

DEDICATORIA

En primer lugar a mi familia, a mi tía Guadalupe por educarme y demostrarme con el ejemplo que con esfuerzo todo se puede lograr.

A mis hermanas Casandra, Paloma y Aileen por el amor incondicional, por la confianza y por el apoyo brindado desde siempre.

A mi mejor amiga Nadia por estar en todo momento y ser un pilar fundamental durante todos estos años.

A mi amiga y compañera Griselle por el apoyo, la paciencia y la dedicación durante la realización de este proyecto

A mi madrina Mané, comunidad religiosa del colegio, amigos y cercanos. En fin, gracias a todos aquellos que creyeron en mí y de alguna forma aportaron con un granito de arena en mi formación como persona y profesional.

Maribel Flores Videla.

A mis padres Alejandrina y Rosamel, por su amor, cariño, paciencia y lindos valores.

A mi lela que la llevo siempre en mi corazón.

A mis tíos Gabriel y Araceli por su ayuda desinteresada en todo mi periodo universitario.

A Lucio, por su amor, amistad, confianza y apoyo.

A la Naturaleza por su sabiduría infinita, y a Dios GRACIAS TOTALES.

Griselle Guerrero Alegría.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros profesores de la universidad, en especial a nuestro profesor guía Klgo. Juan Cristian Rojas por la paciencia, la confianza y los conocimientos entregados.

A nuestros amigos Rodrigo y Pedro por el apoyo, los consejos y la buena disposición durante todos estos años.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Contenido	
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS	vi
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	xi
1. ABREVIATURAS Y/O SIGLAS	xii
2. RESUMEN	xix
3. ABSTRACT.....	xx
4. INTRODUCCIÓN	1
5. MARCO TEÓRICO	5
5.1 Reparación tisular	5
5.1.1 Lesión celular	6
5.1.2 Fases de la reparación	8
5.1.2.1 Hemostasia	8
5.1.2.2 Fase inflamatoria	10
5.1.2.3 Fase proliferativa	12
5.1.2.4 Fase madurativa o de remodelación.....	16
5.1.2.5 Polarización macrofágica en las fases de la reparación ..	17
5.1.2.6 Reparación de tejido nervioso.....	19
5.1.2.7 Reparación de tejido muscular.....	23
5.1.3 Algunos factores que afectan la reparación tisular.....	26

5.1.3.1 Oxigenación.....	26
5.1.3.2 Infecciones.....	28
5.1.3.3 Edad.....	29
5.1.3.4 Las hormonas sexuales en las personas de edad avanzada	30
5.1.3.5 Estrés	31
5.1.3.6 Diabetes	32
5.2. Rol del oxígeno en el mecanismo de señalización.....	33
5.2.1 Señalización ROS.....	36
5.2.1.1 ROS como moléculas de señalización.....	36
5.2.1.2 Señalización de citoquinas y factores de crecimiento	37
5.2.1.3 Objetivos de la regulación redox.....	38
a) Proteína tirosina fosfatasa.....	38
b) Receptores tirosina quinasa.....	39
c) Quinasas no receptoras.....	44
d) Factores de transcripción de Forkhead BoxO (FOXO)...	49
e) Factor nuclear like-2 (Nrf-2)	50
5.2.1.4 Algunas funciones fisiológicas controladas por vías de señalización	50
a) Regulación de la producción de NO.....	50
b) Producción de ROS por MAD(P)H oxidasa en células fagocíticas	51
c) Producción de ROS por NAD(PH) oxidasa en células no fagocíticas	51
d) Regulación del tono vascular y otras funciones de NO.....	52
e) Regulación redox en la adhesión celular	52
f) Regulación redox en la respuesta inmunitaria	52
g) Producción de ROS como un sensor para cambios en la concentración de oxígeno	53

h) Apoptosis inducida por ROS y otros mecanismos.....	53
5.2.1.5 Regulación de la expresión génica por oxígeno en los estados de hiperoxia e hipoxia	54
a) Respuesta a la hiperoxia	55
b) Respuesta a la hipoxia	58
5.3 Oxigenoterapia hiperbárica	62
5.3.1 Definición	62
5.3.2 Antecedentes históricos	62
5.3.3 Formas de administración.....	64
5.3.3.1 Multiplaza o de lugar múltiple.....	64
5.3.3.2 Monoplaza o de lugar único.....	65
5.3.4 Mecanismo de acción de la oxigenoterapia hiperbárica.....	66
5.3.4.1 Efecto de la presión.....	67
5.3.4.2 Efecto de la hiperoxia.....	68
5.3.5 Uso o indicaciones.....	69
5.3.5.1 Listado de indicaciones según SMSH.....	70
5.3.6 Complicaciones.....	71
6. MATERIAL Y MÉTODO.....	73
6.1 Tipo de investigación.....	73
6.2 Diseño de investigación.....	73
6.3 Palabras claves	73
6.4 Búsqueda de artículos científicos.....	73
6.5 Criterios de búsqueda.....	74
6.6 Criterios temáticos de aceptación de los artículos.....	74
6.7 Criterio metodológico de aceptación de los artículos.....	75
6.8 Materiales.....	75

6.9 Procedimiento.....	75
7. RESULTADOS	78
7.1 Delayed Hyperbaric Oxygen Therapy Promotes Neurogenesis Through Reactive Oxygen Species/Hypoxia-Inducible Factor-1 α / β -Catenin Pathway in Middle Cerebral Artery Occlusion Rats	78
7.2 Hyperbaric Oxygen Intervention Modulates Early Brain Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possible Involvement of TLR4/NF- κ B-Mediated Signaling Pathway	79
7.3 Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice.....	80
7.4 Repetitive Long-Term Hyperbaric Oxygen Treatment (HBOT) Administered after Experimental Traumatic Brain Injury in Rats Induces Significant Remyelination and a Recovery of Sensorimotor Function	81
7.5 Attenuating Experimental Spinal Cord Injury by Hyperbaric Oxygen: Stimulating Production of Vasculoendothelial and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Growth Factors and Interleukin-10.....	82
7.6 Delayed hyperbaric oxygen therapy induces cell proliferation through stabilization of cAMP responsive element binding protein in the rat model of MCAo-induced ischemic brain injury.....	82
7.7 Repetitive Hyperbaric Oxygenation Attenuates Reactive Astrogliosis and Suppresses Expression of Inflammatory Mediators in the Rat Model of Brain Injury	83
7.8 Effects of Hyperbaric Oxygen at 1.25 Atmospheres Absolute with Normal Air on Macrophage Number and Infiltration during Rat Skeletal Muscle Regeneration	84
7.9 Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment	85
7.10 Hyperbaric oxygenation enhances transplanted cell graft and functional recovery in the infarct heart	86
7.11 Hyperbaric Hyperoxia Accelerates Fracture Healing in Mice.....	87
7.12 Influence of hyperbaric oxygen therapy on peri-implant bone healing in rats with alloxan-induced diabetes.....	88
7.13 Hyperbaric Oxygen Promotes Proximal Bone Regeneration and Organized Collagen Composition during Digit Regeneration	89

7.14 Hyperbaric Oxygen Therapy to Treat Diabetes Impaired Wound Healing in Rats	90
7.15 Hyperbaric Oxygen Reduces Matrix Metalloproteinases in Ischemic Wounds through a Redox-Dependent Mechanism	90
7.16 Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition	91
7.17 Hyperbaric Oxygen Attenuates Apoptosis and Decreases Inflammation in an Ischemic Wound Model	92
7.18 Hyperbaric oxygen therapy accelerates vascularization in keratinized oral mucosal surgical flaps	93
7.19 The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats	93
7.20 Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rats with ischaemia/reperfusion renal injury: a possible role for the antioxidant/oxidant balance in the ischaemic kidney.....	94
7.21 Hyperbaric Oxygen Therapy in Rats Attenuates Ischemia-reperfusion Testicular Injury Through Blockade of Oxidative Stress, Suppression of Inflammation, and Reduction of Nitric Oxide Formation	95
7.22 Hyperbaric oxygen treatment reverses radiation induced pro-fibrotic and oxidative stress responses in a rat model.....	96
7.23 Is Tracheal Transplantation Possible With Cryopreserved Tracheal Allograft and Hyperbaric Oxygen Therapy? An Experimental Study	96
7.24 Changes in inflammatory gene expression induced by hyperbaric oxygen treatment in human endothelial cells under chronic wound conditions	97
8. DISCUSIÓN	99
9. CONCLUSIÓN	124
10. REFERENCIAS	125
11. ANEXOS	154

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Angiogénesis	15
Figura 2: Fases de la cicatrización fisiológica de heridas en la piel.....	19
Figura 3: Concurrencia de poblaciones de monocitos.....	19
Figura 4: NF-k B en la miogénesis	25
Figura 5: Ciclo secuencial de las fases de curación del músculo después de la laceración	26
Figura 6: Ruta de señalización redox típica	39
Figura 7: NF-k B en la hiperoxia.....	58
Figura 8: Regulación de HIF en normoxia e hipoxia	61
Figura 9: Cámara hiperbárica multiplaza.....	64
Figura 10: Cámara hiperbárica monoplaza	66
Figura 11: Flujograma de procedimiento.....	77

1. ABREVIATURAS Y/O SIGLAS

ACM: arteria cerebral media

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIF: factor inductor de apoptosis

Akt: ver PKB

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ANG: angiotensina.

Apaf: factor activador de la proteasa apoptótica.

ARN: ácido ribonucleico

ARNip: ARN pequeño de interferencia

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ASK: quinasas reguladoras de la señal de apoptosis

ATA: presión atmosférica absoluta

ATP: adenosin trifosfato

Bax: proteína X asociada a Bcl-2

Bcl: B cell Lymphoma

bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico o FGF-2

BHE: barrera hematoencefálica

BrdU: 5-bromo2'-deoxy-uridine

Ca²⁺: calcio

CaMKII: proteína quinasa II dependiente de Ca²⁺/ calmodulina

CE: células endoteliales.

CMM: células madres mesenquimales

Col1A1: colágeno tipo 1 alfa 1

CREB: cAMP response element-binding

Cu-Zn-SOD: superóxido dismutasa con Cobre y Zinc

Cys: cisteína

C3: caspasa 3 clivada

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EPO: eritropoyetina

Erks: extracellular signal-regulated kinases

FC: factores de crecimiento

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

FGFR: receptor del factor de crecimiento fibroblástico

FOXO: factores de transcripción de Forkhead BoxO

GAP: proteína activadora de la GTPasa

GCs: guanilato ciclasa

GLUT: transportadores de glucosa

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

GPCR: G protein-coupled receptors

GTP: guanosín trifosfato

HB-EGF: factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina

HBO: oxigenoterapia hiperbárica

HBOT: terapia con oxígeno hiperbárico

HIF: factor inducible por hipoxia

HNE: 4-hidroxi-2-nonenal

HOCl: ácido hipocloroso

HO-1: hemo oxigenasa

HSA: hemorragia subaracnoidea

H₂O: agua

H₂O₂: peróxido de hidrógeno

ICAM: moléculas de adhesión intercelulares

IF: impact factor

IFN: interferón

IGF: factor de crecimiento insulínico

IκB: proteína inhibidora kappa B

IKK: IκB quinasa

IL: interleuquina

IM: infarto al miocardio

iNOS: óxido nítrico sintasa inducible

I/R: isquemia reperfusión

IRS: sustrato de receptor de insulina

IRK: receptor de insulina quinasa

JAK: janus quinasa

JNK: c-Jun amino-terminal kinases

LCT: lesión cerebral traumática

LEF: factor vinculante del potenciador linfoide

LSP: linfocitos de sangre periférica

MAG: glicoproteína asociada a la mielina

MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos.

MCP: proteína quimiotáctica de monocito

MCSF: factor estimulante de colonias de macrófagos

MDGF: factor de crecimiento derivado de macrófago

MEC: matriz extra celular

MEF2: factor 2 de unión a potenciador de miocitos

MEK: MAP quinasa/ERK quinasa

MIP: proteína inflamatoria macrófaga

MKP: MAPK fosfatasa

MMP: metaloproteinasas

MnSOD: superóxido dismutasa de manganeso antioxidante mitocondrial

MRF: factores reguladores miogénicos

mTOR: Objetivo mamífero de la rapamicina

Myf: myogenic factor

MyoD: proteína 1 de diferenciación miogénica

NF-κB: factor nuclear kappa B

NGF: factor de crecimiento nervioso

NO: óxido nítrico

NOS: óxido nítrico sintasa

NOX: NADPH oxidasa

Nrf-2: factor nuclear like-2

NSC: Células madre neuronales

NT: nitrotirosina

OACMp: oclusión permanente de la arteria cerebral media

ODD: dominio de degradación dependiente del O₂

OH.: hidroxilo

ONOO: peroxinitrato

O₂: dióxígeno, oxígeno molecular.

O₂ -.: anión superóxido

PA: pancreatitis aguda

Pax: familia de factores de transcripción emparejados (paired box)

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas

PHD: prolil hidroxilasas

PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa

PKB: proteína quinasa B

PKC: proteína quinasa C

PKG: Proteína quinasa dependiente de GMPc

PMN: polimorfo nuclear

PP1: proteína fosfatasa

PTP: proteína tirosina fosfatasa

PTK: Proteína tirosina quinasa

p53: proteína del gen p53

qPCR: quantitative polymerase chain reaction

RANK: receptor de ligando del receptor activador NF-k B

RANKL: ligando del receptor activador NF-k B

Ras: proteínas Ras

RNS: especies reactivas de nitrógeno

RO: alcoxilo

RO₂: peroxilos

ROS: especies reactivas de oxígeno

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa

RTK: receptor tirosina kinasa

RUNX: factor de transcripción relacionado con Runt

SDF: factor derivado del estroma

SFK: familia Src quinasas

SMSH: Sociedad Medica Submarina e Hiperbárica

SNC: sistema nervioso central.

SOD: superóxido dismutasa

SO₂: saturación de oxígeno

Src: proteína tirosina Quinasas src

TGF: factor de crecimiento transformante

Th: T helper

TIMP: inhibidor de la metalopeptidasa

TLR: receptor tipo Toll

TNF: factor de necrosis tumoral

TUNEL: terminal deoxinucleotidil transferasa

TWIST: proteína del gen Twist

Tyr: tirosina

UV: ultravioleta

UHMS: sociedad médica submarina e hiperbárica

VEGF: factor de crecimiento endotelio vascular

VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelio vascular

Wnt: del ingles Wingless e Int

2. RESUMEN

Introducción: Se realizó una revisión sistemática respecto a los efectos de la terapia con oxígeno hiperbárico en la reparación de los tejidos, con el objetivo de dilucidar la dinámica celular conocida hasta ahora en los diferentes tejidos.

Metodología: Se utilizaron cuatro bases de datos; Pubmed Central (PMC), ScienceDirect, Science Research y Wiley Online library. La búsqueda se limitó con criterios temáticos de aceptación y criterios metodológicos, donde se obtuvieron 24 artículos.

Resultados: Los artículos muestran efectos positivos del tratamiento con oxígeno hiperbárico en la reparación de los tejidos y dan a conocer algunos mecanismos de señalización que responden a la aplicación de dicha terapia según sus protocolos de tratamiento.

Conclusión: El tratamiento con oxígeno hiperbárico genera efectos beneficiosos sobre la reparación de los tejidos a través de los mecanismos de señalización de las especies reactivas de oxígeno, estimula diferenciación de células madres mesenquimales, equilibra los niveles oxidantes/ antioxidantes y modula la expresión génica.

Palabras claves: hyperbaric chamber, hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric medicine and tissue repair.

3. ABSTRACT

Introduction: A systematic review was carried out regarding the cellular effects of hyperbaric oxygen therapy in the repair of tissues, with the aim of elucidating the cellular dynamics up to now in different tissues.

Methodology: Four databases were used; Pubmed Central (PMC), ScienceDirect, Science Research and Wiley Online library. The search was limited to the thematic criteria of acceptance and methodological criteria, where 24 articles were obtained.

Results: The articles show the positive results of the treatment with hyperbaric oxygen in the repair of tissues and reveal some signaling mechanisms that respond to the application of this therapy according to their treatment protocols.

Conclusion: Treatment with hyperbaric oxygen generates beneficial effects on tissue repair through the signaling mechanisms of reactive oxygen species, the differentiation of mesenchymal stem cells, oxidant / antioxidant balance and modulates gene expression.

Key words: hyperbaric chamber, hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric medicine and tissue repair.

4. INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano se encuentra conformado por cuatro tejidos fundamentales; el tejido epitelial, conectivo, muscular y nervioso. Estos tejidos a su vez están compuestos cada uno por millones o billones de unidades individuales denominadas células, capaces de crecer, reproducirse, procesar información, responder a estímulos y llevar a cabo un sinnúmero de reacciones químicas (Lodish, 2005). En el organismo se pueden encontrar más de 200 tipos de células, las que se diferencian según su forma y función, además de la presencia de componentes químicos particulares (Hib, 2001).

La actividad celular conlleva un metabolismo y un consumo de energía importante, por lo que requiere de manera indispensable el aporte constante de O_2 y nutrientes para mantener su funcionalidad (Delgado y de Casasola Sánchez, 2013).

Las células se encuentran continuamente expuestas a condiciones cambiantes y estímulos que pueden ser dañinos. Si estos estímulos son menores o de baja intensidad, la célula es capaz de adaptarse y sobrevivir, sin embargo, cuando

los estímulos son prolongados o intensos puede causar lesión o muerte celular (Lazenby, 2011).

El oxígeno cumple un rol fundamental en el metabolismo celular. Este gas es utilizado para la generación de adenosin trifosfato (ATP), compuesto que funciona como “combustible” para la célula, lo que le permite cumplir con los requerimientos energéticos necesarios para sobrevivir (Cotran et al., 1995).

Si bien la terapia con oxígeno hiperbárico (HBOT) por sus siglas en inglés, es una intervención terapéutica que tuvo sus inicios con la medicina de buceo a mediados del siglo XIX (Staples y Clement, 1996), la aplicación de aire sometido a presión, se remonta hacia el siglo XVII, en ese entonces utilizado netamente para el tratamiento de ciertas enfermedades respiratorias (Simpson, 1857; Howard et al., 2013).

A mediados del siglo XIX en Europa y a comienzos del siglo XX en EE. UU hubo gran difusión de su aplicación en variadas condiciones patológicas que se consideraban hasta entonces sin fundamento. La publicación de estudios poco rigurosos, con resultados poco consistentes, inciertos y aseveraciones pobremente argumentadas, crean un escepticismo general sobre su real

beneficio y papel terapéutico (Desola, 1998), pero con el paso del tiempo y en las últimas décadas ha ido tomando mayor importancia en varios países del mundo, gracias a nuevas investigaciones, ensayos clínicos controlados y estudios con animales, lo que ha ampliado considerablemente las indicaciones para las que se considera una terapia beneficiosa (Grim et al., 1990; Desola, 1998; Pisarello y Subbotina, 2000).

El uso de oxígeno hiperbárico ha demostrado ser complemento de gran utilidad en variadas afecciones en la clínica del cuidado de heridas, por lo que se ha transformado en un método prometedor para el tratamiento de lesiones o daño en diferentes tejidos (Shah, 2010), sin embargo, el conocimiento con respecto a su dinámica celular es aún escaso, existiendo todavía poca comprensión de su mecanismo de acción. Es por esta razón que nos hemos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los efectos celulares que produce la terapia con oxígeno hiperbárico en la reparación de los tejidos?

Objetivo General:

Analizar los efectos celulares de la terapia con oxígeno hiperbárico en la reparación tisular, basándose en información actualizada.

Objetivos Específicos:

- Analizar los mecanismos celulares de la reparación tisular.
- Analizar los efectos del oxígeno en los tejidos.
- Describir los efectos celulares de la oxigenoterapia hiperbárica en la reparación tisular.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Reparación tisular

El proceso de cicatrización de heridas consiste en cuatro fases secuenciales pero superpuestas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación del tejido. Estas fases y sus funciones biofisiológicas deben ocurrir en la secuencia apropiada, en un momento específico, y continuar durante una duración determinada a una intensidad óptima (Gosain y DiPietro, 2004).

