

# Efectos psiquiátricos de la hipoxia normobárica intermitente. Un Estudio prospectivo

## Psychiatric effects of intermittent normobaric hypoxia. A prospective study

Maximiliano Abarca S.<sup>b,f</sup>, Cristian Rojas A.<sup>g</sup>, Mario Sandoval M.<sup>c,e,f</sup>, Camila Vargas C.<sup>a</sup>, Rocío Maldonado<sup>b</sup>, Álvaro Cavieres F.<sup>b</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Intermittent normobaric hypoxia consists of the administration of air reduced in oxygen by episodes, to achieve hypoxia in blood alternated with intervals of normoxia. It has a role in brain development and neuroprotection. However, in the literature there are only studies in animal models.

**Objective:** To determine the existence of psychiatric effects of intermittent normobaric hypoxia in humans. **Method:** Prospective descriptive study. We included patients over 18 years of age who had an intermittent normobaric hypoxia plan scheduled at the Hipoxykine clinic. A record sheet and the brief symptom inventory (BSI) were carried out at the beginning, middle (second week) and end of treatment (fourth week). **Results:** We included 22 participants (50% women) with a median age of 46 years. There was a reduction in the overall severity index of the statistically significant ( $p < 0.05$ ) when comparing both the first and second measurements with respect to the final. Regarding the analysis according to gender, this difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ) in men. **Conclusions:** Intermittent normobaric hypoxia does not produce or worsen psychiatric symptoms. It could have therapeutic potential. Further prospective studies are required.

**Keywords:** Hypoxia, Mental disorders, Human.  
*Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (4); 414-419*

Recibido: 09-08-2022

Aceptado: 30-10-2023

**Financiamiento:** Ninguno

<sup>a</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría, Universidad de Valparaíso, Viña del mar, Chile.

<sup>c</sup> Medicina deportiva, Clínica MEDS, Santiago, Chile.

<sup>d</sup> Escuela de Medicina, Universidad mayor, Santiago, Chile.

<sup>e</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Santiago, Santiago, Chile.

<sup>f</sup> Hospital Gustavo Fricke, Viña del mar, Chile.

<sup>g</sup> Kinesiología, Clínica Hipoxykine, Santiago, Chile.

## INTRODUCCIÓN

La Hipoxia intermitente (HI) consiste en la administración de aire reducido en oxígeno por episodios, para lograr hipoxia en sangre alternados con intervalos de normoxia<sup>(1)</sup>.

El concepto de “entrenamiento hipóxico” inició en la Unión Soviética en los años 30 y se consideró una herramienta terapéutica útil una vez que se demostraron efectos beneficiosos en diversas patologías como la enfermedad pulmonar crónica, asma bronquial, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, entre otros; incluso cuando los mecanismos involucrados eran desconocidos<sup>(2)</sup>. Actualmente, se han planteado diversos mecanismos de acción. Uno de ellos es el aumento de la eritropoyetina (EPO) dependiente del factor inducido por hipoxia 1<sup>(3)</sup>. También, se ha evaluado los efectos no eritropoyéticos de la EPO, dada la expresión de su receptor en una amplia variedad de tejidos<sup>(4-6)</sup>. Esto supone un rol en la protección cardiovascular, desarrollo cerebral y neuroprotección. Respecto a esta última, actualmente solo existen estudios realizados en modelos animales<sup>(7)</sup>.

Ross y cols evidenciaron, en un estudio realizado en ratas expuestas a HI, la facilitación proliferativa de las “stem cells” neurales in situ en la zona subventricular y el giro dentado, estimulación de la angiogénesis, neurogénesis hipocampal y mejoría de los índices de memoria a corto plazo<sup>(8)</sup>. Además, se ha explorado el potencial de la HI en la disminución de los efectos del protocolo llamado estrés crónico leve impredecible en conductas tipo ansiedad y depresión en ratas, a través de la potenciación de la neurogénesis en el hipocampo, respuesta mediada por factores neurotróficos derivados del cerebro<sup>(9)</sup>.

Kushwah y cols, observaron en ratas sometidas a preconditionamiento con episodios de HI, la prevención del desarrollo de conductas depresivas, la hiperfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y alteraciones en su supresión con el test

con dexametasona, esto luego de ser sometidas a estrés aversivo inevitable en un modelo de depresión endógena<sup>(9)</sup>. Se conoce que la HI potencia la neurogénesis a través de la activación del factor de transcripción Notch1 en la membrana neuronal<sup>(7)</sup>.

