

La aplicación del preacondicionamiento hipóxico en Medicina Anti-Aging

Se conoce como Hipoxia a la disminución de la presión parcial de oxígeno en el medio ambiente el cual conlleva a una disminución del número de moléculas de oxígeno disponibles para el funcionamiento celular.

Enfrentado con este entorno poco habitual, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos fisiológicos que tienden a asegurar una oxigenación celular normal.

El término **Hipoxia Intermitente** se refiere a las distintas situaciones de exposición a concentraciones bajas de oxígeno ambiental alternado con momentos de normoxia.

1. Campos de aplicación de la Hipoxia Intermitente

Hasta la fecha, la aplicación de la Hipoxia se venía usando en el campo de los deportistas de elite, principalmente en aquellos deportes que requieren un buen VO₂max (consumo máximo de oxígeno); alpinistas, futbolistas, maratonianos, ciclistas etc. Y se hacían estancias con entrenamiento durante un periodo de tiempo en altitud.

1.1. La Hipoxia Normobárica se indica en:

- *EPOC* (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el *asma bronquial*.
- Enfermedades crónicas del *sistema cardiovascular*, incluso en *isquemia miocárdica*, en la *post-esclerosis cardíaca*, *hipertensión arterial* de estadio I y IIA.
- En la *distonia neuro-circulatoria*.
- En los procesos inflamatorios crónicos del *sistema del genitourinario*.
- En la hipoplasia y *anemia por deficiencia de hierro*.
- Trastornos del hematocrito por *radiaciones ionizantes*.
- En la *Tirotoxicosis* primaria, en los *desórdenes del metabolismo*, *neurosis* e *insomnio*.

1.2. El objetivo del tratamiento es la mejora en la capacidad activa del cuerpo y de resistencia en general.

La hipoxia induce la respuesta de una batería bien caracterizada de genes (sobre 35 genes) que ayudan a las células a "hacer frente" a

bajas concentraciones de oxígeno. Las células se enfrentan a estas condiciones agotadoras a través de diferentes vías.

Una forma es incrementando el número de eritrocitos, por inducción del gen regulador de la eritropoyetina, un componente importante en la formación de eritrocitos, y del sistema de la transferrina, para aumentar el contenido del hierro en el cuerpo y en las células.

Otra vía de sobrevivir a la hipoxia es el cambio de metabolismo aeróbico al anaeróbico de las células. La hipoxia activa los genes que codifican transportadores para la glucosa y casi todos los de las vías glicolíticas.

Otra respuesta a la hipoxia es aumentar el flujo de sangre hacia regiones hipóxicas. Para esto la hipoxia activa los genes que controlan los niveles de dos potentes vasodilatadores, el óxido nítrico y el monóxido de carbono. El flujo de la sangre puede también incrementarse por el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, sobretodo a nivel endometrial y en la piel. Éste es uno de los efectos más espectaculares de la hipoxia. El bajo nivel de oxígeno controla la expresión de los primeros factores inductores de la angiogénesis, del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de sus receptores, de las metaloproteasas de la matriz, y del receptor tie-2 de la angiopoetina. La activación de estos genes por hipoxia es un fenómeno normal en individuos sanos.

1.3. Por todo lo dicho anteriormente, se puede usar como tratamiento paralelo a los tratamientos con quimioterapia para revertir el déficit celular producido por este, en la serie roja.

1.4. Puede ayudar a mejorar la inmunidad no-específica, si se usa como tratamiento coadyuvante en la radioterapia en procesos malignos.

1.5. La hipoxiterapia a corto plazo tiene propiedades de protección contra la radiación ionizante. Respirando en hipoxia durante las sesiones de la radioterapia protege a los pacientes de los efectos de la radiación mientras mejora la eficacia de la radioterapia debido a la disminución del estrés oxidativo.

2. El Protocolo Clínico: Hipoxia Intermitente y su aplicación en la Obstetricia y Ginecología

Las Recomendaciones del (El ministerio de Salud Pública de Rusia, Moscú, 1993), son las siguientes:

En el campo de la ginecología, la morbilidad obstétrica y mortalidad son áreas de gran preocupación.

