



IHE Y CALIDAD DE VIDA: PROPUESTA DE ACTUACIÓN PARA ESTUDIAR LOS BENEFICIOS EN EL ENVEJECIMIENTO ACTIVO Y SALUDABLE

Miguel Corbí Santamaría

Universidad de Burgos, 09001

Tlf: 947 285 723

mcorbi@ubu.es

Carmen Palmero Cámara

Universidad de Burgos, 09001

Tlf: 947 285 723

cpalmero@ubu.es

Fecha de recepción: 4 de Septiembre de 2013

Fecha de admisión: 6 de Noviembre de 2013

RESUMEN

Introducción. La exposición intermitente a hipoxia (IHE), una alternativa al entrenamiento en altura para atletas, puede contribuir a mejorar la calidad de vida de la población en general debido a las diferentes adaptaciones que se producen en el organismo. Sin embargo, todavía son pocos los estudios que utilizan esta técnica en poblaciones con mayor riesgo como las personas de edad avanzada, por ese motivo esta comunicación pretende proponer un protocolo inofensivo de IHE como un reto clínico que pueda ayudar a las personas a prevenir y mejorar su calidad de vida a medida que van envejeciendo.

Método. Diez sujetos sanos, mujeres (18-21 años, residentes a nivel del mar) se someten a un protocolo de 4 semanas de IHE. Los sujetos fueron asignados al azar al grupo de hipoxia (GH) o al grupo de normoxia (GN). Cada semana, las 5 personas que conformaban el GH llevaron a cabo una sesión de 50 minutos con intervalos de hipoxia de 5 minutos ($SatO_2 = 80 \pm 5$) alternando intervalos de normoxia de 5 minutos. Se midieron los datos de serie roja y la concentración de O_2 necesarios para desaturar hasta el valor de 80.

Resultados. Ninguno de los datos acerca de la serie roja varió significativamente. La concentración de O_2 necesaria para conseguir los valores de $SatO_2$ establecidos durante las sesiones disminuyó notablemente a lo largo del protocolo (-9,2%).

Conclusiones. El protocolo de duración utilizado no es lo suficientemente largo como para conseguir adaptaciones propias de la altura, ni para conseguir mejoras en la salud. Sin embargo, se ha mostrado suficiente para provocar adaptación aguda al estímulo de hipoxia, por lo que resulta un buen comienzo para incorporar a los estudios de IHE a personas con mayor edad y a otros grupos considerados de riesgo.

Palabras clave: Exposición a hipoxia intermitente, edad avanzada, protocolo, calidad de vida



ABSTRACT

Background. Intermittent hypoxia exposure (IHE), an alternative to altitude training for athletes, may be beneficial to improve the quality of life due to the different adaptations in the organism that are provided. However, it's already unknown the effects that this technique has in population at risk as elderly. The aim of this communication is to propose a harmless protocol of IHE to investigate how it could help elderly people to improve their health.

Method. Ten healthy female subjects (age 18-21 years, residents at sea level) were invited for a 4-week protocol of IHE. They were randomly assigned to either hypoxic group (GH) or normoxic group (GN). Every week the 5 people who conformed the GH carried out a 50-minute session with 5-minute hypoxic intervals (SatO₂ = 80±5) alternating 5-minute normoxic intervals. Red blood data and O₂ concentration needed to unsaturate till 80 value were measured.

Results. None of data about red blood were significantly varied. The O₂ concentration were each lower to get needed SatO₂ during the protocol (-9,2%).

Conclusions. The protocol used is not long enough to reach adaptations to high altitude, nor healthy improvements. However, it's enough to provoke an acute adaptation to hypoxia stimulus, so it's a good start for researching about IHE protocols and elderly population and other groups considered at risk.

Key Words: Intermittent Hypoxia Exposure, elderly, protocol, quality of life

INTRODUCCIÓN

Las diferentes metodologías que utilizan exposiciones hipóxicas se originaron en la URSS (Rusko et al., 2004) para ayudar a los pilotos en caso de emergencias en vuelo (Muza et al., 2010). Posteriormente, al observarse los efectos positivos que se producían en el organismo comenzaron a utilizarse con el fin de mejorar el rendimiento deportivo, sobre todo a raíz de la celebración de los JJOO de México en 1968. No obstante, ha sido hacia el ámbito de la mejora de la salud y calidad de vida de las personas en general donde se han centrado los estudios sobre el IHE.

Desde el comienzo, el reto suponía reproducir las condiciones de altitud geográfica en cualquier parte del mundo, lo que se conseguía mediante estructuras complejas y costosas. Se trataba de seguir trabajando hasta conseguir otras alternativas más económicas con resultados similares mediante máquinas específicas capaces de captar aire ambiente, disminuir la concentración de O₂ y expulsarlo a través de una cámara o máscara. Estas técnicas han sido utilizadas sobre todo en ejercicio (IHT, de Intermittent Hypoxia Training), pero también han demostrado efectos positivos cuando se ha utilizado en reposo (Eckardt et al., 1989; Knaupp et al., 1992; Hellemans, 1998).

