

# Uso de oxígeno hiperbárico para el manejo de heridas: bases físicas, biológicas y evidencia disponible

JUAN ENRIQUE BERNER<sup>1</sup>, PEDRO VIDAL<sup>1,2</sup>,  
PATRICK WILL<sup>1</sup>, PABLO CASTILLO<sup>1</sup>

## Use of hyperbaric oxygenation for wound management

*Hyperbaric oxygenation consists in exposing patients to increased gas pressures while inhaling pure oxygen. It involves the use of hyperbaric chambers that can double or triple gas pressure inside them. Hyperbaric oxygenation may be useful in different clinical situations, but mostly for the treatment of decompression syndrome. In the last decades, it has been used for the management of different kinds of wounds. Hyperbaric oxygenation not only increases the delivery of oxygen to damaged tissues, but also stimulates angiogenesis, collagen synthesis, stem cell migration and local immune response. Clinical trials that have addressed the use of hyperbaric oxygenation are difficult to compare due to their heterogeneity in terms of experimental design, kind of injuries involved and assessment of outcome. Even though, most studies support the concept that hyperbaric oxygenation accelerates the healing process.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 1575-1583)

**Key words:** Hyperbaric Oxygenation; Wound Healing; Wounds and Injuries.

La cicatrización es un proceso complejo que involucra el reclutamiento coordinado de fibroblastos, células endoteliales, células inflamatorias y queratinocitos. Para esto, se requiere de la participación de distintos señalizadores a nivel molecular y celular, que inducen la proliferación celular, la deposición de colágeno y la reposición de la irrigación sanguínea hacia el sitio dañado<sup>1</sup>.

La formación de una cicatriz definitiva comprende una serie de etapas que son secuenciales y a la vez superpuestas. Inmediatamente después de la injuria se produce activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación, liberándose citoquinas pro-inflamatorias para reclutar células del sistema inmune. Monocitos y polimorfonucleares infiltran los tejidos dañados durante la fase inflamatoria, participando en la remoción de detritos, disminuyendo la carga bacteriana y secretando factores de crecimiento. En la fase proliferativa estas citoquinas y quemoquinas inducen la revas-

cularización, granulación y re-epitelización de la herida. Finalmente, en la etapa de remodelación se reordenan las fibras de colágeno y se reemplaza el colágeno tipo III por colágeno tipo I incrementando la resistencia tensil del tejido<sup>2</sup>.

La gran mayoría de las heridas sanan espontáneamente, sin embargo, a veces algunas intervenciones pueden ser necesarias. La aproximación mediante suturas, el desbridamiento, el lavado por arrastre y la utilización de coberturas disponibles son distintas alternativas ampliamente difundidas.

Existen distintos factores que pueden retrasar y llegar a impedir por completo la cicatrización, inclusive cuando se toman las debidas precauciones. La cronificación de una herida inevitablemente expone al paciente a infecciones<sup>3</sup>, estrés emocional y procedimientos quirúrgicos adicionales<sup>4,5</sup>. Estas complicaciones significan un desafío mayor para el médico tratante y mayores costos para el paciente y el sistema de salud.

<sup>1</sup>Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile Dr. Raúl Yazigi J. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Fundación Cienmanos. Santiago, Chile.

Fuente apoyo financiero: el presente artículo fue financiado completamente por los autores.

Recibido el 9 de mayo de 2014, aceptado el 5 de noviembre de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Pedro Vidal García-Huidobro

Dirección: N. Las Condes 13305.

Las Condes. Santiago.

pvidalg@mac.com

En ciertos pacientes, características específicas de la herida hacen previsible que la cicatrización será un proceso dificultoso, como las quemaduras, las heridas traumáticas por atrición y la cicatrización de ciertos colgajos e injertos. En otros casos, las comorbilidades del paciente pueden entorpecer el proceso como la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, las enfermedades autoinmunes y la insuficiencia arterial o venosa. La utilización de oxígeno hiperbárico se ha propuesto como una terapia adyuvante en estos pacientes que presentan complicaciones o dificultad en la cicatrización<sup>6</sup>.

