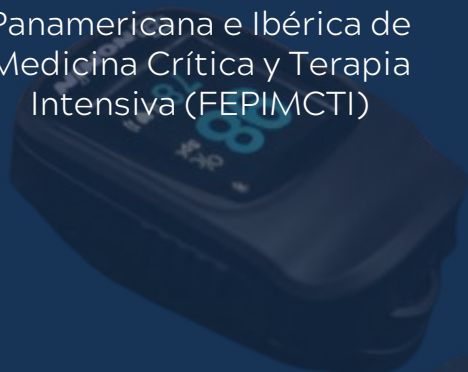


**Dr. Manuel Luis
Avellana Chavala**

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)



**Manuel M.
Taranilla**

CEO de NUMA Group y
Especialista de Productos del área
Deporte y Salud

Licenciado en Ciencias de la
Actividad Física y el Deporte

Máster en Fisiología Integrativa /
Gestión Deportiva

Formador / Entrenador en la
técnica Hipoxia Normobárica
Intermitente



INDICE

1. INTRODUCCIÓN A LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE
 - 1.1. Concepto
 - 1.2. Factor inducible por la hipoxia
 - 1.3. Otros factores de transcripción relacionados con la hipoxia y el HIF
 - 1.4. Relación entre las dosis hipóxicas y sus efecto sobre el organismo
 - 1.5. Sesión de hipoxia normobárica intermitente con ciclos de hipoxia-hiperoxia
 - 1.6. Modelo iAltitude de hipoxia normobárica intermitente
 - 1.7. Test de hipoxia
 - 1.8. Oxígeno disuelto en plasma
2. EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE SOBRE EL ORGANISMO
3. PREGUNTAS MÁS FRECUENTES RELACIONADAS CON LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE
 - 3.1. Hipoxia intermitente y mal de altura
 - 3.2. Hipoxia intermitente y hemoglobina
 - 3.3. ¿La HNI es una terapia segura?
 - 3.4. Recuperación en hiperoxia frente a la recuperación en normoxia
4. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y SALUD
 - 4.1. Principios generales que sustentan la aplicación de la hipoxia normobárica intermitente a la salud
 - 4.2. Principales patologías donde se tiene experiencia con la hipoxia normobárica intermitente como terapia no farmacológica coadyuvante

INDICE

4.2.1. Aparato respiratorio

4.2.1.1. Asma

4.2.1.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

4.2.1.3. Apnea sueño

4.3.1. Cardiovascular

4.3.1.1. Cardioprotección

4.3.1.2. Infarto agudo de miocardio

4.3.1.3. Rehabilitación cardíaca

4.3.1.4. Hipertensión arterial

4.4.1. Metabolismo

4.5.1. Síndrome de fatiga crónica, Fibromialgia y COVID-19 persistente

4.6.1. Inmunidad/inflamación/infección

4.7.1. Dolor y opioides

5. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y RENDIMIENTO DEPORTIVO

6. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y FISIOTERAPIA

6.1. Sinergia de la hipoxia normobárica intermitente con la fisioterapia

6.2. Compatibilidad de la hipoxia normobárica intermitente con la fisioterapia

7. RESÚMENES GRÁFICOS DE LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE

8. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN A LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE

1.1. Concepto

La hipoxia normobárica intermitente (HNI) es una terapia coadyuvante o complementaria que no pretende sustituir al tratamiento prescrito sino en **potenciar sinergias terapéuticas**.

A diferencia de 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).

Pero en ambos casos, la captación y procesos de respiración pulmonar alveolar resultan obstaculizados.

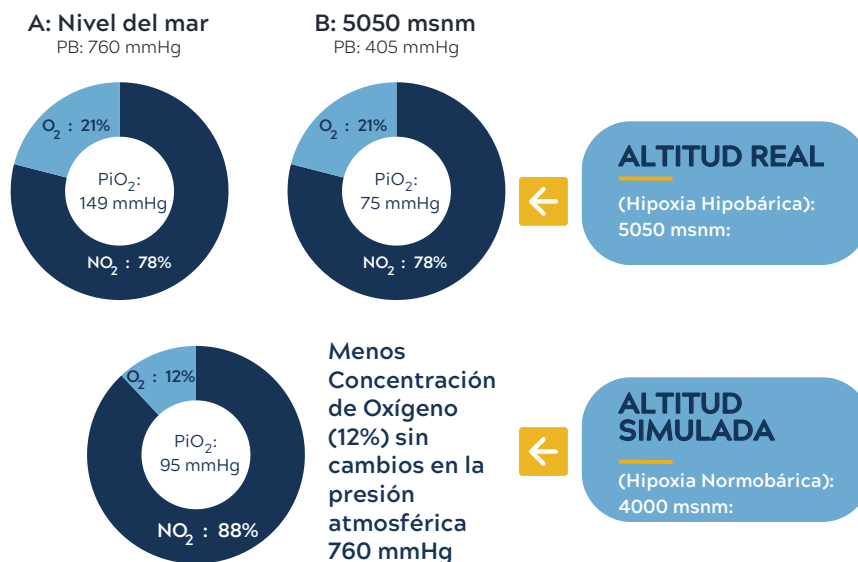
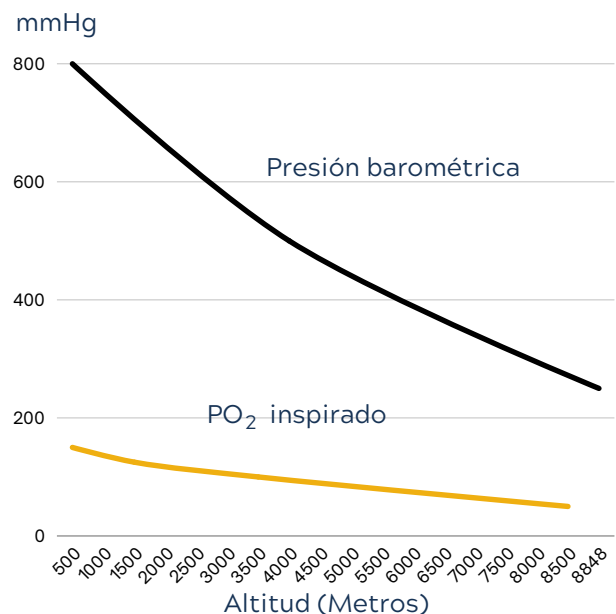


Figura 1. En la hipoxia hipobárica (hipoxia de la altitud) el porcentaje de oxígeno del aire atmosférico está fijado en el 21% hasta aproximadamente los 11 kilómetros de altitud, pero la presión atmosférica disminuye con la altitud. Esto significa que a nivel del mar la presión atmosférica es de 760 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%).



1.2. Factor inducible por la hipoxia

El **factor inducible por la hipoxia** (HIF) es un conjunto de factores de transcripción que regulan la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno (Semenza, 2000) y se activa tanto con la hipoxia hipobárica como con la hipoxia normobárica intermitente. El **acondicionamiento hipóxico** mediante ciclos intermitentes de hipoxia-hiperoxia sustenta su apoyo en la compleja capacidad del organismo para activar defensas y ajustes adaptativos a través de los factores inducibles por hipoxia, especialmente a través del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) que desencadena una importante **activación genética**. Es importante recalcar que nuestro recuerdo en la vida fetal es hipóxico, porque la PaO_2 es de 20-25 mmHg, presión similar a la que inspira el hombre en la cima del Everest.

En **condiciones de normoxia** el HIF, 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 (Figura 2). El HIF-1 tiene dos subunidades la HIF-1 α y la HIF-1 β (ARNT1). En condiciones de hipoxia se unen estas dos subunidades, **penetran en el núcleo de la célula**, se unen al ADN en el llamado “elemento responsable a la hipoxia (HRE)” (Figura 3 A y Figura 3 B) y se desencadena la activación genética.

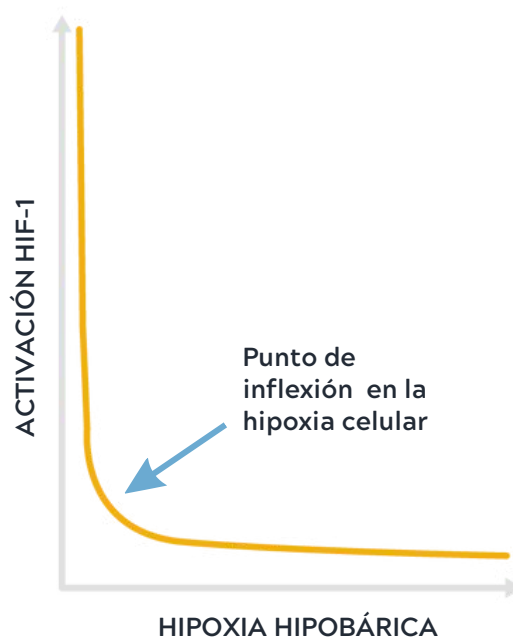


Figura 2. Crecimiento exponencial del HIF con la hipoxia

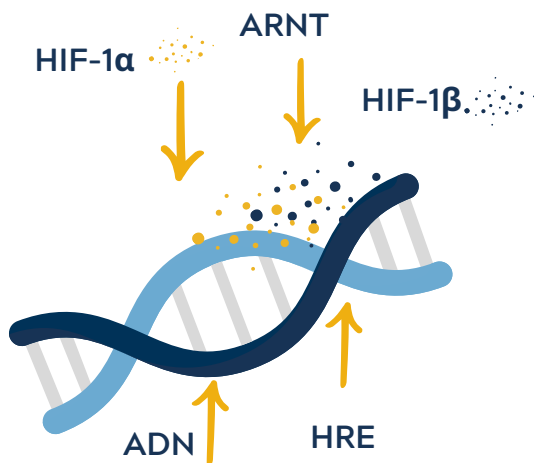
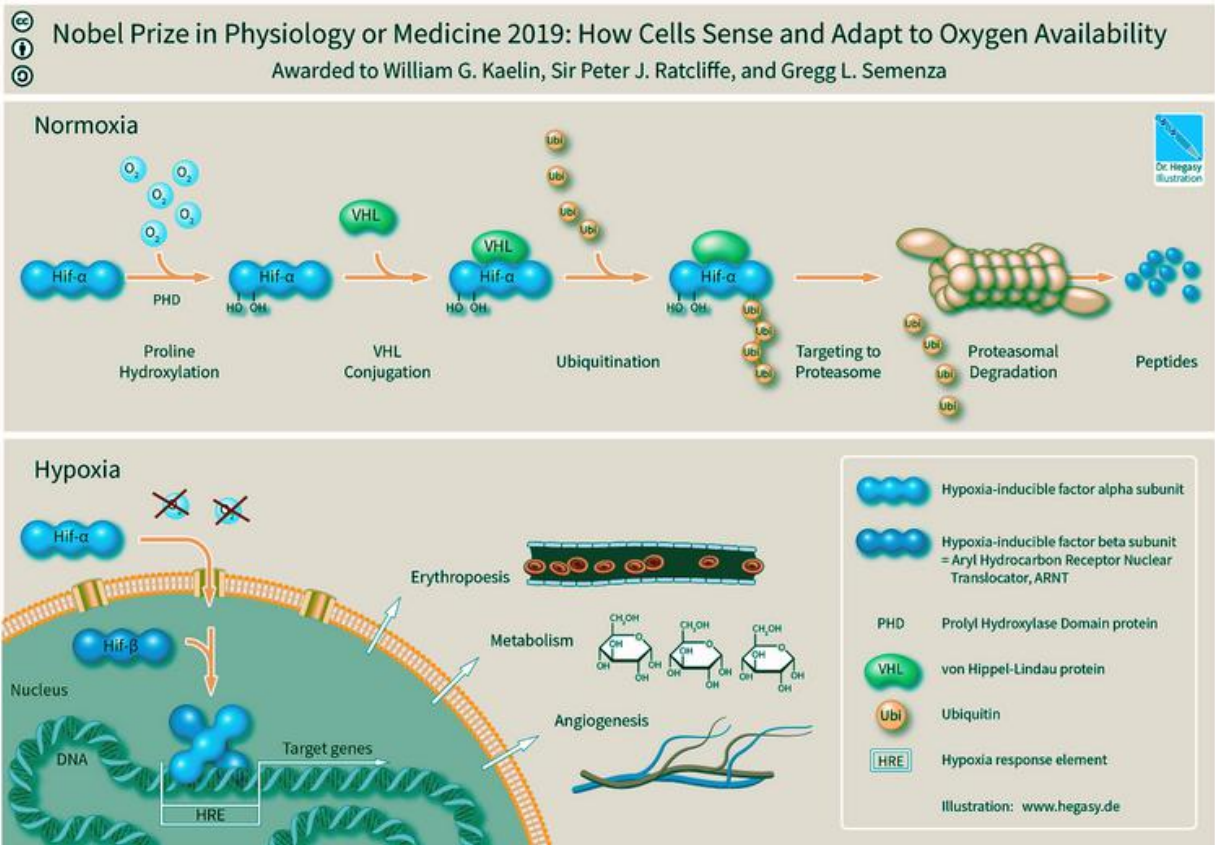


Figura 3. A y 3 B. Activación del HIF-1α y la HIF-1β

HIF-1α: Factor inducible por la Hipoxia - 1α
HIF-1β: Factor inducible por la Hipoxia - 1β o ARNT (Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator - Traslocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos)
HRE: Hipoxia Response Element - Elemento de Respuesta a la Hipoxia

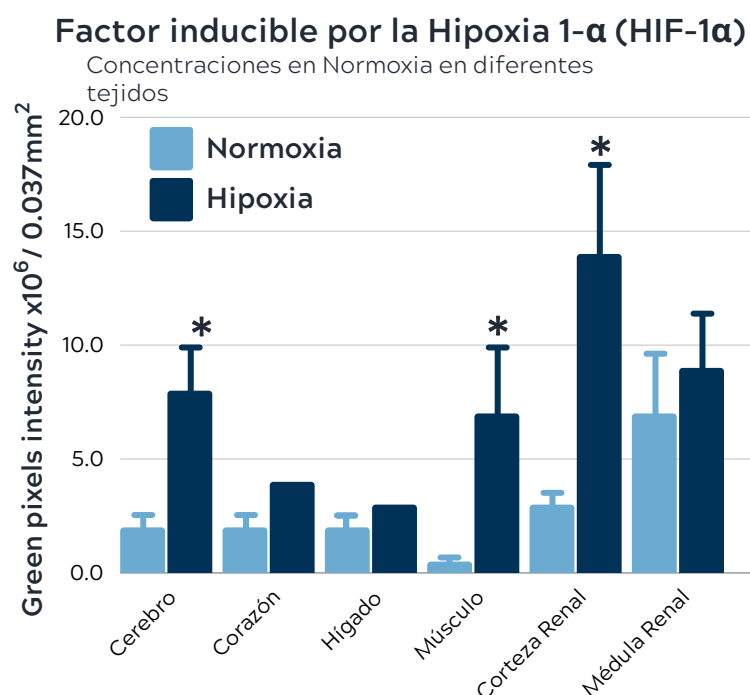
Variaciones del Factor Inducible por la Hipoxia-1 (HIF-1) como respuesta a la Hipoxia.

El Factor Inducible por la Hipoxia (HIF) es el elemento clave en la respuesta y adaptación a la hipoxia. La formación del HIF se produce en prácticamente todas las **células del organismo**, aunque los diversos órganos del mismo organismo varían notablemente al estímulo hipóxico en dependencia del consumo de oxígeno, flujo sanguíneo capilar y extracción de oxígeno. Esto se traduce en diferentes sensibilidades al mismo grado de hipoxia, dependiendo del estado fisiológico del órgano específico. Por lo tanto, se espera que en cada grado de hipoxia, los órganos con una **tasa metabólica alta**, como el cerebro, el corazón y los músculos en ejercicio, se vuelvan hipóxicos antes que aquellos con una tasa metabólica baja, donde el consumo de oxígeno se ve favorecido por una mayor

perfusión capilar (Bianciardi et al, 2006).

Asimismo puede variar de unos tejidos a otros el mantenimiento a lo largo del tiempo de la respuesta frente a un estímulo hipóxico mantenido, tal y como podemos apreciar en en la figura 4 (Bianciardi et a, 2006) donde se aprecia cómo tras 2 semanas de exposición a la hipoxia hay tejidos que siguen manteniendo unos altos niveles de HIF en relación a una situación de Normoxia. El **Tejido Cerebral** y el **Muscular** (ambos con consumos de oxígeno elevados) junto con la **Corteza Renal**, mantienen concentraciones de HIF mucho más elevadas que en situación de Normoxia.

Son las células con mayor tasa metabólica y por tanto mayor consumo de oxígeno las que responden más rápido y con más intensidad al estímulo hipóxico.