Los efectos relacionados con el uso de estas técnicas todavía no son concluyentes. Mientras que algunos estudios han demostrado mejoras tanto en las variables hematológicas como en el rendimiento (Rodas et al. 2004; Levine & Stray-Gundersen, 1997) otras no han concluido mejoras en los valores hematológicos (Roels et al. 2005; Morton & Cable, 2005) o en el rendimiento (Adams et al., 1975; Jensen et al., 1993; Bailey et al., 1998), por lo que existe cierta discrepancia con respecto a los beneficios inducidos por el uso de estas técnicas y qué protocolos deben seguirse en cada caso (Hoppeler et al, 2008). Mientras algunos investigadores han encontrado mejoras significativas en los niveles hematopoyéticos después de un protocolo de exposición a concentraciones bajas de oxígeno en reposo (Eckardt et al., 1989; Knaupp et al. 1992; Hellemans, 1999; Rodríguez et al., 1999; Rodríguez et al., 2000; Rodas et al., 2004) o ejercicio (Terrados et al., 1988; Hendriksen & Meeuwssen, 2003), otros no encontraron cambios ni en los valores hematológicos (Pupiš & Čillík, 2008) o/ni en el rendimiento (Vallier et al., 1996; Frey et al., 2000). No obstante, los últimos artículos han determinado que para producir aclimatación a la altura son necesarios protocolos de más de una semana, con sesiones diarias de 1,5 horas o más, utilizando una altura simulada mayor a



4000msnm observándose mejoras mayores cuanto mayor ha sido la exposición a la hipoxia (Casas et al., 2000; Katayama K. en Xi & Serebrovskaya, 2009; Millet et al., 2010).

De igual modo, parece existir un componente genético en relación a la tolerancia a la altura (Gelfi et al. 2004), por lo que existen personas que no tienen ninguna respuesta a estos estímulos. Sin embargo, parece estar claro que el estímulo que recibe el factor inducible por hipoxia, principalmente en su forma HIF-1 α , implica a más de 35 genes relacionados con factores de crecimiento (Hoppeler & Flück, 2002; Ibáñez, 2005; Semenza et al., 2006; Caramelo, C. et al., 2006; Breen et al., 2008). Algunos de estos genes también intervienen en funciones relacionadas con el tejido muscular (Hoppeler & Flück, 2002), ya que el papel del HIF-1 no se restringe a la mera inducción de una respuesta adaptativa a la escasez de O₂, sino que participa en mecanismos de reparación celular a diferentes niveles (Lee et al., 2004; Caramelo et al., 2006), influyendo incluso en la respuesta genética al estrés fisiológico (Vogt et al., 2001; Zoll et al., 2006), lo que podemos relacionar con el nivel de calidad de vida del sujeto.

Cuando los estudios se han dirigido a relacionar este tipo de actuaciones con las mejoras en la salud y la calidad de vida de los participantes, se han observado beneficios cardiovasculares (Bernardi, 2001; Serebrovskaya, 2002; Magalhães et al., 2012; Saunders et al., 2013), respiratorias (Bernardi, 2001; Serebrovskaya, 2002; Bonetti et al., 2009), neurales (Millet et al., 2010), cognitivas (Schega et al., 2013) y sobre pérdida de peso y de mejora de la presión arterial (Kong et al., 2013). Otros estudios también han demostrado posibles aplicaciones de estas técnicas con enfermos de cáncer (Zhao et al., 2009; Yang et al., 2012)

La mayoría de estos estudios se han realizado con la metodología de entrenamiento con hipoxia intermitente (IHT). Sin embargo, la metodología de exposición a la hipoxia intermitente en reposo (IHE) se muestra como una alternativa también para aquellas personas que tienen movilidad reducida o niveles de actividad física menores. Los escasos estudios que se han realizado con personas de edad avanzada han demostrado que la respuesta de estas personas a los estímulos hipóxicos son menores que en edades anteriores (Korkushko et al., 2003; Schega et al., 2013).

No obstante confiamos en seguir trabajando para que en la sociedad actual, plural y para todas las edades, se planteen modelos de prevención, aprendizaje permanente y de envejecimiento activo capaces de ofrecer situaciones de bienestar físico, psicológico y social para las personas mayores (Alcalá & Valenzuela, 2000; López, 2004; Orte et al., 2004; Palmero & Jiménez, 2003; Pinazo & Sánchez, 2005).

OBJETIVOS

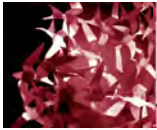
A partir de los estudios ya existentes es necesario establecer protocolos para los diferentes grupos de población puesto que no todos responden de la misma manera. Las personas de edad avanzada son un grupo de población que puede beneficiarse del uso de estas técnicas pero conviene ir introduciéndolas con precaución. Antes de establecer las bases de un protocolo de actuación con personas mayores, proponemos trabajar primero con grupos de menor riesgo que no hayan sido estudiados anteriormente con protocolos de IHE.

