

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca



M. Paz Sanz-Ayán^{a,*}, Miriam Crespo González-Calero^a, Juan Izquierdo García^a, Carmen González Alcázar^a, Javier de Juan-Bagudá^b, Adrián Arranz Escudero^a, Manuel Luis Avellanas Chavala^c, Santiago Esteva^c y Juan I. Castillo Martín^a

^a Servicio de Rehabilitación, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c iAltitude SL, Fuenlabrada, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de junio de 2022

Aceptado el 22 de agosto de 2022

On-line el 24 de septiembre de 2022

Palabras clave:

Hipoxia normobárica intermitente

Factor 1 inducible por hipoxia

Insuficiencia cardiaca

Rehabilitación cardiaca

NT-proBNP

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudiar la seguridad de un tratamiento basado en un acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente en la rehabilitación de pacientes con insuficiencia cardiaca clase NYHA II-III estable.

Métodos: Se diseñó una prueba de concepto llevada a cabo mediante un estudio prospectivo con inclusión consecutiva de pacientes adultos diagnosticados de insuficiencia cardiaca a los que se les sometió a un acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente como tratamiento rehabilitador. Los pacientes admitidos realizaron un total de 22 sesiones. Cada una de las sesiones tuvo una duración entre 45 y 55 min, estaba compuesta por ciclos de hipoxia (entre el 11 y el 14%) e hiperoxia (35%), administrados de lunes a viernes en días alternos. La respuesta al tratamiento se evaluó fundamentalmente con la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) (NT-proBNP), considerándose que un descenso mínimo del 30% es un tratamiento seguro y eficaz.

Resultados: Se incluyó en el estudio a un total de 14 pacientes (64% varones) de 58 ± 9 años. El 50% en clase NYHA III. La etiología del 71,4% de los participantes fue la cardiopatía isquémica. El NT-proBNP descendió en el 84,62% de los pacientes y el 76,92% de los mismos presentaron una disminución $\geq 30\%$ ($p = 0,0081$). Al finalizar el tratamiento, la frecuencia cardiaca presentó una leve tendencia al descenso que no fue significativa, pero si fue significativo el descenso de la presión arterial, tanto sistólica ($p = 0,0059$) como diastólica ($p = 0,0237$).

Conclusiones: El acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente es una terapia novedosa y segura que genera cambios positivos en la rehabilitación de la insuficiencia cardiaca.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: HNI, hipoxia normobárica intermitente; HIF-1, factor 1 inducible por hipoxia; IC, insuficiencia cardiaca; NT-proBNP, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paz.sanz@salud.madrid.org (M.P. Sanz-Ayán).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.08.001>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intermittent hypoxic-hyperoxic conditioning for heart failure rehabilitation

A B S T R A C T

Keywords:

Intermittent normobaric hypoxia
Hypoxia-inducible Factor 1
Heart failure
Cardiac rehabilitation
NT-proBNP

Introduction and objectives: To study the safety of a treatment based on intermittent hypoxic-hyperoxic conditioning in heart failure patients with stable NYHA class II-III.

Methods: A prospective study with consecutive inclusion of adult patients diagnosed with heart failure that underwent intermittent hypoxic-hyperoxic conditioning as a rehabilitation treatment. The patients recruited to the study completed a total of 22 sessions each. Each session lasted between 45 and 55 min, and was composed of cycles of hypoxia (between 11% and 14%) and hyperoxia (35%), administered from Monday to Friday on alternate days. The response to treatment with the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was also evaluated, with a minimum decrease of 30% being considered a safe and effective treatment.

Results: A total of 14 patients (64% men) aged 58 ± 9 years were included in the study. 50% were in NYHA class III. The etiology of 71.4% of the participants was ischemic heart disease. NT-proBNP decreased in 84.62% of patients and 76.92% of patients had a decrease of $\geq 30\%$ ($P = .0081$). At the end of treatment, heart rate showed a slight tendency to decrease, which was not significant, but the decrease in blood pressure was significant, both systolic ($P = .0059$) and diastolic ($P = .0237$).

Conclusions: Intermittent hypoxic-hyperoxic conditioning would be a novel, non-invasive and safe therapy that generates positive changes in the rehabilitation of heart failure.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular y es un síndrome clínico frecuente en el que convergen distintas enfermedades cardiacas o sistémicas¹. La IC, en más de las tres cuartas partes de los casos, está causada por el daño que la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial mantenida ejerce sobre el músculo cardíaco².

La cardioprotección además de una necesidad urgente y determinante en la evolución de la IC³, también es un determinante importante del pronóstico⁴. Actualmente no existe una cardioprotección más fuerte que los fenómenos de acondicionamiento, habiendo un consenso inequívoco de que las mitocondrias son el efector más importante de la protección del acondicionamiento, donde la mayoría, si no todas, las vías de señalización anteriores convergen³.

