

Terapia con oxigenación hiperbárica, conceptos básicos

Lisardo García-Covarrubias,* Ernesto Cuauhtémoc Sánchez-Rodríguez**

Resumen

La Oxigenación Hiperbárica (OHB) es definida como la terapia en que se respira oxígeno al 100% en un ambiente presurizado a por lo menos 1.4 atmósferas absolutas. Sus inicios se remontan al S.XV cuando se utilizó para tratar enfermedades respiratorias. Durante algún tiempo sus aplicaciones carecieron de bases científicas hasta mediados de este siglo en que se realizan trabajos apegados a la metodología actual demostrando su aplicación en patologías que tienen de base tienen hipoxia/isquemia.

Esta modalidad de tratamiento se fundamenta principalmente en tres leyes de los gases: Ley de Henry, Ley de Dalton y Ley de Boyle. Los beneficios en el organismo, como promoción del proceso de cicatrización, aumento de la capacidad bactericida del neutrófilo, efecto tóxico directo sobre algunos microorganismos, vasoconstricción arteriolar con la consecuente reducción del edema y disminución de la lesión por isquemia reperfusión, entre otros, son como resultado de la presión ambiental aumentada y la hiperoxigenación de los tejidos en el organismo.

Actualmente existen 13 condiciones aceptadas por la UHMS para ser tratadas con OHB y varias más se encuentran en investigación. Siguiendo los protocolos de tratamiento indicados por la UHMS, las complicaciones y/o efectos adversos son escasos.

Palabras Clave: *oxígeno hiperbárico, mecanismos de acción, aplicaciones, efectos adversos, México*

Summary

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) is defined as a treatment in which a patient breathes 100% oxygen in a pressurized environment of at least 1.4 absolute atmospheres. The first written reports date from the 15th century, when it was used to treat respiratory diseases. For some time its applications lacked scientific support until the second half of this century when scientific publications were carried out using current methodology.

This type of therapy is grounded basically in three gas laws: Henry's Law, Dalton's Law and Boyle's Law. The beneficial effects are: wound healing enhancement; increased neutrophil bactericidal capacity; direct toxic effect against some microorganisms; arteriolar vasoconstriction with subsequent edema reduction and decreased ischemia/reperfusion injury, among others. These are the result of increased environmental pressure and high oxygen tension in body tissues. Currently there are 13 accepted conditions to be treated with HBO and others are still under investigation. Following UHMS-accepted treatment protocols, complications and/or adverse effects are limited.

Key words: *Hyperbaric oxygen, mechanisms of action, indications, side effects, Mexico*

* Escuela Médico Naval. Fellow de Medicina Hiperbárica del Palmetto Richland Memorial Hospital, Carolina del Sur, EUA. Médico Asociado al Servicio de Medicina Hiperbárica del Hosp. Ángeles del Pedregal, México. Miembro de la Asociación Mexicana de Medicina Hiperbárica y Sub acuática. Miembro de la Undersea and Hyperbaric Medical Society.

** Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Hiperbárica y Subacuática. Presidente electo del Capítulo Latino Americano de la Undersea and Hyperbaric Medical Society. Director Médico del Servicio de Medicina Hiperbárica del Hosp. Angeles del Pedregal, México. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Doctor Ernesto Cuauhtémoc Sánchez Rodríguez. Servicio de Medicina Hiperbárica Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Sta. Teresa No. 1055, Col. Héroe de Padierna, México, D.F. 10700. Fax: 5688083.

Objetivo

Dar a conocer los aspectos generales más relevantes de la medicina hiperbárica, desde sus antecedentes históricos hasta la fundamentación científica y sus mecanismos de acción.

Antecedentes históricos

Breve historia de la terapéutica con oxígeno hiperbárico (OHB)

Priestley es considerado como el descubridor del oxígeno en el año de 1775;¹ sin embargo, la aplicación de aire a presiones mayores que la atmosférica para tratar algunos problemas respiratorios, data del año 1662 y fue descrita por Henshaw.²

Al parecer estos conocimientos no tuvieron una repercusión inmediata en esos tiempos, porque fue hasta el año de 1782 cuando la Academia Holandesa de Ciencias convoca a un concurso para el diseño de un aparato en el que se pudiera estudiar el efecto de altas presiones en sistemas biológicos, misma que no tuvo mucho éxito.³

Esta convocatoria fue lanzada nuevamente en los años 1785, 1788 y 1791 con el mismo poco éxito de la primera, no habiendo existido participantes en ninguna.

Beddoes⁴ es el primero en reportar el uso del oxígeno en el tratamiento de algunos problemas médicos en el año de 1794; sin embargo pasaron más de 30 años para que se retomara el interés en este campo, mostrado por los trabajos de Junod,⁵ Tabarie,^{6,7} y Pravaz.^{8,9} Este último construyó en la ciudad de Lyon, Francia, la cámara hiperbárica más grande de esa época en la cual cabrían 12 pacientes al mismo tiempo y pensaba que el mecanismo de acción de este tratamiento consistía en la dilatación de los bronquios considerado benéfico en casos de tuberculosis pulmonar, hemorragia capilares, sordera, cólera, deformidades del tórax, raquitismo, metrorragia, conjuntivitis aguda, laringitis crónica, traqueítis y tosferina.¹⁰

Por otra parte el primer artículo sobre el empleo del Oxígeno Hiperbárico (OHB) como tratamiento adjunto en algunos padecimientos fue escrito por un cirujano francés llamado Fontaine en el año de 1879 donde describe la realización de cirugías en

una cámara hiperbárica adaptada como quirófano,¹¹ encontrando disminución de la morbilidad asociada a la anestesia (óxido nitroso) y mayor facilidad en la reducción de las hernias operadas. Los trabajos de Fontaine se consideran como los únicos esfuerzos semicientíficos de la era del aire comprimido, misma que termina en el año de 1930.¹²

Con el advenimiento de la comercialización del oxígeno, Orville J. Cunningham, profesor de anestesia en la Universidad de Kansas, alrededor del año 1918 empieza a tratar padecimientos cardiológicos y circulatorios en una cámara hiperbárica manejando el concepto de que estos pacientes se sentían mejor cuando se les presurizaba a la presión del nivel del mar.¹³

Posteriormente como agradecimiento al doctor Cunningham, un paciente que al parecer remitió espontáneamente de un síndrome urémico al ser tratado en cámara hiperbárica, le mandó construir la cámara hiperbárica más grande que se haya construido en la historia, en la ciudad de Cleveland, Ohio, la cual podía alcanzar hasta 3 atmósferas de presión.