Adaptado del estudio de Bianciardi y col: "Chronic in vivo hypoxia in various organs: Hypoxia- inducible factor-1 α and apoptosis", publicado en la revista Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006

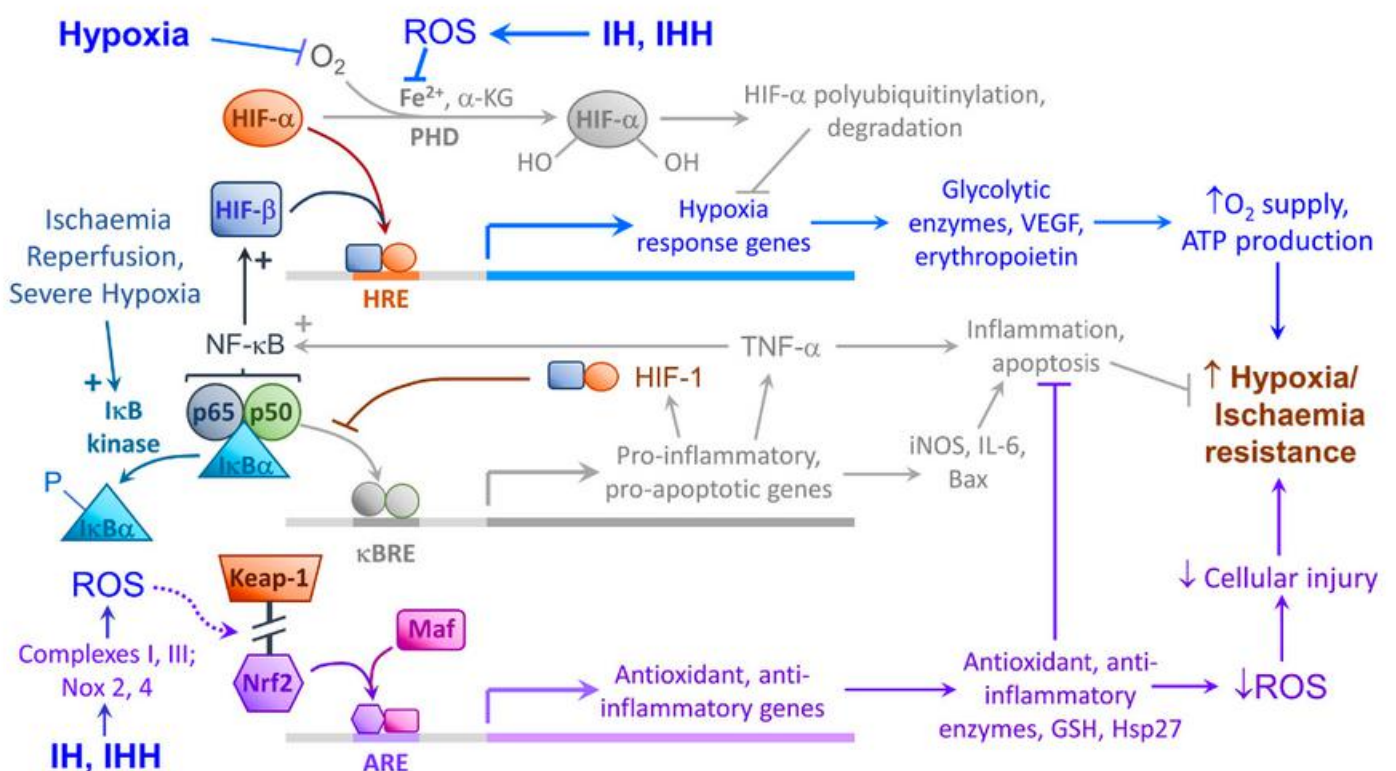
Figura 4. Factor inducible por la Hipoxia 1- α (HIF-1 α)

1.3. Otros factores de transcripción relacionados con la hipoxia y el HIF

La hipoxia y los factores de transcripción inducibles por especies reactivas de oxígeno (ROS) interactúan con sus respectivos elementos **respuesta en el ADN** para activar la transcripción de genes que codifican proteínas proinflamatorias, antiinflamatorias y antioxidantes (Burtscher et al, 2023).

Como complemento a la expresión genética inducida por **HIF**, el **Nrf2** orquesta la expresión de genes de enzimas antioxidantes y antiinflamatorias. De la misma forma que el HIF se unen al ADN en el llamado “elemento responsable a la hipoxia (HRE), el Nrf2 se une al ADN en el elemento de respuesta antioxidante (ARE)(Burtscher et al, 2021). Esta expresión genética sintetiza el **principal antioxidante intracelular**, el glutatión, generan

NADPH para mantener los estados redox antioxidantes, catalizan la transferencia de electrones para neutralizar las ROS y desintegra la hemoglobina dando lugar al metabolito antiinflamatorio biliverdina (Burtscher et al, 2022). La hipoxia afecta la actividad de otro factor de transcripción, el NF-κB (factor nuclear kappa B), un **potente regulador de genes** que codifican proteínas implicadas en la inflamación, la apoptosis y la inmunidad innata (D'Ignazio y Rocha, 2016). Dependiendo del **grado de activación hipóxica**, el NF-κB complementa o se opone a los programas citoprotectores de los genes HIF y Nrf2 (D'Ignazio et al, 2016). Es decir, en dependencia de la intensidad y duración del estímulo hipóxico y puede amortiguar las **respuestas inflamatorias** (Amin et al, 2021) o intensificarlas (Moulin et al, 2020).



1.4. Relación entre las dosis hipóxicas y sus efectos sobre el organismo



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% y <16%, con una frecuencia máxima de 15 ciclos/día, saturaciones que no superen el 85% (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014) (Figura 4).

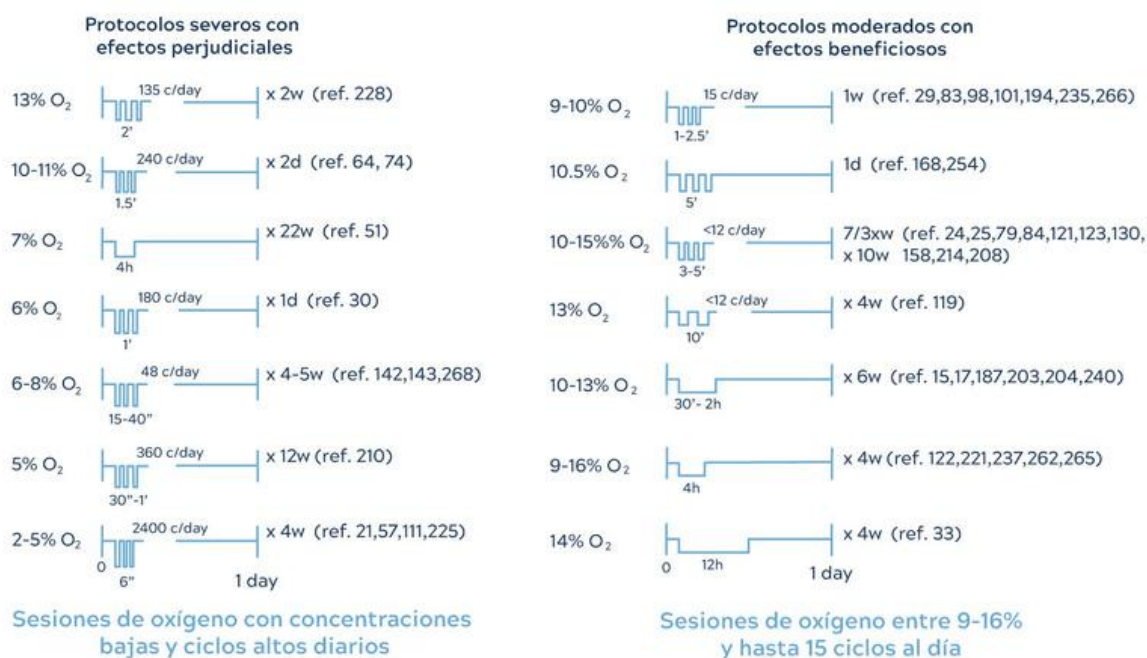
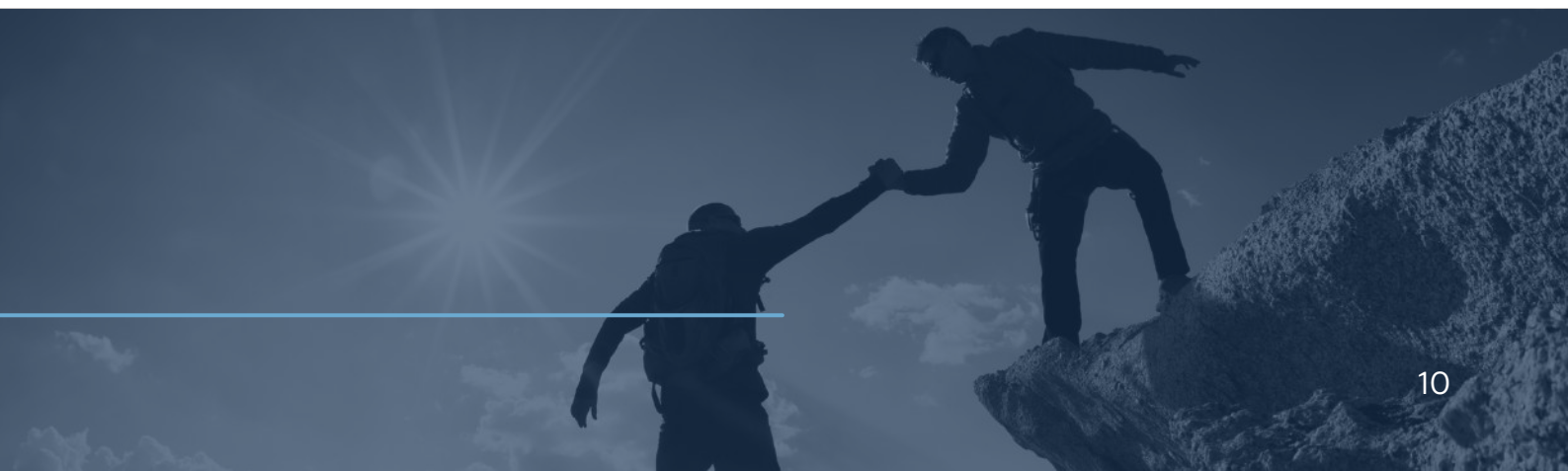


Figura 4. Relación dosis hipoxia y su efecto

iAltitude tiene una **amplia experiencia** relacionada con el acondicionamiento hipóxico enfocado a la mejora del rendimiento físico y rehabilitación de deportistas, incluidos deportistas de élite.



1.5. Sesión de hipoxia normobárica intermitente con ciclos de hipoxia-hiperoxia

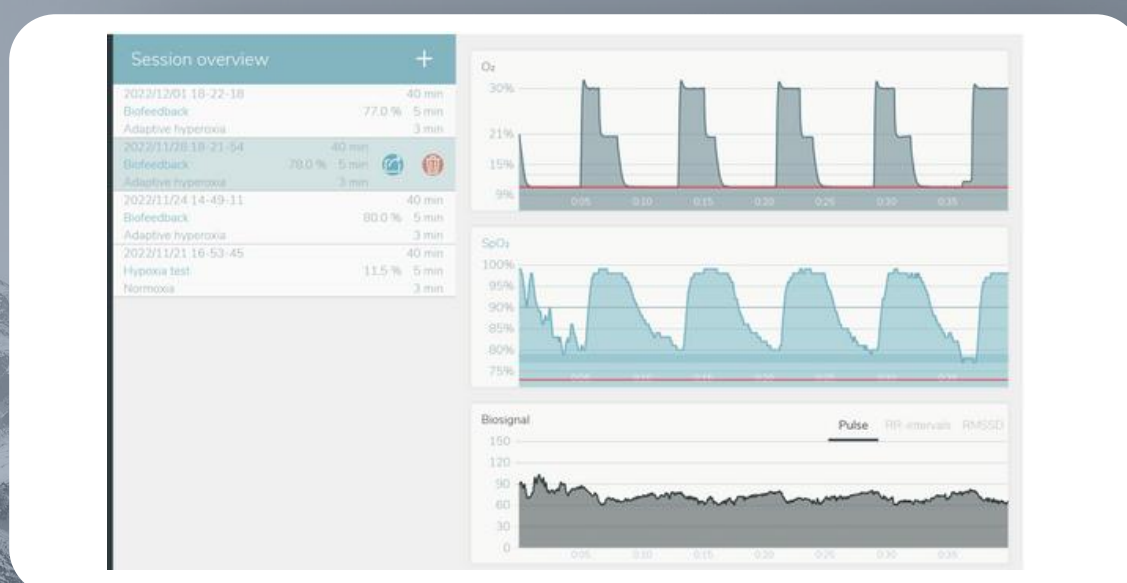
En la Figura 5 se muestra una **sesión clásica de ciclos de hipoxia** (barras grises) alternando con ciclos de hiperoxia al 35% (barras blancas). La línea azul representa a la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

Puede observarse la caída de la saturación durante el ciclo hipóxico y **su recuperación durante el hiperóxico**. La línea negra representa a la frecuencia cardíaca.

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 StO_2 (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



1.6. Modelo iAltitude de hipoxia normobárica intermitente

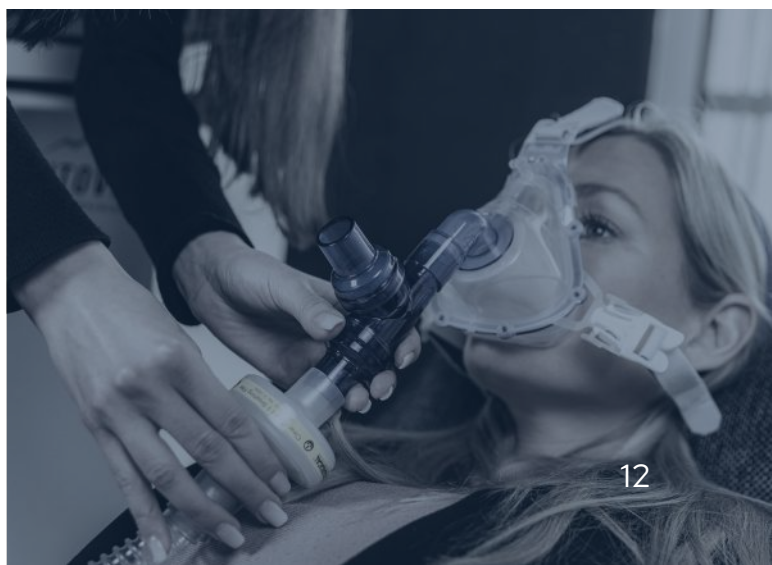
El **modelo para la planificación**, monitorización y evaluación del acondicionamiento hipóxico intermitente en el entrenamiento de deportistas que hemos desarrollado en iAltitude se basa en la importancia de individualizar y en **cuantificar la dosis hipóxica**. Para elaborar las métricas que componen el modelo iAltitude se aplicaron, con ciertas adaptaciones, los trabajos simplificados de Allen y Coggan (Allen H, Coggan et al, 2019) sobre el modelo impulso-respuesta que propuso Banister en 1975 (Banister et al, 1975), junto a diferentes métricas evaluadoras de aspectos cardiovasculares del rendimiento (Soo et al, 2020).

Las **variables fisiológicas** medidas mediante pulxiosimetría, que se han utilizado para el cálculo de las métricas que componen el modelo iAltitude, han sido la FC y la SpO₂. En este modelo, la carga de entrenamiento (impulso) se ha calculado a través de las **desaturaciones que se producen** durante los ciclos de hipoxia, y el rendimiento esperado (respuesta) a través del cálculo de la **eficiencia cardiovascular**.

Tradicionalmente, el **entrenamiento hipóxico** ha adoptado un enfoque universal, en el que todos los individuos reciben el mismo estrés por hipoxia absoluta (es decir, FiO₂).

Pero la **indiscutible variabilidad individual** a la hipoxia para una misma dosis de FiO₂ ha dado resultados dispares. En los **entornos clínicos** como son las Unidades de Cuidados Intensivos situadas por encima de los 1500 metros sobre el nivel del mar se viene utilizando el cociente entre la SpO₂ y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) (SpO₂/FiO₂), conocido como cociente SF, para administrar la FiO₂ de forma individualizada (Ortiz et al, 2022). Este mismo **cociente**, que ha sido propuesto por Shoo et al (Soo et al, 2020) para individualizar la dosis hipóxica a los deportistas entrenados con **HNI**, es utilizado para personalizar el nivel de FiO₂.

La **experiencia adquirida** por iAltitude con más de 2.000 deportistas le ha servido para individualizar la dosis hipóxica en los deportistas entrenados con **HNI** y evitar estímulos perjudiciales o ineficaces. Esta experiencia ha sido trasladada para tratar enfermedades como la **insuficiencia cardiaca** (Sanz et al, 2023).