En los últimos años se ha prestado considerable importancia a los beneficios que el acondicionamiento hipóxico realizado mediante ciclos de hipoxia normobárica intermitente (HNI) pueda tener sobre determinadas enfermedades⁵. Entre las enfermedades que se pueden beneficiar, por la cardioprotección que confiere^{6,7}, está la rehabilitación de pacientes con IC^{8,9}.

Habitualmente la hipoxia intermitente se asocia con la desaturación arterial repetida, a menudo grave, observada en la apnea obstructiva del sueño. Como esta enfermedad es un factor de riesgo aceptado de enfermedad cardiaca, la idea de que otras formas de hipoxia intermitente son cardioprotectoras pueden parecer contradictorias⁶.

Pero la exposición a la HNI ha sido probada en pacientes coronarios y ha demostrado ser segura y eficaz¹⁰, puede mejorar la tolerancia al ejercicio, se asocia con un perfil cardiometabólico más protector, mejoró la calidad de vida en estos pacientes y se mostró tan eficaz como un programa de rehabilitación estándar de ocho semanas⁹.

La HNI consiste en alternar ciclos de hipoxia con otros de normoxia o hiperoxia y su acción terapéutica se fundamenta en la activación del factor inducible por hipoxia (HIF)⁵. El HIF es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno. El principal factor de transcripción implicado como clave en la regulación de genes que se inducen por hipoxia es el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1)¹¹.

El papel del HIF-1 no se restringe a la mera inducción de una respuesta adaptativa a la falta de oxígeno, sino que participa significativamente en los mecanismos de reparación celular y jugando un papel importante en la prevención de la isquemia cerebral (neuroprotección) y miocárdica (cardioprotección)¹². El HIF-1 confiere una cardioprotección mediada por la activación genética que desencadena y favorece la rehabilitación cardiaca¹². Esta activación genética desarrolla acciones relacionadas con la biología vascular como la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento vascular y la regulación del tono vascular, que junto a la eritropoyesis facilitan el aumento del aporte de oxígeno y nutrientes a la mitocondria. También tiene acciones relacionadas con la biogénesis y protección mitocondrial, la reducción del riesgo de la disfunción endotelial y de la aterogénesis, el hierro, el metabolismo de la glucosa y los lípidos y la supervivencia del ser humano

Tabla 1 – Principales efectos y acciones de la eritropoyetina, óxido nítrico, adrenomedulina y adenosina**Eritropoyetina^{7,21}**

- Estímulo de la eritropoyesis
- Promueve la angiogénesis
- Mejora la capacidad de ejercicio
- Facilita la neuroprotección

Óxido nítrico^{13,18,19}

- Potente vasodilatador
- Antiinflamatorio
- Antimicrobiano
- Antiagregante plaquetario
- Favorece la biogénesis mitocondrial (mejora producción de ATP)
- Promueve la angiogénesis

Adrenomedulina^{13,20}

- Polipéptido vasodilatador
- Antiinflamatorio
- Antimicrobiano
- Estabilizador del endotelio vascular
- Protector contra la neumonía durante la ventilación mecánica
- Promueve la angiogénesis
- Influencia positiva en enfermedades que cursan con hipoxia (tolerancia celular al estrés oxidativo y a la lesión hipóxica)

Adenosina^{13,17}

- Nucleósido endógeno con acción vasodilatadora y antiinflamatoria
- Es conocido como el «ángel de la guarda» contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda
- Mantiene la «memoria hipóxica»

ATP: trifosfato de adenosina.

a la hipoxia^{7,13-18}. Estas acciones están fundamentalmente mediadas por la eritropoyetina, el óxido nítrico, la adrenomedulina y la adenosina^{7,13,18-21} (tabla 1).

El objetivo principal de este estudio es comprobar la seguridad del acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente, utilizando la HNI, en pacientes con IC clase NYHA II-III estable.

Métodos

Diseño del estudio y población de pacientes

Se trata de una prueba de concepto que se llevó a cabo mediante un estudio prospectivo con inclusión consecutiva de pacientes adultos diagnosticados de IC a los que se sometió a un acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente en reposo, como tratamiento rehabilitador. Se obtuvieron datos clínicos, demográficos, consumo de oxígeno (VO₂) mediante ergoespirometría, analíticos (hematología y bioquímica) y cuestionarios de calidad de vida antes del acondicionamiento (pre-HNI) y después del acondicionamiento (post-HNI) de la realización del protocolo de HNI de estudio. Los fármacos administrados de forma coadyuvante para la enfermedad de estudio se mantuvieron en dosis estables durante todo el protocolo, con el objetivo de no influir en el resultado final. La tabla 2 muestra los criterios de inclusión, exclusión y la tabla 3 los de retirada prematura del estudio.