Cunningham pensaba que algunos organismos anaerobios que no podían ser cultivados eran los responsables de algunas enfermedades como cáncer, anemia y diabetes, y que con la terapia con aire comprimido se ayudaba a inhibir su desarrollo; sin embargo ante la falta de bases científicas la *AMA American Medical Association* en el año de 1928 lo forzó a dismantelar su cámara.¹⁴

La era moderna del uso científico de las cámaras hiperbáricas en medicina inició en el año de 1955 con el trabajo de Churchill-Davidson,¹⁵ en el que destaca mejores resultados asociando la radioterapia con oxígeno hiperbárico en pacientes con cáncer. En ese mismo año, Ita Boerema, profesor de Cirugía en la Universidad de Amsterdam, Holanda propone el uso del oxígeno hiperbárico en la cirugía cardíaca para poder prolongar el tiempo que el paciente estaba en paro circulatorio, sus resultados los comunicó al Congreso Europeo de Cirugía Cardiovascular en Suiza y al Congreso Europeo de Cardiología en Estocolmo.¹⁶

Inicialmente los resultados de Boerema fueron tomados con entusiasmo por parte de la comunidad médica europea y norteamericana, sin embargo todavía existían muchas dudas al respecto. Posteriormente Boerema y cols. publican sus resultados^{17,18} difundiéndose y retomándose una vez más la atención sobre esta modalidad.

En el año de 1963 Boerema convoca al Primer Congreso Internacional Sobre Aplicaciones Clínicas del Oxígeno Hiperbárico el cual se celebró en Amsterdam, Holanda. Durante el mismo se abordaron temas sobre el tratamiento con OHB en patologías como Gangrena Gaseosa, Tétanos, Infarto Agudo al miocardio y otras más; los resultados de este primer congreso fueron motivo de la elaboración de un libro editado por el mismo Boerema.¹⁹ Los siguientes congresos se celebraron en Glasgow 1964, la Universidad de Duke 1965 y Sapporo, Japón en 1969. A partir de este último congreso se procuraron celebrar cada cuatro años y luego cada tres años.

Por otra parte, en el año de 1963 la Academia Nacional de Ciencias de EUA por medio de su consejo de investigación encabezado por el doctor Christian J. Lambertsen convoca la formación de un comité de oxigenación hiperbárica con representantes de importantes universidades norteamericanas y de la Marina de Guerra de ese mismo país. El resultado de este comité fue un libro de texto básico *Fundamentals of Hyperbaric Medicine* en el cual se tocaron aspectos técnicos, físicos, fisiológicos y médicos de la medicina hiperbárica,²⁰ sin embargo no se discutían los casos que se podían tratar con OHB.

No obstante la formación de este comité y el auge inicial que tuvo la OHB con los trabajos de Boerema, el interés en la materia declinó, principalmente por el desarrollo tecnológico aplicado a la cirugía cardiovascular y por la poca literatura disponible al respecto.²¹

En 1967 seis oficiales médicos de la Marina de guerra norteamericana se unen para formar la *Undersea Medical Society-UMS* (Sociedad de Medicina Subacuática), concebida inicialmente como una organización dedicada al buceo y los aspectos médicos relacionados con el mismo. Posteriormente en el año de 1976 esta sociedad establece el *Committee on Hyperbaric Oxygen Therapy* (Comité de Terapia con Oxígeno Hiperbárico) el cual hasta la fecha, tiene la función de evaluar constantemente las aplicaciones aceptadas así como las investigaciones que proponen posibles beneficios con OHB, publicando sus resultados cada tres años en un documento llamado *Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report*.²² En 1986 la UMS cambia su denominación por *Undersea and*

Hyperbaric Medical Society-UHMS (Sociedad de Medicina Hiperbárica y Subacuática).

La *UHMS* realiza un congreso anual de Medicina Hiperbárica y Subacuática, en 1997 fue celebrado en Cancún, México,²³ y el último se celebró en la ciudad de Seattle, Washington, EUA (1998).

A partir de su formación, esta sociedad empezó a incorporar muchos miembros a sus filas contando en la actualidad con cerca de 2300 de diversas partes del mundo.²⁴ Por otro lado, tan solo en EUA y Canadá actualmente existen 259 unidades de OHB.²⁵

Otro de los aspectos importantes de la *UHMS* fue la generación de literatura científica relacionada con la OHB; al respecto desde 1974 se inició la publicación de la revista *Undersea Biomedical Research* la cual se publicaba bimestralmente con el inconveniente de que eran muy escasos los trabajos de aplicación clínica. Posteriormente en 1980 el Doctor Shilling, secretario ejecutivo de la entonces *UMS* lanza el *Hyperbaric Oxygen Review* primera publicación periódica que contenía básicamente resúmenes de trabajos clínicos en el área de la OHB; sin embargo, en 1986 el Comité de Terapia con Oxígeno Hiperbárico de la *UHMS* consideró necesario la creación de una revista con trabajos originales sobre OHB reemplazando al *Hyperbaric Oxygen Review* por el *Journal of Hyperbaric Medicine* editada inicialmente por el Doctor Enrico Camporesi; en enero de 1993 el *Undersea Biomedical Research* y el *Journal of Hyperbaric Medicine* se fusionan en la revista *Undersea and Hyperbaric Medicine* con el objeto de ser incluida en la Librería Nacional de Medicina de EUA y para facilitar la obtención de referencias.²⁶

Medicina hiperbárica en México

En nuestro país los antecedentes de la terapia con OHB se remontan a los años 60's. En 1962 en el hospital 20 de Noviembre (ISSSTE) se instala la primera cámara hiperbárica monoplasa intrahospitalaria bajo la tutela del doctor Michel-Claude Christ-Olivier Chris (Anestesiología). La primera publicación registrada en México sobre la materia se genera en el mismo hospital.²⁷ Dentro del área subacuática el desarrollo fue básicamente realizado por la Armada de México bajo la dirección del doctor Hector R. Ramos Rovira+. Sin embargo

debido a los accidentes del Apolo 1 (1970), cuya cabina se encontraba presurizada con oxígeno al 100%, y de una cámara hiperbárica monoplaza plegable en el hospital de Xoco en México aunado a que se requería cambiar el acrílico de la cámara instalada en el Hospital 20 de Noviembre, se decidió suspender su funcionamiento en ese hospital. En el año 1987 se funda la Asociación Mexicana de Medicina Hiperbárica y Subacuática (AMHS) que es aceptada como filial de la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) en 1989. El Congreso Internacional de la UHMS viene por primera vez a este país y a Latinoamérica en 1997. En 1991 la Escuela Médico Naval de la Armada de México incluye en su plan de estudios la materia de Medicina Bática y Subacuática. En mayo de 1997 se abre el primer servicio hospitalario, capaz de tratar pacientes en estado crítico en el Hospital Ángeles del Pedregal de la Ciudad de México.

Definición

Según el Comité de OHB de la UHMS, el tratamiento con OHB consiste en que el paciente respire oxígeno al 100% de manera continua o intermitente dentro de una cámara, debiendo ser la presión en el interior mayor a 1.4 atmósferas. Es importante señalar que la exposición de partes aisladas del cuerpo a oxígeno al 100% no es considerada por la UHMS como terapia con OHB.