El objetivo del presente artículo es revisar las bases físicas y biológicas de la oxigenoterapia hiperbárica, así como la evidencia en ensayos clínicos de su uso para el tratamiento de las heridas.

### Bases físicas de la medicina hiperbárica

El oxígeno es un elemento fundamental para el metabolismo celular. Es necesario tanto para la generación de adenosina trifosfato (ATP) en la cadena transportadora de electrones, como para la beta oxidación de ácidos grasos<sup>7</sup>. Es obtenido de la atmósfera a través de su difusión desde el gas alveolar hacia la sangre que fluye por los capilares pulmonares. Desde ahí es transportado por el sistema circulatorio de dos maneras: disuelto y asociado a hemoglobina. Ambas determinan el contenido arterial de oxígeno, siendo la hemoglobina el principal transportador, lo cual es evidente al observar la ecuación del contenido arterial de oxígeno (Tabla 1).

Según la ley de Henry, la cantidad de un gas disuelto es directamente proporcional a la presión de dicho gas en contacto con el líquido en cuestión. Es por esto que, usualmente la cantidad de oxígeno disuelto en nuestro organismo se expresa como la presión parcial que ejerce el gas en la sangre.

**Tabla 1. Ecuación del contenido arterial de oxígeno<sup>8</sup>**

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 / 100)) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

CaO<sub>2</sub>: contenido arterial de oxígeno

Hb: concentración de hemoglobina

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de hemoglobina

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno

La unidad de medida en el sistema internacional para la presión es el pascal (Pa) pero curiosamente en el ámbito médico es más difundido la utilización de los milímetros de mercurio (mmHg) y la unidad de presión atmosférica a nivel del mar (Atm) que equivale a 101.325 Pa y 760 mmHg, respectivamente.

En los alveolos, la presión de oxígeno depende de su concentración en el gas inhalado y de la presión atmosférica a la que se encuentre un individuo. La atmósfera ejerce una presión a nivel del mar de 760 mmHg y está compuesta en 21% por oxígeno, resultando una presión parcial de 160 mmHg de dicho gas a esa altura. En la cumbre del Everest, en cambio, dado que la presión atmosférica se reduce a un tercio, la presión parcial de oxígeno se reduce a cerca de 53 mmHg.

Hace ya más de dos siglos que el oxígeno es utilizado como medicamento para el tratamiento de condiciones cardiacas y respiratorias<sup>9</sup>. Inhalar este gas a 100% permite elevar su presión parcial hasta valores de 760 mmHg, optimizando su disolución en condiciones de hipoxemia. El uso de oxígeno hiperbárico es una alternativa terapéutica posterior<sup>10</sup>. Su utilidad radica en la combinación de inhalación de oxígeno puro con la exposición a presiones mayores a una atmósfera mediante el uso de cámaras de alta presión.

La aplicación de la ley de Boyle es la que fundamenta la utilización de las cámaras hiperbárica en el embolismo gaseoso arterial<sup>11</sup> y el síndrome de descompresión<sup>12</sup>. Ésta determina que, a temperatura constante, el volumen de un gas será inversamente proporcional a la presión en que se encuentra. Es decir, a mayor presión e igual temperatura, los gases reducen su volumen, permitiendo tratar condiciones patológicas donde se acumulan burbujas en fluidos corporales como las mencionadas (Tabla 2).

En cambio, su aplicación en el tratamiento de heridas se desprende de la consecuencia fisiológica de la ya comentada ley de Henry. Este tratamiento triplica la presión de gas al que está expuesto un individuo, elevando la presión parcial de oxígeno por sobre los 2.000 mmHg.