En los momentos posteriores a la aparición de una lesión, se deben activar y coordinar varias vías intracelulares e intercelulares para restaurar la integridad tisular y la homeostasis. Se activan componentes celulares del sistema inmune, la cascada de coagulación de la sangre y las vías inflamatorias. En este proceso participan muchos tipos de células, incluidas las células inmunitarias (neutrófilos, monocitos, linfocitos y células dendríticas), células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos. Éstos experimentan cambios marcados en la expresión génica y el fenotipo, lo que conduce a la proliferación, diferenciación y migración celular (Gurtner, Werner, Barrandon y Longaker, 2008).

Por otro lado, hay factores que pueden afectar el proceso de cicatrización, causando así una reparación tisular inadecuada.

5.1.1 Lesión celular

Se puede definir lesión celular como el resultado de una agresión a la célula que condiciona una alteración de su estructura y función que puede llegar a desencadenar su muerte (Delgado y de Casasola Sánchez, 2013).

Las causas pueden ser variadas y se clasifican en las siguientes categorías generales: agentes físicos o químicos, radiación, desequilibrios nutricionales o agentes biológicos. Los agentes físicos pueden ser: impacto fuerte, temperaturas extremas y lesiones eléctricas. Las lesiones químicas incluyen efectos tóxicos de fármacos, plomo, monóxido de carbono, etanol y mercurio, mientras que la lesión por radiación puede ser resultado de radiación ionizante, no ionizante o ultravioleta (UV). Las causas nutricionales pueden ser excesos o deficiencias y los agentes biológicos pueden variar desde virus a parásitos. Los mecanismos bioquímicos comunes a todos los tipos de lesión celular incluyen la formación de radicales libres, deficiencia de ATP, alteración de la permeabilidad de la membrana y trastornos del calcio (Lazenby, 2011).

La hipoxia corresponde a la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos. Es la causa más frecuente de lesión celular y puede ser resultado del decremento de oxígeno ambiental, una menor producción de glóbulos rojos, disfunción de la hemoglobina o hematocrito, enfermedades o intoxicación. Si bien existe un porcentaje de oxígeno que se transporta de forma libre, disuelto en la sangre, la mayor parte de este gas viaja por el torrente sanguíneo unido a la hemoglobina presente en los glóbulos rojos. La isquemia o reducción del flujo sanguíneo se considera la causa número uno de hipoxia, al generar un descenso de la cantidad de oxígeno en sangre denominado hipoxemia (Lazenby, 2011).

Una adecuada oxigenación es especialmente importante para la proliferación celular, angiogénesis, defensa bacteriana, síntesis de colágeno y epitelización (Schreml et al., 2010), siendo estos procesos, esenciales durante la reparación de heridas, a través de los cuales, el organismo es capaz de sustituir las células lesionadas o muertas y reparar los tejidos donde ha tenido su asiento la inflamación (Cotran et al., 1995).

Cuando existe una lesión de cualquier tipo de tejido, la zona del borde de la curación posee un suministro de oxígeno extremadamente bajo. Obviamente estas condiciones son desfavorables para una correcta reparación, ya que se ha demostrado que la tasa de deposición de colágeno es directamente

proporcional a la cantidad de oxígeno proporcionado. Algunos autores describen que simplemente al aumentar el aporte de oxígeno en la zona dañada, se puede inducir el proceso de reparación tisular, llevando a una suerte de “supercuración”, donde el tiempo de recuperación es mucho menor que en condiciones normales (Vihersaari, Kivisaari y Niinikoski, 1974).

5.1.2 Fases de la reparación

5.1.2.1 Hemostasia

Es un proceso que se inicia inmediatamente después de la lesión. Luego del daño tisular y la inminente ruptura de vasos sanguíneos, se activan las cascadas de coagulación intrínsecas y extrínsecas para la formación de un coágulo de fibrina, y así, la agregación de trombocitos (plaquetas) (Woo et al., 2004; Klinger et al., 1995), a su vez, ocurre una vasoconstricción capilar mediada por la acción simpática de las catecolaminas y aminas vasoactivas, como las prostaglandinas y los tromboxanos, que son liberados por las propias células lesionadas (Monaco y Lawrence, 2003). Esta acción ayuda a reducir el sangrado, generar hipoxia, aumentar la glucólisis y cambiar el pH del tejido (Martin,1997; Woo et a., 2004). El sangrado deja una especie de matriz extra

celular provisional y dinámica que entrega el andamio para la migración celular (Sinno y Prakash, 2013). Luego de una vasoconstricción de 10 a 15 minutos, se produce una vasodilatación mediada por sustancias bioquímicas secretadas por las células del tejido dañado al espacio extracelular como; la histamina, serotonina y prostaglandinas (Monaco y Lawrence, 2003). Sanritter y Beneke, (1974), indican que se produce un aumento de la permeabilidad capilar, provocando edema, rubor y la migración de trombocitos, leucocitos, fibroblastos y factores de crecimiento, indispensables en el proceso de cicatrización. El objetivo del exudado plasmático sería asegurar el aporte de sustratos energéticos y oxígeno a la zona lesionada (Fuentes et al., 2007, p.148). La fibrina se forma a través del fibrinógeno por la acción de la trombina. Los monómeros insolubles de fibrina se entrecruzan gracias al factor XIII, a la vez que se unen a las plaquetas para formar el coágulo (Mosesson, Siebenlist y Meh, 2001). La fibrina es capaz de inducir la subsiguiente fase inflamatoria de la cicatrización tras unirse a receptores, que como el CD1 1b, se encuentran en la superficie de los monocitos y los neutrófilos, y sirve de reservorio de factores de crecimiento, como factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2), factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), y de citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis (Werner y Grose, 2003). Además, la degranulación plaquetaria también libera factores de crecimiento; el PDGF, el VEGF, el bFGF, el IGF-1, el EGF y el TGF-B, que son potentes factores

quimiotácticos de células inflamatorias sobre todo el PDGF y el TGF-B (Bennett y Schultz, 1993).

5.1.2.2 Fase inflamatoria

La reacción inicial y superpuesta a la hemostasia es la inflamación. Estudios indican que tiene una duración normal de 1 a 3 días luego de la lesión (Reinke y Sorg, 2012). El objetivo de esta es la eliminación o inactivación de agentes nocivos, limpiar el tejido y proporcionar las condiciones óptimas para la siguiente fase (Martin, 1997). Es aquí donde clásicamente se indica el conocido cuadro clínico; calor, rubor, edema, dolor y función disminuida propuesto por Celso y completado por Virchow.

Su principal característica es la migración progresiva de células hacia la herida, proceso conocido como quimiotaxis, donde de forma progresiva migran neutrófilos, macrófagos y linfocitos (Gosain y DiPietro, 2004; Broughton, Janis y Attinger, 2006; Campos, Groth y Branco, 2008).

Entre 2 a 4 horas después de la lesión, y dentro del marco de las reacciones inflamatorias, se inicia la migración de leucocitos y fagocitos a la zona dañada.

Fagocitan restos tisulares, material y gérmenes exógenos. Los leucocitos que circulan por la sangre periférica migran hacia el espacio de la herida. Este es un proceso de reconocimiento complejo entre las células endoteliales y componentes de la matriz, a través de moléculas específicas de adhesión (selectinas, integrinas, etc.) (Slavin, 1996).

Las citocinas y los FC promueven la expresión de moléculas de adhesión sobre poblaciones endoteliales y leucocitarias. Inicialmente, algunas moléculas de la familia de las selectinas se expresan para permitir una rápida pero ligera unión de los leucocitos a las células endoteliales para enlentecer su velocidad y verificar el rodamiento por las paredes de los vasos. Luego se verifican las fuertes uniones moleculares mediada por integrinas tipo $\beta 2$ que detienen las células, entonces se da inicio a la diapédesis (Slavin, 1996; Springer, 1994).

Los neutrófilos llegan unos minutos después de la lesión, a combatir y despejar la contaminación bacteriana inicial, pero también son una fuente de citocinas proinflamatorias que probablemente constituyen una de las más tempranas señales para la activación local de fibroblastos y queratinocitos. Los granulocitos de neutrófilos liberan citocinas (TNF- α , e IL), fagocitan bacterias y liberan enzimas proteolíticas para eliminar las regiones dañadas y sin vitalidad (Martin, 1997).

Luego de alcanzar la cantidad máxima de neutrófilos (a las 24 hrs.) descienden gradualmente siendo fagocitados por macrófagos (Martin, 1997). Los monocitos son reclutados de la circulación sanguínea por factores quimiotácticos como TGF- β , PDGF y FGF, alcanzando su peak a las 48 hr. PDGF induce la síntesis de MCP-1/JE, lo que estimula la infiltración de más monocitos (Wahl et al., 1987; Slavin, 1996). Los macrófagos ocupan un papel importante en la cicatrización, incluso no sería posible sin su participación (Martin, 1997). Estas células fagocitan microorganismos, otras células y restos de la matriz y ayudan en la presentación de antígenos a linfocitos (Martin, 1997).

Se comprobó que los macrófagos liberan una batería de citocinas, que son proteínas mediadoras de la inflamación (IL-1 y TNF- α) y FC (b FGF, TGF- α , TGF- β , VEGF, PDGF y factor de crecimiento derivado de macrófago [MDGF, proteína similar a PDGF], MCP-1/JE y el HB-EGF) que amplifican las señales liberadas previamente y estimulan, y controlan la deposición de proteínas, angiogénesis y reepitelización en lesiones cutáneas (Martin, 1997).

5.1.2.3 Fase proliferativa

Tiene un tiempo que fluctúa desde el día 4 hasta el 21 (Reinke y Sorg, 2012). Su objetivo es la reconstitución vascular y volver a rellenar la zona dañada mediante el tejido neoformado. Los macrófagos que actúan como un puente entre la fase inflamatoria y proliferativa liberan TGF- β y PDGF para estimular la migración de fibroblastos, EGF para células epiteliales y bFGF y IGF-1 para las células de endotelio vascular ilesas en los márgenes de la lesión (Schultz y Grant, 1991). Los fibroblastos juegan un papel central en la formación del tejido de granulación, que migran principalmente de la dermis cercana a la herida en respuesta a citoquinas y factores de crecimiento, por ejemplo, PDGF, TGF- β y bFGF, producido por plaquetas y macrófagos en las heridas (Schultz y Wysocki, 2009; Hinz et al., 2007). También pueden provenir de fibrocitos, que es un grupo de células progenitoras mesenquimales derivadas de la médula ósea (Abe et al., 2001; Mori et al., 2005).

La migración es guiada por integrinas y metaloproteinasas (MMP) que permiten el paso de los fibroblastos a través de la matriz extracelular (Xu y Clark, 1996; Hieta et al., 2003). La migración y proliferación de fibroblastos es desencadenada por TGF- β , PDGF, EGF, y las citoquinas fibrogénicas (IL-1 y TNF- α) (Massague, 1990). Son ellos quienes inician la formación del nuevo tejido, produciendo colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglicanos, citoquinas y FC (Werner y Grose, 2003). La matriz provisional de fibrina es utilizada por los

fibroblastos para la formación de colágeno. Fibroblastos y células endoteliales liberan FC, entre ellos PDGF, FGF, TGF- β que estimulan la síntesis de colágeno y el FC más importante para la fibrosis inflamatoria que es el TGF- β (Schultz y Grant, 1991). En la dermis normal y en cicatrices maduras, la proporción de colágeno tipo I (80-90%) es mayor que la de colágeno tipo III (10-20%). Pero en una herida reciente el colágeno tipo III se incrementa en un 30%. El colágeno da fuerza a la matriz y ayuda a la migración de células endoteliales y macrófago. La elastina, componente habitual de la dermis normal, no se produce durante la cicatrización de una herida. Lo que explicaría la firmeza y falta de elasticidad (Monaco y Lawrence, 2003).

La angiogénesis es crítica para la reparación de heridas. Los vasos sanguíneos neoformados participan en la formación de tejido de granulación provisional y proporcionan nutrición y oxígeno a los tejidos en crecimiento, además, ayudan a que las células inflamatorias logren llegar al sitio lesionado (Li, Zhang y Kirsner, 2003). Este proceso es comandado por FC como VEGF, bFGF, IGF-1, angiopoyetina y TGF- β que participan desde la degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor hasta el reclutamiento de las células periendotheliales (Kim et al., 2001; Schultz, 1991). La mayoría de las funciones de estos factores están regulados por el factor inducible por hipoxia (HIF) (fig. 1) (Krock, Skuli y Simon, 2011).

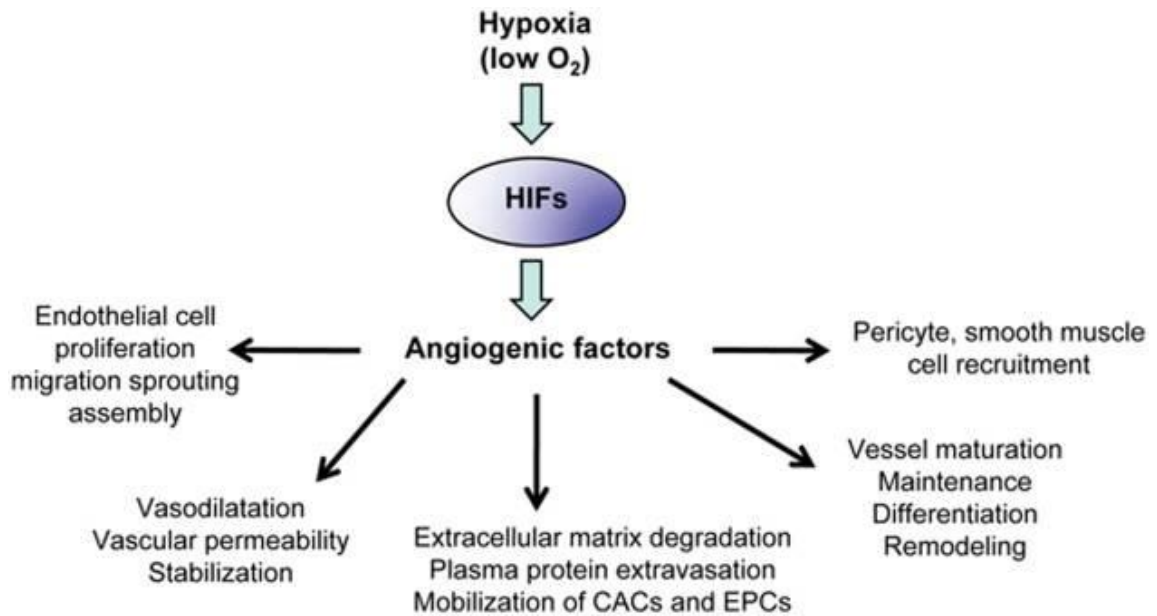


Figura 1. Angiogénesis

CACs = circulating angiogenic cells; EPCs = endothelial progenitor cells (Krock, Skuli y Simon, 2011).

En la piel, la reepitelización de las heridas comienza horas después de la lesión, Las células epidérmicas de los apéndices de la piel, como los folículos pilosos, eliminan rápidamente la sangre coagulada y el estroma dañado del espacio de la herida. Los queratinocitos próximos a la herida y bulbo piloso, migran, proliferan y pasan por un cambio fenotípico, como; retracción de tonofilamentos intracelulares, disolución de desmosomas, hemidesmosomas y formación de filamentos de actina (Paladini et al., 1996; Singer y Clark, 1999). A medida que progresa el proceso, una masa de queratinocitos cruza la herida de extremo a

extremo, liberándose citocinas, FC y enzimas que permiten su interacción con la matriz (Werner y Grose, 2003; Kummer et al., 2002).

5.1.2.4 Fase madurativa o de remodelación

Es la última fase y tiene una duración que fluctúa desde los 21 días hasta un año o más (Reinke y Sorg, 2012). Se caracteriza por la organización y maduración funcional de los componentes tisulares sintetizados (Fuentes et al., 2007). La extensión de la lesión se reduce, disminuye la presencia vascular y la cantidad de agua del tejido neoformado, así gana consistencia, y se transforma en tejido reparado (Martin, 1997).

El metabolismo del colágeno dentro de la zona lesionada es un equilibrio entre síntesis de colágeno tipo I y degradación de colágeno tipo III que es regulado por FC (PDGF, FGF) y citocinas (IL-1, TNF- α) que inducen la secreción de MMP (p. ej. colagenasa) por parte de los fibroblastos, macrófagos, neutrófilos y algunas células epiteliales que degradan el colágeno y otras proteínas de la matriz. Las MMP a su vez son reguladas por sus inhibidores tisulares (TIMP) para no exceder en la degradación del colágeno. Por otro lado, el TGF - β también inhibe las MMP, induce producción de procolágeno y TIMP-1

(Slavin, 1996). Los fibroblastos también participan en la contracción de la herida, dado que una parte de los fibroblastos se transforman en miofibroblastos, capaces de contraerse dado que contienen actomiosina. Esto está regulado por TGF- β 1 y señales mecánicas relacionadas con las fuerzas que resisten la contracción, que permite la retracción del colágeno y el tejido en general (Desmoulière et al., 1993; Martin, 1997). Finalmente, la cantidad de vasos sanguíneos y fibroblastos disminuye por un proceso apoptótico (Singer y Clark, 1999).

5.1.2.5 Polarización macrofágica en las fases de la reparación

La primera respuesta a una lesión tisular es la liberación rápida de calcio que viaja por las células adyacentes para activar la NADPH oxidasa, produciendo peróxido de hidrógeno, conocido por ser una señal de daño inmediato. Estas señales movilizan las células epiteliales e inmunes al sitio de la lesión.

En las tres grandes fases de reparación de heridas; coagulación e inflamación, formación de tejido y reorganización tisular (Fig. 2), los macrófagos residentes y las poblaciones de macrófagos derivados de monocitos desempeñan papeles esenciales pero distintos (Fig. 3).

a) Después de la lesión, los macrófagos residentes funcionan como centinelas, se activan rápidamente y contribuyen a un entorno proinflamatorio dentro de la herida. Durante la fase de “coagulación e inflamación”, este entorno proinflamatorio induce la afluencia de la primera ola de monocitos que expresan CX3CR-1. La población de monocitos reclutados sufre cambios fenotípicos y funcionales en respuesta a la IL-4, así como a factores específicos del tejido. Durante esta fase, se resuelve el entorno proinflamatorio y los FC derivados de los macrófagos contribuyen a la reparación y regeneración de los tejidos. Eso da inicio a la “reorganización tisular” durante la cual los macrófagos contribuyen a la degradación de los desechos celulares y a la reorganización de la MEC, y por lo tanto a la restauración del tejido afectado.

b) Este proceso de reparación de la herida se conserva tanto en el pulmón como en la piel, pero la dinámica de las fases distintivas difiere entre los tejidos, y el tejido pulmonar se recupera más rápido que la piel. La interrupción de este proceso conduce a la patología, que se manifiesta como fibrosis o enfisema en el pulmón y como tejido cicatrizal prolongado en la piel (Minutti et al., 2017).

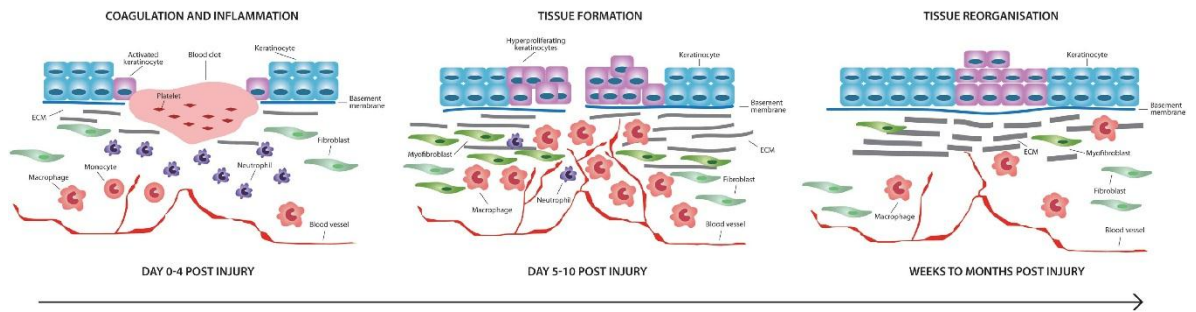


Figura 2. Fases de la cicatrización fisiológica de heridas en la piel (Minutti et al., 2017).