Una complicación seria del embarazo es la gestosis que se acompaña a menudo por patología extragenital dando probablemente una reducción en los mecanismos de defensa de la mujer.

El tratamiento de la gestosis y otras enfermedades derivadas de un embarazo complicado se restringe por el requisito de seguridad de la droga administrada y sus efectos secundarios. Por consiguiente, la activación de los mecanismos de las autodefensas naturales mediante tratamiento sin fármacos (sobre todo en los pacientes de riesgo alto) como puede ser la hipoxia intermitente tiene perspectivas muy buenas.

La enfermedad inflamatoria pélvica es una de las enfermedades ginecológicas más comunes. La patología más prevalente en las mujeres de edad fértil es la salpingo-oforitis crónica (82-89% de todas las enfermedades del sistema reproductor femenino).

Las drogas tradicionales para el tratamiento de salpingo-oforitis son a menudo infructuosas, y la duración de tratamiento se prolonga y tienen recaídas frecuentes. Por consiguiente, los métodos no farmacológicos de tratamiento parecen ser favorables.

Desde el 1970 se está experimentando en estas pacientes la Hipoxia Intermitente en la práctica clínica.

Como resultado del entrenamiento hipóxico, hay un aumento de la ventilación alveolar, un aumento en la perfusión pulmonar, una descarga de eritrocitos depositados y un estímulo de la eritropoyesis, un aumento en la habilidad de las células en utilizar el oxígeno y la activación facilitada de enzimas respiratorias y el sistema del antioxidante.

La hipoxia intermitente también se usa para la profilaxis, tratamiento y rehabilitación en los pacientes con la patología cardiovascular (isquemia cardiaca, hipertensión estadio I-IIA, distonía del sistema neurocirculatorio), patología hemática, la bronquitis, el asma, patología del sistema gastrointestinal, dermatitis, y otras enfermedades.

Se ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento con hipoxia intermitente y rehabilitación de pacientes con salpingo-oforitis crónica [Shutova, 1989] encontrando una remisión durante 1-2 años,

una mejora en el bienestar global, e incluso la cura de esta enfermedad.

Por el momento se cree que estos beneficios son debidos a las siguientes adaptaciones:

- Al estímulo de todos los eslabones de la cadena de transporte del oxígeno a los tejidos;
- Dilatación capilar y neo-vascularización;
- Activación de la respiración del tejido debido a un aumento de la afinidad del citocromo-oxidasa al oxígeno;
- Aumento del número de mitocondrias.

La aplicación de la hipoxia intermitente en la profilaxis y tratamiento de mujeres embarazadas de alto riesgo para desarrollar una pre-eclampsia o primera fase de gestosis (edema del embarazo), se ha visto que disminuye la incidencia de complicaciones y la severidad de la gestosis, a la vez que se reduce la incidencia del retraso del crecimiento intrauterino y reduce otras enfermedades coexistentes como pueden ser; (la distonía neurocirculatoria, hipertensión fase I-II) [Egorova, 1987;], [Evgenieva, 1989], [Tsiganova, 1992].

La hipoxiterapia estimula los mecanismos compensatorios y adaptables de la placenta, y a su vez, mejora el metabolismo entre la madre y le feto, mientras promueve la progresión saludable del embarazo [Tsiganova, 1992].

El seguimiento de niños que sus madres recibieron sesiones de hipoxiterapia intermitente durante el embarazo demostró el desarrollo físico normal durante el primer año de vida. Entre estos niños, se detectó una reducción significativa en el número de casos de hipoxia perinatal y encefalopatía post-hipoxica [Vernobol, 1989].

La aplicación profiláctica de la hipoxia intermitente proporciona una oportunidad para disminuir la frecuencia y dosificación de drogas hipotensoras de forma progresiva en los pacientes con fase de hipertensión y distonía neurocirculatoria.

Puede haber la posibilidad incluso de retirar por completo la farmacología.

Contra-indicaciones

1. Enfermedades somáticas y virales agudas.

2. Las enfermedades crónicas con síntomas de descompensación.
3. Las enfermedades psiquiátricas, la epilepsia.
4. La intolerancia individual a la insuficiencia de oxígeno.