### Rol del oxígeno en la reparación tisular

El oxígeno no es almacenado, por lo que su concentración en los tejidos depende de varios

**Tabla 2. Indicaciones de oxigenación hiperbárica según la *Undersea and Hyperbaric Medical Society*<sup>13</sup>**

1. Embolismo gaseoso
2. Intoxicación por monóxido de carbono
a. Complicado con intoxicación por cianuro
3. Gangrena gaseosa por <i>Clostridium perfringens</i>
4. Síndrome de aplastamiento, síndrome compartimental u otras isquemias agudas por trauma
5. Enfermedad por descompresión
6. Insuficiencia arterial
a. Heridas crónicas
b. Oclusión arteria central de la retina
7. Anemia severa
8. Absceso intracraneano
9. Fasciitis necrotizante
10. Osteomielitis refractaria
11. Lesiones óseas y de partes blandas post radioterapia
12. Colgajos o injertos comprometidos
13. Quemaduras térmicas agudas
14. Sordera súbita idiopática

factores: intercambio gaseoso a nivel pulmonar, gasto cardiaco, perfusión tisular, densidad de capilares, contenido de oxígeno arterial y el consumo tisular de oxígeno<sup>14</sup>.

Durante la cicatrización aumentan las demandas por oxígeno. En caso de existir un área de tejido poco oxigenado, se dificulta el proceso de reparación tisular<sup>15</sup>. El oxígeno es obtenido por cada célula mediante la difusión desde los vasos sanguíneos, disminuyendo su concentración mientras mayor sea la distancia entre ellos<sup>16,17</sup>.

Inevitablemente, tras la injuria se produce la disrupción de la vasculatura, junto con la consecuente activación endotelial, vasoconstricción y agregación plaquetaria de los vasos restantes. La hipoxia resultante participa en la primera fase de la cicatrización, estimulando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e induciendo la liberación de citoquinas por parte de plaquetas, monocitos y fibroblastos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF)<sup>18</sup>. El estado hipóxico es fundamental sólo durante los primeros

minutos desde la generación de la herida, pero su prolongación dificulta los siguientes procesos de la reparación tisular.

Una disminución de la presión parcial de oxígeno por bajo los 20 mmHg en la herida es capaz de inhibir 2 procesos fundamentales en la cicatrización: la hidroxilación de prolina y lisina en la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos<sup>19</sup>. Hipoxemias más profundas o prolongadas inevitablemente llevan a la muerte celular y la consecuente cronificación de las heridas.

El oxígeno no sólo es necesario en la generación de energía necesaria para la división celular y la síntesis de proteínas. Se ha demostrado que participa estimulando la producción de distintos mediadores celulares necesarios para la cicatrización, así como también es sustrato en la respuesta inmune local<sup>20</sup>.

### Impacto del tratamiento con oxígeno hiperbárico

En comparación con condiciones normobáricas, dentro de una cámara hiperbárica la concentración de oxígeno disuelto en sangre aumenta más de 12 veces. La exposición a oxígeno en estas condiciones no sólo aumenta el contenido arterial de oxígeno y su difusión hacia los tejidos. Además, incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS).

Este conjunto de sustancias, algunos de ellos radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno, han demostrado participar en la señalización celular. Por una parte, el aumento de ROS induce la activación de factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF), que a su vez aumenta la producción de VEGF<sup>21,22</sup>. Éste, por su parte, estimula la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis<sup>23</sup>. Por otra parte, la activación a través de NOS y ROS en la médula ósea, mediante la estimulación de la óxido nítrico sintasa<sup>24</sup>, induce la movilización de células troncales hacia el área dañada y la formación de vasos sanguíneos de novo o vasculogénesis<sup>25</sup>. La presencia de VEGF y endotelina en el área dañada permite la adhesión de estas células y diferenciación hacia células endoteliales<sup>26</sup>.

El oxígeno hiperbárico también aumenta la producción del factor de crecimiento básico de

fibroblastos y TGF- $\beta$ <sup>27</sup> y la expresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>28</sup>. Sin embargo, las vías de señalización por las cuales la oxigenoterapia hiperbárica aumenta la migración y proliferación de fibroblastos<sup>29</sup>, la síntesis de colágeno y el entrecruzamiento de sus fibras<sup>30</sup> aún no son comprendidas por completo.