El objetivo principal de nuestro estudio es:

- Determinar las variaciones producidas en la serie roja y de adaptación en un grupo de mujeres sanas aclimatadas al nivel del mar mediante un protocolo corto de exposición intermitente a hipoxia (IHE).

Como objetivos secundarios nos planteamos:

- Marcar las directrices para futuras investigaciones sobre IHE como factor de mejora de la calidad de vida en grupos de población de riesgo -mayores y discapacitados-
- Valorar la eficacia del protocolo de IHE como reto clínico para mejorar el envejecimiento activo y saludable.
- Valorar la respuesta al protocolo de IHE de una población adaptada a nivel del mar.



PARTICIPANTES

Para realizar este estudio buscamos una muestra similar a la de otros estudios con deportistas sanos pero con la peculiaridad de haber vivido toda la vida a la altura del nivel del mar, concretamente en la península de Yucatán en México.

Diez participantes, mujeres, sanas, jugadoras de baloncesto en un equipo aficionado dieron su consentimiento escrito para participar en este estudio.

Los sujetos fueron separados en dos grupos por su entrenador según criterios personales ajenos a la metodología de IHE y sus posibles aplicaciones. Cinco de las jugadoras forman el Grupo de Hipoxia (GH; N=5) que es el grupo que se sometió al protocolo de IHT, mientras que las otras cinco forman el grupo de control denominado Grupo de Normoxia (GN; N=5).

MÉTODO

Protocolo

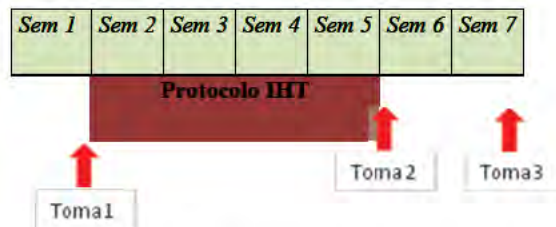
La duración del protocolo de IHE es de 4 semanas, con 3 sesiones de 50 minutos por semana. Cada sesión consta de 5 intervalos de 5 minutos de hipoxia donde se controlará una SatO₂ de 80% ± 5%. Las alturas equivalentes a los porcentajes de O₂ necesarios para conseguir esa saturación en ese tiempo ha resultado ser de entre 4.800 y 6.500msnm.

Semanas	Ses/sem	Duración	T en Hipoxia	Sat O ² Hip	T en Normoxia	Sat O ² Norm
4	3	50'	25'	75-85%	25'	96-100%

Tests

Las participantes del GH se sometieron la semana anterior al protocolo a un test para probar su comportamiento agudo ante el estímulo hipóxico y determinar el valor inicial de intensidad del protocolo (concentración de O₂). El test consistió en 7-10 minutos respirando aire hipóxico con diferentes concentraciones de O₂ hasta llegar al valor de SatO₂ del 80%. Durante la prueba se controló la actividad cardiaca por medio de un ECG.

Las participantes de ambos grupos, GH y GN, se sometieron a tres análisis de sangre. Las tomas se realizaron al comienzo, al final y 15 días después del protocolo.



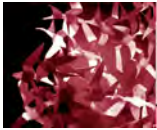
Variables hematológicas

Las variables de estudio son RCB (M/uL), Hb (g/dL), Hct (%), V.G.M (fL), conseguidos con un equipo automatizado Sysmex xc-1000; reticulocitos (%), CPK (U/L) mediante método cinético UV. Nac. Líquido a 37°; y hierro sérico (ug/dL) mediante método ferrozine calorimétrico.

Material

El material utilizado en este proyecto es:

- Higher Peak Total Altitude System MAG-10 (Higher Peak Altitude Training, E.U.A.), que se compone de:



- o Generador (concentración de O₂ de 21-9,5%).
- o Mascara, filtro y bolsa de respiración.
- o Pulsioxímetro.
- o Analizador de concentración de oxígeno del aire espirado "Oxycheq Expedition-X" (Oxycheq, E.U.A.) con sensor externo R-22S.
- HP G62 Notebook PC con procesador Intel Core i5 CPU de 3,53GHz y 4GB-RAM (Hewlett-Packard Development Company, L.P, E.U.A.). Sistema operativo Microsoft Windows 7 Home Premium (Microsoft, E.U.A.)