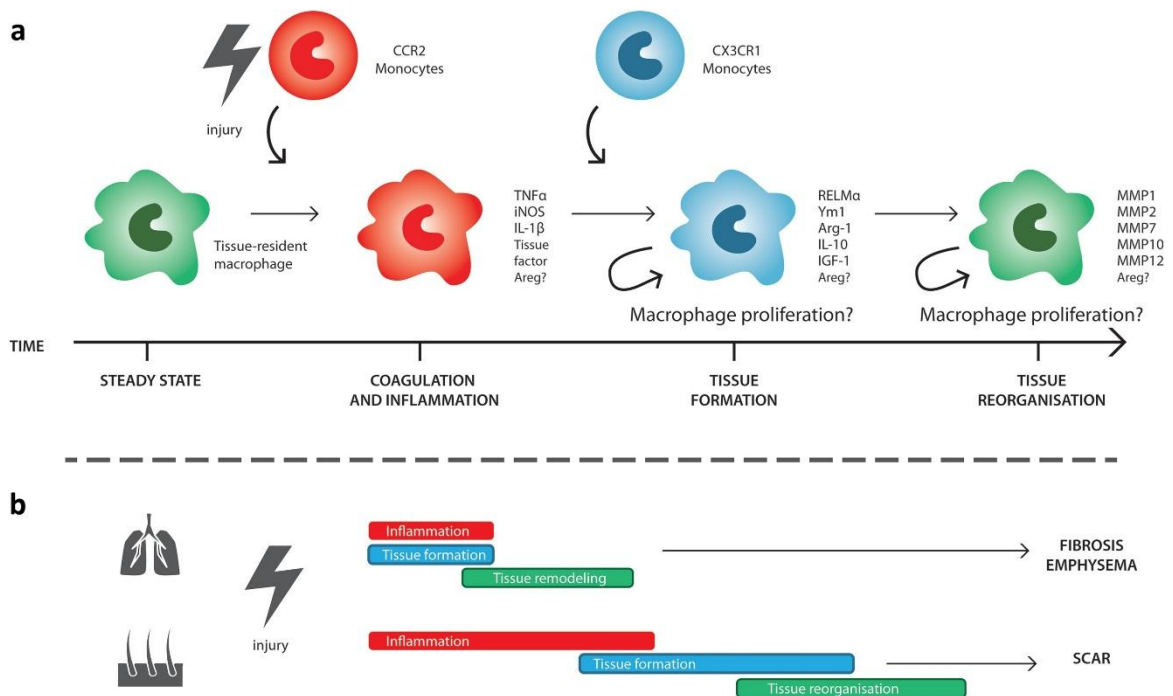


Figura 3. Concurrencia de poblaciones de monocitos (Minutti et al., 2017).

5.1.2.6 Reparación de tejido nervioso

Para que ocurra una correcta reparación se requiere que las neuronas dañadas sobrevivan, luego de esto se promueve el crecimiento axonal. Para llevar a cabo dichos procesos son necesarios mecanismos neuronales intrínsecos, además de su relación con células gliales e incluso con otras neuronas (Mar, 2003).

Existen datos que sugieren que la neurogénesis puede ser inducida en el cerebro humano luego de una lesión cerebral traumática, el cerebro maduro conserva un grado de reparación innata y un potencial regenerativo para reparar zonas neuronales dañadas a través de la neurogénesis endógena (Zheng et al., 2013).

Particularmente, las células madre neurales (NSC, por sus siglas en inglés), poseen gran capacidad de proliferación, autorregulación y formación de nuevas neuronas y glías (Zhang y Jiao, 2015). En el cerebro adulto, las NSCs se encuentran en regiones específicas, como son la zona subglanular del giro dentado del hipocampo y en la zona subventricular del ventrículo lateral (Cernilogar et al., 2015), estas se activan en respuesta al daño generando neuronas maduras (Und Halbach, 2007), por lo que desempeñan un papel

importante en la restauración endógena del SNC pudiendo incluso ser aisladas del tejido cerebral adulto (Gross, 2000). Estas nuevas células pueden transformarse en neuronas o en glías (tejido de sostén), dependiendo siempre del lugar del cerebro hacia donde migren y de la influencia del microambiente, ya que el proceso de neurogénesis se encuentra mediado por FC (Gage, 2003).

Cuando el tejido nervioso es lesionado, existe un aumento en la expresión de ciertos factores como las neurotrofinas, la proteína asociada al crecimiento (GAP-43), el FGF, FGF-2, EGF, VEGF, la proteína angiogénica con efectos neurotróficos y neuroprotectores y la eritropoyetina (EPO), citocina natural, ampliamente reconocida por su papel en la estimulación de la maduración, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas, entre otras actinas (Zheng et al., 2013). Las neurotrofinas son un tipo de factores de crecimiento que actúan durante el desarrollo, promoviendo la supervivencia de ciertos tipos de neuronas. Estas pueden actuar modulando el crecimiento axonal, pero también se ha visto que tienen influencia en la excitabilidad de las membranas y la diferenciación celular. La proteína GAP-43 se expresa durante el desarrollo y en la sinapsis del cerebro adulto, mientras que el FGF estimula la proliferación y crecimiento neuronal (Houweling et al., 1998).

Las neuronas jóvenes poseen la capacidad de extender sus axones y regenerarse luego de una lesión, sin embargo, en el SNC adulto no sucede así. Si bien el momento en que se pierde esta capacidad puede variar entre especies, estudios han demostrado que la mielina juega un papel importante en el bloqueo activo de la regeneración (Filbin, 2000). Keirstead et al., (1992) indican que si se aplaza la mielinización, el proceso de regeneración se extiende. Otras proteínas que actúan como inhibidores del crecimiento axonal son la glicoproteína asociada a la mielina (MAG), mediada por un decremento en los niveles de AMPc de las neuronas involucradas en el desarrollo y la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (OMgp) (Cai et al., 2001). Hay estudios que indican que el bloqueo de ciertos receptores comunes a estas proteínas como es el P75 NTR, promueve la formación de nuevas vías provenientes de neuronas adyacentes a la lesión (Belkind-Gerson et al., 2004).

Los mecanismos reguladores de las NSCs dependen de la activación de ciertas vías de señalización específicas como PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) / AKT11, Wnt / β -catenina¹² y señalización de Notch. La vía PI3K / AKT está involucrada en la renovación y supervivencia de las NSCs, mientras que la señalización de Wnt cumple un rol fundamental en la diferenciación de muchas células madre adultas (Bowman et al., 2013).

5.1.2.7 Reparación de tejido muscular

La miofibra o unidad celular del músculo esquelético adulto es un sincitio altamente especializado sostenido por cientos de mionúcleos post mitóticos. La reparación y el mantenimiento de este sincitio se asigna convencionalmente a un grupo de precursores miogénicos indiferenciados (células satélites). Estas células tienen la capacidad de proliferar y diferenciarse, es por esto que se sostiene que estas células son responsables de la capacidad de reparación y regeneración eficiente del músculo esquelético dañado. La activación y diferenciación de las células satélite está comandada por factores de transcripción como los factores reguladores miogénicos (MRF, en inglés) Myf4, Myf5, MyoD, miogenina, y MRF4 (Zammit et al., 2004). En la etapa proliferativa se activan las células satélites, lo que lleva a su proliferación y expresión de MyoD y Myf5. Luego en la etapa de diferenciación temprana se inicia la expresión de miogenina y Myf4 junto con los factores de transcripción de la familia de potenciadores de miocitos (MEF2), estos conducen a la expresión de genes necesarios para la etapa de diferenciación terminal (Tidball y Villalta, 2010). Por otro lado, Pax3 y Pax7 son factores de transcripción de caja pareada con funciones en la miogénesis regenerativa en la adultez y desarrollo. De estas se destaca Pax7, que es especialmente requerido para el mantenimiento del músculo postnatal (Collins et al., 2009).

La respuesta de las células mieloides a la lesión muscular promueve la regeneración y el crecimiento muscular. La respuesta inflamatoria inicial es una respuesta inflamatoria con características Th1, primero dominados por neutrófilos y posteriormente por macrófagos CD68⁺ M1. Ellos pueden propagar la respuesta Th1 liberando citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ e IL-6) y causando daño tisular adicional a través de la liberación de óxido nítrico. Aquello promueve la fase proliferativa, pero su presencia prolongada retrasa la transición a la etapa de diferenciación temprana. La invasión posterior por macrófagos CD163⁺/ CD206⁺ M2 atenúa las poblaciones de macrófagos M1 mediante la liberación de citocinas antiinflamatorias, como la IL-4, IL-10, IL-13. Los macrófagos M2 juegan un papel importante en la promoción del crecimiento y la regeneración, su ausencia relentiza el crecimiento muscular después de una lesión e inhibe la diferenciación y regeneración muscular (Tidball y Villalta, 2010).

Por su parte, la activación de NF- κ B en células musculares o macrófagos puede influir directa o indirectamente en la proliferación y diferenciación de las células musculares. Las citocinas Th1 o el estrés oxidativo pueden aumentar la activación de NF- κ B en músculo o macrófagos. Estas citocinas pueden entonces contribuir a una mayor activación de NF- κ B o pueden actuar sobre las células musculares para afectar su proliferación o diferenciación. En general, la

activación de NF- κ B aumenta la proliferación e inhibe la diferenciación, aumentando la expresión de las transcripciones necesarias para la progresión del ciclo celular y disminuyendo la expresión o las transcripciones desestabilizadoras necesarias para que el músculo experimente una diferenciación terminal, fig. 4 (Tidball et al.,2010).

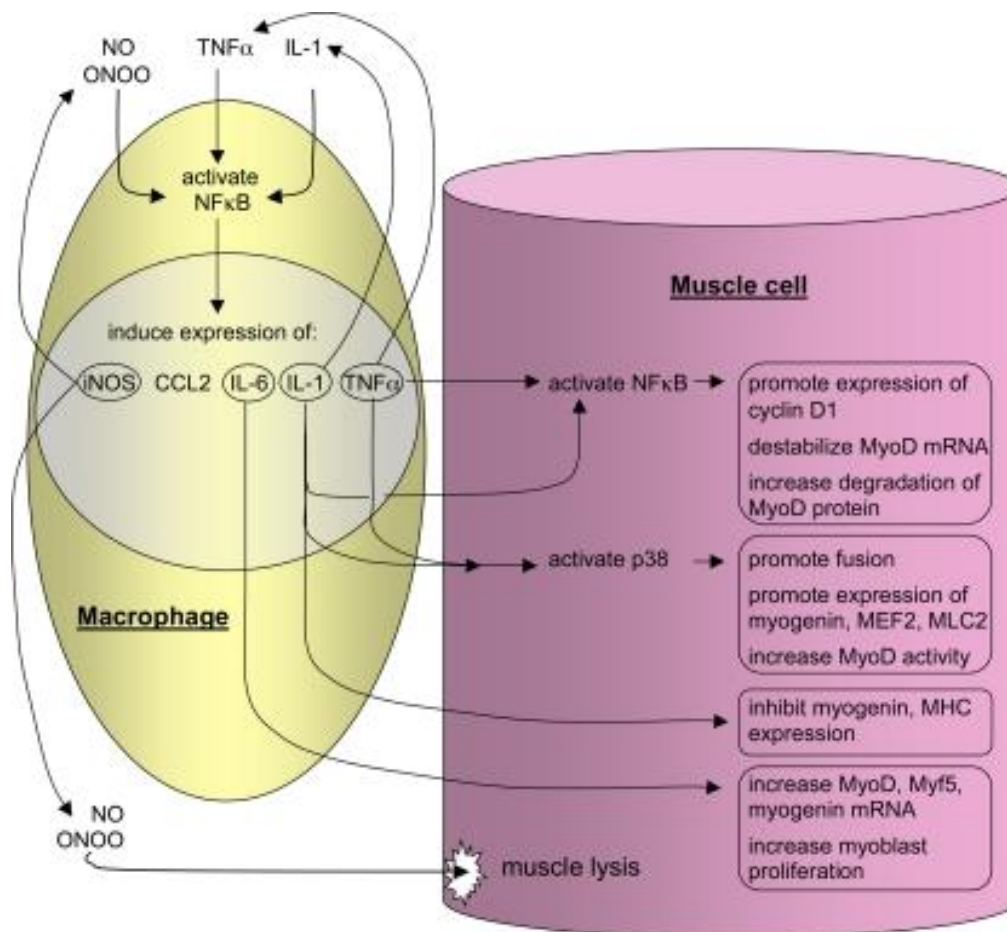


Figura 4. NF- κ B en la miogénesis

NO: óxido nítrico; iNOS: síntesis de óxido nítrico inducible; ONOO, peroxinitrato; MEF2: factor 2 de unión a potenciador de miocitos; MHC: cadena pesada myosin (Tidball et al. ,2010).

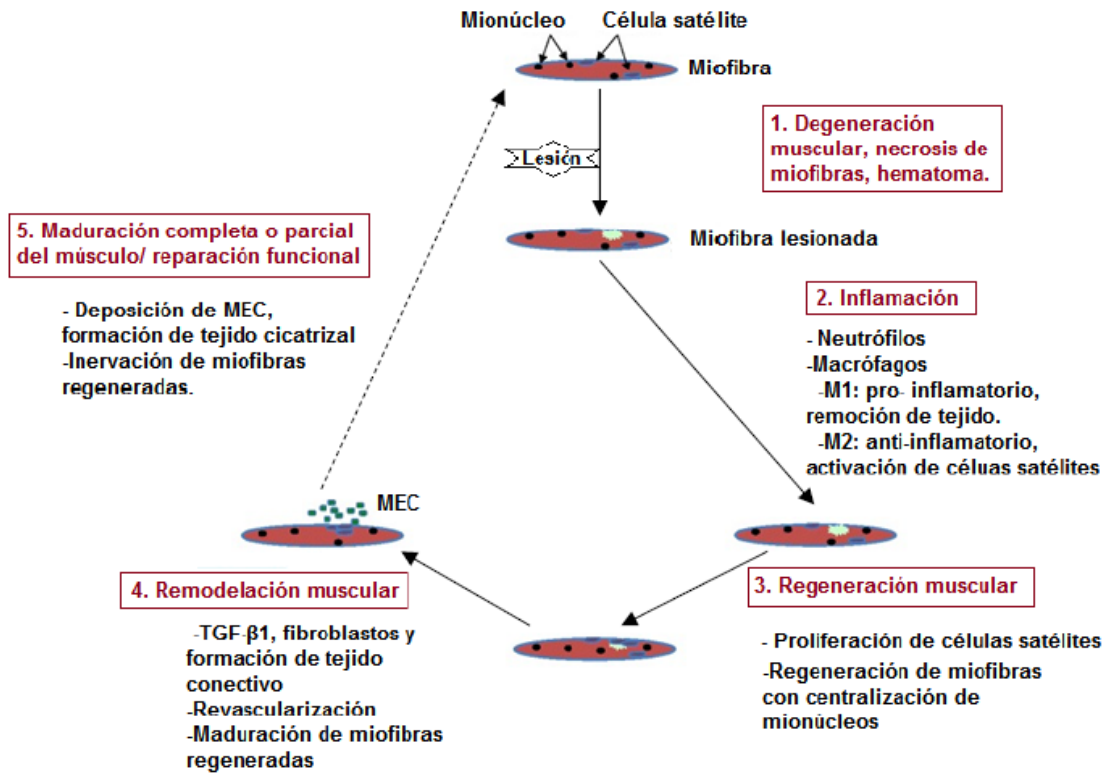


Figura 5. Ciclo secuencial de las fases de curación del músculo después de la laceración (Laumonier y Menetrey, 2016).

5.1.3 Algunos factores que afectan la reparación tisular

5.1.3.1 Oxigenación

El oxígeno es primordial para el metabolismo celular, este gas funciona como pieza clave para la producción de energía en forma de ATP, volviéndose crítico

en los procesos de cicatrización. Previene infecciones, induce angiogénesis, aumenta diferenciación de queratinocitos, migración y reepitelización, mejora la proliferación de fibroblastos, producción de colágeno, y promueve la contracción de la herida (Bishop, 2008; Rodriguez et al.,2008), además, es importante para la producción de superóxido por parte de los leucocitos polimorfonucleares para dar muerte oxidativa a los agentes patógenos.

El microambiente de la herida se vuelve hipóxico dado que el metabolismo celular agota pronto el oxígeno. La condición sistémica del paciente, la edad avanzada y la diabetes también pueden alterar el flujo vascular. Las heridas crónicas son altamente hipóxicas. Se ha medido la tensión de oxígeno en tejidos transcutáneos en heridas crónicas de 5 a 20 mm Hg, en comparación al tejido control con 30 a 50 mmHg (Tandara y Mustoe, 2004).

La hipoxia temporal luego de la lesión, desencadena la reparación de la herida, pero la hipoxia prolongada retrasa el proceso y la curación se ve afectada (Bishop, 2008; Rodriguez et al., 2008). La hipoxia puede inducir la producción de citoquinas y factores de crecimiento a partir de macrófagos, queratinocitos y fibroblastos. Las citocinas que se producen en respuesta a la hipoxia incluyen PDGF, TGF- β , VEGF, TNF- α y endotelina-1, y son promotores cruciales de

proliferación celular, migración, quimiotaxis y angiogénesis (Rodríguez et al., 2008).

En las heridas que cicatrizan normalmente, se cree que ROS, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el superóxido (O_2^-), actúan como mensajeros celulares para estimular procesos claves asociados con la cicatrización de heridas, incluyendo la motilidad celular, la acción de las citoquinas (incluida la transducción de la señal del PDGF) y la angiogénesis. Tanto la hipoxia como la hiperoxia aumentan la producción de ROS, pero un mayor nivel de ROS trasciende el efecto beneficioso y puede causar un daño tisular adicional (Rodríguez et al., 2008).

5.1.3.2 Infecciones

Los microorganismos presentes en la piel pueden ingresar al tejido subyacente mediante una herida. El estado de infección y replicación de los microorganismos determinan la clasificación de la herida en; contaminada, colonizada, infección local/colonización crítica, y/o propagación de infección invasiva. (Edwards y Harding, 2004).

El proceso inflamatorio permite la eliminación de microorganismos contaminantes, sin embargo, cuando es ineficaz, la inflamación puede prolongarse. Las bacterias y endotoxinas pueden conducir a la elevación prolongada de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α y alargar la fase, además, aumentan la cantidad de MMP que degrada la matriz y los FC, y provocar una disminución de sus inhibidores. Si esto se mantiene en el tiempo, la herida puede entrar en estado crónico y no sanar (Edwards y Harding, 2004; Menke et al., 2007).

Similar a otros procesos infecciosos, las bacterias forman un biofilms y cuando maduran desarrollan un microambiente protegido y se vuelven resistentes a tratamientos de antibióticos convencionales. *Staphylococcus aureus* (S. aureus), *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) y estreptococos β -hemolíticos, son bacterias comunes en las heridas infectadas y clínicamente no infectadas (Edwards y Harding, 2004; Davis, et al., 2008). Las primeras dos están presentes en la mayoría de las heridas crónica, la presencia de biofilms de la P. aeruginosa impide la fagocitosis por parte de neutrófilos y la acción de los antibióticos, lo que podría dar explicación a la cronicidad (Bjarnsholt et al., 2008).

5.1.3.3 Edad

El envejecimiento de la población mundial es un hecho (OMS) y es un factor de riesgo para la cicatrización de heridas. Si bien es sabido que en los adultos mayores sanos existe un retraso en el proceso, este se logra concretar de forma adecuada (Gosain y DiPietro, 2004; Keylock et al., 2008). En general ocurren cambios globales en cada fase relacionado con la edad; agregación, aumento de la secreción de mediadores inflamatorios, infiltración tardía de macrófagos y linfocitos, alteración de la función de macrófagos, disminución de FC, reepitelización, angiogénesis y deposición de colágeno retrasada, disminución de la producción y remodelación de colágeno, y de la resistencia de la herida (Gosain y DiPietro, 2004).

Estudios indican que el ejercicio mejora la cicatrización de heridas cutáneas en adultos mayores y en ratones envejecidos se ha visto una reducción de citoquinas proinflamatorias en el tejido de la herida. La respuesta mejorada en la herida puede deberse a una respuesta antiinflamatoria reducida por el ejercicio (Emery et al., 2005; Keylock et al., 2008).