Generalidades sobre el tratamiento con oxígeno hiperbárico

La terapia con OHB comprende el uso de presiones barométricas mayores a la del nivel del mar. Las unidades más habituales que utilizamos para expresar la presión barométrica pueden ser milímetros de mercurio (mmHg) también llamado Torr, pulgadas de mercurio (inHg), libras por pulgada cuadrada (psi) por sus siglas en ingles, gramos o kilogramos por centímetro cuadrado (g/cm² o kg/cm²), bar, pies o metros de agua de mar (fsw o msw) por sus siglas en ingles, kiloPascal (kPa) y atmósferas (atm).

Con excepción de la presión expresada en mmHg o Torr e inHg, que son presiones absolutas, las

demás unidades pueden expresarse en dos formas ya sea como presión absoluta o como presión manométrica. Esta última, expresa la presión dentro de un recipiente como puede ser una cámara hiperbárica, tomando arbitrariamente como cero a la presión atmosférica; por otro lado la presión absoluta contempla además de la presión del interior del recipiente a la presión fuera del mismo, en el caso de una cámara hiperbárica sería la presión atmosférica por lo que la presión absoluta sería la presión manométrica mas la presión atmosférica.

En medicina hiperbárica es común expresar la presión en atmósferas absolutas (atm abs). El siguiente cuadro nos muestra las equivalencias de las unidades mas utilizadas en Medicina Hiperbárica y de Buceo. (Cuadro I)

Presiones absolutas		Presiones de medidor			
atm.abs	mmHg	bar	fsw	psi	atm
1	760	1.013	0	0.0	0
2	1,520	2.026	33	14.7	1
3	2,280	3.039	66	29.4	2
4	3,040	4.052	99	44.1	3
5	3,800	5.065	132	58.8	4
6	4,560	6.078	165	73.5	5

atm. abs. = atmósferas absolutas; mmHg = milímetros de mercurio; fsw = pies de por pulgada cuadrada; atm = atmósfera.

Física de los gases

El aire que respiramos normalmente esta constituido en un 78% por Nitrógeno, 21% por Oxígeno y el resto por gases raros. De acuerdo a la Ley de Dalton la presión total ejercida por una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de los gases expresado en la siguiente fórmula:

$$P_t = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

En donde P_t es la presión total. Esto quiere decir que a la presión atmosférica del nivel del mar (760mmHg) la presión parcial que ejerce el nitrógeno es de 592.8 mmHg que resulta de multiplicar 760

(presión atmosférica) por 0.78 (fracción del nitrógeno en el aire); por otra parte el oxígeno ejercerá una presión parcial de 159.6 mmHg.

Si evaluamos este mismo caso en un ambiente hiperbárico, por ejemplo a una presión de 2 atm. abs. equivalente a 1520 mmHg los mismos cálculos, adecuados a la nueva presión nos daría una presión parcial del nitrógeno de 1185.6mmHg y de 319.2mmHg para el oxígeno. Por otro lado si cambiamos el aire ambiental por oxígeno al 100%, como sucede en las cámaras hiperbáricas, la presión parcial del oxígeno resultaría en 1520mmHg que sería igual a la presión total. Es precisamente esta elevada presión de oxígeno la que ejerce los efectos fisiológicos benéficos en el organismo.

La Ley de Henry establece que la solubilidad de un gas en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial del gas, esto quiere decir que a mayor presión parcial del gas este tenderá a pasar del estado gaseoso al estado líquido. A la inversa sucederá que al disminuir la presión de un gas disuelto en algún líquido (plasma), el gas disuelto tenderá a recobrar su estado gaseoso normal con la consecuente formación de burbujas, punto muy importante en la fisiopatología de la Enfermedad por Descompresión de los buceadores.

Esta ley es expresada mediante la siguiente fórmula:

$$C_g = kP_g$$

De donde C_g es la solubilidad del gas, P_g es la presión parcial del gas y k es la constante del coeficiente de solubilidad el cual es único para cada gas.

Cabe mencionar que la solubilidad de un gas también se ve modificada por la temperatura guardando una relación inversamente proporcional, esto es que a menor temperatura mayor solubilidad del gas.

El coeficiente de solubilidad es el responsable de que los gases en una mezcla se comporten de manera distinta. Por ejemplo, el dióxido de carbono tiene un coeficiente de solubilidad de 0.837 el cual es muy elevado si lo comparamos con el del oxígeno (0.024), esto se hace evidente en pacientes con derivaciones pulmonares los cuales habitualmente muestran presiones bajas de O_2 en presencia de presiones normales de CO_2 .²⁸

La Ley de Boyle establece que el volumen de un gas contenido en un recipiente es inversamente proporcional a la presión, siempre y cuando la temperatura se mantenga constante. Esta ley es importante en virtud de que el cuerpo humano esta constituido por varias cavidades, de ellas las que mayor importancia revisten en la medicina hiperbárica son el oído medio y el tórax.

El tratamiento de la embolia arterial de gas mediante cámara hiperbárica se fundamenta en esta ley, ya que al aumentar la presión del ambiente disminuiríamos el volumen de las burbujas de gas del torrente circulatorio que son las que desencadenan el daño en el organismo.

Fisiología del oxígeno hiperbárico

Básicamente son dos los efectos principales del oxígeno hiperbárico en el organismo. El primero es el efecto mecánico, fundamentado en la ley de Boyle. El segundo es como consecuencia de la elevada presión parcial de oxígeno a nivel de todos los tejidos del cuerpo.

Es importante mencionar que el oxígeno es transportado en la sangre por dos mecanismos diferentes. El primero es el transporte químico mediante la hemoglobina; a este respecto, sabemos que un gramo de hemoglobina es capaz de combinarse con 1.34 ml. de oxígeno por lo que en un sujeto sano con un promedio de hemoglobina normal de 15 gr. por 100 ml. de sangre la cantidad de oxígeno transportado por esta (considerando un 100% de saturación) será de aproximadamente 20.1 ml. de oxígeno lo cual en condiciones normales constituye el 97% del oxígeno transportado, el restante 3% equivalente a 0.3 ml. es transportado disuelto en el plasma.^{29, 30}

Los tejidos del organismo en reposo extraen aproximadamente entre 5 y 6 ml. de oxígeno por 100 ml. de sangre, asumiendo una perfusión normal.^{31,32}

A nivel del mar la presión alveolar y arterial de O_2 es de aproximadamente 100 mmHg esto se traduce en 97% de saturación de la hemoglobina. Elevando por arriba de 100 mmHg y hasta 200 mmHg la presión de O_2 obtenemos un 100% de saturación, por lo tanto aumentar la presión por arriba de las cifras mencionadas no incrementará el transporte de O_2 mediado por la hemoglobina.³³