Tratamiento de los datos

El análisis de datos se ha realizado con programa informático estadístico IBM SPSS Statistics 19 (IBM, E.U.A.).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dado el gran número de adaptaciones que provoca el estímulo hipóxico, podemos valorar los efectos conseguidos por medio de la comparación de los valores hematológicos que han demostrado mejora como son la cantidad de eritrocitos (RCB) (Rusko et al, 1995; Laitinen et al., 1995; Rusko et al., 1999; Mattila et al., 1996; Bernardi, 2001; Serebrovskaya, 2002), o valores de hematocrito (Hct) y hemoglobina (Hb) (Piehl-Aulin et al. 1998); y en la evolución de la concentración de O₂ requerida para conseguir la SatO₂ deseada, ya que ésta supone un indicativo de adaptación (Flick & Block, 1977; Douglas et al., 1979; Richalet et al 2002; Prommer et al., 2007; Heikki et al., 2009).

Aunque se han observado beneficios en diferentes tipos de población como pueden ser deportistas (Bonetti et al., 2009; Ramos et al., 2010), sujetos activos (Mackenzie et al., 2008) o enfermos (Sullivan et al., 2008), en otros estudios no se ha observado variación alguna tras una exposición a cualquier tratamiento con hipoxia (Hoppele et al., 2008), por lo que es difícil prever los resultados tras un protocolo con una población no estudiada anteriormente.

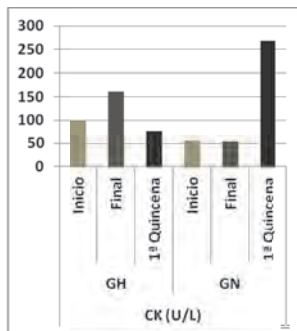
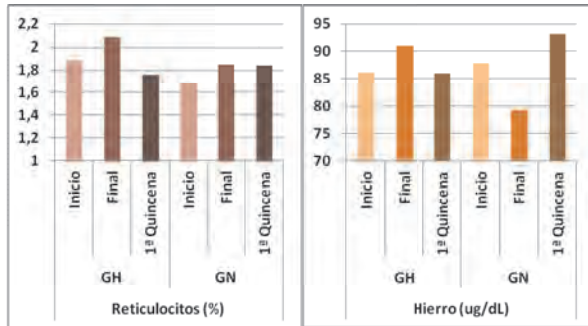
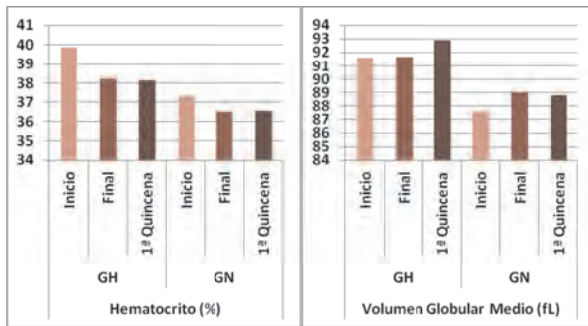
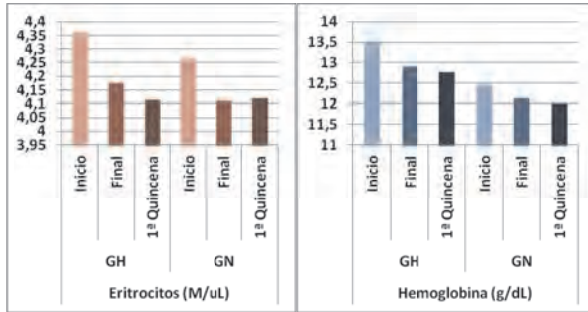
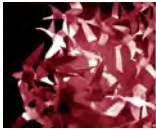
Algunos autores defienden que el tiempo mínimo de sesión en un protocolo de IHE debe ser de 90 minutos (Rodríguez et al., 2000; Katayama et al., 2003), aunque otros han utilizado sesiones de 60 minutos obteniendo resultados positivos en el VO₂máx (Villa et al., 2005).

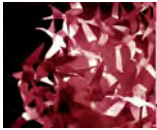
Cuando se ha utilizado esta técnica en reposo, los efectos que se observaron fueron mejoras en el rendimiento, la cantidad de RBC, Hb y Hct (Heilemans, 1999; Rodríguez et al., 2000). Por el contrario, Frey et al. (2000) concluyó que la IHE no afecta a los índices hematológicos ni al rendimiento, como hemos podido observar en nuestro estudio. Los parámetros de RBC (M/uL), Hb (g/dL), Hct (%), Fe (ug/dL) y CPK (U/L), varían sin un criterio claro que nos haga pensar que las diferencias puedan deberse a la influencia del protocolo de IHE.