Los resultados mostrados confirman las adaptaciones fisiológicas generales del sistema cardiovascular a la hipoxia intermitente [el Strelkov et al., 1988]

La hipoxiterapia influye en el sistema cardiovascular produciendo una disminución de la resistencia periférica y posiblemente, la presión arterial (ambas sistólica y diastólica). Durante el curso del tratamiento se produjo un aumento en PWC, y del VO₂max , implicando una capacidad funcional aumentada del cuerpo.

Estadísticamente los datos son significativos indicando que después del tratamiento con hipoxiterapia se adquiere los efectos siguientes:

- ✿ Disminución de la fatiga
- ✿ Disminución de los dolores articulares y cefaleas
- ✿ Aumento de la capacidad funcional general del organismo

Número de síntomas con el % de pacientes:

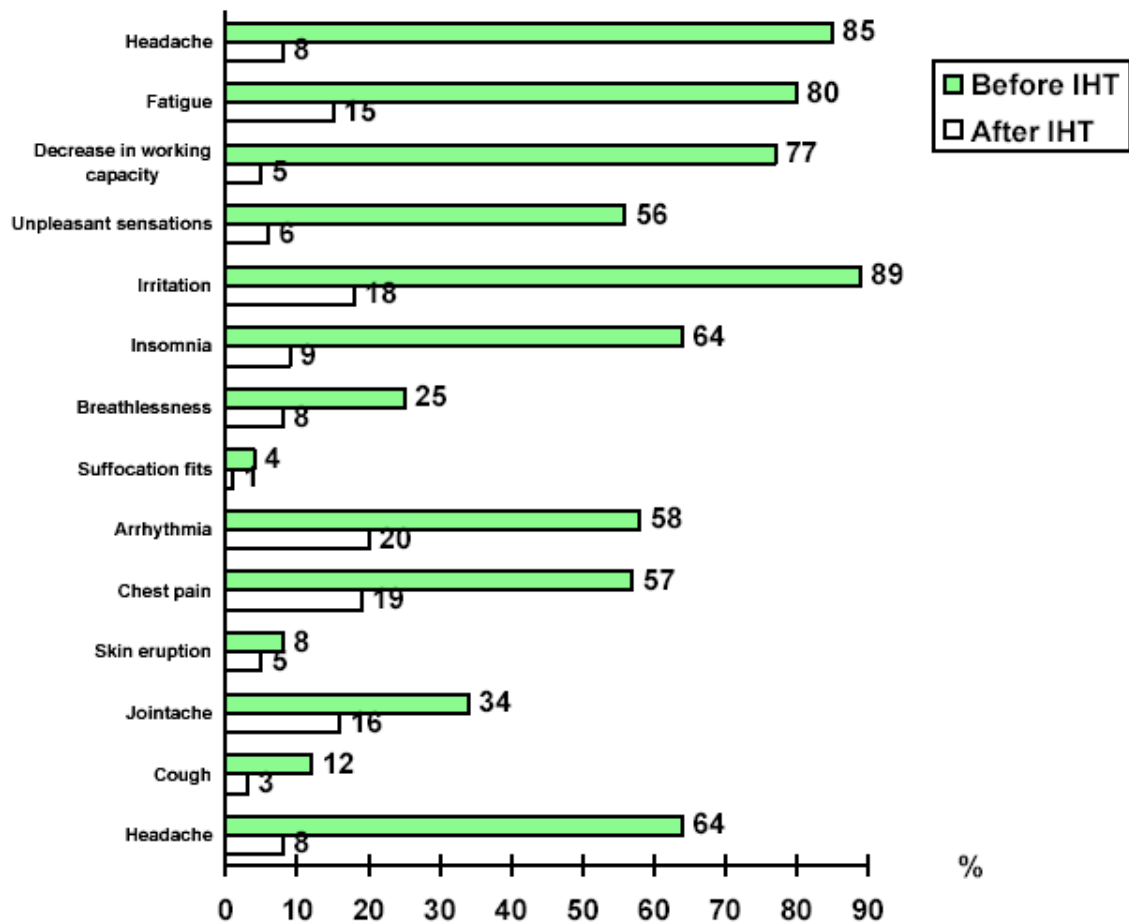


Fig.3.1. The results of IHT treatment in the prophylactic clinic "Orbita", Kursk nuclear power station (4180 cases) [Agadzhanian et al, 1997].