1.7 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)

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

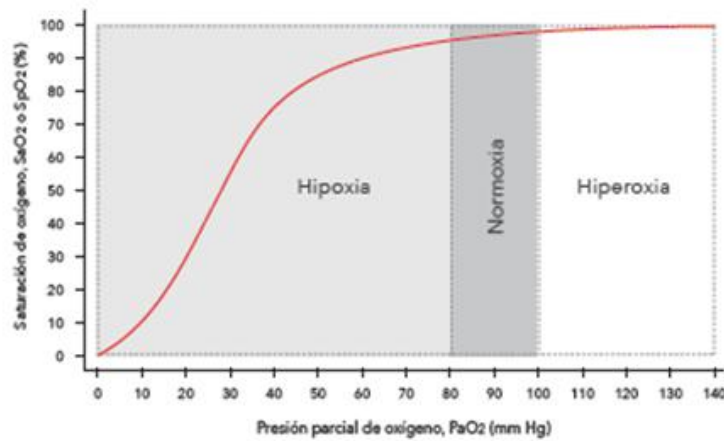
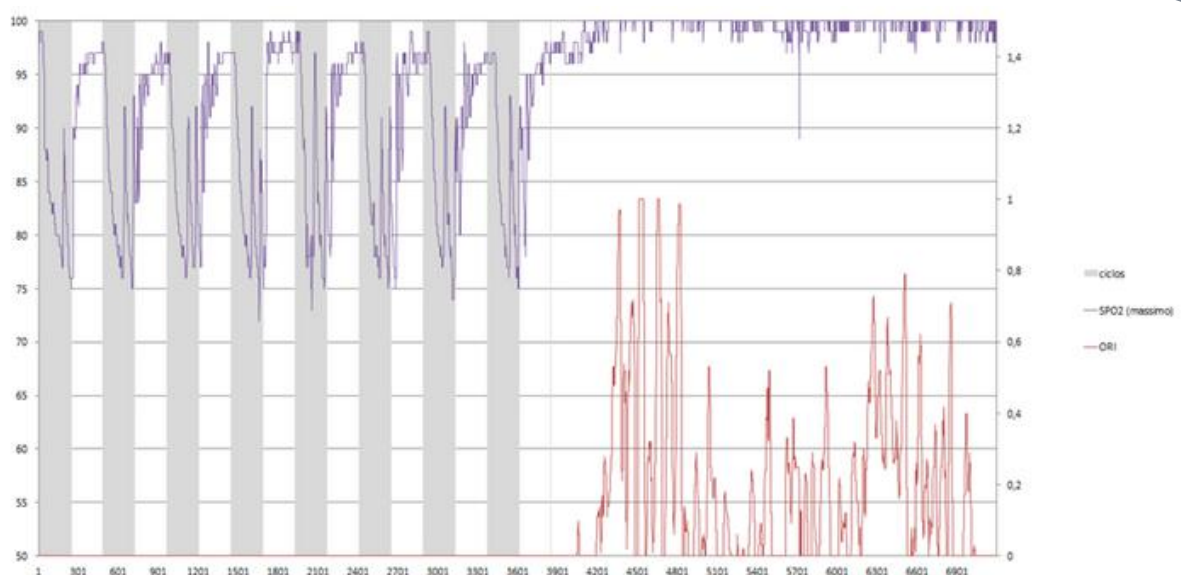


Figura 14. La curva de disociación de oxihemoglobina ilustra la relación que existe entre la SaO2/SpO2 y la PaO2.

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).



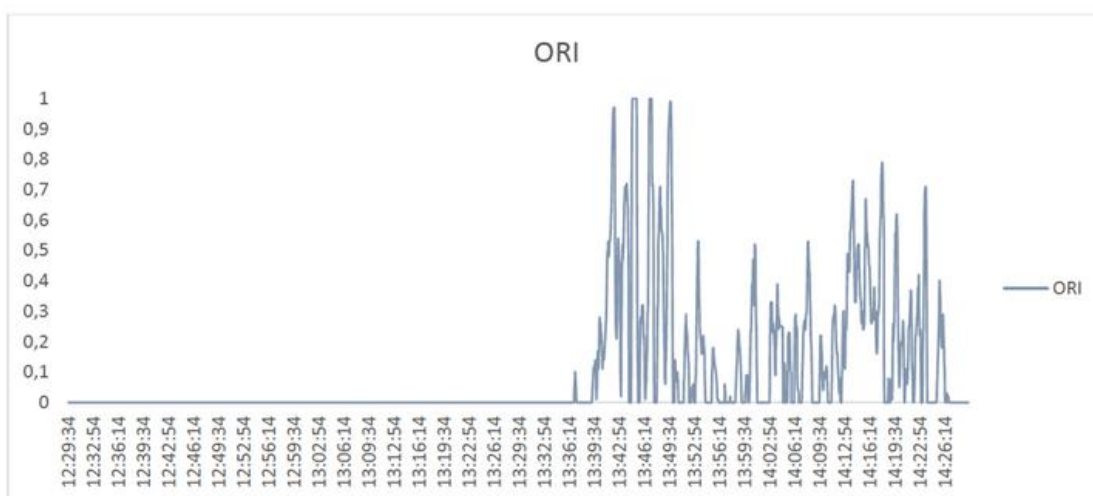


Figura 15. Se puede observar en la siguiente gráfica como el ORI aumenta una vez finalizado una sesión compuesta por 4 minutos de hipoxia al 14% y otros 4 de recuperación en normoxia

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 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).

2. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE SOBRE EL ORGANISMO



Figura 6. La HNI, entre otros efectos beneficiosos, es cardioprotectora y neuroprotectora

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).

	Biología vascular • Angiogénesis: Factor de crecimiento vascular (VEGF), Factor de crecimiento transformante $\beta 3$, Inhibidor del activador del plasminógeno 1. • Regulador del tono vascular: Endotelina-1, Óxido nítrico sintasa, Hemo-oxigenasa 1, Adrenomedulina, Receptor adrenérgico $\alpha 1B$.
	Hierro/Eritropoyesis • Eritroyetina • Ceruloplasmina • Transferrina • Receptor de la transferrina
	Metabolismo • Anhidrasa carbónica-9 (regulador del pH) • Adenilato quinasa 3 (metabolismo nucleótidos) • Leptina;: regulador del peso y del apetito • Metabolismo de la glucosa: Transportador de la glucosa 1, Transportador de la glucosa 3 • Enzimas glucolíticos: Fosfofructoquinasa, Enolasa 1, Fosfoglicerato quinasa 1, Piruvato quinasa, Gliceraldehido-3-P-deshidrogenasa, Lactato deshidrogenasa A
	Proliferación/Supervivencia • Adrenomedulina • Eritropoyetina • Hemo-oxigenasa 1 • Óxido nítrico sintasa 2 • Proteína de unión a IGF • Proteína de unión a IGF 2 • Proteína de unión a IGF 3 • p21

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

	Eritropoyetina (EPO) • Estimulo de la eritropoyesis • Promueve la angiogénesis • Mejora la capacidad de ejercicio • Facilita la neuroprotección
	Óxido Nítrico (NO) • Potente vasodilatador • Antiinflamatorio • Antimicrobiano • Antiagregante plaquetario • Favorece la biogénesis mitocondrial (mejora producción de ATP) • Promueve la angiogénesis
	Adrenomedulina • 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)
	Adenosina • Nucleósido endógeno con acción vasodilatadora y antiinflamatoria. Es conocido como el “Angel de la Guarda” contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda. Mantiene la “memoria hipóxica”

Tabla 2. Principales acciones de cuatro los productos génicos inducidos por la hipoxia

En la Tabla 2 se puede comprobar que los **productos génicos expuestos** tienen acción antiinflamatoria, angiogénica, vasodilatadora 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).

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 y porque el óxido nítrico (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**, es 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.

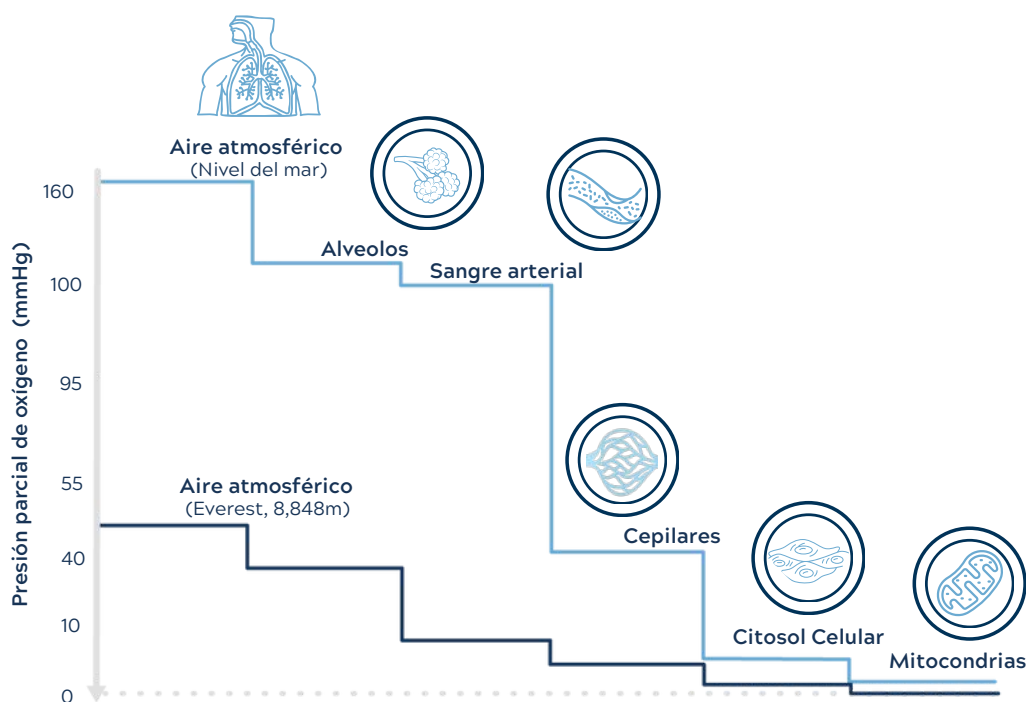
Además, el **aumento de la producción energética** también se ve favorecido porque la estimulación del HIF promueve la protección y biogénesis mitocondrial (Austin y St-Pierre, 2012; Valero, 2014; Borea et al, 2016; Avellanas, 2018). El resultado de todas estas acciones deriva en un aumento del **rendimiento deportivo** y una mejor y más rápida recuperación de las lesiones musculo-esqueléticas de los deportistas, además de numerosos **beneficios para la salud**.

3. PREGUNTAS MÁS FRECUENTES RELACIONADAS CON LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE

3.1 Hipoxia intermitente y mal de altura

A partir de los **2500 metros** de altitud se inician una serie de cambios adaptativos a la hipoxia hipobárica para garantizar la entrega de oxígeno a la mitocondria (Figura 7 A y 7 B), y si estas adaptaciones no son óptimas se desencadena una patología conocida como **mal de montaña** o mal de altura.

En el caso de la **hipoxia normobárica intermitente** estas adaptaciones no son necesarias porque se trata de ciclos cortos de hipoxia alternando con otros de hiperoxia al 35%.



Adaptado de:
West, J.B., et al. Journal of applied physiology, 1983
Hadanny, A., & Efrati, S. Biomolecules, 2020



Adaptado de:
Wargner, P. D. Physiological reviews, 2022

Figura 7 A y 7 B. . Cambios adaptativos a la hipoxia

3.2 Hipoxia intermitente y hemoglobina

Uno de los efectos adversos que podría encontrarse en relación al acondicionamiento hipóxico sería el derivado de la estimulación de la EPO, el correspondiente aumento de la eritropoyesis y su posible relación con el dopaje. En la **aclimatación y permanencia** temporal en la altitud es un hecho comprobado (Avellanas, 2018). Pero publicaciones relacionadas con la **exposición a la HNI, tanto en reposo como en**

ejercicio, así como en el **entrenamiento deportivo** con dispositivos de **HNI** similares a los utilizados en esta investigación, han concluido que el **estímulo hipóxico** que reciben es insuficiente para estimular la **eritropoyesis**, a pesar que se describen niveles de EPO duplicados entre 1 y 3 horas después de la exposición (Millet et al, 2010; Sanchez et al, 2018).

Un **trabajo de investigación** recién publicado y realizado en colaboración entre el **Hospital 12 de Octubre de Madrid** e **iAltitude** con enfermos de insuficiencia cardiaca estable NYHA II-III tampoco ha encontrado cambios en el valor hematocrito (Sanz et al, 2023).

3.3. ¿La HNI es una terapia segura?

Indudablemente si y está muy estudiada como lo demuestra su aplicación en numerosas **enfermedades y patología** (ver tabla 3) (Lozano F y Avellanas ML, 2020).

La **HNI** es una hormesis porque tiene una relación bifásica dosis-efecto o tiempo-efecto (Lozano F y Avellanas ML, 2020).

Lo importante es tener un conocimiento amplio en su manejo.

Es decir, sus beneficios dependerán del grado o severidad de la **hipoxemia**, duración del tiempo de hipoxia, número de ciclos, patrón de la presentación (días consecutivos vs alternos) y de la duración total del **protocolo**.

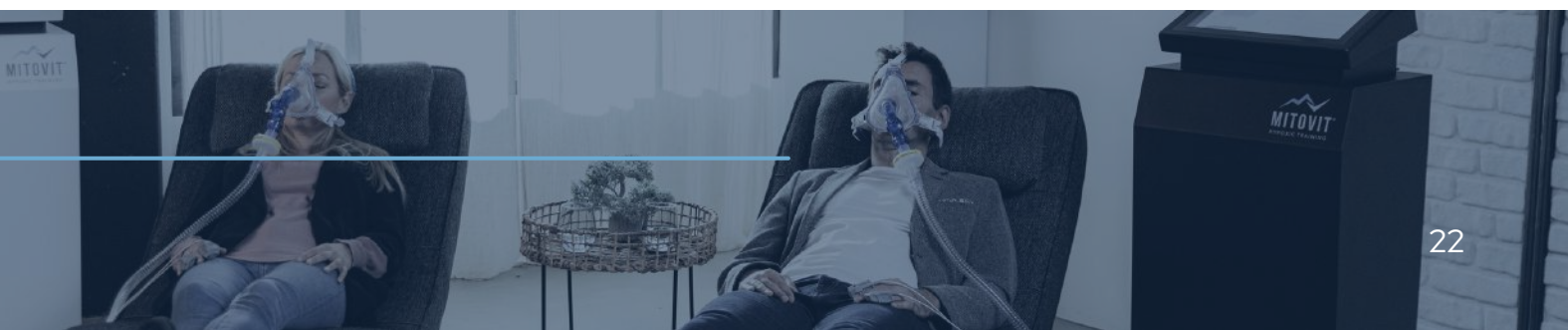
(Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014; Navarrete-Opazo A, 2015).

Se a publicado un artículo

donde se demuestra que la HNI es una terapia novedosa no farmacológica, segura, eficaz y cuyos resultados generan cambios positivos en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca (Sanz et al, 2022).

3.4. Recuperación en hiperoxia frente a la recuperación en normoxia

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 cardiaca y estimula la producción de óxido nítrico endotelial, facilita la vasodilatación y promueve la angiogénesis (Avellanas, 2018; Glazachev et al, 2021). Resumiendo, 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).



4. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y SALUD

4.1. Principios generales que sustentan la aplicación de la hipoxia normobárica intermitente a la salud

Presentamos **tres artículos fundamentales** para comprender los principios que sustentan la aplicación de la **HNI** en diversas patologías.

- 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).

La **HNI** ha sido objeto de una considerable investigación en los últimos años. Se entiende como **HNI** a la administración de ciclos de hipoxia alternados con intervalos de **normoxia** o **hiperoxia**.

Existe amplia literatura donde se comenta los efectos beneficiosos de la **HNI** en el rendimiento deportivo.

Pero también hay estudios recientes que revelan los variados efectos que la HNI tiene sobre diversos **sistemas corporales**, y que la magnitud de estos depende de la dosis HNI.

Estas dosis dependería de:

1) la **severidad** de la hipoxemia; 2) la **duración** de la hipoxia; 3) el número de **ciclos/día**; 4) el **patrón** de presentación HNI (días consecutivos versus días alternados) y 5) la **duración** total del **protocolo**. De estas variables, la severidad de la hipoxia y el número de ciclos por día parecen estar estrechamente correlacionados con la calidad de sus efectos. Una **dosis severa de hipoxia** (< 9% de oxígeno inspirado, O₂) con un alto número de episodios (40-2.400/día) tiene efectos deletéreos. Por el contrario, una dosis moderada de hipoxia (≥ 9% O₂) con poca frecuencia (< 15/día) tiene efecto beneficioso (Figura 8)” (Navarrete-Opazoy Mitchell, 2014).