Tabla 2 – Criterios de inclusión y exclusión del estudio**Criterios de inclusión**

- Mayor de 18 años
- IC con clase NYHA II-III estable clínicamente durante los últimos 6 meses y sin ingresos hospitalarios durante este periodo
- Pacientes que no hayan estado en un programa de RHB cardiaca previamente
- Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Denegación/imposibilidad de firma del consentimiento informado
- Comorbilidad grave que conlleve expectativa de vida < 6 meses
- Inestabilidad clínica: pacientes con ingresos frecuentes (más de 2/año), descompensación reciente (últimos 6 meses) y clase funcional IV
- Historia de síncope inducido por el ejercicio
- Saturación de oxígeno basal inferior a 90%
- Contraindicaciones: neoplasias, infecciones bacterianas agudas locales, embarazo, epilepsia, marcapasos o terapia previa
- Posible aclimatación residual a la altitud (memoria hipóxica)
- Desaturación insuficiente en el test inicial

IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; RHB: rehabilitación.

Tabla 3 – Criterios de retirada prematura del estudio del paciente

- Embarazo
- Desviación significativa del protocolo
- Incumplimiento significativo del régimen de tratamiento o de los requisitos del estudio
- Acontecimiento adverso que requiera la interrupción del tratamiento del estudio o resulta en la incapacidad para continuar cumpliendo con los procedimientos del estudio
- Retirada del consentimiento
- Pérdida de seguimiento del paciente una vez reclutado
- Según criterio del investigador

Objetivo principal y variables de estudio

El principal objetivo fue el estudio de la seguridad de un tratamiento de acondicionamiento hipóxico-hiperóxico intermitente en la rehabilitación de pacientes con IC, medida fundamentalmente por cambios de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) (NT-proBNP), antes del pre-HNI y después del post-HNI. Como variable principal de estudio, NT-proBNP, permitió cuantificar el daño miocárdico y la gravedad de la IC. A su vez, se consideraría un tratamiento eficaz cuando se observara, en la población estudiada, una disminución del NT-proBNP $\geq 30\%$. Las extracciones de sangre para las determinaciones bioquímicas y hematológicas se realizaron mediante venopunción. Durante las sesiones de hipoxia/hiperoxia a todos los pacientes incluidos en el estudio se les controló la presión arterial (PA), la frecuencia cardiaca (FC) y la saturación de oxígeno (StO₂). Para valorar los posibles cambios en el electrocardiograma, se les monitorizó con telemetría de 12 derivaciones. Para valorar la calidad de vida se utilizaron tres cuestionarios relacionados con la IC: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) y el cuestionario SF-12. También se consideró como variable de

seguridad los acontecimientos adversos surgidos que pudieran estar relacionados con la exposición a la HNI.

Sistemas de hipoxia-hiperoxia

Los sistemas utilizados en el estudio fueron de iAltitude SL. Estos sistemas de hipoxia normobárica personalizada están compuestos por: un simulador de altitud con un rango de trabajo hipóxico entre 20,9 y 9%, e hiperóxico del 35%, conectado al paciente a través de una tubuladura respiratoria con mascarilla; un software responsable de la monitorización y un software Cloud (iAltitude S. L., Fuenlabrada, Madrid, España) que analiza los datos generados en cada sesión. Cada sesión tiene un umbral de seguridad con un valor concreto de StO_2 , por debajo del cual, el sistema finaliza el ciclo hipóxico y procede automáticamente a la administración de hiperoxia.

Recogida de datos

Antes del inicio del estudio, a cada uno de los pacientes se le realizó la historia y la exploración clínica habitual en los programas de rehabilitación cardiaca y, si cumplía con los criterios de inclusión, se les explicaba la alternativa terapéutica que se proponía como tratamiento y se entregaba y explicaba el consentimiento informado. Aceptada la participación, entregado y firmado el consentimiento informado y previo al tratamiento con HNI, se extrajeron muestras de sangre, se realizó una prueba de esfuerzo mediante ergoespiometría y se pasaron los tres cuestionarios de calidad de vida relacionados con la IC. Cuando finalizó el protocolo de HNI se repitió la extracción de muestras de sangre, la prueba de esfuerzo y el pase de los cuestionarios de calidad de vida. A todos los pacientes se les realizó una cicloergoespiometría (Ergos-tik Cardiopart Geratherm-Amedtec, Schwerte, Alemania) con electrocardiograma 12 derivaciones, adaptando las pautas a la condición física del paciente, con incrementos de 5, 10 o 15 w/min. Se aplicaron las mismas pautas antes y después del protocolo de HNI. El objetivo fue lograr un esfuerzo sostenido durante 8-12 minutos de cara a lograr una cinética de VO_2 adecuada y mantener una relación lineal entre la carga de trabajo de ejercicio de VO_2 y la frecuencia cardiaca. Se monitoreó continuamente un electrocardiograma de 12 derivaciones y se midió la presión arterial cada dos minutos durante la prueba.