La formación de nuevos vasos sanguíneos junto con el aumento en el número de fibroblastos y el depósito de colágeno protagonizan la fase proliferativa de la cicatrización, generando el tejido granulatorio. El proceso de re-epitelización es paralelo al anterior, involucrando la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos en el borde de la herida<sup>31</sup>. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) junto con los ya mencionados TGF- $\beta$  y PDGF inducen la división celular de los queratinocitos, la desdiferenciación y posterior reorganización de su citoesqueleto permitiéndoles migrar hacia el centro de la herida mediante pseudópodos. El EGF al igual que el TGF- $\beta$  y PDGF son producidos por fibroblastos y queratinocitos en respuesta al aumento de las ROS<sup>20</sup>. La oxigenoterapia hiperbárica no sólo estimula la producción de estas citoquinas por esta vía, sino que también provee un lecho propicio acelerando la vascularización del tejido granulatorio subyacente.

En cuanto al sistema inmune, el oxígeno hiperbárico es capaz de potenciar la función fagocítica y bactericida de macrófagos y la quimiotaxis hacia la herida<sup>31,32</sup>. De esta manera aumenta la eficiencia del proceso de limpieza de restos celulares y la defensa contra microorganismos que pudieran enlentecer la cicatrización<sup>33,34</sup>. Este factor tiene especial relevancia en individuos en que su sistema inmune está comprometido, como por ejemplo: pacientes diabéticos, en tratamiento inmunosupresor y con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas<sup>35</sup>.

### Evidencia de ensayos clínicos

Distintos estudios han evaluado el efecto que tiene la oxigenación hiperbárica en diversos tipos de heridas. La mayoría de estos han sido enfocados específicamente en el tratamiento del pie diabético<sup>36</sup>. Sin embargo, dado la variabilidad que presentan las heridas y su etiopatogenia, ha

sido difícil estandarizar la metodología de estos estudios. Existe importante variabilidad en cuanto a diseño (aleatorización, ciego prospectivo o retrospectivo), criterios de inclusión, duración del seguimiento, tipo de herida, localización de la herida, así como en la modalidad de tratamiento con oxígeno hiperbárico y la alternativa de tratamiento para el grupo control<sup>38</sup>. Esto ha sido comentado en posteriores revisiones de la literatura, donde también se ha discutido la dificultad de realizar revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizados, dado la heterogeneidad de los estudios publicados<sup>37</sup>.

Uno de los ensayos con mayor número de pacientes es el estudio HODFU (*Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetics with Chronic Foot Ulcers*)<sup>39</sup>. En éste, se enrolaron 96 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos, uno de los cuales recibió oxígeno hiperbárico y el otro aire hiperbárico, siguiendo un protocolo doble ciego. Se realizaron sesiones de 90 min diarios, 5 días a la semana, por 8 semanas. Se incluyeron pacientes con distintos grados de úlceras diabéticas desde Wagner 2 a 4 que tuvieran más de 3 meses de antigüedad. De los pacientes que recibieron oxígeno hiperbárico, 25 de 48 (52%) sanaron sus heridas, mientras que sanaron 12 de 42 (27%) del grupo control. Hubo 3 amputaciones en el grupo intervenido y 2 amputaciones en el que recibió placebo.

Por su parte, el grupo de colaboración Cochrane ha publicado dos meta-análisis sobre el uso de cámara hiperbárica para el tratamiento de heridas. El primero incluyó 9 estudios sobre heridas crónicas, 8 de ellos en pie diabético, acumulando un número de 471 pacientes<sup>40</sup>. Concluyeron que el riesgo relativo (RR) de sanar las heridas fue de 5,20 siendo estadísticamente significativo en el corto plazo. No hubo diferencias significativas en el largo plazo ni tampoco en cuanto a amputaciones.