En un estudio en ratas, mediante voltametría se determinaron los niveles de dopamina y serotonina in vivo, en líquido extracelular, durante la normoxia y luego de exposición a HI leve y moderada. La HI leve aumentó la serotonina y la HI moderada tanto la serotonina como la dopamina en el estriado, lo cual se mantuvo luego de la normoxia<sup>(10)</sup>.

Hasta el momento no existen estudios realizados en humanos sobre los efectos psiquiátricos de la HI ni sobre su potencial terapéutico. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la existencia de efectos psiquiátricos de la hipoxia normobárica intermitente en seres humanos.

## MÉTODOS

### Diseño

Se realizó un estudio prospectivo de un mes de seguimiento, que analizó variables clínicas y el puntaje de la escala breve de síntomas (BSI) de un grupo de pacientes ingresados en un programa de hipoxia normobárica intermitente en la Clínica Hipoxykine entre 2021 y 2022.

### Muestra

Se incluyó a todas aquellas personas mayores de 18 años que iniciaran un plan de hipoxia normobárica intermitente (HNI) en Clínica Hipoxykine previamente indicado y autorizado por el equipo médico de cualquier establecimiento. Se excluyó a personas que hayan iniciado algún tratamiento psiquiátrico farmacológico hace menos de un mes respecto al inicio de la terapia con HNI.

### Procedimientos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso el 10 de diciembre de 2020. Todos los participantes firmaron un

consentimiento informado. Se aplicó el BSI al ingreso del estudio, a las dos y cuatro semanas de iniciado el tratamiento.

### Instrumentos

**1. Ficha registro.** Cuestionario elaborado por los autores de la investigación para valorar la presencia de factores de riesgo clínico que pudieran ser de interés para el estudio que incluye variables como la edad, presencia de patologías crónicas médicas y/o psiquiátricas, uso de fármacos, realización de deportes, consulta con nutricionista, kinesiólogo o inicio de alguna terapia alternativa el último mes y autorización del médico tratante para iniciar protocolo de HNI.

**2. Inventario Breve de Síntomas de Derogatis (Brief Symptoms Inventory, BSI)<sup>(11)</sup>.** Versión abreviada del Symptom checklist 90, un instrumento de autoreporte, ampliamente utilizado para medir síntomas psicopatológicos en muestras de pacientes psiquiátricos y de la población general, y que abarca nueve subescalas y tres índices globales, que cubren alteraciones mentales y psicósomáticas clínicamente relevantes<sup>(12,13)</sup>. Uno de estos es el índice Global de Gravedad (Global Severity Index, GSI) que combina el número de síntomas y la intensidad del malestar (distrés) percibido, y se obtiene dividiendo la puntuación total entre el número de ítems del instrumento. Este es el que fue analizado en esta investigación.

### Protocolo hipoxia normobárica intermitente

El plan consiste sesiones de 21 minutos que contempla seis series de tres minutos de ejercicio mediante bicicleta o trotadora de intensidad suave (percepción de esfuerzo mediante Escala de Borg 2 a 3) en normoxia (aire ambiente filtrado mediante Filtro EPA para polvo y partículas sobre 5 micrones), seguidos de 30 segundos de ejercicios intensos (percepción de esfuerzo en Escala de Borg sobre 7 hasta 10) en hipoxia (respirando aire filtrado reducido en oxígeno equivalente a altitudes entre 4000 y 7000 metros). Esto se realizó tres veces por semana, durante cuatro semanas, siendo un total de 12 sesiones.

### Análisis

Para el análisis descriptivo de los datos sociodemográficos se utilizó mediana y rango intercuartílico, (RIQ). Para el análisis de GSI, se aplicó sign test para comparación de muestras emparejadas. Se utilizó un nivel de significancia estadística del 5%. Los datos se analizaron en el programa estadístico Stata 15 (Texas, Statacorp).

### RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 22 participantes, con una mediana de edad 46 años (RIQ de 41 - 54 años). El 50% (n=11) de los participantes fueron mujeres. Completaron el estudio 16 participantes.

El 38,2% (n=7) presentaba alguna patología médica y el 27,3% (n=6) presentaba patología psiquiátrica. Respecto del uso de psicofármacos, el 27,3% (n=6) refirió su uso. El 40,9% (n=9) estuvo en kinesioterapia y el 4,54% (n=1) recibió algún tratamiento de terapia alternativa.