Para asegurar la correcta dosificación de las sesiones de hipoxia/hiperoxia y el funcionamiento del sistema utilizado, durante todas las sesiones estuvo siempre presente un técnico de iAltitude. Junto a este técnico hubo un equipo formado por el investigador principal (médico de rehabilitación), un residente de rehabilitación, un fisioterapeuta experto en rehabilitación cardiaca, una enfermera y un cardiólogo, por si existiera alguna complicación durante la sesión. Como se ha comentado anteriormente, todos los pacientes estuvieron monitorizados durante las sesiones y el software Cloud permitió la centralización de la información y de los datos generados en cada sesión.

Toda situación adversa acontecida durante el estudio fue comunicada por el equipo investigador en los documentos médicos del paciente indicando su gravedad y la posible relación con el acondicionamiento hipóxico.

Tabla 4 – Pacientes no admitidos a participar en el protocolo HNI una vez realizado el test de tolerancia a la hipoxia

Intolerancia a la hipoxia definida como desaturación hasta al 85% en menos de 1 minuto
Elevación muy significativa de la FC (por encima del 50% de incremento)
Sensaciones de ansiedad
Dolor precordial
Disnea
Leve mareo
Desaturación basal inferior al 90%
Excesiva respuesta hiperventilatoria que provoca una desaturación pobre

HNI: hipoxia normobárica intermitente; FC: frecuencia cardiaca.

Protocolo y dosificación del acondicionamiento hipóxico-hiperóxico

Previo al inicio del estudio, se realizó un curso de formación impartido por personal técnico de iAltitude. También se realizó a cada paciente un test de tolerancia a la hipoxia, induciendo una situación hipóxima normobárica con una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) del 12%, para observar la respuesta ventilatoria y valorar su aptitud para realizar el estudio. Se considera esa dosis de FiO_2 porque por encima del 13-15% puede haber casos de escasa desaturación, que se traducen en poca o nula eficacia de activación del HIF, y para descartar respuestas anómalas aclimatorias. El test finaliza cuando la saturación del sujeto llega al 85%, desaturación suficiente para producir efectos aclimatorios²². El test tiene una duración máxima de 12 min, incluyendo los dos minutos de recuperación en normoxia. Durante toda la duración del test el paciente fue monitorizado según el protocolo. Una vez realizado el test, los criterios de no admisión para participar en el protocolo de HNI se exponen en la [tabla 4](#). Los pacientes admitidos en el estudio realizaron un total de 22 sesiones, número de sesiones suficientes para conseguir una «huella hipóxima aclimatoria». Cada una de las sesiones tuvo una duración entre 45 y 55 min y estaba compuesta por ciclos de hipoxia (mín. 11%, máx. 14%) e hiperoxia (35%). Las sesiones se administraron de lunes a viernes en días alternos ([tabla 5](#)).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SAS versión 9.4 para Windows. Los datos descriptivos se presentaron como valores numéricos, medias y porcentajes. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas o relativas. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de los rangos de Wilcoxon, y las variables categóricas a través del test de McNemar. El estudio de la correlación entre los diferentes parámetros del estudio se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Todas las medias se expresan en media $\pm$ desviación estándar (DE). Se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$ para todos los análisis.

Tabla 5 – Protocolo de aclimatación hipoxia-hiperoxia

Sesión	% Hipoxia	Tiempo ciclo hipoxia	% Hiperoxia	Tiempo ciclo hiperoxia
1	14	3	35	3
2	14	3	35	2
3	14	4	35	2
4	13	3	35	3
5	13	3	35	2
6	13	4	35	3
7	13	4	35	2
8	13	4	35	2
9	12	3	35	3
10	12	3	35	3
11	12	3	35	2
12	12	4	35	2
13	12	4	35	2
14	12	4	35	2
15	11	3	35	3
16	11	3	35	3
17	11	4	35	2
18	11	4	35	2
19	11	4	35	2
20	11	4	35	2
21	11	4	35	2
22	11	4	35	2

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (referencia CEIm: 20/017) y cumple con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado.

Resultados

Perfil de la población de estudio

Después de un cribado inicial se incluyó en el estudio a un total de 14 pacientes (64% varones) de 58 ± 9 años. Las características descriptivas y clínicas con sus comorbilidades de los

Tabla 6 – Características descriptivas y clínicas de la población de estudio (n = 14)

	n = 14
Varones n (%)	9 (64%)
Edad (media $\pm$ DE) y rango	$58,2 \pm 9,4$ (37-73)
Peso kg (media $\pm$ DE)	$94,9 \pm 15,2$
IMC (media $\pm$ DE)	$33,7 \pm 4,6$
NYHA clase n (%)	II 7 (50%), III 7 (50%)
IC de origen isquémico n (%)	10 (71,4%)
IC de origen no isquémico n (%)	4 (28,6%)
Fumador actual n (%)	2 (14,3%)
Bebedor n (%)	1 (7,1%)
Sedentario n (%)	6 (42,9%)
HTA n (%)	10 (71,4%)
DM n (%)	6 (42,9%)
DL n (%)	11 (78,6%)
SAHS n (%)	7 (50%)
EPOC n (%)	1 (7,1%)
Arritmias n (%)	6 (42,8%)*

DE: desviación estándar; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; SAHS: síndrome de apnea-hipapnea del sueño.