Por otro lado, recordando la Ley de Henry el aumento de la presión parcial de O₂ en un líquido incrementará la cantidad de gas diluido en el mismo. Esto en el ambiente hiperbárico se traduce como una mayor cantidad de O₂ transportado disuelto en el plasma. A una presión de 3 atm abs la cantidad de O₂ que se disuelve en el plasma puede llegar hasta 6 ml. por 100 ml. (6 vol%) cantidad suficiente para cubrir los requerimientos basales normales del organismo sin la necesidad de utilizar el O₂ transportado por la hemoglobina, lo cual fue demostrado por Boerema en 1960.³⁴

Toxicidad y especies reactivas de oxígeno

La toxicidad por O₂ se atribuye a la reacción entre radicales libres de O₂ y componentes celulares, principalmente proteínas que contienen grupos sulfhidrilos, ácidos lipóicos y nucleicos y coenzima A.³⁵

Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno son producto de los procesos normales de óxido-reducción de la célula los cuales pueden aumentar notablemente en condiciones de hiperoxia. En condiciones normales cerca del 98% del oxígeno molecular es reducido (reducción tetavalente) por la acción del complejo citocromo aa3 (citocromo oxidasa) en la mitocondria, generando H₂O y CO₂ como producto final.³⁶

El 1-2% restante es derivado a la vía de la reducción univalente en la cual se van incorporando electrones al oxígeno molecular generándose varias especies altamente reactivas como el ion superóxido (·O₂-), el radical hidroxilo (OH·) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂).³⁷ Otra vía importante generadora de especies reactivas de oxígeno es la mediada por la xantina oxidasa derivada de la xantina deshidrogenasa endotelial, siendo los más comunes el anión superóxido (·O₂-) y el radical hidroxilo (·OH).³⁸

El H₂O₂ por sí mismo no se considera un radical libre, sin embargo es altamente reactivo pudiendo generar radicales, derivándose de aquí el término "Especies Reactivas de Oxígeno" en lugar de radicales libres de oxígeno.³⁹

Además de la vía mencionada, recientemente se le ha dado al neutrófilo un papel importante en la generación de radicales libres de oxígeno, princi-

palmente en casos de isquemia con la subsecuente lesión por isquemia-reperusión.⁴⁰ Este punto lo retomaremos ampliamente al hablar de lesión por isquemia-reperusión.

Por otra parte el organismo posee varios mecanismo de defensa en contra de estas especies reactivas de oxígeno. El más importante está constituido por varias enzimas entre las que destacan la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa que catalizan reacciones básicamente de reducción.

Además de los sistemas enzimáticos, el organismo cuenta también con sustancias quelantes (scavengers) también llamadas antioxidantes naturales que son capaces de interferir en las reacciones generadas por los radicales libres de oxígeno. Entre los más importantes están la vitamina E (α tocoferol), la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina A (β-caroteno) y el glutatión. Un adecuado estado nutricional es importante para mantener los niveles óptimos de estas sustancias protectoras en el organismo.^{41,42}

Las principales manifestaciones de toxicidad por O₂ se presentan a nivel del Sistema Nervioso Central y del Sistema Respiratorio. Paul Bert en 1877 fue el primero en describir los efectos del oxígeno a altas presiones a nivel del SNC en modelos experimentales.⁴³ Observó convulsiones cuando aplicó O₂ a presiones mayores de 3 atm abs, llamándosele a esta manifestación "efecto Bert."

En el ser humano las convulsiones pueden ser de inicio abrupto o ir precedidas por signos y síntomas premonitorios como palidez facial, sudoración, palpitations, aprensión, tinitus, alucinaciones auditivas, vértigo, náuseas, discreta fasciculación de los músculos peribucales, mejillas, nariz y/o párpados, entre otros.⁴⁴

A nivel del SNC existe otro mecanismo de toxicidad ajeno a los radicales libres de O₂ constituido por la inhibición de algunas enzimas debido a la hiperoxia. Dos vías importantes se pueden ver involucradas. La primera es la de la fosforilación oxidativa que al ser inhibida bloqueará la producción de ATP.⁴⁵

La segunda es por la inhibición de la glutamato descarboxilasa que bloqueará la síntesis de ácido gamma-aminobutírico (GABA). A este respecto se ha observado que la aparición de convulsiones en pacientes sometidos a OHB está asociada a una

disminución de este neurotransmisor a nivel del tejido cerebral. Por otro lado el cese del evento convulsivo se acompaña de un retorno a los niveles normales de GABA en el tejido cerebral.⁴⁶

Es importante mencionar que los tratamientos actuales a base de OHB son por abajo de las presiones y los tiempos a los que habitualmente se presentan estas complicaciones. Además de que la administración intermitente del O₂, como suele hacerse cuando el esquema de tratamiento se aproxima a los niveles tóxicos, retarda la aparición de las mismas.

Por otro lado, en 1899 J. Lorraine Smith tratando de determinar los límites inferiores de hiperoxia para producir el "efecto Bert" descubrió la existencia de toxicidad por O₂ a nivel pulmonar en ratas.⁴⁷ Esta toxicidad se manifestó como disnea progresiva y muerte, sin haberse presentado convulsiones en ninguno de los casos después de una prolongada exposición a oxígeno a diferentes presiones.

En el hombre se ha identificado clínicamente un síndrome por toxicidad pulmonar dividido en tres fases:⁴⁸ 1) traqueobronquitis. 2) síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto y 3) fibrosis intersticial pulmonar con daño alveolar diseminado.

Las manifestaciones que habitualmente refieren los pacientes son una sensación quemante retroesternal, opresión en el pecho, tos y disnea.^{49,50}

Con respecto a la toxicidad pulmonar, es conveniente mencionar que Clark y Lambertsen⁵¹ diseñaron un sistema matemático para evaluar la sobredosificación de O₂ el cual relaciona la suma de los tiempos y presiones de exposición con la disminución de la capacidad vital. De este sistema se deriva la Unidad de Dosis Tóxica Pulmonar (UPTD por sus siglas en inglés).

Generalidades sobre cámaras hiperbáricas

El tratamiento con OHB se administra dentro de un recipiente capaz de soportar presiones mayores a la atmosférica llamado cámara hiperbárica. Existen dos modalidades de cámaras, las monoplazas y las multiplazas.

Las monoplazas permiten el tratamiento de un solo paciente a la vez, son presurizadas con oxígeno al 100% mismo que respira el paciente. En estas cámaras se pueden tratar pacientes críticos que

requieren cuidados intensivos; a este respecto las soluciones se ministran por medio de bombas de infusión especialmente diseñadas para el ambiente hiperbárico de la cámara, las cuales se colocan fuera de la misma y se conectan al paciente mediante líneas que pasan a través de válvulas específicas para esta función ubicadas en la puerta de la cámara.