La mediana de puntaje del GSI al inicio del estudio fue de 1.18 (RIQ 1.09-1.45), a las dos semanas de 1.19 (RIQ 1.04-1.34) y a las cuatro semanas de 1.076 (RIQ 1- 1.32).

Al comparar el GSI basal respecto al GSI medido en la segunda semana, no se observó una disminución significativa del puntaje ( $p=0,06$ ) sin embargo, al comparar el GSI basal respecto al GSI medido a la cuarta semana ( $p=0,01$ ) y el GSI entre la segunda y cuarta semana ( $p=0,02$ ), hubo una disminución significativa del puntaje en ambas comparaciones.

Respecto al análisis por género, en los hombres hubo una disminución significativa del puntaje al comparar el GSI basal y el GSI de la cuarta semana ( $p=0,03$ ) y el GSI de la segunda semana y la cuarta semana ( $p=0,03$ ). En mujeres no hubo disminución significativa en ninguna de las comparaciones realizadas.

En el grupo de pacientes usuarios de psicofármacos, se observó una disminución del GSI en la semana dos y la semana cuatro respecto al basal en todos los participantes.

**Tabla 1.** Puntajes del GSI obtenidos en la medición basal, segunda y cuarta semana.

<b>GSI</b>	<b>n</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>
GSI 1*	22	1,18 (1,09-1,45)
GSI 2**	19	1,19 (1,04-1,34)
GSI 3 ***	16	1,076 (1- 1,32)

\*GSI 1: GSI basal

\*\*GSI 2: GSI medido en la segunda semana

\*\*\* GSI 3: GSI medido en la cuarta semana

**Tabla 2.** Comparación de puntaje GSI respecto a la medición basal, segunda y cuarta semana.

	<b>GSI 2</b>	<b>GSI 3 ***</b>
<b>GSI 1*</b>	GSI1 > GSI2 = p 0.06	GS1 > GS3= p 0.01
<b>GSI 2 **</b>		GS2 > GS3= p 0.02

\*GSI 1: GSI basal

\*\*GSI 2: GSI medido en la segunda semana

\*\*\* GSI 3: GSI medido en la cuarta semana

## DISCUSIÓN

A conocimiento de los autores, este es el primer estudio que observa potenciales efectos psiquiátricos de la HNI. Por ello se propuso metodológicamente la observación de pacientes que presentaron la indicación del tratamiento por otros motivos (mejoría del rendimiento deportivo, aclimatación preexposición a altura, obesidad, entre otros) y se tuvo en cuenta que era posible no contar con participantes que tuvieran síntomas psiquiátricos al inicio de la terapia, sin embargo, casi un tercio de los pacientes presentaba patología psiquiátrica (27.3%) y refirió uso de psicofármacos (27.3%).

Respecto al instrumento utilizado, el BSI fue elegido dado su uso en fines y poblaciones diferentes. Se ha empleado para comprobar la eficacia de tratamientos farmacológicos y psicológicos<sup>(14,15)</sup>, determinar el malestar psicológico de grupos de estudiantes y para la validación de otras escalas de medidas<sup>(16,17)</sup>. En este estudio se evaluó el GSI por ser el mejor indicador respecto a los otros contemplados en el BSI<sup>(18)</sup>, el cual presentó una

disminución de su puntaje al comparar el basal con el medido en la cuarta semana y entre la segunda y cuarta semana.

Si bien estos resultados permiten vislumbrar el efecto no perjudicial de la HNI en síntomas psiquiátricos, existen limitaciones metodológicas como el bajo número de participantes, el reducido tiempo de seguimiento y variables no abordadas que pueden influir en los síntomas psiquiátricos.

Sería de utilidad la realización de un estudio piloto que permita evaluar la viabilidad y la factibilidad de estudios de mayor envergadura dado los incipientes resultados obtenidos<sup>(19)</sup>.

Nuestra investigación aporta un primer paso como acercamiento para conocer potenciales riesgos de la HNI aplicado en personas con antecedentes psiquiátricos, por motivos médicos o deportivos; o también para plantear un posible tema de investigación a futuro en búsqueda de nuevas terapias biológicas no farmacológicas para algunos síntomas psiquiátricos.