* Tipos de arritmias: extrasistolia ventricular (1), bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado (1), fibrilación auricular (4).

pacientes evaluados se muestran en la [tabla 6](#). Siete de los pacientes presentaban una IC con clase NYHA II y los otros siete con clase NYHA III. El origen de la IC era isquémico en 10 pacientes y no isquémico en cuatro. Todos recibieron las 22 sesiones programadas en el protocolo de HNI ([tabla 5](#)).

Análisis de la variable principal de estudio: NT-proBNP

En la [figura 1](#) se muestra la variación de la variable NT-proBNP expresada en porcentaje y en la [tabla 7](#) expresada en valores numéricos para cada paciente, comparando la situación pre-HNI y post-HNI. Un descenso en el 30% indica que el tratamiento es seguro y a su vez sería eficaz en la reducción del

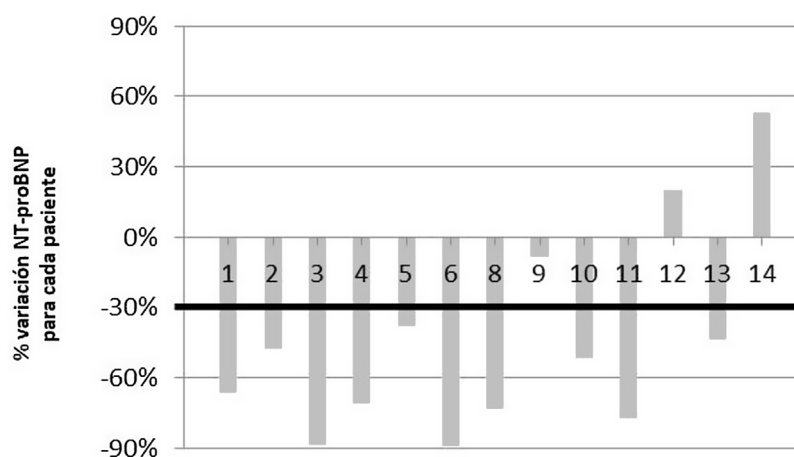


Figura 1 – Variación de la variable NT-proBNP expresada en porcentaje para cada paciente: comparación pre-HNI y post-HNI. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B); post-HNI: posterior al acondicionamiento; pre-HNI: previo al acondicionamiento.

Tabla 7 – Variación de la variable NT-proBNP expresada en valores numéricos para cada paciente, comparando la situación pre-HNI y post-HNI

Paciente	Valor NT-proBNP pre-HNI	Valor NT-proBNP post-HNI	Disminución valor Pre-HNI-post-HNI
1	1.779	601	1.178
2	622	325	297
3	658	75	583
4	1.792	518	1.274
5	190	118	72
6	1.789	190	1.599
8	2.380	637	1.743
9	1.070	982	88
10	704	341	363
11	2.438	558	1.880
12	418	502	84*
13	161	91	70
14	565	864	299*

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B); post-HNI: posterior al acondicionamiento; pre-HNI: previo al acondicionamiento.

* Valor incrementado.

daño miocárdico (línea horizontal en negrita de la [figura 1](#) indica el umbral de eficacia). Tal como se observa, todos los sujetos tuvieron una disminución superior al 30%, a excepción del paciente número 9 (el tratamiento es seguro y se observa una mejoría, pero sin llegar al 30%), del 12 (valor elevado) y del 14 (valor elevado). El paciente número 7 no se ha tenido en cuenta en el análisis de la variable NT-proBNP, ya que, a pesar de estar el valor dentro de la normalidad al finalizar el tratamiento, se desconocía el valor de partida. Los resultados indicaron que el NT-proBNP descendió en el 84,62% de los pacientes y el 76,92% de los mismos presentaron una disminución $\geq 30\%$ ($p = 0,0081$). La media obtenida en la variación entre el valor pre-HNI y el pots-HNI fue de $674 \pm 758,6$, con una significancia estadística $p = 0,0081$.