5.1.3.4 Las hormonas sexuales en las personas de edad avanzada.

Una comparación entre mujeres y hombres de edad avanzada indica que los hombres presentan retraso en la cicatrización de las heridas agudas. Una explicación parcial a esto es que los estrógenos femeninos, andrógenos

masculinos y precursor esteroide dehidroepiandrosterona parecen tener efectos significativos en el proceso de cicatrización (Gilliver, Ashworth y Ashcroft, 2007). Se ha descrito que la diferencia de curación entre jóvenes y adultos está regulada por estrógeno. El estrógeno está involucrado en producción de matriz, inhibición de proteasas, función epidérmica y proceso inflamatorio (Hardman y Ashcroft, 2008). El estrógeno puede mejorar el deterioro relacionado con la edad mientras que los andrógenos regulan de forma negativa la cicatrización cutánea (Gilliver et al., 2007).

5.1.3.5 Estrés

Tiene gran impacto en la salud humana y comportamiento social. Estudios han demostrado que las personas sometidas a estrés presentan un retraso en la cicatrización (Kiecolt-Glaser et al., 1995; Marucha, Kiecolt-Glaser y Favagehi, 1998). La fisiopatología del estrés resulta en la desregulación del sistema inmune, mediada a través de los ejes hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y sistema nervioso simpático (SNS) (Godbout y Glaser, 2006; Boyapati y Wang, 2007). Estos ejes regulan la liberación de hormonas pituitarias y suprarrenales. El estrés reduce los glucocorticoides y niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) y quimioatrayentes importantes en el sitio de la herida (Godbout y Glaser, 2006; Boyapati y Wang, 2007). El cortisol funciona como

agente antiinflamatorio y modula la respuesta inmune mediada por Th1, la que es importante para iniciar la cicatrización, por lo que el estrés altera la inmunidad mediada por las células normal en el sitio de la herida, retrasando el proceso (Godbout y Glaser, 2006).

5.1.3.6 Diabetes

Se sabe que las personas diabéticas presentan deterioro en la cicatrización de heridas agudas. Estas tienden a desarrollar úlceras crónicas de pie diabético, presente en el 15% de personas con diabetes y corresponden al 84% de las amputaciones relacionadas con la diabetes en la parte inferior de la pierna (Brem y Tomic-Canic, 2007). Están implicados mecanismos fisiopatológicos complejos como estasis venosa e hipoxia (Tandara y Mustoe, 2004). La hipoxia prolongada puede derivar de perfusión insuficiente por alteración de la angiogénesis, esta puede amplificar el proceso inflamatorio, aumentando los niveles de radicales de oxígeno (Mathieu, Linke y Wattel, 2006; Woo et al., 2007).

Los altos niveles de MMP son característicos en las úlceras de pie diabético, en el caso de las heridas crónicas está 60 veces más alto que en las agudas (Woo

et al., 2007; Sibbald and Woo, 2008). Existe alteración de las funciones celulares de células T, defecto en quimiotaxis, fagocitosis, disfunción de fibroblastos y células epidérmicas (Sibbald y Woo, 2008). Estudios indican que la vasculatura en heridas diabéticas presenta una movilización de células endoteliales progenitoras y homing disminuido y niveles más bajos de VEGF y factor proangiogénico primario (Brem y Tomic -Canic, 2007; Gallagher, et al., 2007; Quattrini et al., 2008).

5.2 Rol del oxígeno en el mecanismo de señalización

Las células se comunican entre sí y responden a los estímulos extracelulares a través de mecanismos de señalización celular o transducción de señales (Poli et al., 2004). La transducción de señales es un proceso que permite transmitir información desde el exterior de una célula a varios elementos funcionales dentro de la misma. Este proceso puede ser desencadenado por señales extracelulares como hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y neurotransmisores. Esta interacción receptor-ligando genera varios tipos de señales intracelulares que pueden implicar cambios en; la concentración de iones (receptores ligados a canales iónicos), activación de proteínas reguladoras de unión a GTP triméricas (receptores acoplados a proteína G) y activación de receptores quinasas (receptores ligados a enzimas). La

señalización es retransmitida por segundos mensajeros (como AMPc, Ca^{2+} y metabolitos de fosfolípidos) y por cascadas de fosforilación de proteínas. En última instancia, estas vías de señalización intracelular conducen a activación de factores de transcripción que regulan la expresión de conjuntos específicos de genes esenciales para diversas funciones celulares (Thannickal y Fanburg, 2000).

El oxígeno molecular (dioxígeno; O_2) es esencial para la supervivencia de todos los organismos aeróbicos. El metabolismo de la energía aeróbica depende de la fosforilación oxidativa, un proceso por el cual la energía de oxidoreducción del transporte de electrones mitocondrial (a través de un complejo enzimático de NADH deshidrogenasa) se convierte en ATP. El O_2 sirve como el último aceptor de electrones para la citocromo c oxidasa, el componente enzimático terminal de este complejo enzimático mitocondrial, que cataliza la reducción de cuatro electrones de O_2 a H_2O . Los metabolitos parcialmente reducidos y altamente reactivos de O_2 pueden ser formados durante estas y otras reacciones de transferencia de electrones. Estos metabolitos de O_2 incluyen al anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), formados por reducciones de uno y dos electrones de O_2 , respectivamente. En presencia de iones de metales de transición, se puede formar el radical hidroxilo aún más reactivo ($\text{OH}\cdot$). A este grupo también se incluyen los peroxilos ($\text{RO}_2\cdot$), alcoxilo ($\text{RO}\cdot$) y el ácido

hipocloroso (HOCl). Estos metabolitos se conocen como “especies de oxígeno reactivas” (ROS, por sus siglas en inglés) (Thannickal y Fanburg, 2000; Woolley, Stanicka y Cotter, 2013).

Los ROS han sido considerados tradicionalmente como subproductos tóxicos con el potencial de causar daño a lípidos, proteínas y al ADN (Freeman y Crapo, 1982).

Para su protección la célula posee varias enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasas y peroxidasas como la glutatión-peroxidasa y la glutatión-reductasa y sistemas no enzimáticos, como las vitaminas A, C, E, glutatión, carotenoides y flavonoides, por nombrar algunos (Bouayed y Bohn, 2010). Por lo tanto, el estrés oxidativo se puede definir ampliamente como un desequilibrio entre la producción de oxidante y la capacidad antioxidante de la célula para prevenir la lesión oxidativa (Thannickal y Fanburg, 2000).

Actualmente está claro que los ROS también desempeñan un papel fisiológico importante en varios aspectos de la señalización y regulación intracelular, por lo que no se les puede considerar como agentes dañinos, sino como actores reales en muchas funciones normales de organismos vivos (Dröge, 2002.;

Lushchak, 2014). La célula utiliza los ROS en la inducción y mantenimiento de vías de transducción de señales implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. Se ha demostrado que la mayoría de los tipos celulares provocan un pequeño estallido oxidativo, que genera bajas concentraciones de ROS cuando son estimulados por citoquinas, factores de crecimiento y hormonas (Thannickal y Fanburg, 2000).

5.2.1 Señalización ROS

5.2.1.1 ROS como moléculas de señalización

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es una excelente molécula de señalización, ya que es muy ubicua, se puede difundir fácilmente y es relativamente estable, lo que le permite tener tiempo para encontrar objetivos específicos. Se podría decir que el H_2O_2 es la molécula de señalización redox intracelular predominante. El $\text{O}_2^{\cdot -}$ se dismuta rápidamente, carece de difusión, y sus objetivos se limitan a los que se encuentran en las inmediaciones de su fuente. El hidroxilo es una molécula de señalización inadecuada debido a su alta constante de velocidad de oxidación, que lo conduce a una oxidación altamente inespecífica. El peroxilo y el alcoxilo poseen una reactividad agresiva y carecen

de eliminación enzimática, lo que da como resultado que sus reacciones sean principalmente eventos de oxidación irreversible, que en última instancia provocan daños. El oxígeno singlete rara vez se produce intracelularmente, por lo que es dudoso que contribuya a la transducción de señales. Por el contrario, HOCl se ha sugerido como un mediador de señalización en las células inmunes (Corcoran y Cotter, 2013).

5.2.1.2 Señalización de citoquinas y factores de crecimiento

Una variedad de citoquinas y factores de crecimiento que se unen a receptores de diferentes clases generan ROS en células no fagocíticas. Los receptores de factores de crecimiento son tirosina quinasa (RTK) que desempeñan papeles claves en la transmisión de información desde el exterior de la célula, al citoplasma y al núcleo (Neufeld et al., 1999; Valko et al., 2007). Esta señalización se transmite a través de la activación de las vías de señalización de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, sus siglas del inglés “Mitogen-Activated Protein Kinases”) (Mulder, 2000). También se incluyen los receptores EGF, PDGF y VEGF (Neufeld et al., 1999), los receptores de citocinas (TNF- α e IFN- α) y receptores de interleuquina (IL-1), que están relacionados con los canales iónicos o las proteínas G. (Sundaresan et al., 1996). En general se acepta que los ROS generados por estas vías puedan

actuar como segundos mensajeros y mediar funciones celulares importantes tales como la proliferación y la muerte celular programada (Valko et al., 2007).

5.2.1.3 Objetivos de la regulación redox

Las proteínas son los principales objetivos de ROS en las células, generando cambios en las cargas, tamaño, polaridad, etc. Los ROS regulan distintas vías de señalización a través de la interacción con objetivos claves (Russell y Cotter, 2015).

a) Proteína tirosina fosfatasa

Las proteínas tirosina fosfatasa (PTP) probablemente sean los objetivos más estudiados de ROS. Los ROS producen una inactivación reversible de las PTP y se ha demostrado que esto puede activar directamente a las PTK (proteína tirosina quinasa) (Valko et al., 2007). La oxidación de la cisteína en el sitio activo de PTP conduce a una enzima que contiene ácido sulfénico, esta enzima no es funcional y permite la fosforilación por actividad fosfatasa, reduciendo y regenerando la PTP. Este proceso de regulación enzimática funciona en armonía entre sí para controlar la señal de fosforilación (Corcoran y Cotter, 2013). La naturaleza de las especies oxidantes producidas, determinan el tipo

de efecto de señalización. Por ejemplo, PTP-1B está inhibida por H_2O_2 pero no por $O_2^{\cdot -}$ (Juarez et al., 2008). El proceso se esquematiza y explica en la fig. 6.

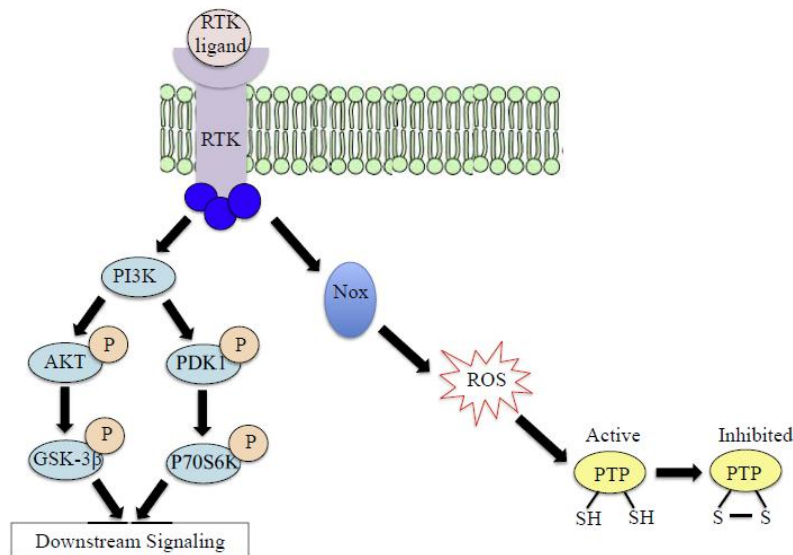


Figura 6. Ruta de señalización redox típica (Juarez et al., 2008)

ROS modula la señalización del receptor tirosina quinasa (RTK) regulando el estado redox de la proteína tirosina fosfatasas (PTP). Cuando un ligando peptídico como PDGF se une a su receptor RTK, la señal puede implicar la activación de PI3K y otras proteínas diana aguas abajo de esta vía dirigida por quinasas, lo que da como resultado la activación de NOX de membrana y la generación de ROS. Este ROS, actúa sobre un residuo de cisteína sensible a redox en el sitio activo de PTP y transforma el grupo eSH en el grupo SeS oxidado, lo que inactiva de forma reversible las PTP. La oxidación de residuos de cisteína que conduce a la inhibición de PTP da como resultado un flujo de señalización más fuerte a través de la ruta quinasa (Russell y Cotter, 2015).

b) Receptores tirosina quinasa

Los ROS también pueden afectar directamente la señalización de las quinasas. La estimulación de RTK puede utilizar mecanismos basados en redox junto con la fosforilación de proteínas durante la transducción de señal. Los RTK son enzimas compuestas por un dominio extracelular donde se une el ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular que contiene un núcleo de tirosina conservado y secuencias reguladoras adicionales. Tras su activación se transfiere la señal a través de quinasas no receptoras para mediar una serie de procesos biológicos (Russell y Cotter, 2015).

- **Receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR)**

La activación de este receptor activa vías de señalización como Ras / MAPK y PI3K / Akt. Investigadores han demostrado que los niveles endógenos de ROS alcanzaron su punto máximo con la estimulación del PDGF y fueron inhibidos por los antioxidantes H_2O_2 (Sundaresan et al., 1995). Las investigaciones se han centrado en entender los mecanismos que producen y regulan el H_2O_2 durante la señalización celular. Se sugiere que el PIP3, el producto de PI3K activado, es esencial para la señalización PDGF basada en redox. Por otro lado, los Nox (NADPH Oxidase) son la principal fuente de oxidantes durante la señalización de PDGF (Chiarugi, 2001).

También puede ocurrir un mecanismo conocido como transactivación, donde la angiotensina II se une a los GPCR (G protein-coupled receptors) para desencadenar la producción de H₂O₂ y la movilización de Ca²⁺ de las reservas intracelulares. Por tanto, el H₂O₂ activa quinasas de la familia Src y proteínas quinasa C (PKC) para estimular la fosforilación de RTK. Estos mecanismos son indirectos y actualmente hay pocos datos al respecto (Corcoran y Cotter, 2013).

- **Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**

Tras su activación este receptor forma un homodimero o heterodímero seguido de la autofosforilación (Schlessinger, 2002). Luego comunica la señal a través de Ras / MAPK o PI3K / Akt y emplea a H₂O₂ como mensajero secundario (Truong y Carroll, 2012). EGFR también se somete a transactivación por Ang II, y continúa a través de la activación de c-Src dependiente de H₂O₂ (Chen et al., 2001). Esta modulación basada en redox también es indirecta, la fosforilación y la sulfenilación trabajan juntas para regular la actividad del receptor quinasa durante la señalización de EGF (Truong y Carroll, 2013).

- **Receptor del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGFR)**

Su activación desencadena la señalización aguas abajo a través de Ras / MAPK, PI3K / Akt, PLC-GAMMA y la familia de quinasas Src para promover el crecimiento y regular los efectos de supervivencia. De los tres subtipos de VEGFR, las investigaciones se han centrado en el VEGFR-2 por su actuar en la señalización redox (Russell y Cotter, 2015). Colavitti et al. (2002) concluyeron de estudios previos en el área, que la regulación positiva de VEGFR y VEGFR-2 protege las células endoteliales contra la lesión oxidativa. De forma similar a los receptores ya expuestos, la producción de H₂O₂ inducida por VEGF aumenta la autofosforilación del receptor y la activación de las señales aguas abajo. En ocasiones este receptor sufre modulación por la oxidación de cisteína y el H₂O₂ derivado de Nox2 entonces, ejerce selectivamente sus efectos sobre la vía PI3K / Akt induciendo la activación de c-Src (Abid et al., 2007).

- **Receptores de insulina quinasa (IRK)**

Es un receptor heterotetramérico compuesto por dos subunidades- α extracelulares y dos subunidad- β transmembrana. La unión de la insulina (hormona responsable del metabolismo de glucosa y lípidos) al receptor induce un cambio conformacional que facilita la unión a ATP y conduce a una mayor autofosforilación. Luego provoca la fosforilación de Tyr de diversas proteínas de acoplamiento citosólicas que incluyen SHC y miembros de la familia de

proteínas sustrato de receptor de insulina (IRS) (Kido, Nakae y Accili, 2001). Los efectos de la insulina se asocian principalmente con la vía Ras / MAPK a través de SHC (Avruch, 1998). Esta difiere de otros RTK mediadas por redox en que utiliza proteínas de acoplamiento IRS para iniciar la transducción de señales aguas abajo a través de la vía PI3K/Akt y GLUT4 (Bae et al., 2000). El H₂O₂ actúa como mensajero secundario para mejorar o reducir la respuesta de la insulina, dependiendo siempre de la concentración y la duración de la exposición (Houstis, Rosen y Lander, 2006).

- **Receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR)**

Se han identificado cinco de estos receptores para los 18 ligandos conocidos. El FGF ejerce una acción a través de cuatro de estos; FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Cuando se estimula el receptor se somete a la dimerización y a la autofosforilación de Tyr dentro de su dominio de cinasa intracelular. Esto conduce a la activación de las rutas Ras / MAPK, PI3K / Akt, STAT y PLC-g. La estimulación con FGF puede generar H₂O₂ a través de mecanismos dependientes e independientes de los complejos NOX (Nose et al, 1991; Thannickal et al., 2000).

c) Quinasas no receptoras

Los ROS también activan a PTK no receptoras que pertenecen a la familia Src quinasas (SFK) y janus quinasa (JAK). Se sabe que el H_2O_2 y el $O_2^{\cdot-}$ inducen la fosforilación de la tirosina de varias PTK en diferentes tipos celulares, como fibroblastos, linfocitos T y B, macrófagos y células mieloides. La Src activada se une a las membranas celulares mediante la miristilación e inicia las vías de señalización MAPK, NF- κ B y PI3K (Valko et al, 2007).

- **Akt**

También llamado proteína quinasa B (PKB). Es una proteína quinasa específica de serina / treonina de la cual hay tres isoformas; Akt1, Akt2 y Akt3. El H_2O_2 endógeno aumenta a actividad de Akt en numerosos tipos celulares (Ushio-Fukai et al., 1999). Su activación depende de la producción aguas arriba de productos lipídicos por PI3K (Kwon et al., 2004). La activación de Akt por H_2O_2 está mediada por Src quinasa (Esposito et al., 2003), mientras que la activación de Akt dependiente de EGFR aumenta su supervivencia celular durante la apoptosis inducida por H_2O_2 (Wang et al., 2000). La señalización redox es tan específica que, en respuesta a la estimulación de PDGF, se oxidan dominios

específicos de Akt2 lo que coincide con la disminución de su actividad en comparación a Akt1 y Akt3 (Wani et al., 2011).

- **Proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA)**

Es una molécula de señalización esencial para numerosos procesos metabólicos y se ha implicado en amplias actividades celulares (Shabb, 2001). Presenta una subunidad catalítica y otra reguladora. La primera realiza la reacción de adición de fosfato mientras que la reguladora detecta el nivel de AMP cíclico y activa o desactiva las subunidades catalíticas en función a ese nivel (Johnson et al., 2001). La PKA está regulada por la fosforilación como por la oxidación. La quinasa se puede desactivar de forma redox a través de la formación de un disulfuro mixto de cisteína con glutatión o un disulfuro interno con Cys en el extremo C. (Humphries, Deal y Taylor, 2005).

- **Quinasas de la familia Src**

Son tirosinas quinasas no receptoras que constan de 11 miembros (Roskoski, 2005). Están reguladas por fosforilación y desfosforilación, pero también pueden ser activadas por H₂O₂ y peroxinitrito (Mallozzi, Di Stasi y Minetti, 1999),

así como por otros estímulos que aumentan la producción de ROS (Giannoni et al., 2005). La activación e inactivación por H₂O₂ se acompaña de fosforilación en sitios distintos (Truong y Carroll, 2013), además de esto, la oxidación de los residuos Cys 245 y 487, respectivamente, localizados dentro del dominio SH2 y quinasa, conduce a un cambio conformacional que facilita la activación de Src quinasas (Giannoni et al, 2005).

- **MAPK**

En general comprenden una familia de proteína serina / treonina quinasas dirigidas por prolina que desempeñan un papel esencial en la transmisión de señales extracelulares desde la membrana celular al núcleo. Están compuestas por tres sub grupos (Erks, JNK y p38 MAPK) que regulan el crecimiento y muerte celular (Boutros, Chevet y Metrakos, 2008; Winter-vann y Johnson, 2007). Se mencionan tres procesos donde los ROS pueden activar las vías MAPK (Son et al, 2011).