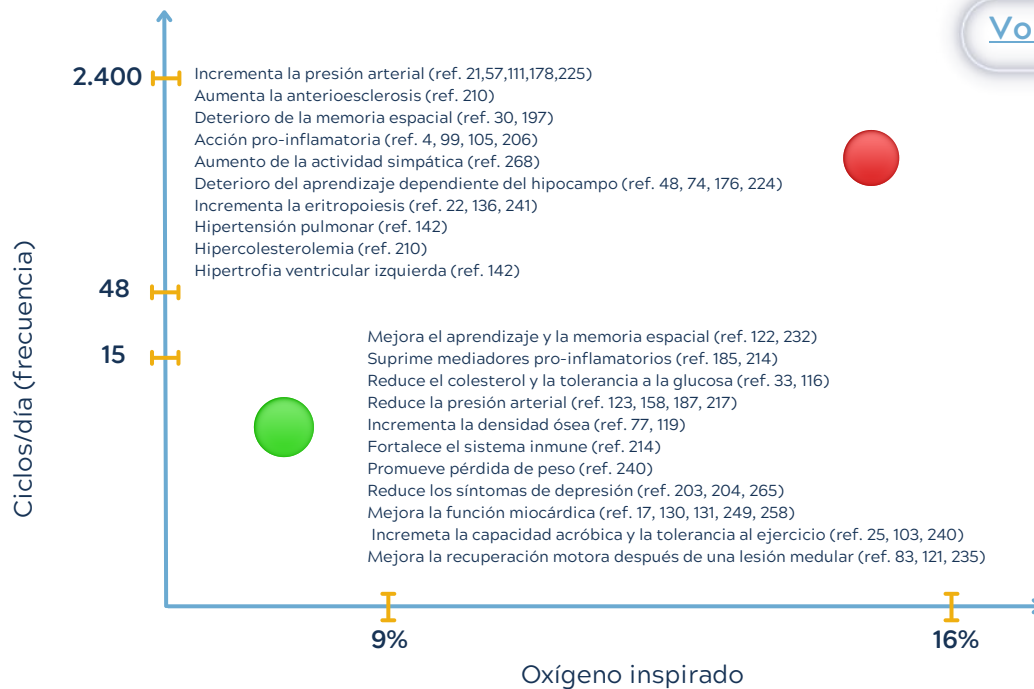


Figura 8. . Resumen esquemático de los factores más influyentes que determinan el equilibrio de los efectos beneficiosos versus patológicos en la aplicación de la hipoxia intermitente normobárica (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014)

- Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages t, et al. **Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications.** Front Physiol. 2018;9:814. doi:10.3389/fphys.2018.00814.

“Se sabe que la tríada altitud-hipoxia-aclimatación tiene efecto antioxidante, inmunosupresor y antiinflamatorio”.

“Se puede esperar beneficio en algunas otras patologías relacionadas con la **respuesta inmune**, tales como psoriasis, atopía, artritis o neumonitis autoinmune”.

- Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, Herold F, Schega L. **Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia on Performance- and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review.** Sports Med Open. 2022;8:70. doi: 10.1186/s40798-022-00450-x.



“La HNI puede ser una **estrategia de intervención no farmacológica** para mejorar el consumo máximo de oxígeno, la tolerancia al ejercicio y el rendimiento cognitivo, así como para reducir los **factores de riesgo cardiometabólicos** (particularmente el nivel de glucosa en sangre, la presión arterial sistólica y diastólica) en pacientes mayores con enfermedades cardiovasculares y metabólicas o deterioro cognitivo”.

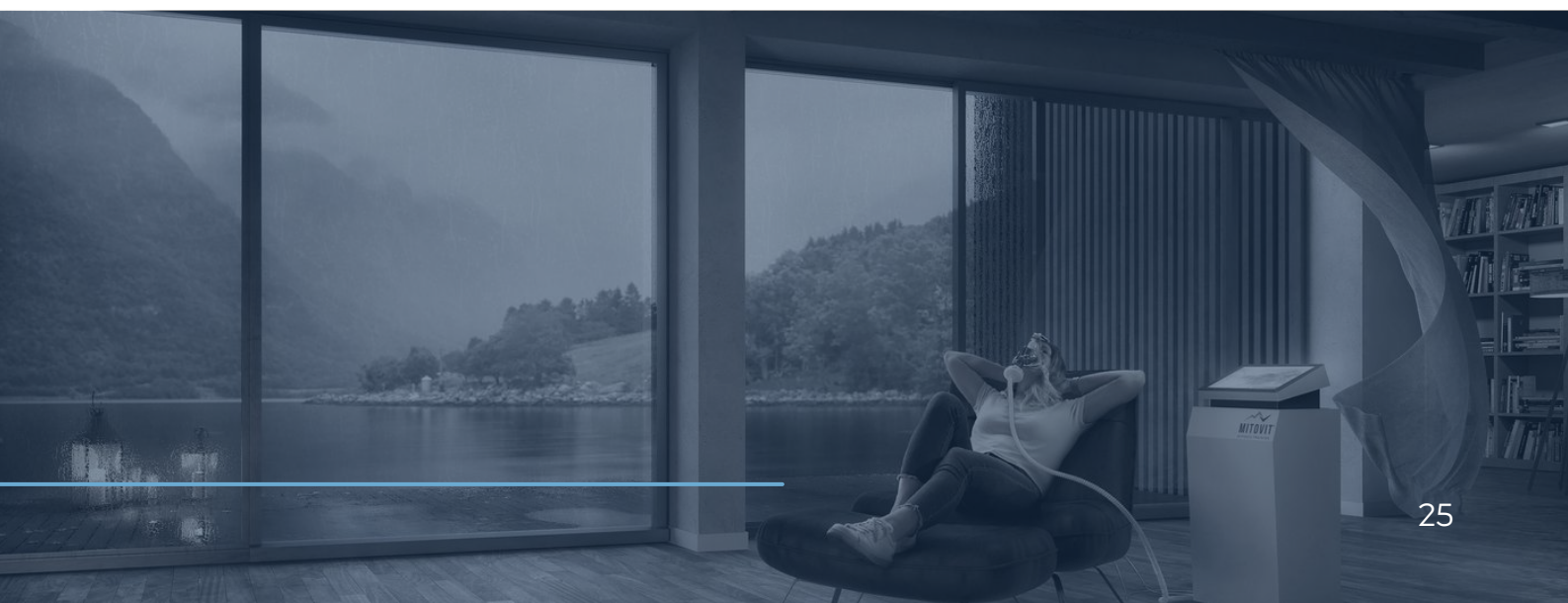
Como ya se ha comentado, una **dosis moderada de HNI** se ha asociado con efectos terapéuticos específicos a nivel inmunológico, metabólico, cardiovascular y nervioso (sistema motor somático y respiratorio).

Protocolos experimentales que usan hipoxia severa (< 9% de oxígeno inspirado) y más de 15 ciclos por día tienen un efecto deletéreo. En cambio, **protocolos que usan HNI moderada** ($\geq$ 9% oxígeno inspirado) y hasta 15 ciclos por día tienen efecto terapéutico. Los principales efectos terapéuticos son los siguientes (Navarrete-Opazoy Mitchell, 2014; Navarrete-Opazo, 2015):

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

Además de:

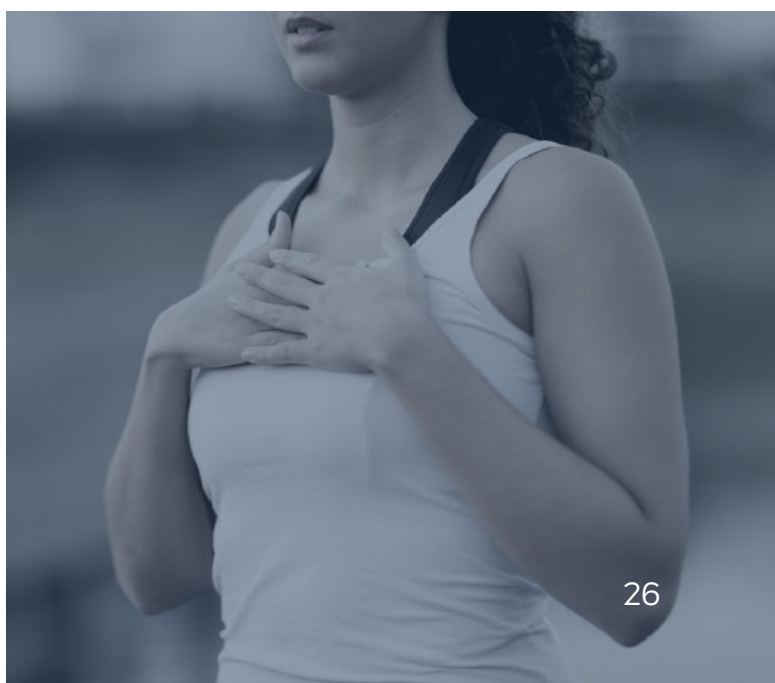
- Promueve la **protección** y **biogénesis mitocondrial** (Austin y St-Pierre, 2012; Valero, 2014; Borea et al, 2016; Avellanas, 2018).
- Mejora la **recuperación motora** después de una lesión medular junto al tratamiento rehabilitador:



- **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 aumentar la angiogénesis cerebral (Liu et al, 2017; Zhang 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).

Es importante comentar que la **evidencia muestra** que una dosis moderada de HNI promueve mecanismos de neuroplasticidad dependientes de **serotonina** en la médula espinal y en el nervio frénico. Esta acción de la HNI la convierte en una **importante herramienta** para mejorar la función respiratoria y somática en pacientes lesionados medulares (Dale et al, 2014; Navarrete-Opazo, 2015). También se aprovecha para **mejorar el trabajo respiratorio** perdido por enfermedades que cursan con insuficiencia respiratoria (Mitchell y Johnson, 2003) como la **apnea del sueño** (Beaudin et al, 2017; El-Chami et al, 2017), el enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**) (Haider et al, 2009; Burtscher et al, 2009) e incluso la producida por la esclerosis lateral amiotrófica (**ELA**) (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014) .

Muchas de las personas que se atienden en las clínicas y/o consultas por enfermedades o lesiones dependientes de recuperación mediante la fisioterapia pueden presentar enfermedades y comorbilidades, que además de las ya citadas, pueden beneficiarse de la terapia con HNI. Entre las más habituales podemos citar al **asma bronquial** (Serebrovskaya et al, 2003), hipertensión arterial (Muangritdech et al, 2020), **rehabilitación cardíaca** (Glazachev et al, 2017, Hu et al; 2020), **cardioprotección** (Mallet et al, 2018; Zembron-Lacny et al, 2020 (a)) y **neuroprotección isquémica** (Dirnagl et al, 2009; Stowe et al, 2011) , **obesidad** (Kayser et al, 2013), **síndrome metabólico** (Klitgaard et al, 2020), **osteoporosis** (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014), **anemias** por déficit de hierro (Ganz et al, 2011), **deterioros cognitivos** leves (Wang et al, 2020), enfermedad de **Alzheimer** en fase temprana (Manukhina et al, 2016), **depresión** (Navarrete-Opazo y Mitchell, 2014) , **mareos** (Bao et al, 2019) y **migrañas** (Bao et al, 2020).



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).

	RESPIRATORIO • Apnea del sueño • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) • Asma		METABOLISMO • Obesidad • Diabetes • Síndrome metabólico • Homeostasis del hierro • Remodelación ósea: Osteoporosis
	CARDIOVASCULAR • Hipertensión arterial sistémica • Cardiopatía isquémica • Rehabilitación cardíaca • Regulación del sistema nervioso autónomo		DEPORTE • Aumento del rendimiento deportivo • Cicatrización de las heridas • Trastorno de estrés postraumático • Rehabilitación y recuperación de las lesiones
	PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS, INMUNES E INFECCIÓN • Inflamación sistémica o neuronal • Psoriasis • Atopia • Artritis • Neumonitis autoinmune • Mejoría de la supervivencia frente a la infección bacteriana		SISTEMA NERVIOSO CENTRAL • Aprendizaje y memoria • Deterioros cognitivos leves • Alteraciones del suelo • Enfermedad de Alzheimer en fase temprana • Isquemia cerebral y accidente cerebrovascular • Depresión • Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) • Lesión medular • Mareos • Cefaleas
	OTRAS • Síndrome de fatiga crónica • Síndrome COVID persistente • Trastorno de estrés postraumático		

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

Una reciente revisión sobre la **efectividad de la HNI** en diversas patologías y sus implicaciones terapéuticas ha vuelto a demostrar que es segura y eficaz en los pacientes incluidos en los estudios.

Concluyen que la **hipoxia-hiperoxia y la hipoxia-normoxia** parecen ser estrategias de intervención no farmacológicas prometedoras y bien toleradas por los pacientes.

Estas **terapias han beneficiado** a pacientes geriátricos, pacientes con enfermedad arterial coronaria, pacientes con deterioro cognitivo leve, con síndrome metabólico, geriátricos con comorbilidades, atletas masculinos, pacientes con cardiopatía isquémica e indicación de cirugía coronaria, hombres físicamente activos con NYHA clase I/II con o sin infarto de miocardio previo, pacientes con EPOC, poblaciones sedentarias, sujetos sanos y no fumadores, pacientes con migraña y sujetos masculinos sanos. Por tanto, se puede suponer que **estas terapias pueden incluirse** en el manejo terapéutico de diversas patologías (Uzun et al, 2023).

4.2. Principales patologías donde se tiene experiencia con la hipoxia normobárica intermitente como terapia no farmacológica coadyuvante

4.2.1. APARATO RESPIRATORIO

4.2.1.1. Asma

- Harrison Ch C, Fleming JM, Giles LC. Does interval hypoxic training affect the lung function of asthmatic athletes. New Zealand Journal of Sports Medicine 2002; 30:64-67.

“El **estudio demuestra**, con significación estadística, un incremento de la FVC (capacidad vital forzada) con las sesiones de HNI, tanto en el grupo de asmáticos participantes y en los no asmáticos.

Los **asmáticos presentaron una mejoría** de los síntomas y una reducción de la medicación que habitualmente utilizaban. Los hallazgos de este estudio no mostraron ningún efecto perjudicial de la **HNI** sobre las diferentes variables evaluadas de la función pulmonar”.

- Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. J Physiol Pharmacol. 2003 Sep;54 Suppl 1:35-41.

“La **experiencia de veinte años** en la aplicación de la terapia hipóxica intermitente para el **tratamiento de la bronquitis** obstructiva crónica y el asma bronquial permite afirmar que la adaptación a este tipo de hipoxia provoca una mejora significativa del cuadro clínico o incluso una recuperación completa”.

“La **elección adecuada de la dosis hipóxica** depende de la reactividad de un individuo y debe ajustarse para cada paciente para evitar efectos secundarios negativos y aumentar un resultado favorable. La **ausencia de efectos secundarios** negativos, típicamente observados durante la farmacoterapia, y la estimulación de la resistencia general inespecífica del organismo, hacen de la **terapia hipóxica** un tratamiento con futuro”.

- Vogtel M, Michels A. Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;10:206-13. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833903a6.

“**Investigaciones recientes destacan el valor de HNI** como estrategia terapéutica para el tratamiento de pacientes con EPOC, que conduce a una ventilación más eficiente. Además, HNI podría representar un método atractivo para complementar los efectos beneficiosos conocidos del entrenamiento físico y para reequilibrar la disfunción autonómica temprana en pacientes con EPOC. Las **investigaciones futuras** que examinen los posibles riesgos y beneficios de la HNI podrían allanar el camino para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para los pacientes que padecen asma bronquial y EPOC”.

“A la luz de la **alta incidencia** y los costos económicos del asma bronquial y la EPOC, los esfuerzos futuros en esta área son factibles no sólo desde un punto de vista médico sino también económico”.

4.2.1.2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Burtscher M, Haider T, Domej W, Linser T, Gatterer H, Faulhaber M et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. Respir Physiol Neurobiol. 2009;165:97-103. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.012.

“El **tratamiento de la hipoxia intermitente** parece mejorar la tolerancia al ejercicio al aumentar la hemoglobina total y en la difusión pulmonar del CO₂ en pacientes que pueden tener EPOC leve o en aquellos con riesgo de EPOC. Por lo tanto, la terapia con **hipoxia intermitente** podría complementar los efectos beneficiosos conocidos del entrenamiento físico en estos pacientes”.

“El tratamiento de la hipoxia intermitente puede ser una valiosa **terapia diseñada** para mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con riesgo de o con EPOC leve”.

- Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with



mild chronic obstructive pulmonary disease. J Hypertens. 2009; 27:1648-54. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c0018.

“Los pacientes con niveles leves de EPOC tienen algún grado de disfunción autonómica. La mejora de estos índices con la **HNI** sugiere que estas anomalías son en gran medida funcionales y podrían revertirse, al menos en una etapa temprana de la enfermedad.

La **mejoría autonómica** y la ausencia de reacciones secundarias adversas en nuestros pacientes, junto con los hallazgos positivos observados, sugieren que la HNI podría ser una **opción terapéutica** potencial en la EPOC y justifica más estudios en pacientes más comprometidos”.

- Burtscher M, Gatterer H, Szubski C, Pierantozzi E, Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. Sleep Breath. 2010;14:209-20. doi: 10.1007/s11325-009-0289-8.

“Los **beneficios de HNI** en la tolerancia al ejercicio parecen ser mayores en pacientes, con enfermedad arterial coronaria (CAD) o EPOC en comparación con sujetos sanos. Los mecanismos responsables de estos beneficios son los aumentos en la masa de **hemoglobina total**, la capacidad de difusión pulmonar, una ventilación más eficiente y una disminución en la capacidad de respuesta del sistema adrenérgico a la estimulación y/o un aumento en la actividad **parasimpática**.

Los pocos estudios bien controlados existentes indican efectos beneficiosos de HNI sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedades cardiovasculares (CAD) o respiratorias (EPOC). Las **exposiciones hipóxicas** repetidas y bien dosificadas parecen ser capaces de provocar adaptaciones beneficiosas”.

44.2.1.3. Apnea Sueño

- Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014;307:L129-40. doi: 10.1152/ajplung.00089.2014.