Parámetros hematológicos

Se estudió el comportamiento pre-HNI y post-HNI de las determinaciones del hematocrito, hemáties, hemoglobina, volumen corpuscular medio, leucocitos, plaquetas y eritropoyetina, y ninguno mostró significancia estadística. Las medias de la variación y el valor de p del hematocrito (%), hemoglobina (g/dl) y eritropoyetina (mU/ml), valores con mayor posibilidad de variación después de la HNI, mostraron un mínimo incremento y fueron respectivamente: $0,65 \pm 2,44$ ($p = 0,2340$); $0,20 \pm 0,76$ ($p = 0,3998$); $0,60 \pm 8,92$ ($p = 0,8926$).

Parámetro VO_2 pico

La media obtenida en la variación entre el valor pre-HNI y el post-HNI para el VO_2 pico (ml/kg/min) mostró un leve incremento sin significancia estadística ($0,24 \pm 1,53$; $p = 0,99$).

Frecuencia cardiaca y presión arterial

La FC y la PA se definieron como parámetros que podrían verse alterados durante el protocolo con HNI afectando a la seguridad del paciente ([tabla 8](#)). Los resultados mostraron que la FC en reposo previa al acondicionamiento y la posterior al

mismo era prácticamente la misma con una leve tendencia al descenso. Referente a la PA, se observó una disminución estadísticamente significativa, tanto para la PA sistólica como para la PA diastólica.

Cuestionarios de calidad de vida

En los tres cuestionarios estudiados se observó una tendencia a la mejoría una vez finalizado el protocolo con HNI en cada uno de los ítems analizados, de los cuales, se encontró significancia estadística en dos de ellos, en la limitación social del KCCQ ($p = 0,0220$) y en la salud mental del SF12 ($p = 0,0195$). Esta mejoría también se observó en los dos pacientes con resultado final de NT-proBNP aumentado.

Discusión

La HNI es una hormesis, entendiendo como tal la provocación de respuestas paradójicas (beneficiosas o perjudiciales), según el estricto contexto de aplicación de cualquier sustancia, como antibióticos, agentes prooxidantes, ejercicio, etc. Es decir, aplicar la mejor relación dosis-efecto o tiempo-efecto para conseguir la mejor respuesta beneficiosa^{23,24}. En el caso concreto de la HNI, la respuesta a dosis beneficiosa dependerá de la gravedad de la hipoxemia, duración de la hipoxia, número de ciclos/día, patrón de presentación (días continuos frente a días alternos) y de la duración total del protocolo^{5,23}. 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% y un número total de sesiones en torno a 20⁵. En el apartado métodos, donde se describen la dosificación de HNI utilizada en este estudio, se puede comprobar que la dosificación fue leve para obtener resultados beneficiosos ([tabla 5](#)).

La variable principal del estudio fue cuantificar el daño miocárdico y la gravedad de la IC, a través del NT-proBNP, antes

Tabla 8 – Variaciones de las medias de la FC y PA entre el valor basal en pre-HNI y el valor basal en post-HNI

	Basal pre-HNI	Basal post-HNI	Variación pre-HNI-post-HNI	p
FC (latidos/min)	75 ± 15	72,9 ± 9,7	2,07 ± 14,5	0,6821
PAS (mmHg)	131,8 ± 11	117,5 ± 14,2	13,8 ± 13,3	0,0059*
PAD (mmHg)	74,7 ± 6,5	69,2 ± 11,5	7,5 ± 8,9	0,0237*

FC: frecuencia cardiaca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; post-HNI: posterior al acondicionamiento; pre-HNI: previo al acondicionamiento.

Los datos expresan media ± desviación estándar.

* $p < 0,05$.

y después de un preacondicionamiento con HNI. Se consideró exitoso el tratamiento utilizado en caso de observar, en los sujetos de estudio, una disminución en el valor del NT-proBNP $\geq 30\%$ ²⁵. Un 76,92% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron un descenso del NT-proBNP superior al 30%, esta importante disminución demuestra que al acondicionamiento hipóxico es, no es solamente seguro, sino que también sería eficaz.

De los 14 pacientes estudiados, en un paciente (número 9, [fig. 1](#)) se produjo un descenso del NT-proBNP que no superó el 30% y en otros dos aumentó (pacientes 12 y 14). Es importante comentar que, entre los pacientes estudiados, siete tenían comorbilidades relacionadas con la hipoxia: seis con síndrome de apnea-hipapnea del sueño (hipoxia crónica intermitente) y uno con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (hipoxia crónica). Este grupo también respondió adecuadamente a la HNI, excepto el paciente 12, diagnosticado de cardiopatía isquémica crónica y síndrome de apnea-hipapnea del sueño. La HNI, además de cardioprotección, también destaca por su potencial impacto terapéutico en la mejora funcional y recuperación de varios sistemas fisiológicos, incluyendo personas con trastornos respiratorios del sueño y lesión de la médula espinal²⁶, porque el principal beneficio de la HNI en el síndrome de apnea-hipapnea del sueño, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la lesión medular, reside en el aumento de la plasticidad respiratoria que lleva a un aumento de la respuesta ventilatoria y de la estabilidad de la vía aérea superior. El aumento del NT-proBNP en el paciente 14, diagnosticado de taquimiocardiopatía, estaría justificado por su mala adhesión al tratamiento habitual y poco cuidado de sus comorbilidades, con continuas descompensaciones y episodios de IC. Una de las incertidumbres de la HNI es la variabilidad individual a la respuesta hipóxica y la ausencia de biomarcadores que seleccionen a los buenos respondedores²⁷. Estas incertidumbres podrían justificar la pobre respuesta del paciente 9 y la nula del 12.