1. La regulación directa redox de los propios MAPK a través de la unión de Erks a MEK mediante la oxidación de algunos tioles de cisteína Erk2 a ácido sulfínico y sulfónico, que se producen a concentraciones bajas y no altas de H₂O₂ (Galli et al., 2008).

2. Los ROS activan las rutas MAPK a través de la modificación oxidativa de las quinasas intracelulares. ASK-1 es un miembro de la superfamilia MAP3K para JNK y p38 que se une a la tiorredoxina reducida en células no sometidas a estrés. Tras el estrés oxidativo, la tiorredoxina se oxida y se desasocia de ASK-1, lo que lleva a la activación de las rutas JNK y p38 a través de la oligomerización de ASK-1 (Kamata et al., 2005).

3. Actualmente se investiga la inactivación y la degradación de los MKP que mantienen la ruta en un estado inactivo. Se ha demostrado que la acumulación intracelular de H₂O₂ inactiva las MKP por oxidación de su cisteína catalítica conduciendo a una activación sostenida de la vía JNK (Kamata et al, 2005).

- **Kb Kinasa inhibidora (Ikb)**

IKK es una serina / treonina quinasa compuesta de dos subunidades catalíticas, IKK- α e IKK- β , y de una subunidad reguladora IKK- γ . Tras su activación, IKK fosforila IKK- α , desencadenando ubiquitinación y degradación de IKK- α . La degradación libera NF- κ B, facilitando que este compuesto se trasloque al núcleo y promueva la transcripción de genes de supervivencia, diferenciación,

inflamación, angiogénesis y crecimiento celular (Ghosh y Karin, 2002). Se ha demostrado que la expresión de NF- κ B promueve la proliferación celular, mientras que la inhibición de su activación bloquea la proliferación celular. IKK se inactiva por acción de NO o H₂O₂ (Reynaert et al, 2004). La señalización de TNF- α también activa NF- κ B. En este escenario, NF- κ B puede ser directamente activado por ROS (Pantano et al., 2006).

- **Proteína quinasa II dependiente de Ca²⁺/ calmodulina (CaMKII)**

Es una enzima serina / treonina quinasa activada por Ca²⁺ y es muy abundante a nivel cerebral (Lisman, Schulman y Cline, 2002). Esta quinasa parece oxidarse en un residuo de metionina en lugar de una cisteína. Se ha demostrado que la oxidación de residuos de metionina del dominio regulador mantiene la actividad de CaMKII en ausencia de Ca²⁺/CaM (Erickson et al., 2008). Su activación por Ang II conduce a la apoptosis en cardiomiocitos. La aldosterona también puede inducir su oxidación mediante el reclutamiento Nox (He et al, 2011) y posible inactivarla a través de la oxidación de cisteína (Baba et al., 2012).

- **Proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG)**

Es una proteína quinasa específica de serina / treonina que se activa mediante GMPc y fosforila una serina de dianas biológicamente importantes. Se ha descubierto que la isoforma PKGI es sensible a redox y que la oxidación activa directamente la quinasa. El estrés oxidativo causa la formación de enlaces disulfuro entre proteínas a través de residuos de cisteína en cadenas adyacentes en el complejo homodímero PKGIa, haciéndola catalíticamente activa independiente de GMPc (Burgoyne et al., 2007).

d) Factores de transcripción de Forkhead BoxO (FOXO)

Son factores que se activan por diversas tensiones celulares. La familia que incluye FOXO1, FOXO3 y FOXO4 son mediadores críticos del estrés oxidativo. El estrés oxidativo regula la actividad FOXO a través de diversas modificaciones postraduccionales que incluyen fosforilación, acetilación y ubiquitinación. Su actividad se regula por el H₂O₂ y se asocia a la apoptosis (Storz, 2011). FOXO son importantes en la protección de la célula contra el estrés oxidativo a través de la inducción de enzimas antioxidantes. El interés en estas proteínas ha aumentado por su papel en el desarrollo de células cardiovasculares y metabolismo de carbohidratos y ácidos grasos (Milkiewicz et al., 2011).

e) Factor nuclear like-2 (Nrf-2)

Se conoce como el “regulador maestro” de la respuesta antioxidante dado que modula la expresión de cientos de genes implicados en la respuesta antioxidante, inmune e inflamatoria (Hybertson et al., 2011). En condiciones de estrés, encuentra presente en el citoplasma junto a Keap1 y en respuesta al estrés oxidativo se estabiliza y trasloca al núcleo. Se sabe que el estrés oxidativo activa la vía Keap1- Nrf-2- ARE, ya que tras la estimulación por estrés oxidativo, el sistema expresa una amplia gama de enzimas citoprotectoras (Negi, Kumar, Joshi y Sharma, 2011).

5.2.1.4 Algunas funciones fisiológicas controladas por vías de señalización sensibles a redox

a) Regulación de la producción de NO

NO se genera en tejidos por las óxido nítrico sintasas (NOS) específicas que existen en tres isoformas, NOS neural (nNOS), NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS) (Bredt et al, 1991). La actividad de nNOS y eNOS está regulada por la concentración de calcio intracelular, mientras que iNOS se

expresa de forma inducible en macrófagos después de la estimulación por lipopolisacáridos, citoquinas u otros agentes. A nivel transcripcional y postranscripcional esta es regulada por vías de señalización que implican NF- κ B o MAPK (Valko et al. 2007).

b) Producción de ROS por NAD(P)H oxidasa en células fagocíticas

En un entorno inflamatorio los neutrófilos y macrófagos activados producen grandes cantidades de radical superóxido y otros ROS a través de NAD(P)H oxidasa (Keisari, Braun y Flescher, 1983). Por tanto, el papel de NAD(P)H oxidasa es actuar como agente de defensa. Su activación está controlada por rac2 en neutrófilos y rac1 en macrófagos (Tauber et al., 1983).

c) Producción de ROS por NAD(P)H oxidasa en células no fagocíticas

Células como fibroblastos, células vasculares de la musculares lisas, miocitos cardiacos y células endoteliales producen ROS mediante NAD(P)H oxidasa para regular la cascada de señalización intracelular. Estas células a diferencia de los neutrófilos producen un radical super óxido principalmente intracelular tras la estimulación por factores de crecimiento y citocinas que activan otras vías de señalización intracelular (Jones, et al., 1996).

d) Regulación del tono vascular y otras funciones de NO·

La regulación del tono vascular por GMPc es un caso especial. La enzima guanilato ciclasa (GCs) se activa por el H₂O₂ y por el radical NO· (Wolin et al., 1999). Esta proteína cataliza la formación de GMPc, que se utiliza como un amplificador intracelular y segundo mensajero. NO· Se une a Fe²⁺ - haem en GCs, generando un cambio conformacional que activa la enzima. Su producto GMPc, modula la función de las proteínas quinasas, canales iónicos, la regulación del tono del musculo liso y la adhesión plaquetaria (Valko, 2007).

e) Regulación redox en la adhesión celular

La adhesión celular es importante en la embriogénesis, crecimiento celular, diferenciación, reparación de heridas y otros procesos que están regulados por redox (Frenette Y Wagner, 1996). La expresión de moléculas de adhesión celular es estimulada por lipopolisacaridos bacterianos y por diversas citocinas como TNF, IL-1 e IL-1β (Albelda, Smith y Ward, 1994). La adhesión de leucocitos a las células endoteliales es inducida por ROS (Schaller et al., 1992).

f) Regulación redox en la respuesta inmunitaria

La activación de los linfocitos T se ve significativamente mejorada por ROS o por un cambio en el estado redox del glutatión intracelular. La producción de IL-2 por estas células puede ser inducida por concentraciones fisiológicas relevantes de superóxido y peróxido de hidrógeno (Los et al., 1995). También se ha descubierto que el estado redox intracelular modula las funciones inmunológicas de los macrófagos (Hamuro et al., 1999).

g) Producción de ROS como un sensor para cambios en la concentración de oxígeno

Se ha propuesto que los cambios en la concentración de oxígeno son detectados de forma independiente por varias proteínas que producen ROS, que involucran al citocromo de tipo b. Otros sugieren que el cambio en la tasa de ROS mitocondrial puede jugar un papel importante en la detección de oxígeno por los cuerpos carotídeos. Otras respuestas a los cambios de presión de oxígeno incluyen la producción regulada de eritropoyetina, VEGF e IGF-II, controlados por el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) (Wang et al., 1995).

h) Apoptosis inducida por ROS y otros mecanismos

En general, existen tres mecanismos diferentes por los cuales una célula se suicida por apoptosis; por señales internas: la vía intrínseca o mitocondrial; por señales externas: la vía extrínseca o del receptor de la muerte; y acción del factor inductor de apoptosis (AIF) (Smith et al.,1996). El primero está representado por daño intracelular a la célula (ROS, irradiación, etc.), lo que causa que Bcl-2 (una proteína localizada en las membranas externas de las mitocondrias) active una proteína relacionada, Bax, que hace "agujeros" en la membrana mitocondrial externa, causando que el citocromo c se libere de las mitocondrias. Usando la energía del ATP el citocromo c liberado se une al factor 1 activador de la proteasa apoptótica (Apaf-1), seguido de la agregación de estos complejos para formar apoptosomas que se unen y activan una de las proteasas, caspasa-9 (Philchenkov et al., 2004). Este activa otras caspasas (3 y 7) que conducen a la digestión de proteínas estructurales, degradación de ADN y a la fagocitosis celular. El NO \cdot Se asocia con una disminución de cardiolipina, disminución de la actividad de la cadena de transporte de electrones y liberación de citocromo c mitocondrial en citosol (Brune et al, 1997).

5.2.1.5 Regulación de la expresión génica por oxígeno en los estados de hiperoxia e hipoxia

Sabemos lo indispensable que es el oxígeno para la supervivencia de los organismos. Sin embargo, el exceso de O₂ se vuelve tóxico a través de la generación de ROS, mientras que una disminución de su concentración perjudica la generación de ATP y con eso la viabilidad celular. Los sistemas específicos detectan ROS e hipoxia excesiva, lo que lleva a la activación de factores de transcripción específicos y la expresión de genes diana apropiados. Se destacan dos factores de transcripción que regulan estos cambios de presión de oxígeno; el factor inducible por hipoxia (HIF-1), que coordina muchas de las respuestas del cuerpo al estrés hipóxico y el factor nuclear- k B (NF-k B), que induce varias reacciones adaptativas a niveles elevados de ROS (Michiels, Minet, Mottet y Raes, 2002).

a) Respuesta a la hiperoxia

- **Regulación NF-k B**

NF-k B juega un papel central en la respuesta inflamatoria. Se activa en respuesta a estímulos de citoquinas, productos bacterianos, virales y estrés oxidativo. Conduce a la expresión de genes que median la inflamación, por lo que forman parte del brazo innato del sistema inmune (Michiels et al, 2002).

Se encuentra en el citoplasma de las células quiescentes en forma de dímero unido a proteínas inhibidoras que bloquean su translocación nuclear. Las proteínas inhibidoras NF- κ B (I κ B) incluyen isoformas α , β y γ , Bcl-2 y proteínas largas (p105 y p100). Tras una señal, la consecuente fosforilación y ubiquitinación permite la liberación del NF- κ B para su translocación al núcleo que resulta en una transcripción génica (Fig. 7) (Belich et al, 1999). Los efectos oxidantes varían según el tipo de célula y de estrés oxidativo. Datos indican que la aplicación de H₂O₂ a cultivos celulares, estimulan la degradación de I κ B y aumenta la actividad de NF- κ B mientras que las adiciones de antioxidantes previenen estos efectos (Schreck, Rieber, y Baeuerle, 1991; Schmidt, Amstad, Cerutti y Baeuerle, 1995). En algunas líneas de células T, la adición de H₂O₂ o HOCl provoca rápidamente la translocación nuclear de NF- κ B, mientras otras células T en condiciones idénticas no presentan los mismos efectos (Schoonbroodt et al., 1997). El oxígeno singlete administrado de forma extracelular a las células T no estimula NF- κ B, aunque su generación intracelular si lo hace. La administración de TNF- α , IL-1 β , en células epiteliales, linfoides o monocitos activan a NF- κ B de forma similar que los oxidantes (Piette et al., 1997) y la administración de antioxidantes a células linfoides y monocitos abolieron la respuesta de NF- κ B a TNF- α , IL-1 β , lo que sugiere el rol de los ROS como segundos mensajeros (Anderson et al., 1994).

La hiperoxia además de activar a TNF- α , IL-1b a través de NF- k B también activa a la IL-8 y proteína quimiotáctica de monocito-1 (Cooper et al., 1998). Estudios en tejido pulmonar de ratas indican que la activación de NF- k B inducida por hiperoxia se asoció con un aumento de la apoptosis que se revirtió bloqueando la activación de NF- k B (Dieperink, Blackwell, y Prince, 2006). Por el contrario, Franek et al. (2004) señalan que la inhibición de la activación de NF- k B inducida por hiperoxia aceleró la muerte celular no apoptótica en células epiteliales del pulmón, resultando con una disminución de MnSOD. Es por esta razón que el mecanismo de la hiperoxia en la regulación de NF- k B sigue siendo incierto, sin embargo, se establece que la exposición a la hiperoxia da como resultado la translocación nuclear de NF- k B en varios tipos celulares (células epiteliales alveolares y endoteliales de ratas y humanos) (Suzuki et al, 2000).

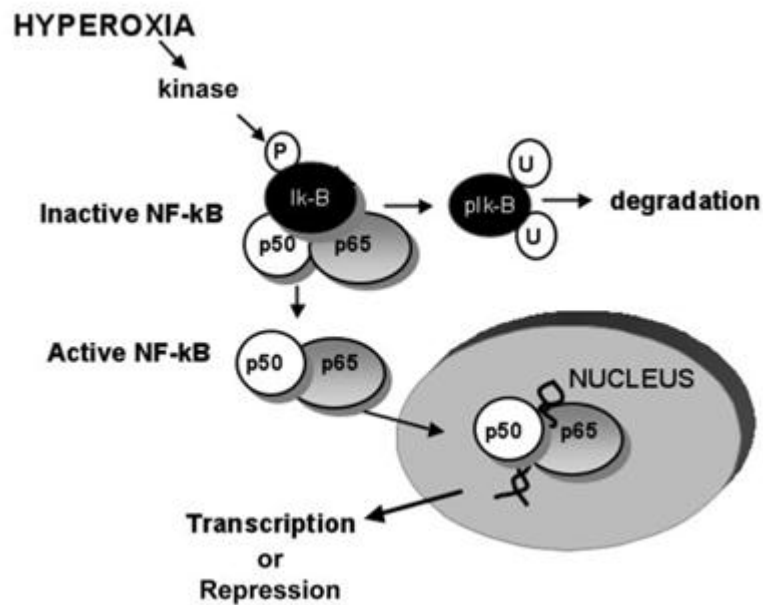


Figura 7. NF-κ B en la hiperoxia.

Expresión génica mediada por NF-κB. Con la hiperoxia, hay fosforilación (p) de la proteína inhibidora IκBα sobre la tirosina 42. Esto da como resultado la ubiquitinación (u) y la posterior degradación de IκBα. Esto permite la disociación y la translocación nuclear del complejo NF-κB activo (p65 y p50), que se unen a secuencias consenso en diversos genes y genera activación transcripcional o represión de la expresión génica (Wright y Dennery, 2009).

b) Respuesta a la hipoxia

- **Regulación HIF-1**

HIF-1 es un factor de transcripción heterodímero, que consiste en dos sub unidades; HIF-1 β y HIF-1 α sensible al O₂ (Wang et al., 1995). Actualmente se conocen tres isoformas de la sub unidad HIF-1 α (HIF1, 2 y 3) con dominios similares. Las tres isoformas contienen un dominio de degradación dependiente del O₂ (ODD), que las sensibiliza a la destrucción (Huang et al., 1998).

HIF-1 α se regula postranscripcional a través de la degradación por proteosomas y lisosomas dependientes de la hidroxilación, además, es regulada por NF- κ B en el nivel de transcripción (Van Uden et al., 2011). También se ha demostrado que la estabilidad del ARNm de HIF-1 α depende de la función del cuerpo P (Bett et al., 2013).

En normoxia, HIF-1 α está sujeto a hidroxilación dentro de su dominio ODD por la familia de enzimas dioxigenasas llamadas proil hidroxilasas (PHD) (Kaelin y Ratcliffe, 2008). La actividad de PHD requiere α -cetoglutarato (α -KG) y Fe²⁺ como cofactor molecular y oxígeno molecular como cosustrato (Fandrey, Gorr y Gassmann, 2006).

En hipoxia, la actividad de PHD se reduce, conduciendo a la estabilización y dimerización de HIF-1 α junto a su compañero de transcripción HIF-1 β . La

dimerización produce su translocación al núcleo y la unión con elementos de respuesta de hipoxia de consenso (HRE) (Semenza et al 1996).

HIF regula la transcripción de genes diana que están implicados en el metabolismo, la autofagia, la apoptosis, la angiogénesis y la proliferación celular (Tracy et al, 2007). En última instancia, el programa de transcripción iniciado durante la hipoxia tiene como objetivo promover la supervivencia celular y desactivar los procesos que consumen mucha energía, como la traducción y la proliferación celular (Bi et al, 2005). La estimulación de la producción de eritroides y de VEGF está regulada positivamente por el mecanismo dependiente de HIF-1 (D'Angio y Finkelstein, 2000).

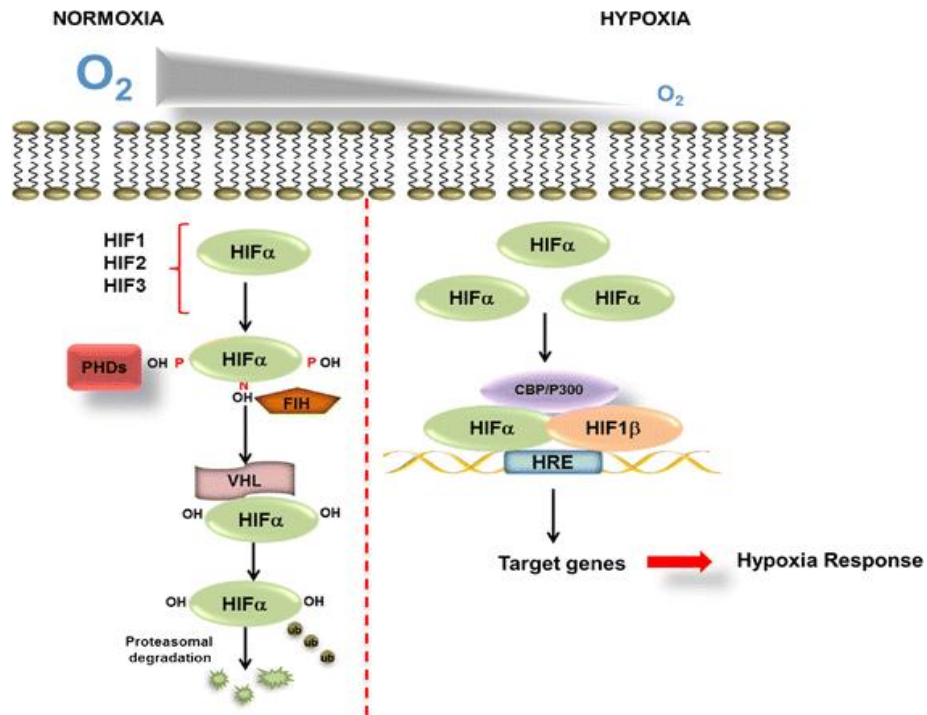


Figura 8. Regulación de HIF en normoxia e hipoxia.

Diagrama que muestra los componentes clave en la regulación de HIF α durante la normoxia y la hipoxia. Durante la normoxia, las enzimas PHD y FIH usan oxígeno molecular, así como también cofactores para hidroxilar HIF α sobre prolina y un residuo de asparagina, respectivamente. La hidroxilación de residuos de prolina dentro del dominio ODD de HIF α , media la unión de la ligasa VHL E3 que poliubiquitina HIF α y por lo tanto la dirige a la degradación proteasomal. En la hipoxia, cuando los niveles de oxígeno disminuyen, los PHD y la FIH se inhiben, lo que conduce a la estabilización y dimerización de HIF α con su asociado transcripcional HIF1 β . HIF puede activar la transcripción de genes diana y reclutar coactivadores p300 / CBP (Ortmann, Druker y Rocha, 2014).