“La HNI se ha estudiado ampliamente durante la última década, principalmente como un modelo sustituto de la apnea del sueño, y se considera un enfoque terapéutico potencial y también se ha utilizado en otras patologías y en otras disciplinas, como en los deportes competitivos”.

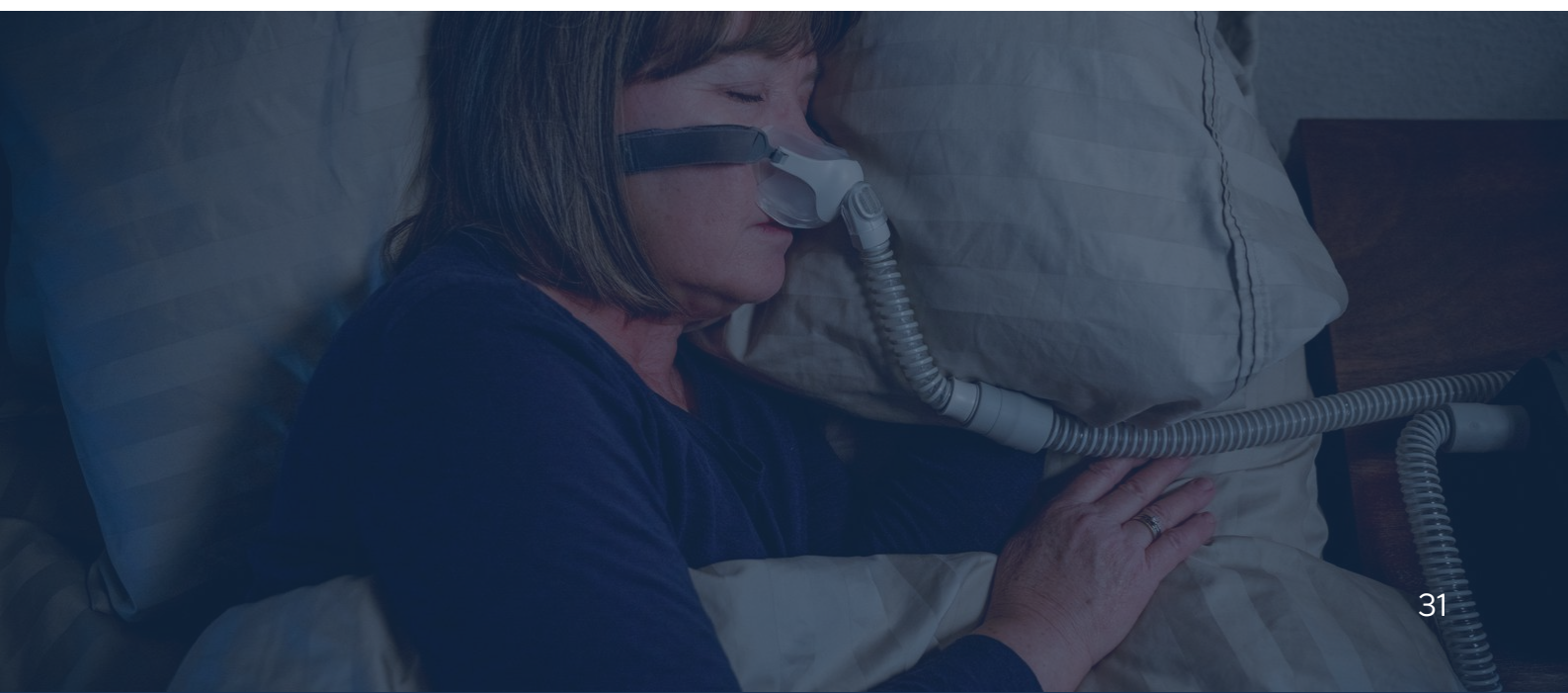
- Mateika JH, Komnenov D. Intermittent hypoxia initiated plasticity in humans: A multipronged therapeutic approach to treat sleep apnea and overlapping co-morbidities. Exp Neurol. 2017;287(Pt 2):113-129. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.05.011.

“La premisa general de la terapia con HNI es que el incremento de la

plasticidad respiratoria aumenta la estabilidad de la vía aérea superior, reduce las necesidades de la CPAP y mejora el cumplimiento del tratamiento. La **mejora en el cumplimiento del tratamiento** también servirán para mitigar las comorbilidades que se solapan a la enfermedad”.

“Es razonable sugerir que los trastornos tales como la apnea del sueño con sus múltiples comorbilidades se pueden tratar más **eficazmente con la HNI**, porque pone en marcha una serie de mecanismos superiores a cualquier agente farmacológico que podría tener una utilidad más restringida”.

- El-Chami M, Sudan S, Lin HS, Mateika JH. Exposure to intermittent hypoxia and sustained hypercapnia reduces therapeutic CPAP in participants with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol (1985). 2017;123:993-1002. doi: 10.1152/jappphysiol.00204.2017.



“**Hemos demostrado** que la exposición a la hipoxia intermitente leve conduce al inicio de formas de plasticidad respiratoria que son beneficiosas para mejorar la permeabilidad de las vías respiratorias superiores. Más específicamente, demostramos que después de la exposición a la hipoxia intermitente, la **presión positiva continua** en las vías respiratorias podría reducirse sin afectar el flujo de aire inspiratorio y la resistencia de las vías respiratorias superiores.

Proponemos que la **exposición a la hipoxia** intermitente podría servir como terapia complementaria para promover la permeabilidad de las vías respiratorias, lo que a su vez podría reducir la presión terapéutica necesaria para tratar la apnea del sueño y potencialmente mejorar el cumplimiento del tratamiento, lo que conduce a mejores medidas de resultado. Asimismo, proponemos que además de **mejorar el cumplimiento**, la hipoxia

intermitente leve podría tener un impacto directo en una serie de condiciones comórbidas asociadas con la apnea del sueño”.

- Panza GS, Puri S, Lin HS, Badr MS, Mateika JH. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205:949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.

“La **hipoxia intermitente** grave inducida por la apnea del sueño se ha vinculado a resultados autonómicos y cardiovasculares negativos en humanos. Sin embargo, la administración terapéutica de dosis leves de hipoxia intermitente puede provocar beneficios autonómicos y resultados cardiovasculares en estos pacientes. Nuestros **resultados apoyan** esta premisa, ya que la adherencia a la CPAP mejoró significativamente después de la exposición diaria a la



hipoxia intermitente en el grupo experimental pero no en el de control”.

- Puri S, Panza G, Mateika JH. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. *Exp Neurol*. 2021;341:113709. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113709.

“Esta revisión explora las formas de plasticidad respiratoria y autonómica, y las medidas de resultado asociadas, que se inician con la exposición a la hipoxia intermitente. La **revisión se enfoca principalmente** en estudios que se han completado en humanos y explora principalmente el impacto de la hipoxia leve intermitente en las medidas de resultado. Se revisan **inicialmente los estudios** que han explorado dos formas de plasticidad respiratoria, el aumento progresivo de la respuesta ventilatoria hipóxica y la facilitación a largo plazo de la ventilación y la actividad de los músculos de las vías respiratorias superiores. También se explora el papel que estas formas de plasticidad podrían tener en los **trastornos respiratorios del sueño**.

Esta forma de **hipoxia intermitente** se destaca por su potencial impacto terapéutico en la promoción de la mejora funcional y la recuperación en varios sistemas fisiológicos (Uzun AB).

4.3.1. CARDIOVASCULAR

4.3.1.1. Cardioprotección

- 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. doi:10.1152/ajpheart.00060.2018.

“Quizás el beneficio clínico más importante de la HNI sería para los pacientes con cardiopatía isquémica o en riesgo de padecerla. Los **hallazgos experimentales** sugieren que un programa profiláctico podría retrasar la aparición del infarto de miocardio por la acción antiarrítmica de la HNI y por su capacidad para mejorar la función circulatoria coronaria. Incluso en el caso de un **infarto agudo de miocardio**, los beneficios antiarrítmicos de la HNI previa podrían salvar vidas.

La HNI parece segura, es siempre beneficiosa, no invasiva, práctica y potencialmente económica y, por lo tanto, puede merecer una seria consideración como modalidad terapéutica. El **argumento más poderoso para aplicar la HNI** en entornos clínicos es la creciente evidencia de la seguridad y eficacia de la HNI en pacientes con enfermedades crónicas”.



- Zembron-Lacny A, Tylutka A, Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Hiczekiewicz D, Kasperska A, et al (a). Intermittent Hypoxic Exposure Reduces Endothelial Dysfunction. Biomed Res Int. 2020;2020:6479630. Published 2020 Aug 19. doi:10.1155/2020/6479630.

“El **estudio demostró que la HNI** combinada con la actividad deportiva redujo el riesgo de disfunción endotelial y aterogénesis en los atletas. La HNI parece ser un método terapéutico y no farmacológico potencial para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente en atletas de élite que participan en un entrenamiento intenso”.

4.3.1.2. Infarto Agudo de Miocardio

- Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014;307(10):R1181-R1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014.

“El **infarto de miocardio** sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, a pesar de los avances en la terapia

farmacológica y los procedimientos de intervención. El **corazón se adapta** al estrés y episodios isquémicos breves hacen que mejore la tolerancia miocárdica a los incidentes isquémicos posteriores. La tolerancia isquémica miocárdica también es inducida por el preacondicionamiento con HIT, que ejerce efectos cardioprotectores”.

“La **protección miocárdica** se correlaciona con la capacidad de HNI moderada (2 min de 10% O₂ inspirado, Intervalos de 2 minutos, 30 minutos) para aumentar la vascularización miocárdica, el flujo sanguíneo coronario por aumento de la producción de óxido nítrico, la cardiomioglobina y la expresión de enzimas antioxidantes”.

“La **terapia con HNI** parece prometedora como una estrategia terapéutica para la enfermedad coronaria debido a su simplicidad y larga duración de acción, con pocos efectos adversos demostrados”. “Se necesitan estudios adicionales para definir la dosis de **HNI** más efectiva para obtener resultados terapéuticos óptimos con un riesgo mínimo para el paciente”.

- Hu K, Deng W, Yang J, Wei Y, Wen C, Li X et al. Intermittent hypoxia reduces infarct size in rats with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20:422. doi: 10.1186/s12872-020-01702-y.

“Esta **revisión sistemática** mostró que la HNI puede reducir el tamaño del infarto después de un IAM en ratas. A pesar del alto grado de **heterogeneidad**, el análisis de sensibilidad confirmó que los resultados eran confiables y que el grado de hipoxia puede ser uno de los factores más importantes.

Esperamos que la HNI sea un **tratamiento adyuvante eficaz** para los pacientes con enfermedad coronaria y pueda mejorar la función de más los órganos sistémicos”.

- Pang B, Zhao F, Zhou Y, He B, Huang W, Zhang F, Long YG, Xia X, Liu ML, Jiang YH. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Hypoxia on Infarcted Myocardium: Better or Worse? Cell Physiol Biochem. 2018;51:949-960. doi: 10.1159/000495397.

“La **hipoxia mejoró significativamente** la función cardíaca después del infarto, con efectos beneficiosos particulares sobre la función sistólica y la hemodinámica”.

4.3.1.3. Rehabilitación Cardíaca

E- 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 Sep;241(15):1708-23. doi: 10.1177/1535370216657614.

“La HNI es un prometedor tratamiento no farmacológico de las enfermedades cardiovasculares y en su prevención”.

“Las **características más notables** de la HNI son su relativa **naturaleza no invasiva** (es decir, estímulos hipóxicos cortos) que podrían proporcionar efectos beneficiosos duraderos más allá de varias semanas”.

“La **evidencia acumulada** en más de cinco décadas de investigación extensa tanto en humanos sanos como en pacientes con diversas

enfermedades ha indicado claramente que sesiones cortas de **HNI** alternando con duraciones iguales de normoxia durante 2- 3 semanas puede resultar en notables efectos beneficiosos en tratamiento de las principales enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca crónica”.

- Glazachev O, Kopylov P, Susta D, Dudnik E, Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients:

controlled study. Clin Cardiol. 2017;40:370-376. doi: 10.1002/clc.22670.

“La HNI ha sido **probada en pacientes** coronarios y ha demostrado ser segura y eficaz.

Nuestro estudio mostró que **HNI** puede mejorar la tolerancia al ejercicio, se asocia con un **perfil cardiometabólico** más protector y mejora a calidad de vida en estos pacientes. Nuestro estudio también sugiere que HNI es tan **eficaz** como un programa de rehabilitación estándar de 8 semanas”.

- Syrkin AL, Glazachev OS, Kopylov FY, Dudnik EN, Zagaynaya EE, Tuter DS. [Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life]. Kardiologiia. 2017 May;57:10-16.

“Confirmamos la **seguridad clínica** y la eficacia de la HNI en pacientes con angina estable que recibieron tratamiento médico. La HNI se asoció con una mejora significativa de la tolerancia al ejercicio, la percepción subjetiva de la



calidad de vida y la disminución del número de ataques de angina. Por tanto, la HNI tiene un **potencial significativo** como componente del tratamiento complejo y de la rehabilitación de pacientes con angina estable”.

- 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).

“Este es el primer estudio realizado en España que demuestra que el **acondicionamiento hipóxico** con HNI es novedoso, seguro, eficaz y abre posibilidades a nuevas investigaciones que en un futuro podrían servir para implementarlo en programas de **rehabilitación** de la insuficiencia cardiaca.

Este estudio es el primero conocido donde se ha utilizado la determinación del NT-pro BNP como marcador de daño miocárdico y de la gravedad de la insuficiencia cardiaca”.

- Sanz Ayán MP, Crespo González-Calero M, González Alcaraz C, Izquierdo García J, Avellanas Chavala ML, Esteva S. Cambios bioquímicos y ergoespirométricos tras exposición hipóxico-hiperóxica intermitente como terapia no farmacológica en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca. Congreso SEC de la Salud Cardiovascular. Málaga 2023.

“La **HNI** además de ser segura y bien tolerada podría ser una terapia adyuvante en el tratamiento de la **insuficiencia cardiaca**, observando una mejora del perfil lipídico, sarcopenia, caquexia, estados inflamatorios y sistema nervioso autónomo. Esta terapia también se usaría para el **tratamiento de las**



comorbilidades y reducción del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

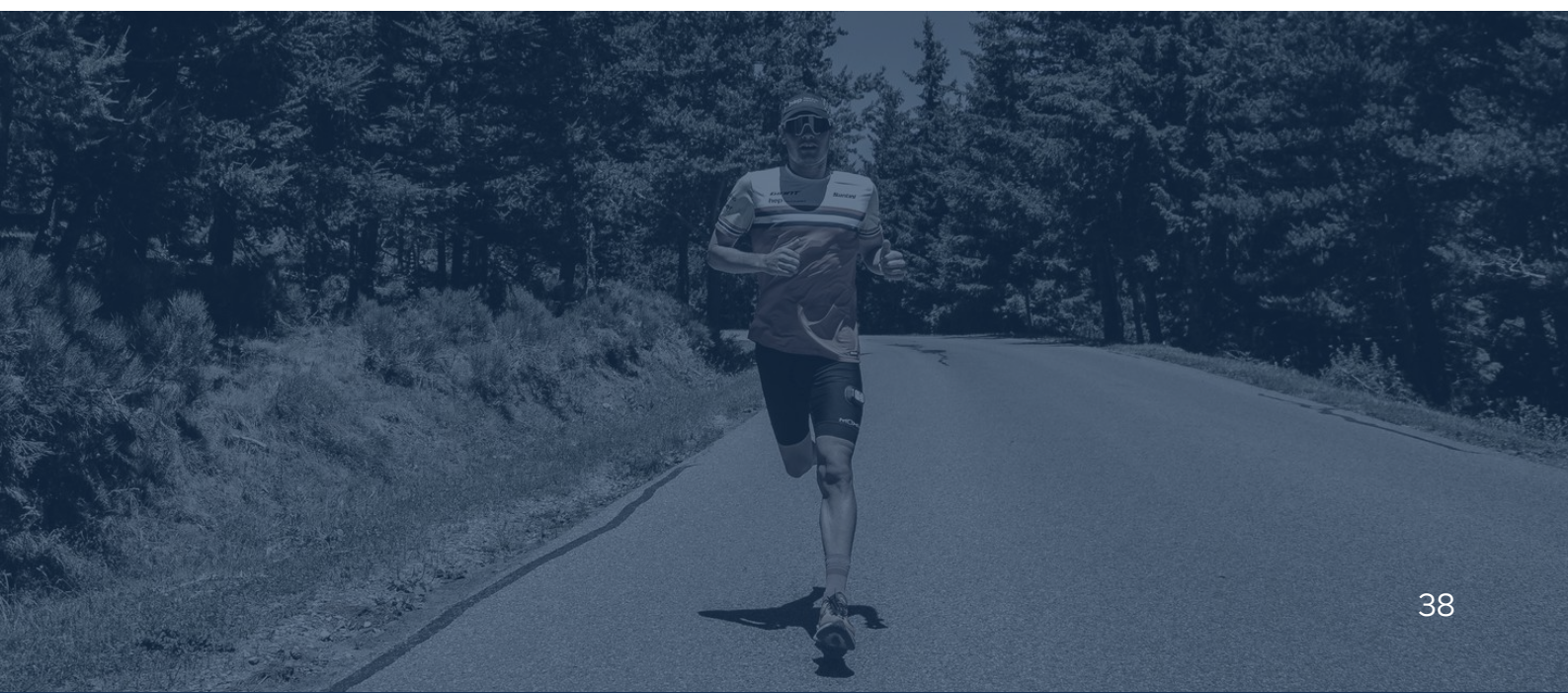
En aquellos pacientes que por su avanzado estado de la insuficiencia cardíaca tuvieran dificultad para realizar un programa de **rehabilitación cardíaca**, la HNI podría convertirse en la principal opción de tratamiento”.