Llama la atención que, siendo el NT-proBNP un parámetro ampliamente conocido y utilizado para la valoración de la IC, en la revisión bibliográfica referente a la seguridad de la HNI no se ha encontrado ninguna publicación que lo haya utilizado anteriormente^{7,9,10}.

También se consideró como variable de seguridad los acontecimientos adversos que pudieran estar relacionados con la exposición a la HNI, como la PA, la FC y las arritmias, parámetros que pueden verse alterados. Finalizó el tratamiento sin registrarse ningún efecto adverso relacionado.

La hipertensión arterial es una de las etiologías más frecuentes de la IC y cuando está mal controlada afecta al

pronóstico de la misma^{1,2}. El control de la hipertensión arterial y la indicación de ejercicio físico son factores esenciales en la rehabilitación cardiaca²⁸. Se ha demostrado que la activación del HIF-1 mediante el acondicionamiento hipóxico con HNI, además de ser útil como tratamiento no farmacológico en la rehabilitación cardiaca^{8-16,18,19}, también lo es para el control de la hipertensión arterial, ya que la activación del HIF-1 regula positivamente la producción de óxido nítrico con resultado de vasodilatación y reducción de la resistencia arterial periférica^{29,30}. Los resultados demostraron un descenso significativo de la PA, tanto sistólica como diastólica que ya había sido descrito en otras publicaciones^{5,9,29,30}.

La FC fue otro de los parámetros que podría alterarse durante el protocolo con HNI. Los resultados mostraron que la FC en reposo previa al acondicionamiento y la posterior al mismo fue prácticamente la misma con una mínima tendencia al descenso, resultados similares a otras publicaciones^{9,10,30}. Uno de los efectos beneficiosos de la cardioprotección que confiere el acondicionamiento con HNI es la regulación de la FC y la disminución de las arritmias. Estos efectos protectores son atribuibles a un aumento del flujo coronario (vasodilatación más angiogénesis)^{5,6,9} y a la acción que ejerce sobre la regulación del sistema nervioso autónomo, fundamentalmente en ejercicio por predominio parasimpático sobre el simpático, modificando poco la FC en reposo^{31,32}.

Otro de los efectos adversos que podría encontrarse en relación con el acondicionamiento hipóxico sería el derivado de la estimulación de la eritropoyetina con aumento de la eritropoyesis y el consiguiente aumento de la viscosidad sanguínea y su repercusión sobre la función miocárdica en pacientes con IC. En la aclimatación y permanencia temporal en la altitud es un hecho comprobado¹³. 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^{33,34}. Los parámetros hematológicos analizados mostraron una variación mínima y no significativa después de finalizar el acondicionamiento hipóxico, resultados similares a otras series publicadas^{7,9,10}.

Finalmente, los resultados de los tres cuestionarios relacionados con la calidad de vida y la IC (KCCQ, MLHFQ y SF-12³⁵) indicaron una influencia positiva de la HNI, pero, dado el pequeño tamaño de la muestra, serán necesarios más estudios para sacar conclusiones evidentes sobre esta relación. Esta mejoría también se encontró en los dos pacientes con resultado final de NT-proBNP aumentado. Respecto al VO₂ pico podemos decir que, con el tamaño de la muestra, no se

encontró una mejoría significativa, como también ha sucedido en otras publicaciones¹⁰.

Limitaciones

Es importante tener en cuenta las limitaciones de este estudio. Al ser una prueba de concepto con el objetivo principal de valorar la seguridad, el número de sujetos que incluyó es relativamente pequeño. Tampoco fue un grupo equilibrado en edad, género, comorbilidades y clase funcional. No se valoró a largo plazo las mejorías observadas, limitándose a valorar los parámetros estudiados al inicio y a la finalización de la terapia con HNI.