Los pacientes que requieren apoyo ventilatorio pueden ser tratados con ventiladores especialmente diseñados para las cámaras monoplazas, los cuales son controlados desde afuera de la misma mientras el paciente es tratado. El ECG, presión arterial, presión venosa central y temperatura son monitorizados mediante derivaciones y transductores de la cámara los cuales son conectados a través de contactos especiales a monitores normales fuera de la misma.⁵²

Las cámaras multiplaza permiten tratar a dos o más pacientes a la vez, quienes habitualmente entran acompañados de un médico o enfermera durante cada sesión. Estas, a diferencia de las monoplazas se presurizan con aire y el paciente respira el oxígeno mediante una mascarilla, escafandra o tubo endotraqueal dependiendo la condición del mismo. Su ventaja principal es que los pacientes críticos con múltiples soluciones y aparatos de soporte vital pueden ser introducidos directamente a la cámara sin necesidad de desconectar los mismos, además de que se puede manipular al paciente durante las sesiones, incluso desfibrilarlo en caso de que fuera necesario.

Mecanismos básicos de acción

Como se mencionó anteriormente son dos los efectos terapéuticos que se obtienen mediante el tratamiento con OHB. El primero es el mecánico por efecto de la presión; el segundo es el incremento de la presión parcial de oxígeno en los tejidos con los consiguientes cambios locales y sistémicos en el organismo.⁵³

El ejemplo más evidente del beneficio de ambos efectos, puede observarse en el tratamiento de las Enfermedades Disbáricas de los buceadores que respiran aire (O₂ 21% y N₂ 79%) en la que por una disminución brusca de presión ambiente (ascenso rápido) se forman burbujas de nitrógeno en los tejidos y espacio intravascular.⁵⁴

En estos casos el OHB es el tratamiento de elección, porque mediante la presión aunada a la hiperoxigenación que puede elevar las tensiones de O₂ a 2,000 mmHg en plasma y 400 mmHg en los tejidos,⁵⁵ disminuimos el tamaño de la burbuja y favorecemos el recambio de nitrógeno por oxígeno en las mismas, permitiendo la eliminación del nitrógeno en el aire exhalado y la utilización del oxígeno en el metabolismo celular.

Además de las Enfermedades Disbáricas, las patologías que como base tienen isquemia y/o hipoxia son las que más se benefician con esta modalidad de tratamiento.

Está bien estudiado el papel que juega la hipoxia como estimulante de la cicatrización así como la vulnerabilidad que impone para la infección.⁵⁶ A este respecto la elevada tensión de O₂ generada en los tejidos, además de corregir la hipoxia manteniendo el gradiente de oxigenación del centro a la periferia de la herida necesario para una adecuada cicatrización,⁵⁷ estimula la replicación del fibroblasto, la síntesis de colágena y la neo-vascularización, fundamentales en este proceso.^{58,59,60}

A nivel del hueso el OHB estimula al osteoclasto y osteoblasto,⁶¹ promueve la neovascularización y potencializa el efecto de algunos aminoglucósidos.⁶²

Por otra parte, el OHB puede ser tan efectivo como algunos antibióticos.^{63,64,65} Este efecto está mediado por el incremento de la capacidad bactericida de los leucocitos⁶⁶ secundario a la producción de radicales libres de oxígeno,⁶⁷ así como a un efecto directo contra organismos anaerobios.⁶⁸ Además el OHB aumenta la efectividad de varios antibióticos favoreciendo su transporte a través de la membrana celular cuando este es mediado por mecanismos dependientes de oxígeno (aminoglucósidos),^{69,70} en otros (fluoroquinolonas, vancomicina, teicoplanina) mejorando el ambiente hipóxico del sitio infectado el cual puede inhibir la acción de los mismos, y en la vía de la síntesis del folato (trimetoprim+Sulfametoxazol) mediante la oxidación de enzimas y/o metabolitos intermediarios con la consecuente inhibición de la misma.⁷¹

La α -toxina del *Clostridium perfringens* es una lecitinasa altamente destructiva de los tejidos. Tensiones tisulares de O₂ de 150 mmHg ejercen un efecto bacteriostático sobre la bacteria,^{72,73} y la producción de la toxina es inhibida cuando se alcanzan tensiones de por lo menos 250 mmHg.⁷⁴

Otro de los efectos bien estudiados del OHB es la vasoconstricción refleja, mediada por el Sistema Nervioso Central a través de receptores α -adrenérgicos.^{75,76} Como consecuencia del efecto vasoconstrictor el flujo sanguíneo llega a reducirse hasta 20% sin alteración del retorno venoso⁷⁷ lo cual se traduce en un beneficio para la reducción del edema⁷⁸ a cualquier nivel. A este respecto, es importante mencionar que el efecto vasoconstrictor no altera la elevada tensión de oxígeno que se alcanza en los tejidos sometidos a OHB.

Por otra parte el OHB ejerce efectos hemoreológicos en el organismo incrementando la deformabilidad de los eritrocitos además de reducir la agregación plaquetaria.^{79,80}

El último de los efectos benéficos conocidos del OHB es en la lesión por isquemia-reperusión (LIR) en la cual el neutrófilo y el endotelio juegan un papel preponderante junto con los radicales libres de oxígeno.^{81,82,83} Se sabe que esta interacción (neutrófilo-endotelio) en la LIR está mediada por moléculas de adhesión; de estas la integrina beta-2 a nivel de la membrana celular del neutrófilo y la ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) a nivel del endotelio se consideran el complejo más importante desencadenante de la citotoxicidad.^{84,85}

Como antecedentes en esta aplicación podemos mencionar que Korthuis en 1988 con un modelo experimental en perros demostró que la LIR se prevenía extrayendo los leucocitos de la sangre que posteriormente reperfundiría al tejido isquémico.⁸⁶

En relación a los mecanismos de acción del OHB en la LIR, Zamboni en 1989 observa mejor integración de colgajos isquémicos de piel tratados con OHB en ratas, describiendo posteriormente que el OHB mejora la perfusión microvascular si se administra durante o inmediatamente después de una isquemia prolongada.^{87,88} Estos hallazgos condujeron a Zamboni a realizar un análisis morfológico de la microcirculación durante la reperusión de músculo isquémico, encontrando un incremento significativo de leucocitos adheridos al endotelio durante los primeros 5 minutos posteriores a la reperusión los cuales se mantuvieron por 3 horas. Además también observó vasodilatación arteriolar inmediatamente después de la reperusión, seguida por una severa vasoconstricción iniciada una hora después de la reperusión.⁸⁹ En este mismo estudio Zamboni demuestra que el OHB disminuye la adherencia leucocitaria al endotelio e inhibe la

vasoconstricción arteriolar con la consecuente disminución de la LIR.