- Nowak-Lis A, Gabryś T, Nowak Z, Jastrzębski P, Szmatlan-Gabryś U, Konarska A, Grzybowska-Ganszczyk D, Pilis A. The Use of Artificial Hypoxia in Endurance Training in Patients after Myocardial Infarction. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:1633. doi: 10.3390/ijerph18041633.

“Los resultados de la investigación mostraron que realizar un entrenamiento de resistencia en condiciones de hipoxia artificial es **seguro y eficaz**.

El entrenamiento de resistencia realizado en condiciones de hipoxia normobárica es altamente efectivo como tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria o infarto de miocardio, tiene un efecto positivo en la mejora de la tolerancia al ejercicio y sobre los parámetros hemodinámicos del ventrículo izquierdo, y puede ser una mejor alternativa a los métodos usados hasta ahora en rehabilitación cardíaca.

También puede ser una forma de **preparar a los pacientes** para viajar a zonas montañosas”.



4.3.1.4. Hipertensión Arterial

- Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. Eur J Appl Physiol. 2020;120:1815-1826. doi:10.1007/s00421-020-04410-9.

“Los programas de HNI pueden actuar como una **estrategia terapéutica** alternativa para los pacientes con **hipertensión** probablemente a través de la elevación de la producción de NOx y HIF-1 α ”.

“Encontramos que la **exposición hipóxica** intermitente acompañada o no de ejercicio de intensidad moderada mejoró la presión arterial y la capacidad de ejercicio”.

4.4.1. METABOLISMO

- Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. J Physiol Biochem. 2012;68:289-304. doi: 10.1007/s13105-011-0115-1.

“El **ejercicio de alta intensidad** y la hipoxia intermitente a corto y largo plazo pueden tener importantes aplicaciones médicas en problemas fisiopatológicos como la obesidad”.

“La HNI es un **método no farmacológico** para la mejora de los recursos funcionales de un organismo sano y la rehabilitación en pacientes con diferentes enfermedades crónicas. El estímulo de la HNI podría ser una **gran herramienta** y muy práctica para el uso clínico en pacientes con obesidad reduciendo el apetito y en la regulación de los depósitos de grasa”.

- Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. Obes Rev. 2013;14:579-92. doi: 10.1111/obr.12034.

“La exposición a la **hipoxia intermitente** en reposo o durante el ejercicio puede conducir a la mejora de la composición corporal y el estado de salud con la mejora de la tolerancia al ejercicio, el metabolismo y la presión arterial sistémica”.

“La **hipoxia intermitente** podría convertirse en una herramienta adyuvante potencial para la prevención y el tratamiento de

disfunciones metabólicas y cardiovasculares observados en pacientes obesos”.

“El **entrenamiento hipóxico** podría ser una nueva estrategia de tratamiento para la pérdida de peso y comorbilidades en los sujetos obesos”.

- Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, Girard O. Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017;313:R251-R264. doi: 10.1152/ajpregu.00160.2017.

“En general, la HNI ha demostrado **resultados positivos** observables en relación con la insulina y el gasto de energía, y en el peso corporal y la presión arterial. Resultados que pueden mejorar la **salud cardiometabólica** y el control del peso corporal de las poblaciones obesas”.

- Ramos-Campo DJ, Girard O, Pérez A, Rubio-Arias JÁ. Additive stress of normobaric hypoxic conditioning to improve body mass loss and cardiometabolic markers in individuals with

overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. Physiol Behav. 2019;207:28-40. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.04.027.

“Concluimos mediante una revisión sistemática con metaanálisis que la HNI produce **reducciones significativas** en la masa corporal, masa grasa, relación cintura/cadera, crecimiento muscular y en varios marcadores cardiometabólicos (triglicéridos, LDL, HDL, PAS y PAD). Además, la utilidad de la HNI fue similar en personas con sobrepeso y obesidad”.

- van Hulten V, van Meijel RLJ, Goossens GH. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: A systematic review. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22:471-483. doi: 10.1007/s11154-021-09654-0.

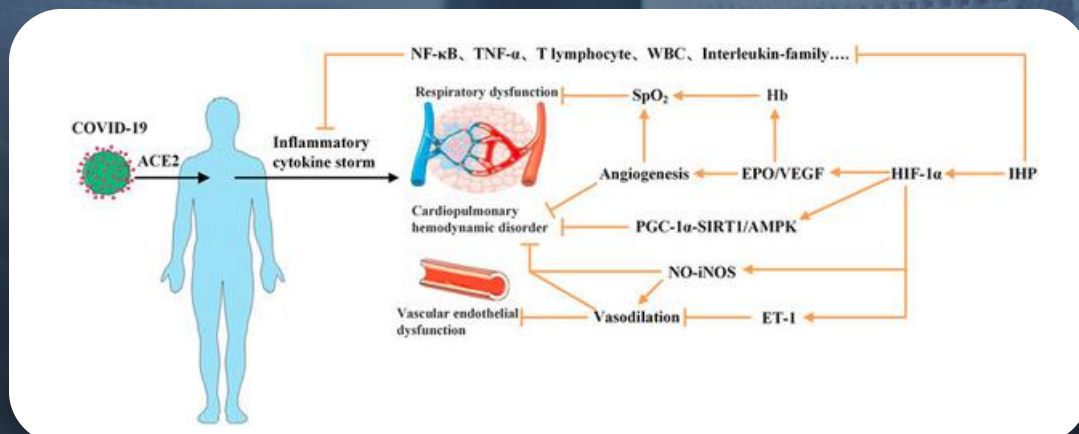
“En conjunto, la exposición a la HNI tanto en condiciones de reposo como en ejercicio podrían proporcionar una **estrategia terapéutica novedosa** para mejorar la homeostasis de la glucosa en personas **diabéticas**”.

4.5.1. SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA, FIBROMIALGIA Y COVID-19 PERSISTENTE (LONG COVID)

El **síndrome de fatiga crónica** (SFC), también conocido como encefalomiелitis miálgica (EM) es una condición caracterizada por **fatiga crónica** que afecta a la capacidad para realizar las actividades diarias, se acompaña de una serie de síntomas clínicos como malestar post-esfuerzo, disfunción cognitiva (“nube cerebral”), disfunción del sueño y otros más inespecíficos como **depresión**. También se acompaña de una serie de alteraciones fisiológicas como disfunción del sistema inmune, inflamación, estrés oxidativo, alteraciones de la serotonina y posible disfunción mitocondrial podría ser una causa importante del déficit energético subyacente en pacientes con SFC/EM (Lozano F y Avellanas ML, 2020). 2020).

Como se ha expuesto en la enumeración de los principales efectos terapéuticos y en la Tabla 3, todos estos síntomas clínicos y alteraciones fisiopatológicas son susceptibles de ser tratados con **HNI** (Ver punto 7 sobre los resúmenes gráficos de la hipoxia normobárica intermitente, Figuras 13 A, 13 B y 13 C). ¡Altitude tiene una amplia experiencia en utilizar la HNI como terapia no farmacológica coadyuvante en el tratamiento de la SCF/EM (Lozano F y Avellanas ML, 2020).

La **fibromialgia es un trastorno** crónico centralizado y generalizado de sensibilidad al dolor caracterizado por dolor difuso, migratorio, creciente y menguante, fatiga, agotamiento profundo, alteración del sueño, alteraciones del estado de ánimo y una variedad de otros síntomas acompañantes. Afecta principalmente a los tejidos blandos del cuerpo.



La **fibromialgia** comparte algunas características con el SFC/EM, enfermedades sistémicas por **intolerancia al ejercicio** (Mohabbat et al, 2020). Esta patología también es susceptible de ser tratada con terapias no farmacológicas coadyuvantes, y entre ellas la **HNI** (Lozano F y Avellanas ML, 2020).

La COVID-19 está arrasando el mundo desde 2020, los estudios sobre COVID-19 han estado en auge y, a través de la observación de una gran cantidad de **casos clínicos**, los pacientes con **COVID prolongado** (“COVID Persistente” o “Long COVID”) pueden experimentar una serie de síntomas crónicos después de la recuperación de COVID, incluida la fatiga, problemas de atención y disminución de la capacidad de ejercicio (Nalbandian et al, 2021), que tienen similitudes con el SFC/EM (Carod-Artal FJ, 2020; Wong TL, Weitzer DJ, 2021). Por su **interés ilustrativo**, consideramos importante comentar los resultados de una encuesta sobre el COVID-19 Persistente que la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) presentó en el año 2020. Registró las **respuestas de 1.834 pacientes** que presentaban síntomas compatibles con COVID-19 Persistente, donde el 79% de los afectados eran mujeres y su edad media de 43 años. Se registraron un total de 200 síntomas persistente.

El TOP 20 de los síntomas más frecuentes fueron (Figura 9):

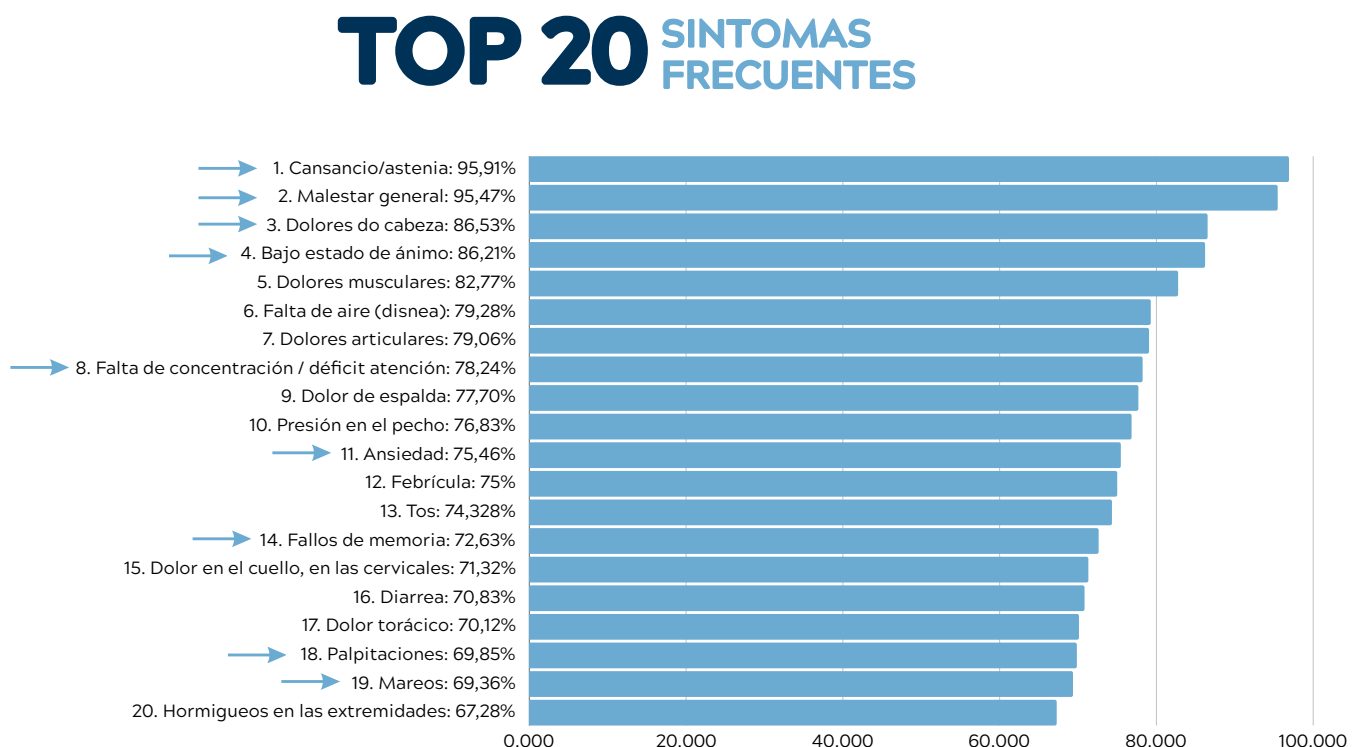


Figura 9. TOP de los síntomas más frecuentes

Con flechas rojas los **síntomas que pueden mejorar con HNI**, como se ha expuesto en la enumeración de los principales efectos terapéuticos y en la Tabla 3, todos estos síntomas clínicos y alteraciones fisiopatológicas son susceptibles de ser tratados con HNI (Ver punto 7 sobre los resúmenes gráficos de la hipoxia normobárica intermitente, Figuras 13 A, 13 B y 13 C).

Los síntomas más incapacitantes fueron (Figura 10):

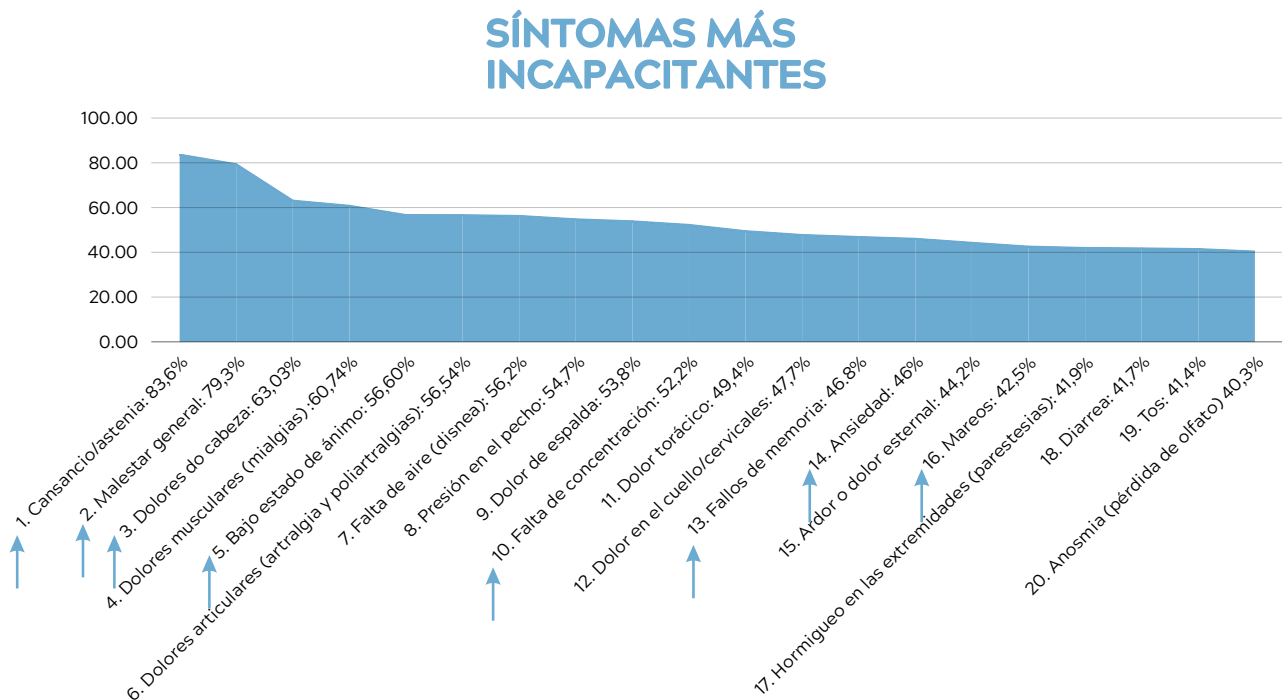


Figura 10. Síntomas más incapacitantes

Con flechas azules los síntomas que pueden mejorar con HNI, como se ha expuesto en la enumeración de los **principales efectos terapéuticos** y en la Tabla 3, todos estos síntomas clínicos y alteraciones fisiopatológicas son susceptibles de ser tratados con HNI (Ver punto 7 sobre los resúmenes gráficos de la hipoxia normobárica intermitente, Figuras 13 A, 13 B y 13 C). iAltitude tiene una **amplia experiencia en utilizar la HNI** como terapia no farmacológica coadyuvante en el tratamiento del COVID-19 Persistente. Una de las primeras mejorías encontradas son: mejoría de la calidad del sueño, disminución del cansancio, mejora de la concentración y disminución de la “nube cerebral” y disminución de las palpitaciones por su acción sobre el sistema nervioso autónomo que al modular el equilibrio simpático/parasimpático, aumenta la intensidad vagal influyendo sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Haider et al, 2009; Susta et al, 2017).

4.6.1. INMUNIDAD/INFLAMACIÓN/INFECCIÓN

Las respuestas a la hipoxia, la inflamación y la función del **sistema inmunológico** están íntimamente relacionadas.

- Serebrovskaya TV, Nikolsky IS, Nikolska VV, Mallet RT, Ishchuk VA. Intermittent hypoxia mobilizes hematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adult men. High Alt Med Biol. 2011;12:243-252. doi:10.1089/ham.2010.1086.