Conclusiones

Este es el primer estudio realizado en España de estas características. En él se demuestra que la HNI es una terapia novedosa no farmacológica, segura, que no había sido investigada y cuyos resultados generan cambios positivos en la rehabilitación de la IC. Consideramos que son necesarias más investigaciones, con una muestra mayor de pacientes donde, además de confirmar nuevamente la seguridad, se valore la eficacia del acondicionamiento hipóxico en la IC, no solo al finalizar el tratamiento, también en un plazo más largo de observación, con una duración mínima de tres meses, que permita explicar los mecanismos que puedan justificar su eficacia y se avance hacia una dosificación más personalizada.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Contribución de los autores

M.P. Sanz-Ayán: investigadora principal, diseño del estudio y redacción del manuscrito. M. Crespo González-Calero, J. Izquierdo García, C. González Alcázar, J. de Juan-Bagudá, A. Arranz Escudero: monitorización, control y seguimiento de los pacientes. M.L. Avellanas Chavala, S. Esteva: diseño del estudio, formación del personal investigador, asesoramiento técnico y redacción del manuscrito. J.I. Castillo Martín: coordinador general del estudio.

Conflicto de intereses

M.L. Avellanas y S. Esteva son investigadores y empleados de iAltitude. Los demás coautores no manifiestan ningún conflicto de intereses.

¿Qué se sabe del tema?

- Existe una amplia experiencia con el acondicionamiento hipóxico enfocado a la mejora del rendimiento físico de los deportistas.

- Esta terapia no farmacológica es considerada como un complemento de las intervenciones farmacológicas.
- Hay otras enfermedades donde el acondicionamiento hipóxico ha mostrado seguridad y eficacia como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión arterial, la apnea del sueño o las enfermedades metabólicas, enfermedades habituales que acompañan a la IC.

¿Qué novedades aporta?

- Este es el primer estudio realizado en España que demuestra que el acondicionamiento hipóxico con HNI es novedoso y seguro y abre posibilidades a nuevas investigaciones que en un futuro podrían servir para implementarlo en programas de rehabilitación de la IC.
- Este estudio es el primero conocido donde se ha utilizado la determinación del NT-proBNP como marcador de daño miocárdico y de la gravedad de la IC.
- Si en un futuro se implantara en la práctica clínica, sería necesaria una mayor información práctica y una buena formación especializada del personal sanitario que atendiera a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750-1757.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-1146.
3. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;11:674-699.
4. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013;381:166-175.
5. 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.
6. 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.
7. Zembron-Lacny A, Tylutka A, Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Hiczkiewicz D, Kasperska A, et al. Intermittent Hypoxic Exposure Reduces Endothelial Dysfunction. *Biomed Res Int*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6479630>.
8. Serebrovskaya TV, Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med*. 2016;241:1708-1723.
9. 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.

10. Nowak-Lis A, Gabryś T, Nowak Z, Jastrzębski P, Szmatlan-Gabryś U, Konarska A, et al. The Use of Artificial Hypoxia in Endurance Training in Patients after Myocardial Infarction. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1633.
11. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors—similar but not identical. *Mol Cells*. 2010;29:435–442.
12. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med*. 2001;7:345–350.
13. 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.
14. 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.
15. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20:5507–5509.
16. Rizo-Roca D, Ríos-Kristjánsson JG, Núñez-Espinosa C, Santos-Alves E, Magalhães J, Ascensão A, et al. Modulation of mitochondrial biomarkers by intermittent hypobaric hypoxia and aerobic exercise after eccentric exercise in trained rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42:683–693.
17. 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.
18. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109–142.
19. Genís L, Gonzalo P, Tutor AS, Gálvez BG, Martínez-Ruiz A, Zaragoza C, et al. Functional interplay between endothelial nitric oxide synthase and membrane type 1 matrix metalloproteinase in migrating endothelial cells. *Blood*. 2007;110:2916–2923.
20. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1449–1453.
21. Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep*. 2013;1:167–176.
22. Glazyshev OS. Optimization of clinical application of interval hypoxic training (in Russian). *Med Tekh*. 2013;3:21–24.
23. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307:129–140.
24. Li X, Yang T, Sun Z. Hormesis in Health and Chronic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:944–958.
25. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL, Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, et al. Natriuretic Peptides, 6-Min Walk Test, and Quality-of-Life Questionnaires as Clinically Meaningful Endpoints in HF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2690–2707.
26. 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.
27. Vose AK, Welch JF, Nair J, Dale EA, Fox EJ, Muir GD, et al. Therapeutic acute intermittent hypoxia: A translational roadmap for spinal cord injury and neuromuscular disease. *Exp Neurol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113709>.
28. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15:447–453.
29. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens*. 2011;29:2265–2272.
30. 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 α in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120:1815–1826.
31. 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;27:164816–164854.
32. Fornasiero A, Savoldelli A, Skafidas S, Stella F, Bortolan L, Boccia G, et al. Delayed parasympathetic reactivation and sympathetic withdrawal following maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) in hypoxia. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118:2189–2201.
33. Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP. Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med*. 2010;40:1–25.
34. 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.
35. Martín J, Carvajal A, Arantzamendi M. Assessment instruments for patients with advanced heart failure: a review of the literature. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38:439–452.