El segundo estudio Cochrane se enfocó en heridas agudas quirúrgicas o por trauma incluyendo 4 estudios, sumando un total de 229 pacientes<sup>41</sup>. El primer ensayo incluyó pacientes con injertos de piel parcial<sup>42</sup>, demostrando un incremento en supervivencia del injerto con un RR de 3,5 y un número necesario a tratar (NNT) de 3 mientras que el otro evaluó colgajos libres. El segundo estudio<sup>43</sup> evaluó la evolución de colgajos libres, no encontrándose diferencias entre el grupo intervenido y el grupo control. Un tercer ensayo incorporó 18

pacientes con heridas traumáticas, en que también se vio favorecido al grupo intervenido, con un RR de 1,7 favoreciendo la curación. Por último, un cuarto estudio evaluó la supervivencia de colgajos en extremidades comparando 3 grupos: cámara hiperbárica, heparina y dexametasona; sin encontrar diferencia entre los grupos. Los autores de la revisión prefirieron analizar los estudios por separado y no combinar los resultados dado su heterogeneidad.

Dauwe et al realizaron una revisión sistemática para heridas agudas excluyendo pacientes diabéticos<sup>38</sup>. Incluyeron 8 estudios, involucrando pacientes con quemaduras agudas<sup>44,45</sup>, heridas por trauma<sup>46</sup>, quemaduras por radiación ultravioleta<sup>47</sup>, colgajos libres<sup>48</sup>, injertos de piel parcial<sup>42</sup> y post-operados de *lifting* facial<sup>49</sup> y reducción mamaria post radioterapia<sup>50</sup>. Siete de los 8 estudios favorecieron el uso de la cámara hiperbárica. Sólo uno de los 2 estudios que incluyeron pacientes quemados no mostró beneficio.

## Complicaciones

Inicialmente se pensó que la oxigenoterapia hiperbárica podía generar toxicidad, sin embargo, éste es un fenómeno infrecuente y escasamente reportado. Se considera que los sistemas celulares de control de estrés oxidativo son suficiente para lidiar con las especies reactivas liberadas durante las sesiones. Los síntomas de la intoxicación por oxígeno son principalmente convulsiones y miopía, las que ceden una vez suspendido el tratamiento<sup>51</sup>. Para evitar esta situación se han establecido protocolos para asegurar una duración acotada de las sesiones, como también períodos en los que se vuelve a respirar aire en medio de la sesión.

Es aconsejable, monitorizar las glicemias de pacientes diabéticos dado que el oxígeno hiperbárico podría inducir hipoglicemias por mecanismos aún poco comprendidos<sup>39</sup>. Los pacientes que presenten bulas pulmonares también merecen especial supervisión durante el tratamiento. Un neumotórax no tratado serían una contraindicación absoluta para las sesiones dentro de una cámara hiperbárica<sup>52</sup>. Dado que existe aún controversia con respecto a la interacción de agentes quimioterapéuticos y el oxígeno hiperbárico, habría que evaluar su indicación caso a caso en pacientes con cáncer<sup>52,53</sup>.

La evaluación médica previo al ingreso a la cámara permite identificar lesiones timpánicas y entrenar a los pacientes en maniobras para igualar las presiones en el oído interno, como bostezar o tragar saliva<sup>54</sup>. Esto permite disminuir la incidencia de otalgia y barotrauma. De requerirse es posible realizar miringotomías e instalación de colleras para permitir continuidad en las sesiones de oxígeno hiperbárico.

La sensación de claustrofobia suele ser una barrera importante para muchos pacientes a quienes se les indica sesiones en la cámara hiperbárica<sup>55</sup>. Cobra mayor importancia cuando se trata de cámaras monoplasa. Debe ser evaluada y tratada de manera de conseguir adhesión al tratamiento.

La complicación más temida es la explosión de la cámara hiperbárica. Según registros de la *Underwater and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) entre 1967 y 2011 se produjeron 42 incendios en cámaras clínicas, resultando en 96 muertes. Catorce de estos incidentes, un tercio del total, ocurrieron en cámaras multiplaza. Sin embargo, estos catorce incendios fueron responsables de 68,7% de las muertes, inclusive a pesar que las cámaras monoplasa son mucho más abundantes que las multiplaza. La causa de ignición más frecuente fueron los cortocircuitos, seguido por diversos intentos de pacientes de encender cigarrillos dentro de las cámaras y el uso de calentadores de manos eléctricos o químicos<sup>57,58</sup>.