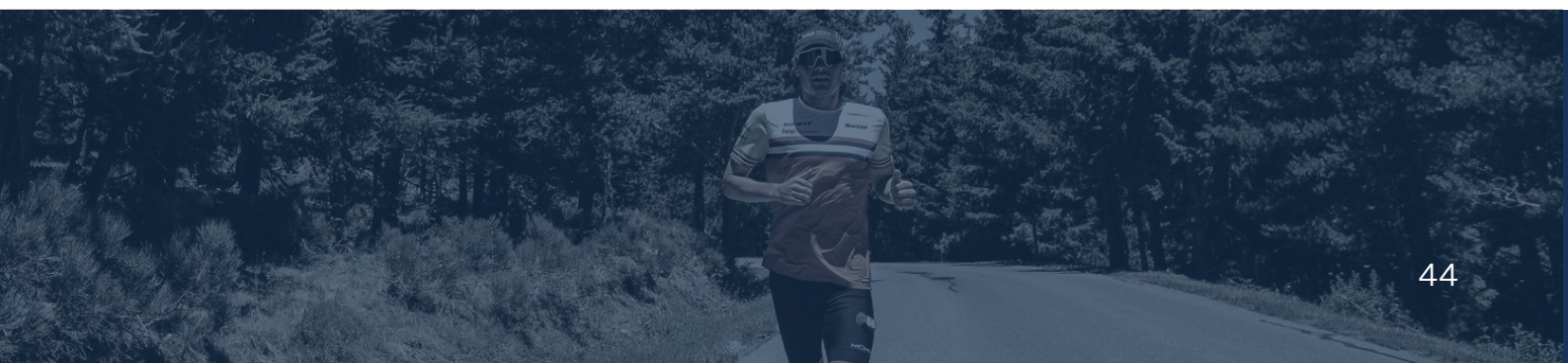
“En conjunto, estos resultados demuestran que la **HNI** mejora la inmunidad innata al movilizar las células madre y progenitoras hematopoyéticas circulantes, activar neutrófilos y aumentar el complemento circulante y las **inmunoglobulinas**. Estos hallazgos apoyan el potencial para la eventual aplicación de HNI para inmunoterapia”.

- Scholz CC, Cavadas MA, Tambuwala MM, Hams E, Rodríguez J, von Kriegsheim A et al. Regulation of IL-1 β -induced NF- κ B by hydroxylases links key hypoxic and inflammatory signaling pathways. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:18490-5. doi: 10.1073/pnas.1309718110.

“Las hidroxilasas sensibles al oxígeno controlan la adaptación transcripcional a la hipoxia mediante la regulación del factor inducible por hipoxia (HIF) y el factor nuclear κ B (NF- κ B), los cuales pueden regular la respuesta inflamatoria”.

- 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.

“De considerable interés es que algunos estudios sugieren que los **protocolos moderados de HNI** mejoran el sistema inmune innato, mientras que tienen un efecto antiinflamatorio general. Por ejemplo, en humanos sanos, exposición a 4 episodios de 5 minutos con FiO₂ al 10% (Intervalos de aire ambiente de 5 minutos, 14 días) aumenta las actividades fagocíticas y bactericidas de los neutrófilos, al tiempo que suprime los mediadores proinflamatorios como el TNF y la IL-4 en más del 90%. Estas respuestas, que persistieron al menos 7 días después de la HNI, pueden **aumentar** las **defensas** inmunes del cuerpo sin la inflamación correspondiente”.



- Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S, Kumar V et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science. 2014;345(6204):1250684. doi: 10.1126/science.1250684.

“La reprogramación epigenética de las **células mieloides**, también conocida como inmunidad entrenada, confiere protección inespecífica contra infecciones secundarias. El HIF-1 α es necesario para la inducción de inmunidad entrenada por monocitos, y proporciona una protección inmune inespecífica o entrenada”.

- Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages t, et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. Front Physiol. 2018;9:814. doi:10.3389/fphys.2018.00814.

“Se sabe que la tríada altitud-hipoxia-aclimatación tiene efecto **antioxidante**, inmunosupresor y antiinflamatorio”.

“Se puede esperar beneficio en algunas otras patologías relacionadas con la respuesta inmune, tales como psoriasis, atopia, artritis o neumonitis autoinmune”.

- Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity. Nat Rev Nephrol. 2022;18:573-587. doi: 10.1038/s41581-022-00587-8.

“Los cambios dependientes de HIF en el **metabolismo celular** también tienen profundas implicaciones para las respuestas funcionales en las células inmunitarias innatas y adaptativas y, por lo tanto, influyen en gran medida en la **inmunidad** y la respuesta inflamatoria. Los estudios preclínicos indican un uso potencial de la terapia HIF para tratar enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal”.

- Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011 ;364:656-65. doi: 10.1056/NEJMra0910283.
- Zenewicz LA. Oxygen Levels and Immunological Studies. Front Immunol. 2017;8:324. doi: 10.3389/fimmu.2017.00324.
- Cartwright IM, Colgan SP. The hypoxic tissue microenvironment as a driver of mucosal inflammatory resolution. Front Immunol. 2023;14:1124774. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124774.

“Los **niveles de oxígeno** son generalmente críticos para la diferenciación, activación y reclutamiento de las células inmunes (Eltzschig y Carmeliet, 2011; Zenewicz, 2017) y determinan la resolución de la **inflamación**, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (Cartwright y Colgan, 2023)”.

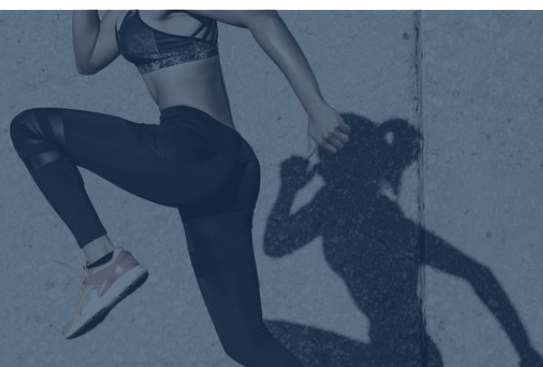
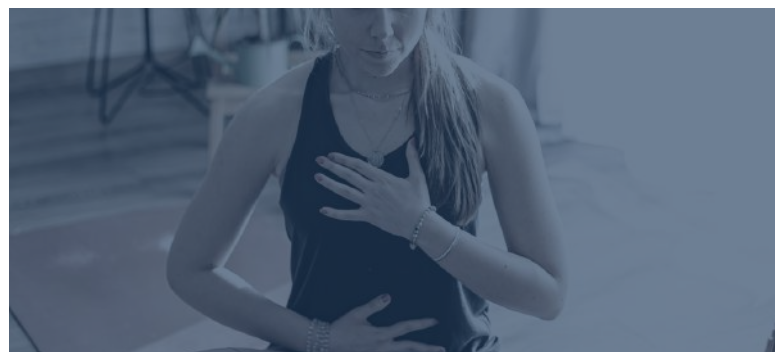
- Thompson AA, Dickinson RS, Murphy F, Thomson JP, Marriott HM, Tavares A, et al. Hypoxia determines survival outcomes of bacterial infection through HIF-1alpha dependent re-programming of leukocyte metabolism. Sci Immunol. 2017;2(8):eaal2861. doi:10.1126/sciimmunol.aal2861.

“En relación al riesgo de infección, Thompson et al, en modelo murino, estudiaron la relación entre hipoxia e infección bacteriana, que habitualmente coexisten, exponiendo a dos grupos de ratones a hipoxia aguda (FiO2 al 15%, 12% y 10%).

Se observó que, en la **infección aguda** en ratones sin previo acondicionamiento hipóxico, tanto localizada como sistémica, los resultados fueron catastróficos debido una respuesta exagerada de la activación de los neutrófilos relacionada con el HIF-1.

Pero el hallazgo más sorprendente fue que el preacondicionamiento hipoxico con HNI durante 7 días con FiO2 al 10% antes de la infección, protege contra en aumento de la morbilidad y mortalidad observado en la **hipoxia aguda** porque evita esa respuesta leucocitaria exagerada y mediada por el HIF-1.

Es decir, el **preacondicionamiento** hipóxico con HNI permitió modular está respuesta”.



4.7.1. DOLOR Y OPIOIDES

- Burtscher J, Citherlet T, Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Raberin A, Krumm B et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. J Physiol. 2023 Oct 20. doi: 10.1113/JP285230.

“La hipoxia, mediante el HIF, modula la sensación de dolor, con funciones centrales de los HIF, las vías inflamatorias y su interacción.”

- Serebrovskaya TV, Nikolsky IS, Nikolska VV, Mallet RT, Ishchuk VA. Intermittent hypoxia mobilizes hematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adult men. High Alt Med Biol. 2011;12:243-252. doi:10.1089/ham.2010.1086.

- “La **HNI** leve puede mitigar la respuesta **inflamatoria sistémica** y la sensibilidad al dolor. Por ejemplo, el acondicionamiento con **HNI** mediante cuatro exposiciones diarias de 5 minutos al 10%, durante 14 días.”



5. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y 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.



Figura 11. Deportista entrenando con HNI

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). Algunas de las adaptaciones producidas en el organismo que pueden **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). En la Tabla 4 se exponen la **estimulación genética óptima** relacionada con el rendimiento deportivo (Avellanas, 2018; Boraita, 2023; Dale et al, 2014; Chen et al, 2013; Liu et al, 2017; Zembron-Lacny et al, 2020; Zhang H et al, 2020).

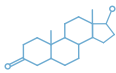
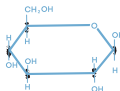
	Aumento del número y de la actividad de las mitocondrias: uso optimizado del oxígeno en la producción de energía
	Aumento del número de capilares sanguíneos (angiogénesis) y vasodilatador (NO) a nivel cardiaco, muscular y cerebral
	Efecto neuroprotector, neurotrófico y modulador a nivel cerebral de neurotransmisores como la serotonina: regulación del estado de ánimo, de la concentración, del apetito y de la calidad del sueño.
	Modulador a nivel frénico de la serotonina: aumento de la movilidad diafragmática, y facilitación del intercambio gaseoso
	Favorece la neurogénesis y la sinaptogénesis al liberar de serotonina en los núcleos motores
	Modulador a nivel periférico de la serotonina: aumento de la neuromotricidad periférica
	Mejora en la defensa antioxidante
	Importante efecto antiinflamatorio
	Regulación del sistema inmune
	Mejora en la oxidación de las grasas, transportadores de glucosa y sensibilidad a la insulina
	Mejora de la capacidad tampón de los procesos de limpieza del ácido láctico y en la regulación del pH
	Cambios en el sistema nervioso autónomo con repercusión en la variabilidad de la frecuencia cardiaca
	Reduce el riesgo de disfunción endotelial y aterogénesis en los atletas

Tabla 4. Estimulación genética óptima relacionada con el rendimiento deportivo

La exposición a la HNI mediante **ciclos de hipoxia-hiperoxia**, han demostrado una mejora del rendimiento, como el tiempo de prueba, que indican 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).

6. HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE Y FISIOTERAPIA

[Volver al Índice](#)

6.1. Sinergia de la hipoxia normobárica intermitente con la fisioterapia

La HNI es una **terapia específica** con una serie de beneficios demostrados tanto para el rendimiento deportivo como para la fisioterapia y rehabilitación. La **sinergia** entre los beneficios propios y específicos de la HNI y de la fisioterapia lleva a un aumento de su **efecto terapéutico**. Muchos de los beneficios de la HNI, que puedan tener sinergia con la fisioterapia se ha expuesto en las tablas 1, 2 y 3-

En relación a la sinergia entre la **HNI y la fisioterapia** existen una serie de beneficios, que por su importancia y reciente descubrimiento, conviene resaltar:

- **Incremento de la densidad ósea** se produce porque aumenta la proliferación y formación de osteoblastos, de gran importancia en pacientes con osteoporosis o en recuperación de lesiones o intervenciones musculoesqueléticas. Esta **acción de la HNI** se traduce en una reducción del tiempo de consolidación y recuperación de las fracturas óseas, e aumento de la densidad mineral ósea y de la densidad ósea (Zhang L et al, 2021) (Figura 12).

HNI y Salud Remodelación Ósea. Osteoporosis

- Aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina: alta actividad de los osteoblastos y la formación de hueso
- Restringe la actividad osteoclástica

Aumenta el hueso y disminuye la osteoporosis

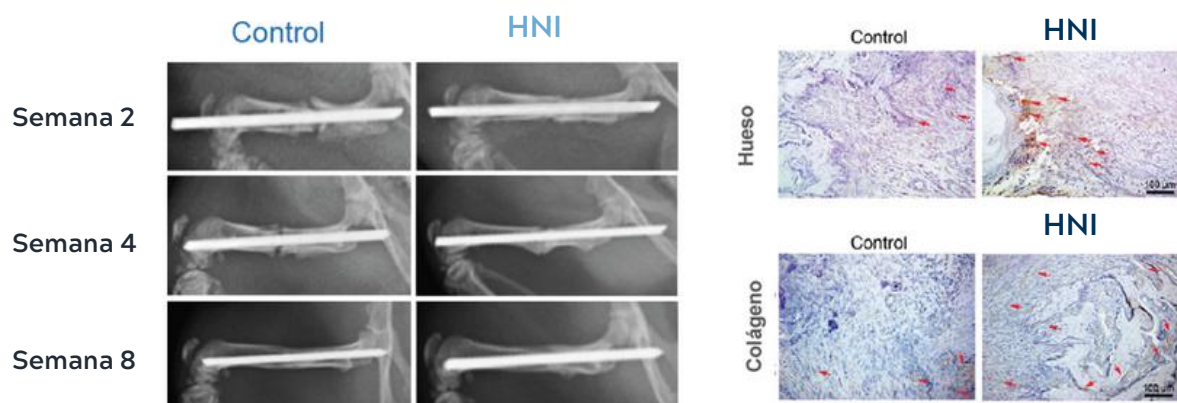


Figura 12. Remodelación ósea favorecida por la HNI (Zhang L et al, 2021)

- **Cicatrización y regeneración** de los tejidos lesionados. Recientemente se ha vuelto a publicar sobre el efecto beneficioso de la HNI referente a la proliferación de fibroblastos, la cicatrización y regeneración de los tejidos lesionados (Khoswanto, 2020).

- **Miogénesis.** La miogénesis es fundamental en la regeneración del músculo esquelético como en la hipertrofia muscular a través del ejercicio. La activación del HIF mediante la HNI se ha convertido en una herramienta necesaria para la regeneración y recuperación muscular (Cirillo et al, 2017; Yang et al, 2017) y para modular y mejorar la **angiogénesis** y respuesta muscular en los deportistas de élite. (Britto et al, 2020; Zembron-Lacny et al, 2020 (a)).

- **Acción sobre la hepcidina.** Las funciones del hierro en el organismo son esenciales, y mantener un estado férrico adecuado sigue siendo uno de los objetivos de todo deportista. No es inusual la anemia ferropénica en los deportistas que su disciplina se basa en el apoyo plantar. La hepcidina es un péptido de origen hepático con **propiedades antifúngicas** y antimicrobianas, que actúa como regulador de la homeostasia del hierro y está relacionada con las citoquinas inflamatorias como la IL-6. La hepcidina, se ha propuesto como la principal hormona responsable de

controlar las reservas corporales de hierro. En los estados inflamatorios, donde su nivel está elevado, inhibe la **absorción del hierro** por vía digestiva y mantiene el estado anémico. Se ha estudiado la respuesta de la hepcidina ante la exposición a estímulos de **HNI** en la fase de recuperación temprana al ejercicio y los niveles de hepcidina fueron significativamente inferiores cuando los sujetos realizaron la recuperación en condiciones de hipoxia con respecto a la recuperación en normoxia (Maes, 2009; Dominguez et al, 2014).

- **Rehabilitación de lesionados.** Las afecciones musculoesqueléticas causan dolor severo y persistente, además de discapacidad física durante períodos de reposo o actividad física reducida. Estas situaciones pueden repercutir en el nivel de condición física que se verá reducido. En individuos con la movilidad comprometida, las sesiones de HNI no dejan de suponer una carga física que puede ser particularmente beneficiosa al sustituir las cargas mecánicas elevadas que suelen acompañar a la recuperación de los deportistas. Las **sesiones de HNI** podrían ser útiles en la prevención de las sobrecargas musculares, especialmente en las extremidades inferiores, mitigando potencialmente el riesgo de una nueva lesión y, al mismo tiempo, logrando la respuesta fisiológica deseada y asegurando que el ejercicio sea bien tolerado (Girard et al, 2020).