La Figura 3.1 muestra los resultados clínicos obtenidos mediante el tratamiento con Hipoxia intermitente.

Las mejoras significativas están claras en las enfermedades siguientes:

- ✿ Isquemia cardiaca
- ✿ Hipertensión
- ✿ Astenia
- ✿ La bronquitis crónica
- ✿ Úlcera de estómago y duodeno
- ✿ Hígado y enfermedades del Páncreas

✿ Enfermedades del aparato locomotor

La hipoxia normobárica demostró normalizar la presión arterial, mejora de las arritmias cardíacas, mejora de la coordinación sensorial y mejora de la actuación mental en los pacientes con distonía neurocirculatoria [el Novikov et al, 1998].

Los resultados de las aplicaciones clínicas de la hipoxia intermitente indican que esta terapia aumenta las capacidades generales del cuerpo y es beneficioso en el tratamiento de varias enfermedades. Asumiendo esa mejora debido al incremento del sistema antioxidante, este mecanismo explica los beneficios clínicos del tratamiento en las enfermedades degenerativas, al corregir el desequilibrio entre los niveles de radicales libres y antioxidantes endógenos y al aumento de la Eritropoyetina cerebral.

Dr. Ivan Ibáñez

Trabajo de investigación presentado en la Universidad de Barcelona,
2005

Referencias

1. Adiiatulin AI; Piliavskaia AN; Takchuk EN; Guliaeva NV. [Various mechanisms of protective action of interval hypoxic training during preparation for abdominal delivery] *Patol Fiziol Eksp Ter* (1997) Jul-Sep;(3):26-9 [in Russian].
2. Agadzhanian NA; Ado AD; Gizenko OG; Kolchinskaia AZ; Kostiuk PG; Moibenko AA; Seredenko MM; Serkov FN. [Nikolai Nikalaevich Sirotinin and his school]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1997);(5):3-12 [in Russian].
3. Agadzhanian NA; Torshin VI. [Role of hypoxia in the development of epileptic seizures]. *Aviakosm Ekolog Med* (1996);30(4):40-4 [in Russian].
4. Alexandrov OV; Vinitaskaia RS; Struchkov PV; Nekliudova GV; Tekotskaia MK; Shcherbatykh OV.
[Possibilities of normobaric hypoxic training in rehabilitation of patients with chronic bronchitis]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1997);(5):27-30 [in Russian].
5. Arshawky IA. Physiological mechanisms and conformity to natural laws of individual development. The basis of negentropion theory of ontogenesis. Moscow, "Nauka", 1982.
6. Barbashova, ZI. Cellular level of adaptation. In: Handbook on Physiology, "Adaptation to the environment", editor DB Dill, Washington, 1964.
7. Bashkov GV, Miftachova NT, Sergeev IY, Koshelev VB, Makarov VA. Stable Enhancement of Tissue-Type Plasminogen Activator Levels in Blood: Interrupted Chamber Hypoxia Mimics Effects of Alpine Hypoxia. *Fibrinolysis*. (1994) 8: Suppl 2, 80-81.
8. Belykh AG; Gukasov VM; Chukaev SA. [State of the free-radical oxidation system in normobaric hypoxia]. *Fiziol Zh* (1992) Sep-Oct;38(5):73-6 [in Russian].
9. Benzi G; Gorini A; Arnaboldi R; Ghigini B; Villa RF. Synaptosomal non-mitochondrial ATPase activities: age-related alterations by chronic normobaric intermittent hypoxia. *Neurochem Int* (1994) Jul;25(1):61-7.