Las unidades que han implementado el estándar NFPA99 de la *National Fire Protection Association*<sup>59</sup> no han presentado nuevos incidentes. Lamentablemente la aplicación de estas medidas más estrictas y seguras aún no es universal.

## Conclusiones

El uso de oxígeno hiperbárico es un complemento útil y seguro en el tratamiento de heridas agudas y crónicas, a pesar que sus mecanismos de acción aún no se encuentran completamente dilucidados. Es capaz de aumentar la presión arterial de oxígeno, beneficiando la re-oxigenación de la herida, la formación de nuevos vasos sanguíneos, proliferación de fibroblastos, arribo de células troncales al sitio de la injuria, síntesis de colágeno y la respuesta inmune local.

Diversos estudios han demostrado utilidad de la oxigenoterapia hiperbárica en variados tipos



**Figura 1.** Cámara hiperbárica del Hospital Clínico Fuerza Aérea de Chile "Dr. Raúl Yazigi J."

de lesiones. Sin embargo, no todos estos estudios poseen la misma calidad metodológica. Dado la variabilidad en sus diseños experimentales, esquemas de tratamiento y parámetros medidos, ha sido complejo realizar revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizados, que pudieran entregar mayor evidencia sobre sus beneficios. Sería interesante contar con un análisis jerárquico de la evidencia disponible. Dada la heterogeneidad de los estudios disponibles, hemos optado por una descripción exhaustiva de éstos a la espera de la publicación de nuevas experiencias.

En nuestra experiencia la oxigenoterapia hiperbárica es una herramienta que permite acelerar el proceso de cicatrización. Desafortunadamente, las cámaras hiperbáricas siguen siendo un recurso escaso y por lo general están asociadas a centros de medicina submarina. La difusión de sus aplicaciones en el tratamiento de heridas podría incentivar la instalación de nuevas cámaras y la formación de más especialistas. De esta manera no sólo se podría mejorar el acceso a pacientes con heridas en cicatrización, sino que también facilitaría nuevas investigaciones acerca de la utilización de la oxigenoterapia hiperbárica.

**Agradecimientos:** Quisiéramos agradecer a la Dra. Mabel Herrera y el Dr. Juan Pomés quienes tienen a cargo la cámara hiperbárica del Hospital

Clínico de la Fuerza Aérea de Chile (Figura 1). No sólo por permitirnos conocer el funcionamiento de la cámara hiperbárica, sino también por recibir a nuestros pacientes.