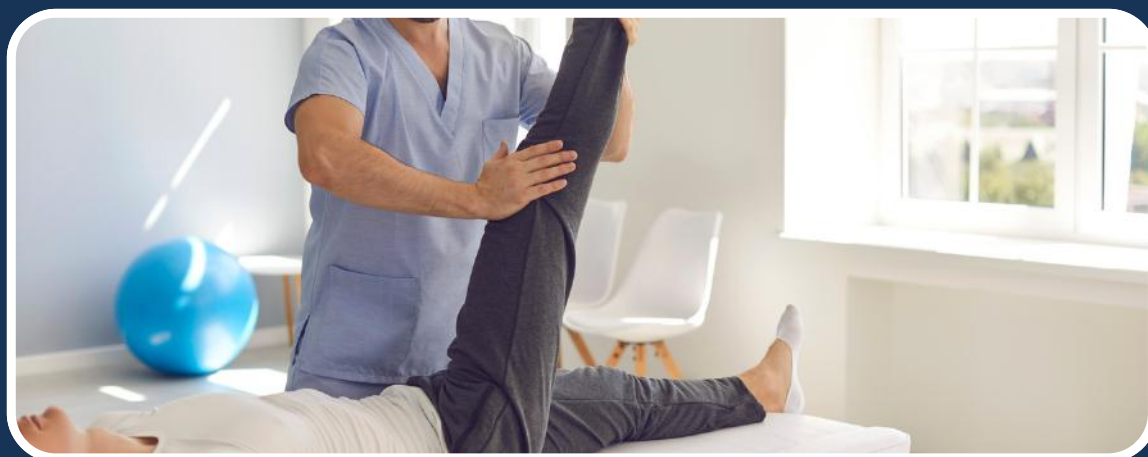
6.2. Compatibilidad de la tecnología iAltitude con las técnicas de fisioterapia

Los **ciclos de HNI** pueden administrarse tanto en sesión camilla en decúbito prono o decúbito supino o sentado (Figura 13 A y 13 B) durante las sesiones de fisioterapia y rehabilitación.

Los **ciclos de HNI son totalmente compatibles** con las sesiones de masajes y con los diferentes dispositivos que puedan utilizarse en las sesiones de fisioterapia, poniendo por ejemplo dispositivos como los de compresión secuencial (Recoverypump®), terapias de frío y compresión (Game Ready®) o de neuroestimulación o neuromodulación interactiva (InterX®). No se trata de sustituir una terapia por otra sino de **complementarlas y favorecer sinergias**. Es una terapia coadyudante y no una terapia sustitutiva.



A



B

Figura 13 A y 13 . Tecnología iAltitude y fisioterapia

7. RESÚMENES GRÁFICOS DE LA HIPOXIA NORMOBÁRICA INTERMITENTE:

Rendimiento deportivo, fisioterapia y rehabilitación (Figura 14 A, 14 B y 14 C)

ESQUEMA SIMPLIFICADO DE SEÑALIZACIÓN PROTECTORA EN LA MITOCONDRIA



ESQUEMA SIMPLIFICADO DE SEÑALIZACIÓN DE LA NEUROPROTECCIÓN

ENTRENAMIENTO EN HIPOXIA INTERMITENTE



Protección y Biogénesis Mitocondrial

- Activación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
- Aumento moderado de la Eritropoyetina



Aporte de Oxígeno y Nutrientes

- Angiogénesis
- Vasodilatación
- Eritropoyesis
- Estabilización del endotelio
- Antiinflamación
- Protección daño celular frente a la hipoxia
- Memoria hipóxica mediada por la adenosina

HNI Y SEROTONINA

ENTRENAMIENTO EN HIPOXIA INTERMITENTE



- Liberación intermitente de serotonina
- Activación de sus receptores postsinápticos

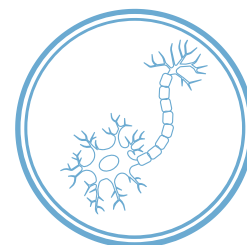


Nivel Cerebral

Control emociones, Estado de ánimo, Mejora los trastornos del sueño, Regeneración celular, Aumento de la capacidad de concentración y la memoria

Acciones Periféricas

- Neuroplasticidad Respiratoria: Aumento capacidad diagramática
- Aumento de la motricidad de las extremidades



8. 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.
- Allen H, Coggan AR, McGregor S. Training and Racing with a Power Meter. 3ed. Boulder, United States: VeloPress. 2019.
- Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307:L129-40. doi: 10.1152/ajplung.00089.2014.
- Amin N, Chen S, Ren Q, Tan X, Botchway BOA, Hu Z et al. Hypoxia Inducible Factor-1 α Attenuates Ischemic Brain Damage by Modulating Inflammatory Response and Glial Activity. *Cells*. 2021;10:1359. doi: 10.3390/cells10061359.
- 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.
- Avellanas Chavala ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la comprensión y manejo de las enfermedades críticas?. *Med Intensiva*. 2018;42:380-390. doi:10.1016/j.medin.2017.08.00625.
- Bao X, Tan JW, Long Y, Liu H, Liu HY. Effect of Intermittent Hypoxia Training for Dizziness: A Randomized Controlled Trial. *J Sport Rehabil*. 2019;28:540-543. doi:10.1123/jsr.2017-0341.
- Bao X, Liu H, Liu HY, Long Y, Tan JW, Zhu ZM. The effect of intermittent hypoxia training on migraine: a randomized controlled trial. *Am J Transl Res*. 2020;12:4059-4065.
- Banister EW, Calvert TW, Savage MV, Bach, A A. System model of training for athletic performance. *Australian Journal of Sports Medicine*. 1975;7:170-176.

- Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol*. 2017 Jul 1;102:743-763. doi: 10.1113/EP086051.

- Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, et al: Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia on Performance- and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. *Sports Med Open*. 2022;8:70.

- Bernardi L. Interval hypoxic training. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:377-99. doi: 10.1007/978-1-4757-3401-0_25. doi: 10.1007/978-1-4757-3401-0_25.

- 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/ijspp.4.1.68.

- 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.

- 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>

- Britto FA, Gnimassou O, De Groote E, Balan E, Warnier G, Everard A et al. Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway in human. *FASEB J*. 2020;34:1885-1900. doi: 10.1096/fj.201902244R.

- 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.

- Burtscher M, Haider T, Domej W, Linser T, Gatterer H, Faulhaber M et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;165:97-103. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.012.

- Burtscher M, Gatterer H, Szubski C, Pierantozzi E, Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep Breath*. 2010;14:209-20. doi: 10.1007/s11325-009-0289-8.

- Burtscher J, Mallet RT, Burtscher M, Millet GP. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? *Ageing Research Reviews*, 2021; 68: 101343. doi: 10.1016/j.arr.2021.101343.

- Burtscher J, Mallet RT, Pialoux V, Millet GP, Burtscher M. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. *Antioxid Redox Signal*. 2022; 37:887-912. doi: 10.1089/ars.2021.0280.

- Burtscher J, Citherlet T, Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Raberin A, Krumm B et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J Physiol*. 2023 Oct 20. doi: 10.1113/JP285230.

- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70:311-322. doi:10.33588/rn.7009.2020179.

- Cirillo F, Resmini G, Ghioldi A, Piccoli M, Bergante S, Tettamanti G et al. Activation of the hypoxia-inducible factor 1 α promotes myogenesis through the noncanonical Wnt pathway, leading to hypertrophic myotubes. *FASEB J*. 2017 31:2146-2156. doi: 10.1096/fj.201600878R.

- 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.
- 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.
- D'Ignazio L, Rocha S. Hypoxia Induced NF- κ B. *Cells.* 2016;5:10. doi: 10.3390/cells5010010.
- D'Ignazio L, Bandarra D, Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J.* 2016;283:413-24. doi: 10.1111/febs.13578.
- Domínguez R, Garnacho-Castaño MV, Maté-Muñoz JL. Efecto de la hepcidina en el metabolismo del hierro en deportistas. *Nutr Hosp.* 2014;30:1218-1231. doi:10.3305/nh.2014.30.6.7440.
- Domínguez R, Garnacho-Castaño MV, Maté-Muñoz JL. Efecto de la hepcidina en el metabolismo del hierro en deportistas. *Nutr Hosp.* 2014;30:1218-1231. doi:10.3305/nh.2014.30.6.7440.
- Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol.* 2009;8:398-412. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70054-7
- El-Chami M, Sudan S, Lin HS, Mateika JH. Exposure to intermittent hypoxia and sustained hypercapnia reduces therapeutic CPAP in participants with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 2017;123:993-1002. doi: 10.1152/jappphysiol.00204.2017.
- 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>.

- Ganz T. Hecpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425-4433. doi:10.1182/blood-2011-01-258467.
- Girard O, Matic Girard I, Peeling P. Hypoxic conditioning: a novel therapeutic solution for load-compromised individuals to achieve similar exercise benefits by doing less mechanical work! *Br J Sports Med.* 2020;bjsports-2020-103186. doi: 10.1136/bjsports-2020-103186.
- Glazachev O, Kopylov P, Susta D, Dudnik E, Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol.* 2017;40:370-376. doi: 10.1002/clc.22670.
- Glazachev OS, Kryzhanovskaya SY, Zapara MA et al: Safety and Efficacy of Intermittent Hypoxia Conditioning as a New Rehabilitation/ Secondary Prevention Strategy for Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17:e051121193317.
- 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.
- Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules.* 2020;10:958. doi: 10.3390/biom10060958.
- Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens.* 2009;27:1648-54. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832c0018.
- Harrison Ch C, Fleming JM, Giles LC. Does interval hypoxic training affect the lung function of asthmatic athletes. *New Zealand Journal of Sports Medicine* 2002; 30:64-67.

- 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.

- Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, Girard O. Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313:R251-R264. doi: 10.1152/ajpregu.00160.2017.

- Hu K, Deng W, Yang J, Wei Y, Wen C, Li X et al. Intermittent hypoxia reduces infarct size in rats with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:422. doi: 10.1186/s12872-020-01702-y.

- Kayser B, Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies. *Obes Rev*. 2013;14:579-92. doi: 10.1111/obr.12034.

- Khoswanto C. Hypoxia Inducible Factor 1a as Key Factor in Wound Healing Post Tooth Extraction: an Overview. *J In Dent Med Res*. 2020;13:1191-1197.

- Klitgaard HB, Kilbak JH, Nozawa EA, Seidel AV, Magkos F. Physiological and Lifestyle Traits of Metabolic Dysfunction in the Absence of Obesity. *Curr Diab Rep*. 2020;20:17. Published 2020 Mar 31. doi:10.1007/s11892-020-01302-2.

- 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.

- Li X, Yang T, Sun Z. Hormesis in Health and Chronic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:944-958. doi:10.1016/j.tem.2019.08.007.

- 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/japplphysiol.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. doi: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 7 Agosto 2023).

- Maes M. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:75-83. doi:10.1097/ycp.0b013e32831a4728.

- 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.

- 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. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418348.

- 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. doi:10.1152/ajpheart.00060.2018.

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

- Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med*. 2010;40:1-25.

- Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4:764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002.

- Moulin S, Arnaud C, Bouyon S, Pépin JL, Godin-Ribuot D, Belaidi E. Curcumin prevents chronic intermittent hypoxia-induced myocardial injury. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320922104. doi: 10.1177/2040622320922104.

- Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, et al. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120:1815-1826. doi:10.1007/s00421-020-04410-9.

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.

- 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/japplphysiol.00265.2007.

- Nowak-Lis A, Gabryś T, Nowak Z, Jastrzębski P, Szmatlan-Gabryś U, Konarska A, Grzybowska-Ganszczyk D, Pilis A. The Use of Artificial Hypoxia in Endurance Training in Patients after Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1633. doi: 10.3390/ijerph18041633.

- Ortiz G, Bastidas A, Garay-Fernández M, Lara A, Benavides M, Rocha E et al. Correlation and validity of imputed PaO₂/FiO₂ and SpO₂/FiO₂ in patients with invasive mechanical ventilation at 2600m above sea level. *Medicina Intensiva (Engl Ed)*, 2022;46:501-507. doi: 10.1016/j.medine.2021.05.010.

- Pang B, Zhao F, Zhou Y, He B, Huang W, Zhang F, Long YG, Xia X, Liu ML, Jiang YH. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Hypoxia on Infarcted Myocardium: Better or Worse? *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:949-960. doi: 10.1159/000495397.

- Panza GS, Puri S, Lin HS, Badr MS, Mateika JH. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.

- Puri S, Panza G, Mateika JH. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. *Exp Neurol*. 2021;341:113709. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113709.

- Ramos-Campo DJ, Girard O, Pérez A, Rubio-Arias JÁ. Additive stress of normobaric hypoxic conditioning to improve body mass loss and cardiometabolic markers in individuals with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav*. 2019;207:28-40. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.04.027.

- Semenza, GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol*. 2000;59:47-53. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00292-0.

- Sanchez AMJ, Borrani F. Effects of intermittent hypoxic training performed at high hypoxia level on exercise performance in highly trained runners. *J Sports Sci*. 2018;36:2045-2052.

- 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).

- Sanz Ayán MP, Crespo González-Calero M, González Alcaraz C, Izquierdo García J, Avellanas Chavala ML, Esteva S. Cambios bioquímicos y ergoespirométricos tras exposición hipóxico-hiperóxica intermitente como terapia no farmacológica en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca. Congreso SEC de la Salud Cardiovascular. Málaga 2023.

- Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54 Suppl 1:35-41.

- 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 Sep;241(15):1708-23. doi: 10.1177/1535370216657614.

- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Encuesta COVID-19 Persistente. Presentación de resultados, 2020. En: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf. (Comprobado 7 Agosto 2023).

- Soo J, Girard O, Ihsan M, Fairchild T. The Use of the SpO2 to FiO2 Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. *Frontiers in Physiology*. 2020; 21:570472. doi: 10.3389/fphys.2020.570472.

- Stowe AM, Altay T, Freie AB, Gidday JM. Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Ann Neurol*. 2011;69:975-85. doi: 10.1002/ana.22367. Epub 2011 Mar 17.

- Susta D, Dudnik E, Glazachev OS. A programme based on repeated hypoxia-hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):276-281. doi: 10.1111/cpf.12296.
- Syrkin AL, Glazachev OS, Kopylov FY, Dudnik EN, Zagaynaya EE, Tuter DS. [Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life]. *Kardiologiya*. 2017 May;57:10-16.
- Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J Physiol Biochem*. 2012;68:289-304. doi: 10.1007/s13105-011-0115-1.
- Uzun AB, Iliescu MG, Stanciu LE, Ionescu EV, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, et al. Effectiveness of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy in Different Pathologies with Possible Metabolic Implications. *Metabolites*. 2023;13:181. doi: 10.3390/metabo13020181.
- Viscor G, Torrella JR, Corral L, Ricart A, Javierre C, Pages t, et al. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol*. 2018;9:814. doi:10.3389/fphys.2018.00814.
- Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20:5507-5509. doi:10.2174/138161282035140911142118.
- van Hulten V, van Meijel RLJ, Goossens GH. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:471-483. doi: 10.1007/s11154-021-09654-0.
- Vogtel M, Michels A. Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;10:206-13. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833903a6.
- Wang H, Shi X, Schenck H, Hall JR, Ros SE, Kline GP, et al. Intermittent Hypoxia Training for Treating Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2020;35:1533317519896725. doi:10.1177/1533317519896725.
- West JB. Barometric pressures on Mt Everest: New data and physiological significance. *J Appl Physiol*. 1999;86:1062-6.
- Wagner PD. Altitude physiology then (1921) and now (2021): Meat on the bones. *Physiol Rev*. 2022;102:323-332. doi: 10.1152/physrev.00033.2021.
- West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM Jr, Pizzo CJ, et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *J Appl Physiol*. 1983;55:678-87.
- Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:418. doi: 10.3390/medicina57050418.
- Yang X, Yang S, Wang C, Kuang S. The hypoxia-inducible factors HIF1 α and HIF2 α are dispensable for embryonic muscle development but essential for postnatal muscle regeneration. *J Biol Chem*. 2017;292:5981-5991. doi: 10.1074/jbc.M116.756312.

- Zembron-Lacny A, Gramacki A, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, Hertmanowska N, Kasperska A et al (a). Intermittent Hypoxic Exposure with High Dose of Arginine Impact on Circulating Mediators of Tissue Regeneration. *Nutrients*. 2020;12:1933. doi: 10.3390/nu12071933.

- Zembron-Lacny A, Tylutka A, Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Hiczekiewicz D, Kasperska A, et al (b). Intermittent Hypoxic Exposure Reduces Endothelial Dysfunction. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6479630. doi:10.1155/2020/6479630.

- 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.

- 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.

- Zhang L, Jin L, Guo J, Bao K, Hu J, Zhang Y, Hou Z, Zhang L. Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Enhances Bone Fracture Healing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:582670. doi: 10.3389/fendo.2020.582670.

- Paola Bianciardi Monica Fantacci, Anna Caretti, Raffaella Ronchi, Giuseppina Milano, Sandrine Morel, Ludwig von Segesser, Antonio Corno, Michele Samaja. Chronic in vivo hypoxia in various organs: hypoxia-inducible factor-1alpha and apoptosis - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596722/>



Entrenamiento en Hipoxia

Ebook revisado y editado por
Numa Blue, y su área NUMA
ACADEMY.
Edición 2024



Entrenamiento en Hipoxia

PRINCIPIOS Y APLICACIONES DE LA HIPOXIA:

Salud, rendimiento
deportivo, fisioterapia y
recuperación de lesiones

www.ialtitude.es

Dr. Manuel Avellanas

Director Médico y Científico de iAltitude

Manuel M. Taranilla

CEO NUMA y Especialista en Entrenamiento en Hipoxia