10. Buck A, Schirlo C, Jasinsky V, Weber B, Burger C, von Schulthess GK, Koller EA, Pavlichek V. Changes of cerebral blood flow during short-term exposure to normobaric hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* (1998) Aug;18(8):906-910.
11. Dagani F; Marzatico F; Curti D; Zanada F; Benzi G. Effect of prolonged and intermittent hypoxia on some cerebral enzymatic activities related to energy transduction. *J Cereb Blood Flow Metab* (1984) Dec;4(4):615-24.
12. Edited by Strelkov RB. Normobaric Hypoxytherapy. Methodical Recommendations, Ministry of Public Health. Moscow, 1988.
13. Edited by Tsyganova TN, Egorova EB. Interval Hypoxic Training in Obstetrics and Gynaecology. Methodical Recommendations, Ministry of Public Health. Moscow, 1993.
14. Editors: Sutton JR, Houston CS, Coates G. Hypoxia and Molecular Medicine. Proceedings of the 8th International Hypoxia Symposium held at Lake Louise, Canada, February 9-13, 1993.
15. Gemelli A. [Hypoxia of high altitudes as a theoretical method of treatment of angina pectoris. Influence on cardiac metabolism]. *Minerva Med* (1975) Mar 10;66(18):835-840. [in Italian].
16. Karash YM, Strelkov RB, Chizhov AY. Normobaric Hypoxia. 1988, Moscow, Meditsina. (In Russian).
17. Knaupp W; Khilnani S; Sherwood J; Scharf S; Steinberg H. Erythropoietin response to acute normobaric hypoxia in humans. *J Appl Physiol* (1992) Sep;73(3):837-40.
18. Kolchinskaia AZ. [Medical use of stepwise adaptation to hypoxia]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1997);(5):12-9 [in Russian].
19. Kolesnik Iu M; Serdenko MM; Abramov AV. Hypoxic training stimulates the insulin apparatus of the pancreas in intact and diabetic rats. *Bull Exp Biol Med* (1995) Dec; 120(12):565-7.
20. Kondashevskaya MB, Koshelev VB, Rodionov IM. [New microvessels formation in skeletal muscles of rats, exposed to intermittent hypobaric hypoxia during a week]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1984) 277(3):748-751 [in Russian].

21. Kononenko TA, Hon VF, Chozhov AYa. [Hypoxotherapy in Conditions of Above Arctic Circle.] In: Intermittent Normobaric Hypoxotherapy. Moscow, 1997, p.145-153.
22. Koshelev VB, Kondashevskaya MB, Rodionov IM. Sympathetic Nervous System contributes in new microvessels formation, produced by the adaptation to hypoxia. Vestn Ross Akad Med Nauk. (1990) 311(3):756-758 [in Russian].
23. Kozlov SA. [Adaptation to hypoxia as a factor enhancing work capacity]. Vestn Ross Akad Med Nauk (1997);(5):46-50 [in Russian].
24. Krushinsky AI, Ryasina TV, Koshelev VB, Solskaya MN, Bebinov EM, Belykh AG, Strelkov RB, Korshunova TS, Larsky EC. Protective effect of various types and regimens of adaptation to hypoxia on the development of stress-induced lesions in KM-line rats. Sechenov Physiological Journal of the USSR. (1989) 75(11):1576-1584 [in Russian].
25. Liu, J.; Simon, L. M.; Philips, J. R.; Robin, E. D. Superoxide dismutase (SOD) activity in hypoxic mammalian system. J. Appl. Physiol. (1977) 42:107-110.
26. Loeppky JA; Icenogle M; Scotto P; Robergs R; Hinghofer-Szalkay H; Roach RC. Ventilation during simulated altitude, normobaric hypoxia and normoxic hypobaria. Respir Physiol (1997) Mar;107(3):231-9.
27. Marzatico F; Curti D; Dagani F; Taglietti M; Benzi G. Brain enzyme adaptation to mild normobaric intermittent hypoxia. J Neurosci Res (1986);16(2):419-28.
28. Meerson FZ, Arkhipenko YV, Rozhitskaya II, Didenko VV, Sazontova TG. Opposite effects of adaptation to continuous and intermittent hypoxia on antioxidative enzymes. Bull. Eksp. Biol. Med., (1992)114(7):14-15.
29. Meerson FZ. .Adaptation, Stress, and Prophylaxis. 1984, Berlin, New York, Tokyo. West, Jon B. High Altitude Physiology. 1981, Hutchinson Ross Publ. Co., Stroudsburg, Pennsylvania.
30. Meerson FZ. Adaptive Protection of the Heart: Protecting Against Stress and Ischemic Damage. CRC Press, Boca Raton, USA. 1991.
31. Mortimer E.A., Monson R.R., MacMahon B. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. New Engl. J.Med, (1977) 296:581-585.