El efecto del OHB en la adherencia leucocitaria al endotelio también fue estudiado por Thom encontrando resultados similares a los de Zamboni, definiendo que el efecto anti-adherente del OHB es mediado por la inhibición de las moléculas beta-2 integrinas del neutrófilo.⁹⁰ En este mismo trabajo, Thom observa en el grupo tratado con OHB una disminución importante de la conversión de Xantina deshidrogenasa a Xantina oxidasa, que como fue mencionado constituye una fuente importante de radicales libres de oxígeno.

Posteriormente, Chen describe que la inhibición de las Beta-2 integrinas es secundaria a su vez a la inhibición de la síntesis de GMPC en neutrófilos activados,⁹¹ vislumbrándose así un mecanismo más claro de la acción del OHB a este nivel.

Con respecto a este efecto, es importante comentar que el OHB no disminuye la capacidad bactericida del neutrófilo a diferencia de otro tipo de terapias (anticuerpos monoclonales)) enfocadas igualmente hacia las moléculas de adhesión.⁹²

Contraindicaciones y efectos secundarios

La única contraindicación absoluta para tratar a un paciente con OHB es el neumotórax no tratado.⁹³ Así mismo pacientes que se encuentren bajo tratamiento con Doxorubicina, Disulfiram, Cis-platino y/o Acetato de mafenida, deberán discontinuar los mismos antes de iniciar la terapia con OHB.

A este respecto se sabe que el OHB potencializa la citotoxicidad de la doxorubicina y el cis-platino; el disulfiram inhibe la producción de superóxido dismutasa, importante agente protector contra las especies reactivas de oxígeno, predisponiendo a la toxicidad por oxígeno y por último el acetato de mafenida, al ser inhibidor de la anhidrasa carbónica, promueve la formación de CO₂ causando vasodilatación periférica con la consecuente generación de edema.⁹⁴

Por otra parte, aunque poco comunes siguiendo los protocolos aceptados de tratamiento, es probable encontrar algunos efectos adversos secundarios al OHB, además de los descritos en la sección de Toxicidad y Especies Reactivas de Oxígeno.

De éstos el más común es el Barotrauma de Oído por una falta de compensación de la presión externa con la del oído medio. Generalmente se presenta en pacientes que tienen dificultad para equalizar las presiones ya sea tragando, bostezando o mediante una maniobra de Valsalva; en ellos esta dificultad puede resolverse mediante una miringotomía y colocación de tubos de equalización, procedimiento sencillo que no representa mayores complicaciones para el paciente.⁹⁵

La disminución de la agudeza visual, básicamente por problemas de la refracción, llega a presentarse después de 20 sesiones con OHB, sin embargo la mayoría se corrigen durante las primeras seis semanas posteriores a la última sesión del tratamiento.⁹⁶

La claustrofobia puede presentarse principalmente en cámaras monoplazas. En estos casos la sedación del paciente permite realizar el tratamiento.

Conclusiones

La terapia con OHB es una modalidad terapéutica útil en padecimientos disbáricos o que de base tienen isquemia y/o hipoxia. Desde los años 50's se cuenta con estudios realizados con la metodología científica actual que respaldan su utilidad en algunas patologías.

Actualmente son 13 las indicaciones aprobadas por el comité de la UHMS para ser tratadas con OHB:

1)Embolismo Aéreo. 2)Intoxicación por CO e Inhalación de Humo. 3)Gangrena Gaseosa. 4)Heridas por Aplastamiento, Síndrome Compartamental y otras Isquemias Traumáticas Agudas. 5)Enfermedad por Descompresión. 6)Heridas con Cicatrización Torpida. 7)Anemia. 8)Infecciones Necrotizantes de Tejidos Blandos. 9)Osteomielitis Refractaria. 10)Osteoradionecrosis. 11)Colgajos e Injertos Comprometidos. 12)Quemaduras Térmicas. 13)Abscesos Intracraneales. Siguiendo los protocolos de tratamiento aceptados por el mismo comité, esta modalidad es prácticamente inocua. Para finalizar es importante comentar que la terapia con OHB tiene un lugar en el armamento terapéutico actual y que en México contamos con este recurso.