Valores de parámetros sanguíneos analizados (media ± desviación típica)

Eritrocitos (RCB, M/uL), Hemoglobina (Hb, g/dL), Hematocrito (Hct, %), Volumen Globular Medio (V.G.M, fL), Reticulocitos (Retic, %), Hierro Sérico (Fe, ug/dL) y Creatin Fosfoquinas Total (CPK, U/L)

		RCB (M/uL)	Hb (g/dL)	Hct (%)	V G M (fL)	Retic (%)	Fe (ug/dL)	CPK (U/L)
GH	Pre	4,36 ± 0,36	13,48 ± 0,87	39,84 ± 1,77	91,62 ± 4,26	1,88 ± 0,11	86,15 ± 20,46	101,12 ± 58,31
	Post	4,18 ± 0,18	12,9 ± 0,23	38,22 ± 0,41	91,68 ± 4,16	2,08 ± 0,46	91,07 ± 13,39	161,14 ± 48,92
	15 d	4,11 ± 0,26	12,76 ± 0,77	38,14 ± 1,45	92,9 ± 4,42	1,76 ± 0,17	86,01 ± 40,18	77,83 ± 32,44
GN	Pre	4,26 ± 0,21	12,46 ± 0,66	37,34 ± 2,02	87,56 ± 2,5	1,68 ± 0,39	87,82 ± 20,69	54,71 ± 17,56
	Post	4,11 ± 0,34	12,13 ± 0,88	36,53 ± 2,09	89,03 ± 3,11	1,85 ± 0,19	79,23 ± 14,73	54,05 ± 14,14
	15 d	4,12 ± 0,25	12,02 ± 0,66	36,56 ± 2,27	88,78 ± 3,02	1,84 ± 0,46	93,15 ± 25,16	268,96 ± 472,01





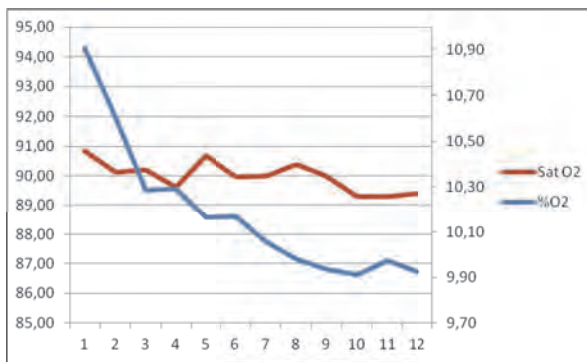
En definitiva, podemos afirmar que los parámetros hematológicos no han sufrido grandes cambios como ya ha ocurrido en otros estudios, la mayoría con tiempo de exposición mayor al nuestro (Pupiš & Čillík, 2008). Parece que el estímulo no ha sido suficiente como para crear adaptación en la serie roja, pero sí ha existido una respuesta aguda al estímulo de hipoxia (Roels et al., 2005; Heikki et al., 2009) controlada por medio de la variación en la SatO2, ya que cada vez fueron necesarias concentraciones de O2 más bajas para mantener la SatO2 como indican los estudios de Kolb et al. (2002), Beidman et al. (2004) y Burtcher et al. (2008).

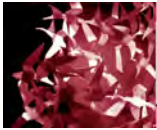
Los datos de este estudio al respecto muestran una diferencia notable pero no significativa ($p > 0,05$) entre la media de concentración de O2 durante la primera sesión y el mismo dato durante la última sesión. El valor de la primera sesión aumentó un 9,2% en la duodécima sesión, por lo que podemos afirmar que ha habido adaptación aunque no contamos con la significatividad estadística debido a lo reducida que es la muestra analizada.

Valores de SatO2 y concentración de O2 durante el protocolo (media \pm desviación típica)
SatO2 (%) y Conc. O2 (%)

	SatO ₂ (%)	Conc O ₂ (%)
Sesión 1	90,8 \pm 0,7	10,9 \pm 0,7
Sesión 2	90,1 \pm 1,4	10,6 \pm 0,6
Sesión 3	90,2 \pm 1,1	10,3 \pm 0,6
Sesión 4	89,6 \pm 0,9	10,3 \pm 0,8
Sesión 5	90,7 \pm 1,2	10,2 \pm 0,7
Sesión 6	90 \pm 0,8	10,2 \pm 0,7
Sesión 7	90 \pm 1	10,1 \pm 0,6
Sesión 8	90,4 \pm 0,7	10 \pm 0,4
Sesión 9	90 \pm 0,8	9,9 \pm 0,3
Sesión 10	89,3 \pm 0,6	9,9 \pm 0,4
Sesión 11	89,3 \pm 1,1	10 \pm 0,6
Sesión 12	89,4 \pm 1,5	9,9 \pm 0,6

El valor de SatO2 media se ha obtenido contando tanto los datos recogidos durante los periodos de hipoxia, donde se buscaba una SatO2 de 80 ± 5 (%), como los obtenidos en los periodos de normoxia, donde se obtuvieron valores entre 96 y 100%.





LIMITACIONES Y CONCLUSIONES

Este protocolo se ha visto dificultado por varias circunstancias. Por un lado, no pudimos respetar en ocasiones los tiempos de reposo entre actividad física y sesión de hipoxia establecido en una hora entre entrenamiento y sesión de IHE. Otra complicación que hemos encontrado ha sido realizar las extracciones de sangre sin que alguna de las participantes tuviera la menstruación en alguna de las tomas de sangre, por lo que los valores podían verse modificados. La última complicación hace referencia al distinto nivel de actividad física de las participantes. Para observar esta diferencia, establecimos la medición de la CPK.