## Referencias

1. Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Apr 11]; 133 (2): 199e-207e. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469191>.
2. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 28]; 49 (1): 35-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797712>.
3. Janis J, Harrison B. Wound healing: part II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Apr 11]; 133 (3): 383e-392e. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572884>.
4. Percival SL, Hill KE, Williams DW, Hooper SJ, Thomas DW, Costerton JW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen* [Internet]. [cited 2014 Mar 20]; 20 (5): 647-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985037>.
5. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen PØ, Madsen KG, Phipps R, Krogfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* [Internet]. [cited 2014 Apr 11]; 16 (1): 2-10. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211573>.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2006 Jun [cited 2014 Mar 27]; 117 (7 Suppl): 212S-238S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799390>.
  7. Howard MA, Asmis R, Evans KK, Mustoe TA. Oxygen and wound care: a review of current therapeutic modalities and future direction. *Wound Repair Regen* [Internet]. [cited 2014 Mar 5]; 21 (4): 503-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756299>.
  8. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg* [Internet]. 2003 Sep [cited 2014 Apr 3]; 186 (3): 259-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946829>.
  9. Heffner JE. The story of oxygen. *Respir Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Apr 3]; 58 (1): 18-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271817>.
  10. Lucas BG. Hyperbaric oxygen therapy: its history and current scope. *Med Biol Illus* [Internet]. 1967 Jul [cited 2014 Apr 3]; 17 (3): 174-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5342666>.
  11. Cabrerizo-García JL, Zalba-Etayo B, Martín-Villen L. Embolismo gaseoso arterial cerebral y coronario. *Rev Med Chile* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2010 Nov [cited 2014 Apr 3]; 138 (11): 1461-2. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010001200018&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001200018&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
  12. Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* [Internet]. 2011 Jan 8 [cited 2014 Mar 21]; 377 (9760): 153-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215883>.
  13. Indications for Hyperbaric Oxygen Therapy-Undersea and Hyperbaric Medical Society [Internet]. [cited 2014 Apr 10]. Available from: <http://membership.uhms.org/?page=indications>.
  14. Rollins MD, Gibson JJ, Hunt TK, Hopf HW. Wound oxygen levels during hyperbaric oxygen treatment in healing wounds. *Undersea Hyperb Med* [Internet]. [cited 2014 Apr 3]; 33 (1): 17-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16602253>.
  15. Hopf HW, Rollins MD. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 Apr 3]; 9 (8): 1183-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536961>.
  16. Pittman RN. Oxygen gradients in the microcirculation. *Acta Physiol (Oxf)* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Apr 3]; 202 (3): 311-22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3115497&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  17. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Apr 3]; 17 (9): 399-402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833899>.
  18. Görlach A, Brandes RP, Bassus S, Kronemann N, Kirchmaier CM, Busse R, et al. Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets. *FASEB J* [Internet]. 2000 Aug [cited 2014 Apr 3]; 14 (11): 1518-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928986>.
  19. Hunt TK. Basic principles of wound healing. *J Trauma* [Internet]. 1990 Dec [cited 2014 Apr 3]; 30 (12 Suppl): S122-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254971>.
  20. Schremel S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Mar 12]; 163 (2): 257-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394633>.
  21. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* [Internet]. [cited 2014 Apr 10]; 13 (6): 558-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283871>.
  22. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Feb 7]; 127 Suppl 131S-41S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3058327&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  23. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* [Internet]. 2000 Nov [cited 2014 Apr 10]; 135 (11): 1293-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074883>.
  24. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* [Internet]. 2003 Nov [cited 2014 Mar 19]; 9 (11): 1370-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556003>.
  25. Tepper OM, Capla JM, Galiano RD, Ceradini DJ, Callaghan MJ, Kleinman ME, et al. Adult vasculogenesis occurs through *in situ* recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells. *Blood* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2014 Mar 31]; 105 (3): 1068-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15388583>.
  26. Hildbrand P, Cirulli V, Prinsen RC, Smith KA, Torbett

- BE, Salomon DR, et al. The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34+ progenitors. *Blood* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2014 Apr 10]; 104 (7): 2010-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213103>.
27. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, Ho M, Koch RJ. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. [cited 2014 Apr 14]; 6 (1): 31-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732642>.
  28. Bonomo SR, Davidson JD, Yu Y, Xia Y, Lin X, Mustoe TA. Hyperbaric oxygen as a signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO2 and PDGF. *Undersea Hyperb Med* [Internet]. 1998 Jan [cited 2014 Apr 14]; 25 (4): 211-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883488>.
  29. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* [Internet]. 1981 Aug [cited 2014 Apr 10]; 90 (2): 262-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6166996>.
  30. Dinar S, Agir H, Sen C, Yazir Y, Dalcik H, Unal C. Effects of hyperbaric oxygen therapy on fibrovascular ingrowth in porous polyethylene blocks implanted under burn scar tissue: an experimental study. *Burns* [Internet]. 2008 Jun [cited 2014 Apr 10]; 34 (4): 467-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897787>.
  31. Bellavia G, Fasanaro P, Melchionna R, Capogrossi MC, Napolitano M. Transcriptional control of skin reepithelialization. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 1]; 73 (1): 3-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24012494>.
  32. Sen CK, Khanna S, Gordillo G, Bagchi D, Bagchi M, Roy S. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002 May [cited 2014 Apr 10]; 957: 239-49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074976>.
  33. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *J Infect Dis* [Internet]. 1980 Dec [cited 2014 Apr 10]; 142 (6): 915-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7462700>.
  34. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on *in vivo* bacterial clearance. *Arch Surg* [Internet]. 1986 Feb [cited 2014 Apr 10]; 121 (2): 191-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511888>.
  35. Kenward MA, Alcock SR, McKay IC. Effect of hyperbaric oxyhelium gas on response of bacteria to antimicrobial agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1984 Dec [cited 2014 Apr 10]; 26 (6): 833-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=180034&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  36. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2014 Mar 21]; 41 (3): 281-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007521>.
  37. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Mar 17]; 88 (2): 166-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374620>.
  38. Dauwe PB, Pulikkottil BJ, Lavery L, Stuzin JM, Rohrich RJ. Does Hyperbaric Oxygen Therapy Work in Facilitating Acute Wound Healing. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Feb 9]; 133 (2): 208e-215e. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469192>.
  39. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Apr 14]; 1 (5): 471-89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19627935>.
  40. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Apr 10]; 33 (5): 998-1003. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2858204&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  41. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Mar 17]; 4: CD004123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513920>.
  42. Eskes A, Vermeulen H, Lucas C, Ubbink DT. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Apr 7]; 12: CD008059. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343585>.
  43. Perrins DJ. Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* [Internet]. 1967 Apr 22 [cited 2014 Mar 19]; 1 (7495): 868-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4164367>.
  44. Vishwanath G. Hyperbaric oxygen therapy in free flap