5.3 Oxigenoterapia hiperbárica

5.3.1 Definición

La terapia con oxígeno hiperbárico (OHB) es definido por la sociedad médica submarina e hiperbárica (UHMS) por sus siglas en inglés, como una modalidad terapéutica en dónde un individuo respira oxígeno al 100%, de forma intermitente dentro de una cámara hiperbárica, a una presión superior a la atmosférica (1 ATA) (Undersea and Hyperbaric Medical Society, Hyperbaric Oxygen Committee, y Gesell, 2008; Desola, 1998).

5.3.2 Antecedentes históricos

Si bien se considera a Joseph Priestley como el descubridor del oxígeno en el año 1775, fue Henshaw en 1662 quién describió la aplicación de aire a altas presiones para tratar diferentes enfermedades respiratorias. En 1794 Beddoes reportó por primera vez el uso del oxígeno como tratamiento de algunos problemas médicos, sin embargo, fue Fontaine, cirujano francés, quién en el año 1879 escribió el primer artículo acerca del empleo de oxígeno hiperbárico de forma complementaria, al adaptar un quirófano presurizado, donde encontró

que dicha terapia disminuyó la incidencia de cianosis postoperatoria (García-Covarrubias, y Cuauhtémoc, 2000).

La oxigenación hiperbárica se inicia de forma más científica, debido a una serie de publicaciones realizadas entre la década de los 30's y los 50's, (Sánchez, 2000), estudios en los cuales se describieron efectos beneficiosos, lo que facilitó que dentro de sus recomendaciones, se incluyera un gran número de indicaciones, sin embargo, muchas de estas sin suficiente validación científica, lo que llevó a generar controversia sobre su uso. (Torres León et al., 2015). Es por esta razón que en el año 1967 se fundó la sociedad médica submarina e hiperbárica (UHMS) por sus siglas en inglés, una organización científica internacional destinada en un principio a fomentar el intercambio de datos e información sobre fisiología y medicina de buceo. Con el paso del tiempo y en base a los intereses de la sociedad, esta se expandió incluyendo además temas sobre la aplicación de oxígeno hiperbárico en la clínica. Hoy en día es considerado el repositorio más grande de buceo e investigación hiperbárica con más de 2000 miembros en todo el mundo. Cuenta con una base de datos extensa, la que es actualizada de forma anual, representando más de 100 años de investigación militar y universitaria (Undersea and Hyperbaric Medical Society, Hyperbaric Oxygen Committee, y Gesell, 2008).

5.3.3 Formas de administración

5.3.3.1 Multiplaza o de lugar múltiple

Las cámaras hiperbáricas multiplaza son espacios cerrados tipo tanques, donde pueden acomodarse hasta 14 personas a la vez. Poseen un sistema cerrado, lo que permite que los sujetos pasen al interior sin alterar la presión ambiental dentro de esta. Los individuos son atendidos directamente por el terapeuta quién también permanece dentro de la cámara. El espacio se encuentra presurizado con aire y el oxígeno es administrado a través de mascarillas faciales, capuchas o tubos endotraqueales (Grim et al., 1990).

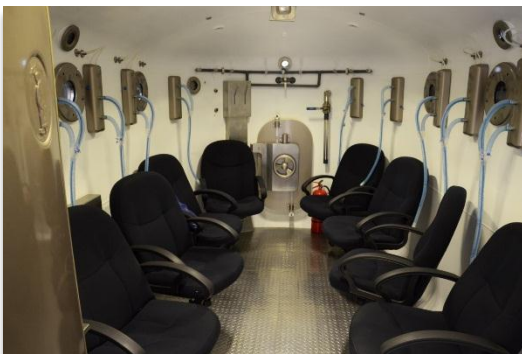


Figura 9. Oxígeno Centro Médico, Quillota

5.3.3.2 Monoplaza o de lugar único

Este tipo de cámara es de uso individual, el sujeto se acomoda bajo una cúpula de vidrio, dentro de un espacio cerrado y reducido. A diferencia de las cámaras de uso colectivo, estas se presurizan con oxígeno puro, mientras lo respiran al 100% por lo que no es necesaria la utilización de mascarillas (Grim et al., 1990).

Ambos tipos de cámaras están diseñadas con instrumentos especializados para monitorear constantemente a los sujetos en tratamiento (ECG, temperatura, presión vascular, entre otras) (Pisarello y Subbotina, 2000).

Generalmente el aumento de la presión en medicina hiperbárica se expresa en ATA (presión atmosférica absoluta), donde 1 ATA equivale a 735,5 mmHg o 101,325 kilopascales. Se indica que la presión mínima para fines médicos es 1,4 ATA respirando el 100% de oxígeno. La mayoría de los tratamientos suelen utilizar entre 2 a 3 ATA (Thom, 2011), cada sesión dura alrededor de 90 minutos y se pueden realizar una o dos veces al día dependiendo siempre de la indicación (Niinikoski, 2004).



Figura 10. Cámara hiperbárica monoplaza (Howard et al, 2013)

5.3.4 Mecanismo de acción de la oxigenoterapia hiperbárica

La terapia con oxígeno hiperbárico produce ciertos efectos fisiológicos, efectos que pueden ser explicados en base a las leyes que regulan el comportamiento de los gases y también a las consecuencias de la elevación de la presión parcial de oxígeno.

El valor de la Presión Atmosférica a nivel del mar es 760 mmHg, correspondiente a la sumatoria de las presiones parciales de todos los gases que conforman el aire que se respira normalmente, dentro de los cuales se destaca el O₂, presente en un 21% y el nitrógeno en un 78% (Ley de Dalton).

La presión parcial que ejerce el O₂ es 159,6 mmHg, lo que resulta de la multiplicación entre la presión atmosférica y la fracción de oxígeno en el aire (760 x 0.21). Estos datos son relevantes si lo evaluamos por ejemplo en un ambiente hiperbárico de 3 ATA. En este caso, la presión atmosférica aumenta a más de 2000 mmHg, y si a esto se le agrega el cambio de aire por O₂ puro, la presión de oxígeno sería igual a la presión total (Garcia-Covarrubias y Cuauhtémoc, 2000).

5.3.4.1 Efecto de la presión

Según la Ley de Boyle, se plantea que, a una temperatura constante, la presión y el volumen de un gas son inversamente proporcionales (Desola, 1998). Este efecto se busca principalmente en enfermedades asociadas a la formación de burbujas de nitrógeno en fluidos corporales (Embolismo aéreo o enfermedad de descompresión), lo que se debe por ejemplo a la disminución brusca de la presión ambiental en un ascenso rápido (buceo). En estos casos, el aumento de la presión sumado a la hiperoxigenación puede lograr una reducción en el tamaño de estas o incluso su disolución completa (Torres León et al., 2015), ya que se favorece el recambio de nitrógeno por O₂, pudiendo eliminar el N₂ en el aire exhalado (Garcia-Covarrubias y Cuauhtémoc, 2000).

5.3.4.2 Efecto de la hiperoxia

La ley de Henry establece que la solubilidad de un gas (Capacidad de disolverse en un líquido al entrar en contacto con este) es directamente proporcional a la presión ejercida por el mismo sobre el líquido en cuestión. (Torres León et al., 2015).

En situación de reposo, los tejidos necesitan 60 ml de oxígeno por litro de sangre para mantener un adecuado metabolismo celular (Jallali, Withey y Butler, 2005). En condiciones normales, es decir manteniendo una presión atmosférica de 1 ATA (760 mmHg), la concentración de oxígeno disuelto en el plasma es de 3 ml. por litro de sangre (Lambertsen, Kough, Cooper, Emmel, Loeschcke y Schmidt, 1953), por lo tanto, la mayor parte del oxígeno es entregado a los tejidos gracias a la hemoglobina.

Al aumentar la fracción inspirada de oxígeno al 100%, su concentración en el plasma puede llegar hasta los 20 ml/L de sangre y si a esto se le suma un aumento en la presión de 3 ATA, puede elevarse a unos 70 ml /L. Cantidad de oxígeno que sobrepasa los requerimientos normales del tejido por lo se podría prescindir de la hemoglobina para la supervivencia celular (Leach, Rees y Wilmshurst, 1998).

La terapia con oxígeno hiperbárico aumenta de forma considerable los niveles de O₂ en sangre manteniendo la PO₂ elevada incluso varias horas después de su aplicación (Cianci y Hunt, 1993). Si bien se considera una terapia beneficiosa para ciertas condiciones patológicas, también puede generar complicaciones por una mayor liberación de radicales libres durante una exposición prolongada (Narkowicz, Vial y McCartney, 1993).

5.3.5 Uso o indicaciones

La terapia con oxígeno hiperbárico ha demostrado eficacia en el tratamiento de una gran variedad de condiciones médicas y quirúrgicas, ya sean agudas o crónicas. Esta puede ser utilizada como tratamiento único o complementario a terapia con antibióticos o post cirugía. (Thom et al., 1992). La mayoría de las indicaciones para las que se describe, tienen como denominador común la hipoxia tisular, por lo que cualquier condición patológica que presente una reducción en el aporte de oxígeno hacia los tejidos o donde este sea insuficiente o inadecuado, se verá altamente beneficiado con dicha terapia.

Si bien las condiciones para las que se describe la OHB son varias y están bien definidas, con el paso del tiempo se ha ido aplicando también en muchas otras que solo poseen valor anecdótico. Razón por la cual se creó en 1978 la

Sociedad Medica Submarina e Hiperbárica (SMSH), con el fin de fiscalizar y establecer un control de calidad tanto en los aspectos técnicos como asistenciales (Desola et al., 1998).

5.3.5.1 Listado de indicaciones según la SMSH

- Enfermedad por descompresión
- Embolismo gaseoso
- Intoxicación aguda con monóxido de carbono
- Mionecrosis clostridial - gangrena gaseosa
- Injertos y colgajos
- Lesiones por radiación de huesos y partes blandas
- Pérdida auditiva neurosensorial súbita idiopática
- Absceso intracraneal
- Infecciones necróticas de tejidos blandos
- Osteomielitis crónica refractaria
- Anemia severa
- Quemaduras térmicas
- Traumatismo agudo de partes blandas

La administración intermitente de oxígeno hiperbárico hacia los tejidos hipóxicos puede ser de gran utilidad. Se estimula la proliferación y diferenciación de fibroblastos, aumenta la formación de colágeno, se acelera la neovascularización y se promueve la matanza microbiana. Estos beneficios se pueden conseguir siempre y cuando exista un lecho capilar cercano a la herida que mantenga el flujo sanguíneo en la zona y con esto un correcto suministro de oxígeno (Niinikoski, 2004; Wright, 2001), sin embargo, hay casos en que los efectos de la hipoxia resultan beneficiosos, por ejemplo, en el estado inicial de las heridas se genera una hipoxia local transitoria en el microambiente de la lesión, lo que desencadena procesos necesarios para una correcta cicatrización (Wright, 2001).

5.3.6 Complicaciones

Las complicaciones más comunes se generan por efecto del cambio en la presión barométrica o por efecto de la toxicidad que provoca el oxígeno al administrarse en grandes cantidades (Grim et al., 1990).

Cuando existen cavidades dentro del cuerpo que no son capaces de igualar o equilibrar su presión con la ambiental se producen traumas o deformaciones,

como ocurre por ejemplo en el oído medio cuando la trompa de Eustaquio se encuentra bloqueada (Grim et al., 1990).

El oxígeno administrado en altas concentraciones puede generar daños o alteraciones en los tejidos corporales, en el sistema nervioso, por ejemplo, sin embargo, la llamada neurotoxicidad es muy poco probable cuando es aplicado a bajas presiones y durante cortos períodos de tiempo (Grim et al., 1990; Bevers, Kurth y Bakker, 1995). Estudios revelan una incidencia de 1,3 casos por 10.000 sujetos (Davis, Dunn, y Heimbach, 1988 por Grim et al., 1990). La toxicidad pulmonar es posible con concentraciones de oxígeno al 100% y presiones no mayores a 1 ATA, siempre y cuando la exposición sea continua. Se ha demostrado una alta tasa de toxicidad al aplicar oxígeno con niveles de presión de 2 ATA y una exposición de más de 6 horas continuas. (Clark y Lambertsen, 1971 por Grim et al., 1990).

El neumotórax y la embolia aérea son complicaciones que rara vez suceden, el primer caso asociado a factores de riesgo como es la enfermedad pulmonar grave y la segunda es resultado de un micro desgarro vascular (Kindwall y Goldman, 1988 por Grim et al., 1990; Desola et al., 1998).

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 Tipo de investigación

Revisión Sistemática

6.2 Diseño de investigación

Descriptiva analítica.

6.3 Palabras claves

Para iniciar la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: “hyperbaric chamber”, “hyperbaric oxygen therapy”, “hyperbaric medicine”, “tissue repair”.

6.4 Búsqueda de artículos científicos

Los artículos fueron buscados en las siguientes Bases de Datos; Pubmed Central (PMC), ScienceDirect, Science Research y Wiley Online library.

6.5 Criterios de búsqueda

La búsqueda se realizó en las fuentes bibliográficas ya mencionadas utilizando los términos “hyperbaric chamber”, “hyperbaric oxygen therapy”, “hyperbaric medicine” y “tissue repair”. Para ello se emplearon los conectores booleanos OR y AND.

6.6 Criterios temáticos de aceptación de los artículos

- Artículos de revistas/Journals
- Estudios publicados en idioma inglés
- Artículos científicos originales
- Estudios experimentales
- Estudios realizados desde el 2008 a mayo del 2017
- Estudios realizados en animales y/o humanos
- Aplicación en cualquier tipo de tejido que presente lesión

- Aplicaciones sobre lesiones agudas o crónicas

6.7 Criterio metodológico de aceptación de los artículos

Se tomaron en cuenta los artículos científicos publicados en revistas con un IF \geq a 3, según el año de publicación del artículo.

6.8 Materiales

- Computadores (Notebook)
- Conexión a Internet
- Bases de datos
- Buscadores de artículos científicos
- Microsoft Office Word y Excel
- Google Drive

6.9 Procedimiento

Se determinó realizar una búsqueda con las palabras claves; “hyperbaric chamber or hyperbaric oxygen therapy or hyperbaric medicine and tissue repair” en las bases de datos; Pubmed Central (PMC), ScienceDirect, Science Research y Wiley Online library, obteniendo 23717 resultados. Luego se aplicaron los criterios temáticos de aceptación, quedando así 125 artículos de los que se eliminaron dos por estar repetidos. Para continuar, se aplicó el criterio metodológico donde se obtuvieron 24 artículos. Cada artículo fue resumido y analizado para generar la discusión y finalmente la conclusión.

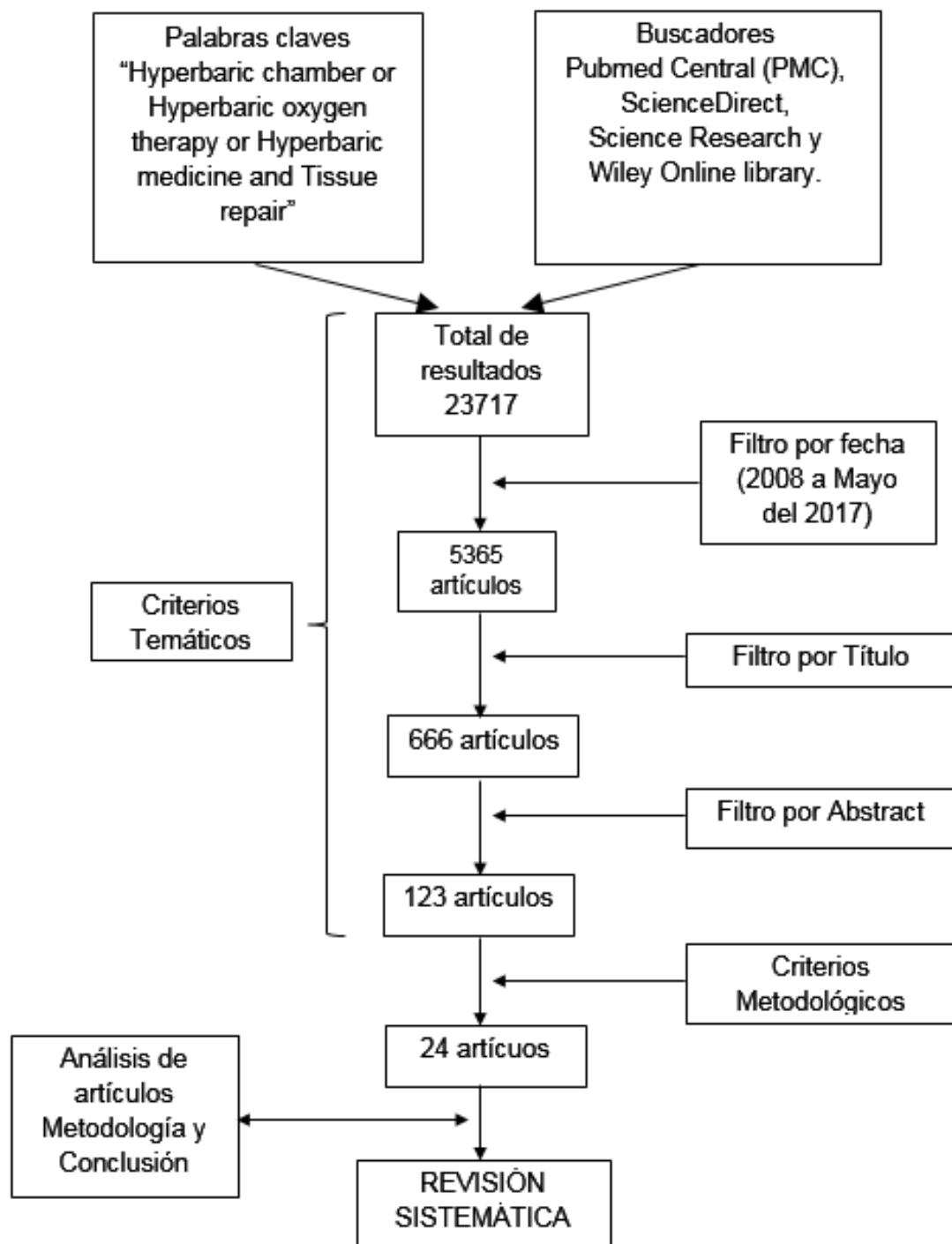


Figura 11. Flujograma de procedimiento

7. RESULTADOS

7.1 Delayed Hyperbaric Oxygen Therapy Promotes Neurogenesis Through Reactive Oxygen Species/Hypoxia-Inducible Factor-1 α / β -Catenin Pathway in Middle Cerebral Artery Occlusion Rats

Hu, Q., Liang, X., Chen, D., Chen, Y., Doycheva, D., Tang, J., Tang, J. y Zhang, J. H.

Se utilizaron 111 ratas Sprague-Dawley macho, a las cuales se les provocó una oclusión y posterior reperusión de la arteria cerebral media (ACM). A las ratas sobrevivientes (n=7) se les aplicó HBOT a partir del séptimo día (a una presión de 2,5 ATA, 1,5 h. diarias durante 7 días consecutivos seguido de 5 días de descanso, esto por 42 días). Se evaluó el volumen cerebral residual, la función neurocomportamental mediante Foot-Fault Test, mientras que la memoria y habilidades de aprendizaje fueron detectadas por el laberinto de agua de Morris. Luego las ratas fueron eutanasiadas para estudios inmunohistoquímicos. La neurogénesis se examinó mediante doble inmunotinción de bromodesoxiuridina y doble cortina. Se midió la generación de ROS por técnica de ELISA y se realizó un análisis de Western blot. Se concluyó que el tratamiento retardado y múltiple iniciado al séptimo día posterior a la oclusión ACM mejoró la función motora, aprendizaje espacial y la memoria.

Esto pareció estar relacionado con la neurogénesis mediada por la vía de señalización ROS/HIF-1 α / β -catenina.

7.2 Hyperbaric Oxygen Intervention Modulates Early Brain Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possible Involvement of TLR4/NF- κ B-Mediated Signaling Pathway

Liu, H., Yang, M., Pan, L., Liu, P. y Ma, L.