Referencias

1. **Priestley J.** The discovery of oxygen (1775). Alembic Club Reprints, No. 7. University of Chicago Press, Chicago, 1906.
2. **Henshaw NA, Simpson A.** Compressed Air as a Therapeutic Agent in the Treatment of Consumption, Asthma, Chronic Bronchitis and other Diseases. Sutherland and Knox, Edinburg, 1857.
3. **Arntzenius AKW.** De pneumatische therapie. Scheltema & Holkema's Boekhandel, Amsterdam, 1887.
4. **Beddoes T, Watt J.** Considerations of the medicinal use of factitious airs, and on the manner of obtaining them in large quantities. 15th Ed. Part II. Bristol: Bulgin and Rossier, 1794.
5. **Junod VT.** Recherches physiologiques et thérapeutiques sur les effets de la compression et de la raréfaction de l'air, tant sur le corps que sur les membres isolés. Rev. Méd. Franc. Etrang, 3:350,1834.
6. **Tabarié E.** Recherches sur les effets des variations dans la pression atmosphérique à la surface du corps. C.R. Acad. Sci. 6:896, Paris, 1838.
7. **Tabarié E.** Sur l'action thérapeutique de l'air comprimé. C.R. Acad. Sci. 11:26, Paris, 1840
8. **Pravaz.** Mémoire sur l'application du bain d'air comprimé au traitement des affections tuberculeuses, des hémorrhagies capillaires et des surdités catarrhales. Bull. Acad. Med. 2:985, Paris, 1838.
9. **Pravaz.** Mémoire sur l'emploi du bain d'air comprimé associé à la gymnastique dans le traitement du rachitisme, des affections strumeuses et des surdités catarrhales. L'expérience. 5:177, Paris, 1840.
10. **Jacobson JH II, Morsch JHC and Rendeil-Balcer L.** The Historical Perspective of Hyperbaric Therapy. En: Clinical Application of Hyperbaric Oxygen. Boerema I, Brummelkamp WH, Meijne NG (Eds.) Elsevier Publishing Comp. 1^a Ed. Amsterdam, 1964, PP 7-17.
11. **Fontaine JA.** Emploi chirurgicale de L'aire comprimé. Union Med Can 1879;28:44548
12. **Kindwall EP.** A History of Hyperbaric Medicine. En: Hyperbaric Medicine Practice. Kindwall EP. Best Publishing Comp. 1st Ed. Flagstaff, Arizona 1995. PP 3.
13. **Cunningham O.** Oxygen therapy by means of compressed air. Anest Analg 1927;6:64-66.
14. American Medical Association Bureau of Investigation. The Cunningham "Tank Treatment". The Alleged Value of Compressed Air in the Treatment of Diabetes Mellitus, Pernicious Anemia and Carcinoma. JAMA 1928, 90:1494.
15. **Churchill-Davidson I, Sanger C and Thomlinson RH.** High pressure oxygen and radiotherapy. Lancet, 1955;1:1091-1095.
16. **Boerema I, Brummelkamp WH, and Meijne NG.** Clinical Application of Hyperbaric Oxygen. Elsevier Publishing Comp. 1st Ed. Amsterdam 1964.
17. **Boerema I, Meijne NG, Brummelkamp WH, et al.** Life without blood (A study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood). J Cardiovasc Surg 1960;1:133-146.
18. **Brummelkamp WK, Hogendijk J, Boerema I.** Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the atmospheric pressure. Surgery 1961, 49:299-302.
19. **Boerema I, Brummelkamp WH and Meijne NG.** Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen. Elsevier Pub. Comp. 1st Ed. Amsterdam 1964.
20. National Academy of Sciences, National Research Council. Publication No. 1298. Fundamentals of Hyperbaric Medicine. Washington DC, 1966.
21. **Kindwall EP.** A history of hyperbaric medicine. En: Hyperbaric Medicine Practice. Kindwall EP. Best Pub. Comp. 1st Ed. Flagstaff, Arizona 1995. PP. 8-15.
22. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report 1996. Edited by UHMS, Kensington, Maryland 1996.
23. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Undersea & Hyperbaric Medicine 1997 (Program and Abstracts). Vol. 24 (supplement).
24. Undersea and Hyperbaric Medical Society. 1998 Handbook and Membership Directory. Edited by UHMS, Kensington Maryland 1998.
25. **Tibbles PM, Edelsberg JS.** Hyperbaric Oxygen Therapy. N Eng J Med 1996;334(25):164247.
26. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report 1996. Edited by the UHMS, Kensington Maryland, 1996.
27. **Gámez de Luna P.** Oxigenación Hiperbárica. Rev Mex Anest. 1969.18(4 1):41-
28. **Himel HN, Clarke D.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery. Adv Plast Reconst Surg. 1997;13:165-196.
29. **Guyton AC.** Transporte de oxígeno y dióxido de carbono por la sangre y líquidos corporales. En: Tratado de Fisiología Médica. Guyton AC. Interamericana. 78 Ed. México 1989. Pp494-95.
30. **Lambertsen CJ, Kough RH, et al.** Oxygen toxicity: effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. J Appl Physiol 1953;5:471-86.
31. **Lambertsen CJ, Kough RH, et al.** Oxygen toxicity: effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. J Appl Physiol 1953;5:471-86.
32. **Kety SS, Schmidt CF.** The altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. J Clin Invest. 1948;27:484-92.
33. **Bassett BE, Bennen PB.** Introduction to the physical and physiological bases of Hyperbaric Therapy. En: Hyperbaric Oxygen Therapy. Davis JC and Hunt TK. Undersea Medical Society, inc. 1st Ed. (3rd Print 1986) Bethesda, Maryland 1977. Pp-19-20.
34. **Boerema I, Meijne NG, Brummelkamp WH, et al.** Life without blood (a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood). J Cardiovasc Surg 1960;1:13346.
35. **Haugaard N.** Cellular Mechanisms of Oxygen toxicity. Physiol Rev. 1968, 48:311-373.
36. **McCord JM.** The Superoxide free radical: its biochemistry and pathophysiology. Surgery. 1983, 94(3):412-14.
37. **Bullkley GB.** The role of oxygen free radicals in human disease processes. Surgery. 1983, 94(3):407-411
38. **Angel MF, et al.** Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. Plast Reconstr Surg. 1987;79:990.

39. **Halliwell B.** reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. *Am J of Med.* 1991, 91 (suppl 3C): 14s-22s.
40. **Zamboni WA. et al.** Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1993, 91(6): 1110-1123.
41. **Zamboni WA. et al.** Morphological analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1993, 91(6): 1110-1123.
42. **Yoshikawa T. Yoshida N. et al.** Alpha-Tocopherol Protects Against Expression of Adhesion Molecules on Neutrophils and Endothelial Cells. *Biofactors* 1998.7(1-2):15-19. (abstract)
43. **Bert P.** La pression barometrique, recherches de physiologie experimental. Masson. Paris 1877.
44. **Donald KW.** Oxygen poisoning in man. I and II. *Br Med J.* 1947.1:667-672 and 712-717.
45. **Joanny P, Corriol J, Brue F.** Hyperbaric oxygen: effects on metabolism and ionic movement in cerebral cortex slices. *Science.* 1970;167:1508-10.
46. **Wood JD.** GABA and oxygen toxicity: a review. *Brain Res Bull.* 1980;5:770-780.
47. **Smith U.** The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol.* 1899;24:19-35.
48. **Katzenstein AL.** Diffuse alveolar damage-the role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol.* 1976;85:210-14.
49. **Clark JM.** Pulmonary limits of oxygen tolerance in man. *Experimental Lung Research.* 1988.14:897-910.
50. **Clark JM.** Lambertsen CJ. Pulmonary Oxygen Toxicity: A review. *Pharmacol Rev.* 1971;23:37-133.
51. **Clark JM.** Lambertsen CJ. Rate of development of pulmonary O2 toxicity in man during oxygen breathing at 2.0 ATA. *J Applied Physiol.* 1971;30:739-752.
52. **Kindwall EP. Gottlieb U and Larson DL.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery: A Review Article. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1991;88(5): 898-908.
53. **Himel HN. Clarke D.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery. *Advances in Plastic and Reconstructive Surgery.* 1997;Vol. 13:165-196.
54. **Gallagher TJ.** Scuba Diving Accidents: Decompression Sickness, Air Embolism. *J Florida M A.* 1997; 84(7):446-451.
55. **Tibbles PM.** Edelsberg JS. Hyperbaric-Oxygen Therapy. *N Eng J Med.* 1996;334(25):1642-1648.
56. **Rabkin J. Hunt TK.** Infections and Oxygen. En: *Problem Wounds: the Role of Oxygen.* Davis JC. Hunt TK. Elsevier 1st. Ed. New York 1988. Pp. 1-16.
57. **Knighton D. Silver I.** Hunt TK. Regulation of Wound Healing Angiogenesis-Effect of Oxygen Gradients and Inspired Oxygen Concentration. *Surgery* 1981;90:262-270.
58. **La Van FB. Hunt TK.** Oxygen and Wound Healing. *Clin Plast Surg* 1990;17(3):463-472.
59. **Marx RE. Ehler WJ. et al.** Relationship of Oxygen Dose to Angiogenesis Induction in Irradiated Tissue. *The Am J of Surg.* 1990;160:519-524.
60. **Boykin Jr. JV.** Hyperbaric Oxygen therapy: A Physiological Approach to Selected Problem Wound Healing. *Wounds* 1996;8(6):183-198.
61. **Shaw JK. Bassett CAL.** The Effect of Varying Oxygen Concentrations on Osteogenesis and Embryonic Cartilage in Vitro. *J Bone Joint Surg.* 1967;49A:70-73.
62. **Strauss MB.** Refractory Osteomyelitis. *J Hyperbaric Med.* 1987;2(3): 147-159.
63. **Mader JT. Guckian JC. Glass DL. Reinartz JA.** Therapy with Hyperbaric Oxygen for Experimental Osteomyelitis Due to Staphylococcus aureus in Rabbits. *J Infect Dis.* 1978;138(3):3 12-318.
64. **Mader JT, Brown GL. et al.** A Mechanism for the Amelioration by Hyperbaric Oxygen of Experimental Staphylococcal Osteomyelitis in Rabbits. *J Infect Dis.* 1980;142(6):915-922.
65. **Kmghton DR, Fiegel VD. et al.** Oxygen as an Antibiotic. *Arch Surg.* 1990;125:97-100.
66. **Hunt TK.** The Physiology of Wound Healing. *Ann Emerg Med* 1988;17:1265-1273.
67. **Klebanoff SJ.** Phagocytic Cells: Products of Oxygen Metabolism. En: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates.* Gallin JI. et al. Raven press 1st. Ed. New York 1988;Pp.391-444.
68. **Mader JT. Adáms KR. et al.** Hyperbaric Oxygen as Adjunctive Therapy for Osteomyelitis. *Infect Dis Clin N Am* 1990;4:433-140.
69. **Verklin Jr. RN, Mandell GL.** Alteration of Effectiveness of Antibiotics by Anaerobiosis. *J Lab Clin Med* 1977;89:65-71.
70. **Mader JT, Adanis KR, Sutton TE.** Infectious Diseases: Pathophysiology and Mechanism of Hyperbaric Oxygen. *J Hyperbaric Med.* 1987;2(3):133-140.
71. **Marzella L, Vezzani G.** Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. En: *Handbook on Hyperbaric Medicine.* Oriani G. Marroni A. Wattel A. Springer 1st. Ed. Milano 1996;PP. 699-713.
72. **Kaye D.** Effect of Hyperbaric Oxygen on Clostridia in Vitro and in Vivo. *Proc Soc exp Biol Med* 1967;124:360-366.
73. **Hill GB.** Osterhout S. Experimental Effects of Hyperbaric Oxygen on Selected Clostridia Species I in Vitro Studies and II in Vivo Studies in mice. *J Infect Dis.* 1972;125:17-35.
74. **Van Unnik AJM.** Inhibition of Toxin Production in Clostridium perfringens in Vitro by Hyperbaric Oxygen. *Antonie Leeuwenhoek Microbiol* 1965;31:181-186.
75. **Plewes JL, Farhi LE.** Peripheral Circulatory Responses to Acute Hypoxia. *Undersea Biomed Res* 1983;10:123-129.
76. **Bird AD, Tefler AMB.** Effect of Hyperbaric Oxygen on Limb Circulation. *Lancet* 1965;1:355-356.
77. **Bird AD, Tefler AMB.** Effect of Hyperbaric Oxygen on Limb Circulation. *Lancet* 1965;1:355-356.
78. **Nylander G, Lewis D. et al.** Reduction of Postischemic Edema With Hyperbaric Oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(4):596-601.
79. **Li W, Li X.** The Hemo-Rheologic Changes in Patients Treated With Hyperbaric Oxygenation at ATA. *Undersea Biomed Res* 1990;17(suppl):61. (abstract)
80. **Mathieu D, Coget J. et al.** Red Blood Cell Deformity and Hyperbaric Oxygenation. *Proceedings of the Eight*