32. Nagnibeda, NN. Effects of hypoxia on the activity of the Sympathic- Adrenal System. Vestn Ross Akad Med Nauk (1997);(5):19-23 [in Russian].

33. Novikov VS, Sapova NI, Ivanov AO, Goranchuk VV. [Clinical-physiological aspects of normobaric hypoxic training effects on functional status of patients with neurocirculatory dystonia]. Aviakosm Ekolog Med ,(1998);32(2):71-75. [in Russian].

34. Pagani M, Ravagnan G, Salmaso D. Effect of acclimatisation to altitude on learning. Cortex (1998) Apr;34(2):243-251.

35. Piehl Aulin K, Svedenhag J, Wide L, Berglund B, Saltin. Short-term intermittent normobaric hypoxia-haematological, physiological and mental effects. Scand J Med Sci Sports (1998) Jun;8(3):132-137.

36. Polosa R. Effect of altitude on children with asthma [letter]. Thorax (1997) May;52(5):494.

37. Prhonen W, Wang W, Han X, Ruskoaho H, Takala TES. Right ventricular collagen type III and IV gene expression increases during early phases of endurance training in hypobaric hypoxic conditions. Basic Res Cardiol, (1997) Oct 92(5)299-309.

38. Redzhebova OK. [Effect of hypoxic hypoxia on immune reactivity and some factors of non-specific resistance of humans and animal organisms]. Fiziol Zh (1992) Sep-Oct;38(5):98-111.

39. Singh I, Chohan IS, Lal M, Khanna PK, Srivastava MC, Nanda RB, Lamba JS, Malthotra MS. Effects of High Altitude Stay on the Incidence of Common Diseases in Man. Int. J. Biometeor. (1977);21(2):93-122.

40. Starkova NT; Davydov AL; Budylnina SM; Koroleva AV; Tkachuk EN; Tsvetkova AM; Erenburg IV. [Intersensory correlations in diabetic neuropathy during adaptation to intervalic normobaric hypoxia]. Zh Nevropatol Psikhiatr (1997);97(3):40-4 [in Russian].

41. Strelkov RB, Belykh AG, Karash UM, Kirianov IY, Matiushin AI, Roihel VM, Chizhov AY, Pogodina VV. [Enhancement of the Organism' resistance to various stressful factors by means of normobaric hypoxic stimulation]. Vestn. Acad. Med. Nauk USSR, (1988);(5):77-80 [in Russian].

42. Terrados N, Jansson E, Sylven C, Kaijser L. Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J Appl Physiol* (1990);68:2369-2372.
43. Tsyganova TN. [Use of normobaric hypoxic training in obstetrics]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1997);(5):30-3. [in Russian]
44. Tverdokhlib VP, Konovalova GG, Lankin VZ, Meerson FZ. Effect of adaptation to anoxia on antioxidative enzyme activity in the liver of stressed rats. *Bull. Eksp. Biol. Med.*, (1988) 106(11):528-529.
45. van Velzen E, van den Bos J-W, Benckhuijsen JAW, van Essel T, de Brujn R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* (1996);51:582-584.
46. Vorob'ev LP; Chizhov Al; Potievskaja VI. [The possibilities of using intermittent normobaric hypoxia for treating hypertension patients]. *Ter Arkh*, (1994) 66 (8): 12-5 [in Russian].
47. Zakusilo MP. [Possibility of correction of the hormonal state of girls by means of hypoxic training]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* (1997);(5):38-41 [In Russian].