- surgery: is it meaningful? *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Apr 10]; 67 (3): 253-6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037712371160052X>.
45. Hart GB, O'Reilly RR, Broussard ND, Cave RH, Goodman DB, Yanda RL. Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1974 Nov [cited 2014 Apr 10]; 139 (5): 693-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4610853>.
  46. Brannen AL, Still J, Haynes M, Orlet H, Rosenblum F, Law E, et al. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Am Surg* [Internet]. 1997 Mar [cited 2014 Mar 19]; 63 (3): 205-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9036884>.
  47. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma* [Internet]. 1996 Aug [cited 2014 Mar 19]; 41 (2): 333-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8760546>.
  48. Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with u.v.-irradiated blister wounds. *Burns* [Internet]. 1991 Aug [cited 2014 Apr 10]; 17 (4): 296-301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1930663>.
  49. Gehmert S, Geis S, Lamby P, Roll C, Braumandl U, Hidayat M, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for free flaps using planar optical oxygen sensors. Preliminary results. *Clin Hemorheol Microcirc* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Apr 10]; 48 (1): 75-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876236>.
  50. Stong BC, Jacono AA. Effect of perioperative hyperbaric oxygen on bruising in face-lifts. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. [cited 2014 Apr 10]; 12 (5): 356-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855782>.
  51. Snyder SM, Beshlian KM, Hampson NB. Hyperbaric oxygen and reduction mammoplasty in the previously irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Apr 10]; 125 (6): 255e-7e. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517072>.
  52. Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* [Internet]. 2004 Jul [cited 2014 Apr 10]; 97 (7): 385-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15208426>.
  53. Broussard CL. Hyperbaric oxygenation and wound healing. *J Vasc Nurs* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Apr 10]; 22 (2): 42-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179416>.
  54. Hunter S, Langemo DK, Anderson J, Hanson D, Thompson P. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Mar 17]; 23 (3): 116-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177164>.
  55. Goldstein LJ. Hyperbaric oxygen for chronic wounds. *Dermatol Ther* [Internet]. [cited 2014 Mar 17]; 26 (3): 207-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742281>.
  56. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* [Internet]. 2003 Mar [cited 2014 Apr 10]; 138 (3): 272-9; discussion 280. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611573>.
  57. Sheffield PJ, Desautels DA. Hyperbaric and hypobaric chamber fires: a 73-year analysis. *Undersea Hyperb Med* [Internet]. 1997 Sep [cited 2014 Apr 10]; 24 (3): 153-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308138>.
  58. Sheffield PJ. Clinical Hyperbaric Chamber Fires: To What Extent is the Problem? *Undersea and Hyperbaric Medical Society*. 2012.
  59. Association NFP. NFPA 99 Standard for Health Care facilities. *National Fire Protection Association*; 1996.