- Internat. Cong. On Hyperbaric Med. Kindwall E. Best Publishing Comp, Flagstaff Az. 1987;Pp.27-28.
81. **Vedder N.** Improved Random Flap Survival With Monoclonal Leukocyte Antibody. *Plast Reconst Surg* 1994;93:1035-1040.
82. **Manson PN, Anthenelli RM. et al.** The Role of Oxygen-Free Radicals in Ischemic Tissue Injury in Island Skin Flaps. *Aun Surg* 1983;198:87-90.
83. **Topham MK, Carveth HJ. et al.** Human Endothelial Cells Regulate Polymorphonuclear Leukocyte Degranulation. *FASEB J.* 1998;12(9):733-746. (abstract)
84. **Thiagarajan RR, Winn RK, Harian JM.** The Role of Leukocyte and Endothelial Adhesion Molecules in Ischemia-Reperfusion Injury. *Thrombosis and Haemostasis* 1997;78(1):3 10-314.
85. **Barnett Jr, CC, Moore EE. et al.** ICAM-1-CD18 Interaction Mediates Neutrophil Cytotoxicity Through Protease Release. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 1):C1634-C1644. (abstract)
86. **Korthuis RJ, Grisham MB. et al.** Leukocyte Depletion Attenuates Vascular injury in Postischemic Skeletal Muscle. *Am. J Physiol.* 1988;254 (Heart Circ. Physiol. 23):H823-H827.
87. **Zamboni WA, Roth AC. et al.** The Effect of Acute Hyperbaric Oxygen Therapy on Axial Pattern Skin Flap Survival When Administered During and After Total Ischemia. *J Reconstr Microsurg* 1989;5(4):343-347.
88. **Zamboni WA, Roth AC, et al.** The Effect of Hyperbaric Oxygen on Reperfusion of Ischemic Axial Skin Flaps: A Lasser Doppler Analysis. *Aun Plast Surg.* 1992. 28(4):339-341.
89. **Zamboni WA, Roth AC. et al.** Morphologic Analysis of the Microcirculation During Reperfusion of Ischemic Skeletal Muscle and the Effect of Hyperbaric Oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(6):1110-1123.
90. **Thom SR.** Functional Inhibition of Leukocyte 132 Integrins by Hyperbaric Oxygen in Carbon Monoxide-Mediated Brain Injury in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993;123:248-256.
91. **Chen Q, Banick PD, Thom SR.** Functional Inhibition of Rat Polymorphonuclear Leukocyte 132 Integrins by Hyperbaric Oxygen is Associated With Impaired cGMP Synthesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276(3):929-933. (abstract)
92. **Mileski WJ, Silkes P. et al.** Inhibition of Leukocyte Adherence and Susceptibility to Infection. *J Surg Res* 1993;54(4):349-354. (abstract)
93. **Himel HN, Clarke D.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery. *Advances in Plast Reconst Surg.* 1997;13:165-196.
94. **Himel HN, Clarke D.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery. *Advances in Plast Reconst Surg.* 1997;13:165-196.
95. **Kindwall EP, Gottlieb U, et al.** Hyperbaric Oxygen Therapy in Plastic Surgery: A Review Article. *Plast Reconst Surg.* 1991;88(5):898-908.
96. **Kindwall EP.** Contraindications and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. En: *Hyperbaric Medicine Practice.* Kindwall EP. Best Publishing Comp. 1st. Ed. Flagstaff, Arizona 1995. Pp. 45-56.