Se utilizaron 150 ratas macho Sprague-Dawley, las cuales se dividieron aleatoriamente en 5 grupos de n=30 para analizar el efecto HBO en un modelo de hemorragia subaracnoidea (HSA). Se utilizaron presiones de 2.0 y 2,8 ATA, al 100% de O₂ por 90 min., una vez al día el primer día y dos el segundo y tercer día (5 sesiones), comenzando 12 h. post HSA. Las ratas fueron sacrificadas en diferentes puntos de tiempo para medir el contenido de agua cerebral, evaluar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), para evaluación inmunohistoquímica y para estudios moleculares y bioquímicos, también se evaluó la función neurológica a través de Behavior scores. También se realizó un análisis RT-PCR para identificar los mediadores inflamatorios, análisis ELISA para medir los niveles de IL-1 β , IL-6, TNF- α y un análisis Western blot para medir los niveles de TLR-4, NF- κ B e ICAM-1. Los autores concluyeron que la administración de HBO después de HSA ejerció un efecto antiinflamatorio, atenuando la lesión cerebral temprana en ratas. Esto estaría

asociado con la inhibición de la vía de señalización TLR4 / NF- κ B y la consecuente supresión de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias.

7.3 Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice

Chen, X., Duan, X.-Sxu, I.-J., Zhao, J.-J., She, Z.-F., Chen, W.-W., Zheng, Z.-J. y Jiang, G.-D.

Se realizó un estudio experimental en ratones de tipo salvaje y ratones knockout de IL-10 ^{-/-} a los que se les indujo una lesión cerebral traumática (LCT) moderada-grave en el hemisferio derecho. Se dividieron en 7 grupos, una parte de cada grupo fue sometida a 100% de O₂, a 2,0 ATA durante 1 h. luego de 3 horas post cirugía. Se determinaron los niveles de IL-10 del suero y corteza ipsilateral, el volumen de lesión, los niveles de IL-1b, IL-6, proteína inflamatoria macrófaga-1 (MIP-1), proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP-1), metaloproteinasa-9 (MMP9), caspasa-3 clivada (C3), pro-C3, Bcl-2, Bax, zonula occludens-1 (ZO-1) y expresión de la proteína claudina-5, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y cantidad de agua cerebral. También se evaluó el aprendizaje y memoria espacial, la retención o memoria intacta y el rendimiento motor. Los autores concluyeron que la IL-10 es un mediador de la neuroprotección, en respuesta al tratamiento hiperbárico contra la LCT en ratones a través de la modulación de la inflamación, la apoptosis y el edema cerebral.

7.4 Repetitive Long-Term Hyperbaric Oxygen Treatment (HBOT) Administered after Experimental Traumatic Brain Injury in Rats Induces Significant Remyelination and a Recovery of Sensorimotor Function

Kraitsy, K., Uecal, M., Grossauer, S., Bruckmann, L., Pflieger, F., Ropele, S., Fazekas, F., Gruenbacher, G., Patz, S., Absenger, M., Porubsky, C., Juettner, F-S., Tezer, I., Molcanyi, M., Fasching, U. y Schaefer, U.

Se utilizaron ratones Sprague-Dawley machos, a los cuales se les indujo una lesión cerebral traumática (LCT) por aumento de presión intracraneal, resultando en una dislocación temporal y deformación del tejido subyacente derecho en diferentes grados. Las ratas se asignaron a 5 grupos. Los grupos que recibieron HBO lo hicieron 1 h. post LCT, a 2,2 ATA, con 100% de O₂ por 1 h. durante 21 días. Se tomaron imágenes de resonancia magnética, se registraron potenciales evocados somatosensoriales y se hicieron pruebas sensoriomotoras cognitivo/ conductuales (Rotarod y Composite Neuroscore). Luego se extirparon los cerebros para hacer análisis de proteína básica de mielina y ARN mediante Western blot. Se hizo un ensayo inmunohistoquímico y un luxol Fast Blue Staining. Los resultados indicaron que el HBOT podría aumentar la función neuronal y neurofisiológica en el tejido cerebral dañado debido a los eventos de remielinización y que los procesos regenerativos se basaron en el tratamiento repetitivo de HBO a largo plazo en los animales lesionados.

7.5 Attenuating Experimental Spinal Cord Injury by Hyperbaric Oxygen: Stimulating Production of Vasculoendothelial and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Growth Factors and Interleukin-10

Tai, P-A., Chang, C-K., Niu, K-C., Lin, M-T., Chiu, W-T.y and Lin, C-M.

Se utilizaron 24 ratas Sprague-Dawley machos que fueron divididas de forma aleatoria en 3 grupos, a las cuales se les indujo una lesión a través de una laminectomía, más lesión de médula espinal por compresión. Se aplicó HBO a 100% de O₂, con una presión de 2,5 ATA, durante 2 horas inmediatamente después de la lesión. Posteriormente evaluaron las puntuaciones locomotoras de Basso, Beattie y Bresnahan (BBB), los niveles de actividad de mieloperoxidasa (MPO), los niveles de TNF- α , IL-1b e IL-10, las cantidades de células positivas al VEGF, el factor de crecimiento nervioso neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF, 'en inglés'), y se evaluó la apoptosis de la médula espinal a través del ensayo TUNEL. Los autores concluyeron que el tratamiento con HBO redujo los eventos inflamatorios tempranos en las ratas con lesión de la médula espinal y proponen que la atenuación de la respuesta inflamatoria temprana reduce el daño secundario.

7.6 Delayed hyperbaric oxygen therapy induces cell proliferation through stabilization of cAMP responsive element binding protein in the rat model of MCAo-induced ischemic brain injury

Mu, J., Ostrowski, R.P., Soejima, Y., Rolland, W. B., Krafft, P. R., Tang, J. y Zhang, J.H.

Se utilizaron 132 ratas Sprague-Dawley machos a las que se les indujo una oclusión permanente de la arteria cerebral media derecha (OACMp, por sus siglas en inglés). En el primer experimento se utilizaron 72 ratas que se dividieron en 3 grupos. El grupo que recibió HBO, lo hizo 48 horas después de la OACMp, 1 hora diaria por 10 días consecutivos. Se realizó evaluación de los déficits neuroconductuales, el tamaño del infarto, la expresión de la CREB ('cAMP response element-binding', en inglés) y la tinción BrdU-DAB en el hipocampo y la región periinfartada. El segundo experimento utilizó 60 ratas que se dividieron al azar en 6 grupos. A los grupos que se les aplicó HBO, lo hicieron 3 horas posterior a la OACMp, durante 1 hora. En este caso estudiaron los efectos de ARNip (ARN pequeño de interferencia), CREB y ARNip de PP1- γ (Proteína fosfatasa -1 γ) inducidas por HBO en alteraciones del tamaño del infarto. Los autores concluyeron que la aplicación de HBO de forma tardía y repetitiva produjo efectos neuroprotectores y aumentó la proliferación celular en ratas con OACM, además, HBOT estabilizó a CREB a través de la vía de activación de PP-1 γ , lo que redujo la degradación de CREB.

7.7 Repetitive Hyperbaric Oxygenation Attenuates Reactive Astrogliosis and Suppresses Expression of Inflammatory Mediators in the Rat Model of Brain Injury

Lavrnja, I., Parabucki, A., Brkic, P., Jovanovic, T., Dacic, S., Savic, D., Pantic, I, Stojiljkovic, M. y Pekovic, S.

Se utilizaron 72 ratas Wistar, las que se dividieron aleatoriamente en 6 grupos de n= 12 cada uno para analizar el efecto de HBO en la lesión de punción cortical (LPC). La aplicación de HBO se realizó 1 vez al día por 10 días consecutivos, con oxígeno al 100%, a 2,5 ATA durante 1 h. Los animales se sacrificaron para evaluar la astrogliosis reactiva y la expresión de mediadores de la inflamación con ayuda de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, la transferencia Western blot y los análisis inmunohistoquímicos e inmunofluorescentes. Los autores concluyeron que el tratamiento HBO aplicado de forma repetitiva, atenuó la astrogliosis reactiva, suprimió la formación de cicatrices gliales y evitó la activación de la cascada deletérea CD40 / CD40L / ICAM-1 después de una lesión cortical. Además, el HBOT disminuyó la respuesta inflamatoria mediada por glia y los efectos perjudiciales de los neutrófilos, evitando así la degeneración neuronal después de la lesión.

7.8 Effects of Hyperbaric Oxygen at 1.25 Atmospheres Absolute with Normal Air on Macrophage Number and Infiltration during Rat Skeletal Muscle Regeneration

Fujita, N., Ono, M., Tomioka, t. y Deie, M.

Se utilizaron 60 ratas Wister adultas a las que se les indujo una lesión en el musculo tibial anterior y posteriormente se dividieron aleatoriamente en dos grupos de n= 30. El grupo HBO se expuso a 1,25 ATA inmediatamente después de la lesión y continuó ininterrumpido durante 28 días, con excepción de las

pausas para la limpieza de las jaulas. Se sacrificaron en diferentes puntos de tiempo para realizar análisis histológico del área transversal de fibras musculares que presentaban núcleos centralizados y una identificación y cuantificación del número de macrófagos M1 y M2. Se midieron los niveles de expresión del ARNm de TNF- α e IL-10 y se identificaron células satélites diferenciadas e indiferenciadas según myogenin, MyoD y Pax7 respectivamente. Para ello se realizó un análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa (qPCR) y un análisis Western blot. Se concluyó que el HBO leve atenuó la hipoxia y promovió la regeneración del músculo esquelético luego de la lesión, dado que se aceleró la infiltración de macrófagos y la transición del fenotipo.

7.9 Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment

Horie, M., Enomoto, M., Shimoda, M., Okawa, A., Miyakawa, S. y Yagishita, K.

Se utilizaron ratas Wister de 7 semanas de edad a las cuales se les indujo una lesión en el músculo tibial anterior (TA) de la pierna izquierda. Estas fueron divididas en 4 grupos, donde a uno de ellos se le aplicó HBO (100% de O₂, a 2,5 ATA por 2 h.). Los tratamientos se iniciaron el día después de la lesión, 5 veces por semana durante 2 semanas (10 sesiones). Se recolectaron las muestras de tejido en diferentes puntos de tiempo para realizar análisis

histológico y medición de las áreas transversales de fibras con núcleos centralizados. Se midió la máxima resistencia isométrica a la tracción del músculo TA, la máxima tensión tetánica y la relación de fuerza entre el músculo derecho e izquierdo. Se hizo un análisis cuantitativo por qRT-PCR de ARNm de factores musculares reguladores. Se realizó un estudio inmunohistoquímico a las secciones transversales de todos los grupos y se evaluó la proliferación celular mediante la detección de 5-Bromo-2-desoxiuridina (BrdU). Se concluyó que el tratamiento con HBO aceleró la proliferación de células satélite y la maduración de miofibras del músculo lesionado, se incrementó el tamaño y la capacidad máxima de fuerza, así como los niveles de factores musculares reguladores.

7.10 Hyperbaric oxygenation enhances transplanted cell graft and functional recovery in the infarct heart

Khan, M., Meduru, S., Mohan, I. K., Kuppusamy, M.L., Wisel, S., Kulkarni, A. Rivera, B. K., Hamlin, R. L. y Kuppusamy, P.

Se utilizaron 344 ratas Fisher, a las cuales se les indujo un infarto al miocardio (IM) a través de la oclusión permanente de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Luego de 30 minutos se les inyectaron las células madres mesenquimales (CMMs) en la región del infarto y peri-infarto. Las ratas fueron expuestas a HBOT, la que consistió en administrar 100% de O₂, a 2 ATA, por 90 minutos. Luego de dos semanas se dio muerte a las ratas y se les extirpó el

corazón para evaluar aspectos del tejido como el área de tejido fibrótico, identificar células marcadas con partículas de óxido de hierro superparamagnético fluorescente para confirmar el injerto de CMM y se utilizó tinción inmunohistoquímica para identificar marcadores celulares y moleculares claves como CD29, VEGF, α -actina del músculo liso, factor von Willbrand, conexina-43 y troponina-T. Los autores concluyeron que el tratamiento mejoró significativamente la supervivencia de CMM trasplantadas, la función cardíaca y aumentó la expresión de VEGF, conexina-43 y la angiogénesis.

7.11 Hyperbaric Hyperoxia Accelerates Fracture Healing in Mice

Kawada, S., Wada, E., Matsuda, R. y Ishii, N

Se utilizaron ratones machos de 5 semanas. El experimento 1 (n=16) fue para investigar los efectos de HBO en la aposición mineral ósea y las tasas de formación ósea in vivo. El grupo que recibió HBO se expuso a 90% de O₂ a 2,0 ATA por 90 min, una vez al día durante 5 días. Se evaluó el porcentaje de superficie ósea cubierta por osteoclastos y osteoblastos, así como la expresión de IGF-1, fosfatasa alcalina y ARNm de colágeno tipo 1 alfa 1 (Col1A1) a través de qPCR. El segundo experimento fue para evaluar los efectos de HBO sobre la curación de fracturas. A un grupo de ratones se les provocó una fractura en el muslo derecho. 72 ratones se distribuyeron en 3 grupos, donde uno de los grupos recibió HBO con los mismos parámetros ya descritos. Los animales

fueron sacrificados en diferentes puntos de tiempo. Se tomaron radiografías, se midió el área y grado de formación de callos óseos. Se hicieron análisis histomorfométricos de la cicatrización de la fractura para evaluar la formación osteoide. Se realizaron pruebas biomecánicas donde se midió la carga máxima y rigidez. También se realizó análisis de orina y sangre para evaluar el daño oxidativo del ADN en todo el cuerpo. Los autores concluyeron que el tratamiento HBO aumentó la aposición mineral ósea y formación ósea en ratas (in vivo). Se demostró que aceleró la curación de fracturas (in vivo) sin alterar la homeostasis del calcio ni causa daño oxidativo anormal al ADN. Se vio que la fractura afectó la fuerza biomecánica del hueso contralateral, lo que se corrigió con el tratamiento.

7.12 Influence of hyperbaric oxygen therapy on peri-implant bone healing in rats with alloxan-induced diabetes

Oliveira PAD, Oliveira AMSD, Pablos AB, Costa FO, Silva GAB, dos Santos JN, Cury PR.

Se utilizaron 48 ratas Wistar machos adultas, a las cuales se les indujo diabetes y posteriormente fueron sometidas a la instalación de un microimplante de titanio en el fémur. Se les aplicó HBO (100% de O₂, 2,0 ATA durante 90 min. por día) y después fueron sacrificadas. Los fémures se retiraron para un análisis histométrico donde se midió el porcentaje de contacto entre el hueso y el implante en el hueso cortical (el tejido trabecular no se midió por ser

insignificante en cantidad). Los hallazgos indicaron que el efecto negativo de la diabetes fue contrastado por el efecto del HBO, utilizado antes y después del implante, el cual aumentó el porcentaje de contacto entre el hueso y el implante en ratas diabéticas y lo redujo en ratas sanas.

7.13 Hyperbaric Oxygen Promotes Proximal Bone Regeneration and Organized Collagen Composition during Digit Regeneration

Sammarco, M. C., Simkin, J., Cammack, A. J., Fassler, D., Gossmann, A., Marrero, L., Lacey, M., Meter, K.V. y Muneoka, K.

Se utilizaron ratones adultos CD1, los cuales fueron sometidos a una amputación del segundo y cuarto dígito de ambas extremidades traseras a nivel distal del tercer elemento falángico. Los ratones se expusieron a HBOT (100% de O₂, a 2,4 ATA durante 90 minutos, 3 veces al día durante los dos primeros días y dos veces al día para cada día con un total de 28 días de tratamiento). Luego de ese período los dígitos se recogieron y se prepararon para su análisis histológico. Se realizó un estudio inmunohistoquímico para detectar la presencia de CD45 y análisis de formación ósea. También se tomaron imágenes con tomografía micro-computarizada para estudiar los cambios de volumen óseo y grosor trabecular. Los autores concluyeron que la aplicación continua de HBO durante la regeneración del dígito, aumentó la actividad de osteoclastos que resulta en la formación de un blastema ubicado mucho más próxima después

de la amputación, también existió una deposición de fibras de colágeno mejor organizada.

7.14 Hyperbaric Oxygen Therapy to Treat Diabetes Impaired Wound Healing in Rats

Tuk, B., Tong, M., Fijneman, E., y Neck, J.W.

Se utilizaron 24 ratas WAG / RjHsd hembras, a las cuales se les indujo diabetes a través de una inyección de estreptozotocina. Luego se les provocó una ulcera pinzando un par de discos magnéticos en la piel de la zona dorsal, dando lugar a dos heridas por animal. Las ratas fueron expuestas a HBOT (100% de O₂ a 2,4 ATA, durante 90 minutos, una vez al día). Posteriormente fueron sacrificadas para evaluar el grado de perfusión en el borde de la herida, la saturación de oxígeno venoso capilar (SO₂), la cantidad relativa de hemoglobina que refleja la densidad de los vasos sanguíneos y se determinó el flujo sanguíneo de la microcirculación. Se realizó también un ensayo inmunohistoquímico para detectar células inflamatorias (CD68 y CD34) y se midió la resistencia a la rotura del tejido. Los autores concluyeron que el HBOT mejoró la oxigenación tisular en su modelo de herida en rata diabética.

7.15 Hyperbaric Oxygen Reduces Matrix Metalloproteinases in Ischemic Wounds through a Redox-Dependent Mechanism

Zhang, Q. and Gould, L.J

Se utilizaron 96 ratas Sprague- Dawley machos, a las cuales se les indujo un modelo de herida isquémica. Los animales fueron tratados diariamente con HBO (90 minutos a 2,4 ATA) y posteriormente sacrificados para recolectar las heridas. Una parte de las heridas se utilizó para análisis histológico y la otra para análisis proteico. Para el estudio se utilizaron técnicas como Western blot y ensayo histológico e inmunohistoquímico. Los autores concluyeron que el HBOT corrigió la disfunción de señales relacionadas con ROS en las heridas isquémicas, cambiando el patrón molecular para que se parecieran a las heridas no isquémicas agudas.

7.16 Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition

Levigne, D. A., Modarressi, A., Pignel, R., Bochaton-Piallat, M-L. y Cuenod, B-P.

Se utilizaron 88 ratas en condiciones de normoglucemia y otras con hiperglucemia, a las cuales se les indujo isquemia unilateral por resección de la arteria iliaca y femoral externa. Luego se crearon heridas en la cara dorsal de ambas patas traseras. Los animales fueron expuestos a sesiones de HBOT que consistieron en 100% de O₂ a 2,5 ATA por 95 minutos, 5 veces por semana hasta el cierre completo de la herida. Posteriormente se evaluó el cierre completo de la herida y la relación de contracción / reepitelización, se midió la perfusión percutánea con láser Doppler, también se recolectaron todos los pies

con la herida para análisis histológico e inmunohistoquímico y así evaluar la presencia de miofibroblastos, de células fibroblásticas, la celularidad general y la expresión de colágeno. Los autores concluyeron que el HBOT aceleró significativamente la reparación de la herida, principalmente cuando se combinaron la isquemia y la hiperglucemia. Aumentó significativamente la tasa de perfusión sanguínea, promovió la neoepitelización y la contracción de la herida y aumentó de forma significativa la deposición de colágeno en los primeros puntos de tiempo.

7.17 Hyperbaric Oxygen Attenuates Apoptosis and Decreases Inflammation in an Ischemic Wound Model

Zhang, Q., Chang, Q., Cox, R., Gong, X. and Lisa J. Gould

Se utilizaron 72 ratas Sprague-Dawley machos a las cuales se les indujo un modelo de herida isquémica (colgajo isquémico), luego fueron expuestas a HBOT (90 min a 2,4 ATA) y posteriormente se sacrificaron. Se realizó extracción de las heridas, donde una parte se utilizó para análisis histológico y las otras partes se utilizaron para análisis proteico y de ADN. Para sus análisis se ocuparon técnicas como Western blot, Ensayo de VEGF, Ensayo de Lactato, ensayo inmunohistoquímico, ensayo TUNEL y Hoechst 33258 co-staining, electroforesis de ADN y DNA dot-blotting para la cuantificación de BrdU. Finalmente, los autores concluyeron que el tratamiento con HBO mejoró la cicatrización de las heridas isquémicas al atenuar simultáneamente la apoptosis

y la inflamación a través de la regulación negativa de HIF-1 α , ya que su señal genética diana juega un eje importante en la respuesta inflamatoria.

7.18 Hyperbaric oxygen therapy accelerates vascularization in keratinized oral mucosal surgical flaps

Helmers, R., Milstein, D.M, Hulst, R.A. y Lange, J.