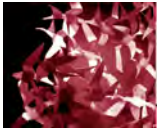
La muestra de este estudio no es suficientemente grande ni significativa para sacar conclusiones fiables. Sin embargo, podemos afirmar que la muestra seleccionada para el estudio ha tenido una respuesta ante el protocolo de IHE absolutamente normal dado la magnitud del estímulo al que han sido sometidos. Aunque podríamos atribuir al protocolo de hipoxia una ligera mejora de los reticulocitos en la segunda toma de sangre, y del V.G.M., en la tercera, no es una variación significativa. Sin embargo, sí observamos una adecuada adaptación a la altura por medio de la mejora en los valores de SatO2 para valores similares de concentración de O2.

El protocolo utilizado ha sido insuficiente tanto en la duración total y la duración de las sesiones como en la frecuencia semanal. La altura utilizada ha sido correcta puesto que permitía desaturar hasta valores de 80 ± 5 , que era el objetivo inicial. Para obtener beneficios en la serie roja por medio de esta técnica, esta población parece necesitar someterse a los requerimientos mínimos de estimulación (Rodríguez et al., 2000; Katayama et al., 2003).

Sin embargo, hemos podido constatar que este protocolo muestra una adaptación normal de los sujetos sometidos al mismo y se encuentra dentro de los parámetros de seguridad necesarios para ser utilizado con otras poblaciones de mayor riesgo como pueden ser las personas de edad avanzada. Con las precauciones necesarias proponemos que se vayan incorporando al protocolo paulatinamente a grupos de edad cada vez más avanzada y con mayor duración temporal como un reto clínico para un envejecimiento activo y saludable.

BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams W. C., et al. (1975) Effects of Equivalent Sealevel and Altitude Training on VO and Running Performance. *Journal of Applied Physiology*, 39, 262-266.
2. Alcalá, E. & Valenzuela, A. E. (Eds.) (2000) El aprendizaje de los mayores ante los retos del nuevo milenio. Madrid: Dykinson.
3. Bailey D. M., et al. (1998) Implications of Moderate Altitude Training for Sea-Level Endurance in Elite Distance Runners. *European Journal of Applied Physiology*, 78, 360-368.
4. Beidleman, B. A., et al. (2004) Intermittent Altitude Exposures Reduce Acute Mountain Sickness at 4.300m. *Clin Sci*, 106, 321-328.
5. Bernardi, L. (2001). *Interval Hypoxic Training*. New York: Plenum publisher.
6. Bonetti, D. L., et al. (2009) Cycling Performance Following Adaptation to Two Protocols of Acutely Intermittent Hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform*, 4, 68-83.
7. Breen, E., et al. (2008) Skeletal Muscle Capillarity during Hypoxia: VEGF and Its Activation. *High Altitude Medicine & Biology*, 9(2), 158-166.
8. Burtcher, M., et al. (2008) Preacclimatization in Simulated Altitudes. *Sleep Breath*, 12, 109-114.
9. Caramelo, C., et al. (2006) Respuesta a la Hipoxia. Un Mecanismo Sistémico Basado en el Control de la Expresión Génica. *Medicina (Buenos Aires)*, 66, 155-164.
10. Casas, H., et al. (2000). Effectiveness of Three Short Intermittent Hypobaric Hypoxia Protocols: Hematological Responses. *Journal of Exercise Physiology Online*, 3 (2), 38-45.
11. Douglas, N. J. (1979) Transient Hypoxaemia during Sleep in Chronic Bronchitis and Emphysema. *Lancet*, 1, 1-4.