### RESUMEN

**Introducción:** La hipoxia intermitente consiste en la administración de aire reducido en oxígeno por episodios, para lograr hipoxia en sangre, alternados con intervalos de normoxia. Tiene uso terapéutico en varias patologías médicas, pero sus efectos psiquiátricos no han sido estudiados. Se han descrito efectos neurogénicos y en modelos animales puede ayudar a prevenir depresión y ansiedad en respuesta al estrés. **Objetivo:** Determinar la existencia de efectos psiquiátricos de la hipoxia normobárica intermitente en seres humanos. **Método:** Estudio prospectivo descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que tuvieran programado un plan de hipoxia normobárica intermitente en la clínica Hipoxykine. Se utilizó una ficha de registro y la escala breve de síntomas (BSI) que fue realizada al inicio, mitad (segunda semana) y finalizado el tratamiento (cuarta semana). **Resultados:** Se incluyeron 22 participantes (50% mujeres) con una mediana de edad de 46 años. Hubo una reducción del índice global de gravedad del BSI estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) al comparar tanto la primera como la segunda medición respecto a la final. Respecto al análisis según género, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en hombres. **Conclusiones:** La hipoxia normobárica intermitente no produce ni empeora síntomas psiquiátricos y podría tener potencial terapéutico. Se requieren nuevos estudios prospectivos.

**Palabras clave:** Hipoxia, patología psiquiátrica, Seres Humanos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarrete, Opazo A. Potencial terapéutico de la hipoxia intermitente. *Rehabil Integr.* 2015;10(1):32–41.
2. Serebrovskaya T V. 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.* 2002;3(2):205–21.
3. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(9):4304–8.
4. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 Nov;64(2):159–71.
5. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(1):14–31.
6. Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochem Pharmacol.* 2011 Nov 15;82(10):1291–303.
7. Viscor, G., Torrella, J. R., Corral, L., Ricart, A., Javierre, C., Pages, T., & Ventura JL. Physiological and Biological Responses to Short-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure: From Sports and Mountain Medicine to New Biomedical Applications. *Front Physiol.* 2018;9:814.
8. Ross HH, Sandhu MS, Cheung TF, Fitzpatrick GM, Sher WJ, Tiemeier AJ, et al. In vivo intermittent hypoxia elicits enhanced expansion and neuronal differentiation in cultured neural progenitors. *Exp Neurol.* 2012 May;235(1):238–45.
9. Kushwah N, Jain V, Deep S, Prasad D, Singh SB, Khan N. Neuroprotective role of intermittent hypobaric hypoxia in unpredictable chronic mild stress induced depression in rats. *PLoS One.* 2016 Feb 1;11(2).
10. Broderick PA, Gibson GE. Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. *Metab Brain Dis.* 1989;4:143–53.
11. Derogatis L. SCL-90-R: Administration, Scoring and Procedures: Manual II. Baltimore: Clinical Psychometric Research, Baltimore, MD; 1983.
12. Derogatis L., Savitz K. The SCL-90-R and the Brief Symptom Inventory (BSI) in primary care. In: Maruish, M.E. (Ed.), *Handbook of Psychological Assessment in Primary Care Settings.* Lawrence Erlbaum Associates M, editor. 2000. 217–334 p.
13. Ruipérez M, Ibáñez M, Lorente E, Moro M, Orteg G. Psychometric Properties of the Spanish Version of the BSI. *J Psychol Assess.* 2001;17(3):241–50.
14. Carrollo G, Leo D. Melatonina e cortisololo nei disordini affettivi e cognitivi dell’anziano. *Riv Psichiatr.* 1993;28:257–62.
15. Carscaddon DM, George M, Wells G. Rural community mental health consumer satisfaction and psychiatric symptoms. *Community Ment Health J.* 1990;26:309–18.
16. Dion G, Tessier R. Validation de la traduction de l’inventaire d’épuisement professionnel de Maslach et Jackson. *Can J Behav Sci.* 1994;26(210–227).
17. Piersma H, Boes J. Agreement between patient self-report and clinician rating. Concurrence between the BSI and the GAF among psychiatric inpatients. *J Clin Psychol.* 1995;51:153–7.
18. Aragón M, Bragado M, Carrasco I. Fiabilidad y estructura factorial del “Inventario Breve de Síntomas” en adultos. *Psicol Conductual.* 2000;8(1):73–83.
19. Díaz-Muñoz G. Metodología del estudio piloto. *Rev Chil Radiol.* 2020 Sep 1;26(3):100–4.

**Correspondencia a:**

Maximiliano Abarca

Departamento de Psiquiatría, Universidad de Valparaíso, Viña del mar, Chile

Email: mabarca89@gmail.com

Teléfono: +56942682931