12. Eckardt K. U., et al. (1989) Rate of Erythropoietin Formation in Humans in Response to Acute Hypobaric Hypoxia. *J Appl Physiol*, 66, 1785-8.
13. Flick, M. R. & Block, A. J. (1977) Continuous in Vivo Monitoring of Arterial Oxygenation in Chronic Obstructive Lung Disease. *Ann Intern Med*, 86, 725-730.
14. Frey W. O., et al. (2000) Influence of Intermittent Exposure to Normobaric Hypoxia on Hematological Indexes and Exercise Performance [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*, 32 Suppl. 5, S65.
15. Gelfi, C., et al. (2004) New Aspects of Altitude Adaptation in Tibetans: a Proteomic Approach. *The FASEB Journal*, January 20.
16. Gore, C. J., Clark, S.A. & Saunders, P.U. (2007) Nonhematological Mechanisms of Improved Sea-Level Performance after Hypoxic Exposure. *Medicine & Science in Sport & Exercise*, 1600-1690.
17. Hellemans J. (1999) Intermittent Hypoxic Training: A Pilot Study. *Proceedings of the Second Annual International Altitude Training Symposium*; Feb, 18-20; Flagstaff (AZ), 145-54.
18. Heikki, M. K., et al. (2009) Prediction of Acute Mountain Sickness by Monitoring Arterial Oxygen Saturation during Ascent. *High Altitude Medicine & Biology*, 11 (4), 325-332.
19. Hendriksen I. J. & Meeuwse T. (2003) The Effect of Intermittent Training in Hypobaric Hypoxia on Sea- Level Exercise: A Cross-Over Study in Humans. *European Journal of Applied Physiology*, 88, 396-403.
20. Hoppeler, H. & Flück, M. (2002) Normal Mammalian Skeletal Muscle and its Phenotypic Plasticity. *J Exp Biol*, 205, 2143-2152.
21. Hoppeler, H., et al. (2008) Training in Hypoxia and its Effects on Skeletal Muscle. *Scan J Med Sci Sports*, 18 (Suppl.1), 38-49.
22. Ibáñez, I. (2005) La Aplicación del Preacondicionamiento Hipóxico en Medicina Antiaging. Trabajo de Investigación presentado en la Universidad de Barcelona.
23. Jensen K., et al. (1993) High-Altitude Training Does Not Increase Maximal Oxygen Uptake Or Work Capacity at Sea Level in Rowers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 3, 256-262.
24. Katayama, K., et al. (2001) Intermittent Hypoxia Increase Ventilation and SaO₂ during Hypoxic Exercise and Hypoxic Chemosensitivity. *J Appl Physiol*, 90, 1431-1440.
25. Katayama, K., et al. (2003). Intermittent Hypoxia Improves Endurance Performance and Submaximal Exercise Efficiency. *High Alt Med Bio*, 4(3), 291-304.
26. Knaupp W., et al. (1992) Erythropoietin Response to Acute Normobaric Hypoxia in Humans. *Journal of Applied Physiology*, 73, 837-840.
27. Kolb, J. C., et al. (2004) Effects of Five Consecutive Nocturnal Hypoxic Exposures on the Cerebrovascular Responses to Acute Hypoxia and Hypercapnia in Humans. *J Appl Physiol*, 96, 1745-1754.
28. Kong, Z., Zang, Y. & Hu, Y. (2013) Normobaric Hypoxia Training Causes more Weight Loss than Normoxia Training after a 4-week Residential Camp for Obese Young Adults. *Sleep Breath*, Dec 8.49(3), 63-9.
29. Korkushko, O.V., et al. (2003) Effect of Hypoxia on Respiration System in Aging. *Fiziol Zh*,
30. Laitinen H., et al. (1995) Acclimatization to Living in Normobaric Hypoxia and Training at Sea Level in Runners [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*, 27 Suppl. 5: S109.
31. Lee, J. W., et al. (2004) Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1 α): Its Protein Stability and Biological Functions. *Exp Mol Med*, 36, 1-12.
32. Levine B. D. & Stray-Gundersen J. (1997) "Living High-Training Low": Effect of Moderate-Altitude Acclimatization With Low-Altitude Training on Performance. *Journal of Applied Physiology*, 83, 102-112.



33. López, J.A. (2004) El espacio europeo para la educación permanente Modelos de buenas prácticas en los países de la Unión Europea , *Revista Ciencias de la Educación*, 198-199, 269-283
34. Mackenzie, R., et al. (2008) Acute Normobaric Hypoxia Stimulates Erythropoietin Release. *High Alt Med Biol*, 9(1), 28-37.
35. Magalhães, J., et al. (2013) Synergistic impact of endurance training and intermittent hypobaric hypoxia on cardiac function and mitochondrial energetic and signaling. *International Journal of Cardiology*, 168, 5363-5371.
36. Mattila V. & Rusko H. (1996) Effect of Living High and Training Low on Sea Level Performance in Cyclists [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*, 28 Suppl. 5, S157.
37. Millet, G. P., et al. (2010) Combining Hypoxic Methods for Peak Performance. *Sports Med*, 40 (1), 1-25.
38. Morton, J. P. & Cable N. T. (2005) Effects of Intermittent Hypoxic Training on Aerobic and Anaerobic Performance. *Ergonomics*, 48, 1535-1546.
39. Muza, S. R., et al. (2010) Altitude Preexposure Recommendations for Inducing Acclimatization. *High Altitude Medicine & Biology*, 11(2), 87-92.
40. Orte, C., Ballester, L. & Touza, C. (2004). University programs for seniors in Spain: analysis and perspectives, *Educational Gerontology*, 30, 315-328.
41. Palmero, M.C. & Jiménez, A. (2003). Política y Evaluación de la calidad de los programas universitarios de mayores. Una reflexión a la luz del Plan Nacional de Evaluación de la Calidad de las Universidades en Formación. Políticas sociales, educativas y financiación de la formación universitaria de personas mayores y su proyección social, Madrid: Imsero, pp.155-164.
42. Piehl-Aulin K., et al. (1998) Short-Term Intermittent Normobaric Hypoxia – Haematological, Physiological and Mental Effects. *Scan J Med Sci Sports*, 8, 132-7.
43. Pinazo, S. & Sánchez, M. (2005). *Gerontología. Actualización, innovación y propuestas*, Madrid: Pearson, Prentice-Hall
44. Prommer, N., et al. (2007) Long-term Intermittent Hypoxia Increases O₂-transport Capacity but not VO₂max. *High Alt Med Biol*, 8, 225-235.
45. Pupiš, M. & Čillík, I. (2008) The Influence of Intermittent Hypoxic Training on the Body of an Endurance Athlete. *Physical Education and Sport*, 6(1), 11-20.
46. Ramos, D.J., et al. (2010) Physiological changes alter intermittent hypoxia program in trained and untrained subjects. *Journal of Sport and Health Research*, 2(2), 151-166.
47. Richalet, J. P., et al. (2002) Chilean Miners Commuting from Sea Level to 4.500 m.: A Prospective Study. *High Alt Med Biol*, 3, 159-166.
48. Rodas G. et al., (2004) Efecto de un Programa Combinado de Entrenamiento Físico e Hipoxia Hipobárica Intermitente en la Mejora del Rendimiento Físico de Triatletas de Alto Nivel. *Apunts. Medicina de L' Esport*, 144, 5-10.
49. Roels, B. et al., (2005) Effects of Hypoxic Interval Training on Cycling Performance. *Physical Fitness and Performance*, 138-146.
50. Rodríguez, F. et al., (1999) Intermittent Hypobaric Hypoxia Stimulates Erythropoiesis and Improves Aerobic Capacity. *Medicine & Science in Sport & Exercise*, 264-268.
51. Rodríguez F. A., et al. (2000) Erythropoietin Acute Reaction and Hematological Adaptations to Short, Intermittent Hypobaric Hypoxia. *Eur J Appl Physiol*, 82, 170-7.
52. Rusko H. K., et al. (1995) Living High, Training Low: A New Approach to Altitude Training at Sea Level in Athletes [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*, 27 Suppl. 5:S6.
53. Rusko H. K., et al. (1999) Effect of Living in Hypoxia and Training in Normoxia on Sea Level VO and Red Cell Mass [abstract]. *Med Sci Sports Exerc*, 31 Suppl. 5:S86.
54. Rusko, H., Tikkanen, H. & Peltonen, J. (2004) Altitude and Endurance Training. *J Sports Sci*, 22, 928-945.



55. Saunders, P.U., et al. (2013) Relationship between Changes in Haemoglobin Mass and Maximal Oxygen Uptake after Hypoxic Exposure. *Br J Sport Med*, 47, i26-i30.
56. Schega, L., et al. (2013) Effects of Intermittent Hypoxia on Cognitive Performance and Quality of Life in Elderly Adults: a Pilot Study. *Gerontology*, 59(4), 316-23.
57. Semenza, G.L. et al. (2006) Regulation of Gene Expression by HIF-1. *Novartis Found Symp*, 272, 2-8.
58. Serebrovskaya, T. V. (2002) Intermittent Hypoxia Research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States: History and Review of the Concept and Selected Applications. *High Alt Med Biol*, 3, 205-221.
59. Sullivan, R., et al. (2008) Hypoxia-induced Resistance to Anticancer Drugs is Associated with Decrease Senescence and Requires Hypoxia-inducible Factor-1 Activity. *Mol Cancer Ther*, 7, 1961-1973.
60. Terrados N., et al. (1988) Effects of Training at Simulated Altitude on Performance and Muscle Metabolic Capacity in Competitive Road Cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 57, 203-209.
61. Vallier J. M., Chateau P. & Guezennec C. Y. (1996) Effects of Physical Training in A Hypobaric Chamber on the Physical Performance of Competitive Triathletes. *European Journal of Applied Physiology*, 73, 471-478.
62. Villa, J. G., et al. (2005). Does Intermittent Hypoxia Increase Erythropoiesis in Professional Cyclists During a 3-Week Race? *Can J Appl Physiol*, 30(1), 61-73.
63. Vogt, M., et al. (2001) Molecular Adaptations in Human Skeletal Muscle to Endurance Training under Simulated Hypoxic Conditions. *J Appl Physiol*, 91, 173-182.
64. Xi, L. & Serebrovskaya, T. V. (2009) Intermittent Hypoxia. From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. New York: Nova Science Publishers.
65. Yang, L., et al. (2012) Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Glioblastoma Multiforme Progression and Therapeutic Implications. *Exp Cell Res*, 318(19), 2417-26.
66. Zhao, T., et al. (2009) Hypoxia-Inducible Factor-1 α Gene Polymorphisms and Cancer Risk: a Meta-Analysis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 29, 159.
67. Hypoxia-Inducible factor-1 α Gene Polymor
68. Zoll, J., et al. (2006) Exercise Training in Normobaric Hypoxia in Endurance Runners. III. Muscular Adjustments of Selected Gene Transcripts. *J Appl Physiol*, 100, 1258-1266.