Se utilizaron 10 conejos machos blancos neozelandeses libres de patógenos, los cuales se anestesiaron para preparar un colgajo mucosal de la mucosa palatina anterior. Fueron Expuestos a HBOT (90 minutos a 100% de O₂, con 2,5 ATA), para posteriormente medir la microcirculación palatina. Se analizaron exhaustivamente las imágenes y se midió la densidad capilar funcional (DCF) para representar el área total de la herida. Los autores indicaron una mejora en la perfusión de sangre en heridas expuestas a HBOT.

7.19 The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats

Bai, X., Song, Z., Zhou, Y., Pan,S., Wang, F., Guo, Z., Jiang, M., Wang, G., Kong, R. y Sun, B.

Se utilizaron 120 ratas Wistar machos, divididas en 4 grupos, para analizar el efecto del HBO sobre un modelo de pancreatitis aguda (PA). Después del tratamiento con HBO (90 minutos de O₂ al 100%, a 2,5 ATA), al grupo que se le

indujo PA, fueron determinados los niveles de ROS en los linfocitos de sangre periférica (LSPs). Se analizó el potencial transmembrana mitocondrial en LSPs, se hizo una detección de la apoptosis celular, se analizó la expresión de procaspasa-3, caspasa-3, procaspasa-9 y caspasa-9 en los LSPs por Western Blot y a través de ELISA se midieron las citocinas séricas. Finalmente, los autores concluyeron que el tratamiento con HBO incrementó los niveles de ROS intracelular en LSPs y disminuyó el potencial transmembrana mitocondrial, induciendo la apoptosis a través de la vía mitocondrial. Además, los efectos inmunorreguladores de LSPs redujeron los niveles de citocinas pro-inflamatorias circulantes, atenuando así la gravedad de PA.

7.20 Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rats with ischaemia/reperfusion renal injury: a possible role for the antioxidant/oxidant balance in the ischaemic kidney

Rubinstein, I., Abassi, Z., Milman, F., Ovcharenko, E., Coleman, R., Winaver, J. y Better, O.

Se utilizaron 15 ratas machos Sprague- Dawley, las cuales fueron sometidas a una insuficiencia renal isquémica aguda por oclusión de la arteria renal izquierda. Luego de esto fueron expuestas a HBO (90 min. con 100% de O₂, a 2,5 ATA), para posteriormente evaluar la localización inmunohistoquímica de las enzimas antioxidantes Cu/ Zn-SOD (superóxido dismutasa) y 4-hidroxi-2-noneal (4-HNE), un marcador de la peroxidación lipídica endógena. También se hizo un

análisis químico de la concentración de inulina y sodio en plasma y orina. Finalmente se demostró que la lesión renal isquémica aguda se asocia al aumento del estrés oxidativo renal y que el tratamiento con HBO mejoró el equilibrio antioxidante / oxidante en el riñón isquémico.

7.21 Hyperbaric Oxygen Therapy in Rats Attenuates Ischemia-reperfusion Testicular Injury Through Blockade of Oxidative Stress, Suppression of Inflammation, and Reduction of Nitric Oxide Formation.

Zhang, Y., Lv, Y., Liu, J-N., Yang, C., Hu, H-J., Meng, X-E., Li, M-X. y Pan, S-Y.

Se utilizaron 96 ratas Sprague-Dawley machos, las cuales fueron anestesiadas para inducirles una lesión por I/R posterior a torsión en unos de sus testículos. Una hora después de la torsión, las ratas se expusieron a HBOT durante 1 hora con 100% de O₂ a 2,4 ATA. Posteriormente el testículo en estudio se recogió para evaluación histopatológica, actividad apoptótica, medición de malonodialdehído, actividad NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa, medición altamente específica del ARNm para la IL-1b, TNF-a, CD44 y b-actina, niveles de óxido nítrico (NO) y nitrito, actividad de mieloperoxidasa testicular y xantina oxidasa, actividad de superóxido dismutasa, dimetilarginina asimétrica plasmática y actividad de dimetilarginina dimetilaminohidrolasa. Al finalizar los autores concluyeron que la terapia con HBO atenuó la lesión testicular inducida por I / R, posiblemente a través del bloqueo del estrés oxidativo, supresión de la inflamación, y la reducción de la formación de NO.

7.22 Hyperbaric oxygen treatment reverses radiation induced pro-fibrotic and oxidative stress responses in a rat model

Oscarssona, N., Nyb, L., Mölnec, J., Lindd, F., Rickstena, S.-E., Seeman-Loddinga, H. y Giglio, D.

Se utilizaron 39 ratas Sprague- Dawley hembras, las cuales fueron sometidas a radiación en la zona de la vejiga urinaria y posteriormente expuestas a HBOT (100% de O₂, a 2,0 ATA durante 90 minutos) dos veces al día. Los animales fueron sacrificados y se les extirpó la vejiga para su análisis. Se realizaron exámenes histopatológicos, inmunohistoquímicos y reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (q PCR) para analizar cambios en el estrés oxidativo (8-OHdG), respuestas antioxidantes (SOD-1, SOD2, HO-1 y NRFα) y un panel de tipo Th1 y citocinas de tipo Th2 (IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α, TGF-β, IFN-γ). Los autores concluyeron que el HBOT podría usarse para prevenir efectos secundarios tardíos inducidos por la radiación, al afectar al estrés oxidativo y el sistema inmunológico de la vejiga urinaria.

7.23 Is Tracheal Transplantation Possible With Cryopreserved Tracheal Allograft and Hyperbaric Oxygen Therapy? An Experimental Study

Candas, F., Gorur,R., Haholu, A., Yildizhan, A., Yucel, O., Ay, H. Memis, A. y Isitmangil, T.

Se utilizaron 33 ratas Wister de las cuales 11 fueron utilizadas como donantes de tráquea y las otras 22 fueron receptoras de trasplante. Las tráqueas se

criopreservaron durante 6 semanas antes del trasplante. Se asignaron al azar en dos grupos, donde el grupo que recibió HBO lo hizo a las 6 horas post operatorio, a 100% de O₂ y 2,5 ATA de presión durante 60 min. Las ratas se sacrificaron en diferentes puntos de tiempo para realizar un examen histopatológico y evaluar el estado del epitelio, el grado de vascularización, la inflamación (número de linfocitos observados en la submucosa del trasplante) y la fibrosis. Los autores concluyeron que el HBOT podría ser eficaz en la reconstrucción traqueal mediante el aumento de la epitelización y la neovascularización después de una resección traqueal extendida.

7.24 Changes in inflammatory gene expression induced by hyperbaric oxygen treatment in human endothelial cells under chronic wound conditions

Kendall, A.C Whatmore, J. L., Harries, L. W., Winyard, P. G., Smerdon, G. R., Eggleton P.

Se utilizaron células endoteliales de la vena umbilical humana (CEVUH). Estas células fueron expuestas a condiciones de herida crónica (in vitro) con LPS (lipopolisacáridos) de *Pseudomonas aeruginosa* y TNF- α en hipoxia (2% de O₂, a 1 ATA). Luego las células se expusieron a HBO (97,5% de O₂, a 2,4 ATA.) o presión control (0,83% de O₂ a 2,4 ATA.) durante 90 minutos, en recipientes separados. Posteriormente se evaluaron por microscopio los cambios morfológicos durante la apoptosis y necrosis. Se empleó citometría de flujo para monitorear la unión de FITC-anexina V a fosfatidilserina sobre la superficie de

células apoptóticas, además se midió la adhesión de polimorfonucleares (PMNs) sobre una monocapa de CEVUH, se evaluó el material genético a través de QRT-PCR., se midió la expresión de eNOS y concentración NO_2^- (nitrito) y NO_3^- (nitrato) a través de la técnica western blot y se cuantificó la concentración de IL-8 usando ELISA. Los autores concluyeron que un solo tratamiento con HBO pudo alterar significativamente la expresión de un número de genes implicados en la cicatrización e inflamación de heridas.

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se describe la forma en que influye la oxigenoterapia hiperbárica en la reparación de diferentes tipos de tejidos.

Como bien indica la SMSH, esta modalidad se ha establecido como opción terapéutica para varios trastornos médicos, siendo utilizada con éxito en condiciones clínicas relacionadas principalmente con isquemia/hipoxia (Jan et al., 2006), sin embargo, los efectos que genera a nivel celular aún no han sido aclarados en su totalidad.

Según los resultados previamente expuestos y otra serie de estudios realizados tanto en humanos como en animales, se indica que el HBOT presenta efectos beneficiosos en la reparación celular (Thom, 2011).

Tejido nervioso

Se ha descubierto gracias a diversos estudios realizados durante los últimos 40 años, que al igual que la piel, los pulmones, riñones, hígado, corazón y la sangre, el SNC (cerebro y médula espinal) posee la capacidad de regenerarse (Gage, 2003), es decir, a partir de células madre multipotenciales presentes en el cerebro adulto, se pueden generar nuevas células, lo que se conoce como neurogénesis. (Belkind-Gerson y Suárez-Rodríguez, 2004).

Se ha establecido que HBOT mejoró la función cerebral en ratas luego de una lesión por isquemia/ reperusión, al promover la neurogénesis mediada por ROS (Hu et al., 2014). Un aumento en la producción tanto endógena como exógena de ROS, tiene gran impacto en la proliferación de células madre neuronales, en la auto renovación celular y la neurogénesis (Belle et al., 2011), esto es posible ya que al parecer los ROS al igual que las especies reactivas de nitrógeno (RNS) servirían como moléculas de señalización para la activación de una serie de factores de crecimiento y citoquinas (Thom, 2011).

En el SNC la señalización de Wnt / β -catenina cumple un rol importante en la inducción y elección del destino celular, esta vía de señalización tiene

participación directa en la diferenciación neuronal (Lie et al. 2005). Se ha visto que la HBOT fue capaz de aumentar los niveles de β -catenina a través de la estabilización de HIF-1 α (Hu et al., 2014), lo que se condice con el estudio de Milovanova et al., (2009) quienes demuestran que el estrés oxidativo mediado por HBO aumenta los niveles de síntesis de HIF-1 α y por lo tanto la expresión de sus genes blanco, dentro de los que se incluye el VEGF, óxido nítrico sintetasa 2 y eritropoyetina (EPO), además de varias enzimas glicolíticas (Aquino-Gálvez y González-Ávila, 2010). También se ha señalado que el aumento en la expresión de HIF-1 induce la acumulación citoplasmática de β -catenina y su posterior translocación al núcleo permitiendo la expresión de sus genes diana como son LEF-1 y TCF-1, genes implicados en la diferenciación celular (Qi et al., 2017; Choi et al, 2015).

Por otro lado, el HBO aplicado en ratas con HSA generó un efecto neuro protector asociado a la disminución en los niveles de citoquinas proinflamatorias (Liu et al., 2016). Estudios realizados durante los últimos años han demostrado que la activación de TLR4 provoca translocación del factor NF- κ B al núcleo, lo que a su vez genera la transcripción de genes asociados a la respuesta inflamatoria. (Ganai et al, 2015), por lo que autores como Liu et al. (2016) asocian el efecto antiinflamatorio del HBO, a una posible inhibición de la vía de señalización TLR4 / NF- κ B. Esta teoría cobra sentido ya que se ha encontrado

que una disminución del factor TLR-4 provoca niveles más bajos de estrés oxidativo, además de una disminución de citoquinas proinflamatorias, asociado a una menor infiltración de macrófagos inflamatorios (Pushpakumar et al., 2017).

Los ROS estarían involucrados como segundos mensajeros en la activación de la vía NF- κ B mediada por TNF- α e IL-1, sin embargo, estudios posteriores demuestran que la HBOT disminuyó significativamente los niveles de citoquinas proinflamatorias, que se vieron aumentadas luego de una isquemia cerebral (Baud y Karin, 2001). Esto se ratifica tras la aplicación repetida de HBO en tejido cerebral isquémico que reguló negativamente los factores inflamatorios TNF- α e interleucina (IL) -1 β y además promovió la expresión del factor antiinflamatorio IL-10 (Chen et al., 2014).

Es bien sabido que la respuesta inflamatoria aguda y en especial los neutrófilos juegan un rol importante en la reparación de los tejidos (Hallam et al. 2004), pero también se sabe que pueden generar daño secundario al liberar citoquinas proinflamatorias con efectos proapoptóticos, proteasas citolíticas y ROS. (Lenzlinger, 2001). Lin et al. (2012) establecen que la aplicación de HBO en ratas con lesión cerebral traumática estimularía la angiogénesis y tendría un efecto neuroprotector al atenuar la apoptosis glial y neuronal. Esto debido a

que aumenta los niveles de VEGF, disminuye los indicadores de reclutamiento e infiltración de neutrófilos y aumenta además la producción de IL-10.

Luego de ocurrida una lesión cerebral los macrófagos y neutrófilos llegan a la zona dañada desencadenando gran parte de la neuroinflamación (Lenzlinger, 2001). La expresión de CD40 por macrófago y microglia en el SNC es un componente importante de la respuesta neuroinflamatoria, este proceso es mediado en gran parte por la activación y ligadura de CD40/CD40L en la superficie de las células del endotelio vascular, lo que promueve la producción de ICAM-1, molécula que participa en la adhesión para la migración de los neutrófilos a través del endotelio y particularmente promueve la producción de numerosas citocinas, quimiocinas y neurotoxinas (Benveniste et al., 2004). Se ha encontrado que la aplicación de HBO generó una reducción significativa de la expresión de CD40 después de una lesión cortical y además disminuyó la respuesta inflamatoria mediada por glía y los efectos perjudiciales de los neutrófilos (Lavrnja et al., 2015). También se ha señalado que la HBOT regula negativamente la expresión de ICAM-1 en un modelo de lesión por I/R de células endoteliales (Buras et al., 2000). Los autores asociaron dicho efecto al aumento de eNOS, teoría que es respaldada por el estudio de Khan et al. (1996), donde se proporciona evidencia de que NO inducido de forma exógena

previno la formación de hidroperóxido de lípidos, intermediario que al parecer modularía la expresión del factor NF-kB e ICAM-1.

Se han descrito otros mecanismos a través de los cuales la HBOT genera un efecto neuroprotector luego de una lesión cerebral isquémica. Mu et al. (2013) establecen que la aplicación de HBO generó estabilización de CREB, a través de la activación de la vía PP-1 γ , lo que aumentó la proliferación celular en ratas. Es sabido que el factor de transcripción celular CREB juega un papel importante en la plasticidad y supervivencia neuronal (Mantamadiotis et al, 2002). Se ha visto en neuronas maduras que la expresión de una proteína inhibidora de CREB, disminuye la maduración morfológica y la proliferación de células progenitoras del hipocampo (Lonze et al, 2002).

Por otro lado, existen varios estudios que señalan a la mielina como actor principal en el bloqueo activo de la regeneración neuronal, indicando que al aplazar el proceso de remielinización, es posible favorecer el crecimiento axonal y la creación de nuevas vías provenientes de neuronas adyacentes a la lesión (Filbin, 2000; Keirstead et al., 1992; Belkind-Gerson et al., 2004). Se ha indicado que el tratamiento repetitivo con HBO en ratas sometidas a una LCT, provocó una mejora de la función neuronal y neurofisiológica, asociada al aumento en la expresión de proteínas básicas de la mielina y a un aumento en

el grosor de la lámina de mielina en la corteza ipsilateral (Kraitsy et al., 2014). Hay que tomar en cuenta que el parámetro utilizado en este estudio fue el tiempo de conducción central (CCT) de los potenciales evocados somatosensoriales, el cual está centrado en las modulaciones del tejido cerebral y las mejoras funcionales asociadas más que en la integridad del tejido.

Tejido muscular

La cicatrización del tejido muscular está comandada por factores miogénicos, entre ellos MyoD, que es un factor de transcripción específico que regula y activa la etapa proliferativa, que luego en la etapa de diferenciación se coexpresa con miogenina hasta que las células satélites se fusionan para diferenciarse en las células musculares multinucleadas que caracteriza a las fibras musculares maduras (Tidball et al., 2010). Se ha indicado que los niveles de expresión de MyoD y miogenina aumentan en condiciones de hiperoxia (Fujita et al., 2014), mientras que la hipoxia reduce la expresión de ARNm de MyoD y miogenina (Chaillou et al., 2014). Otros factores que se ven alterados por los niveles hiperóxicos son Pax3 y Pax7 (Fujita et al., 2014; Horie et al., 2013). Se sugiere que Pax3 y Pax7 impulsan simultáneamente la proliferación de mioblastos derivados de células satélites y los mantienen preparados para la

diferenciación en respuesta a las señales ambientales apropiadas (Collins et al., 2009). Por otro lado, se señala que la aplicación de HBO aumentó la expresión de MyoD y miogenina en la fase temprana de la miogénesis, permitiendo la regeneración de fibras musculares. También aumentó el número de células que expresan Pax7+/MyoD (Horie et al., 2013). Indicando que el HBOT podría acelerar el proceso de regeneración muscular.

Se ha demostrado que condiciones hipóxicas inhiben la diferenciación de células musculares progenitoras y la expresión de factores reguladores miogénicos in vitro e in vivo. Encontrando que la deficiencia de HIF-1 tenía bajos efectos sobre la diferenciación de mioblastos, por lo que la hipoxia puede modular la diferenciación en ausencia de HIF-1 α a través de los efectos independientes de HIF-1 α sobre la señalización PI3K / mTORC2 / AKT. Los niveles bajo de O₂ bloquean la señalización de PI3K / AKT al reducir la sensibilidad del receptor de IGF-1 a los factores de crecimiento, y la restauración de la actividad PI3K / AKT promueve la diferenciación (Majmundar et al., 2012). Horie, et al. (2013) indican que el HBO aumentó los niveles de IGF-1, lo que se condice con lo expuesto anteriormente, dado que IGF-1 es capaz de modular la expresión de MyoD, y promover la proliferación, diferenciación y fusión de mioblastos (Wilson y Rotwein, 2006). Por tanto, según estos datos, el HBOT revierte el ambiente hipóxico, mejora la

sensibilidad del receptor de IGF-1 y promueve la remodelación de tejido muscular.

Por su parte, estudios en humanos con daño muscular provocado por contracciones excéntricas voluntarias y repetitivas, no muestran efectos reparadores al aplicar terapia hiperbárica (Mekjavic et al., 2000; Babul, Rhodes, Taunton y Lepawsky, 2003). No obstante, las lesiones por contracciones excéntricas o dolor muscular de aparición retardada, causan daño muscular sin generar una respuesta inflamatoria severa o infiltración de macrófagos, generando más bien un daño a nivel ultraestructural (Yu et al., 2013). Se ha especulado que la HBOT solo sería eficaz cuando el daño muscular se asocia a una inflamación severa, debido a la aceleración de la infiltración de macrófagos causadas por el aumento del oxígeno tisular (Fujita et al., 2014). La hipoxia inhibe la expresión de quimiocinas, como MCP-1 y atenúa la quimiotaxis de los macrófagos (Bosco et al., 2004). Por tanto, al resolverse la hipoxia mediante HBOT, se acelera la infiltración de macrófagos, lo que posiblemente acelera la proliferación de células satélites, la transición del fenotipo de los macrófagos y la diferenciación de las células satélites (Fujita et al., 2014). La transición fenotípica de macrófagos M1 a M2 es crítica para el proceso de regeneración, y la secreción de citocinas como TNF- α e IL-6 de los macrófagos M1 es necesaria para la progresión desde la fase proliferativa a la diferenciación. Por

otro lado, los macrófagos M2 secretan citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y permiten la progresión a la etapa de diferenciación (Tidball et al., 2010).

Respecto a la aplicación de HBO en músculo cardíaco, se ha indicado que el HBO por sí solo no podría generar ningún efecto a largo plazo (Khan et al., 2009). En el año 2011, los autores vuelven a realizar un estudio similar, obteniendo conclusiones semejantes. No obstante, cuando se aplica junto a trasplante de CMM, que son células pluripotenciales adultas, capaces de diferenciarse, en este caso a cardiomiocitos (Ko y Kim, 2008), el tratamiento con HBO pareció ser un buen adyuvante dado que mejoró significativamente la supervivencia de CMM trasplantadas, la función cardíaca y aumentó la expresión de VEGF, conexina-43 y la angiogénesis (Khan et al., 2009). Es probable que esto ocurra porque los efectos de las CMM trasplantadas se potencian con los efectos del tratamiento hiperbárico. Investigaciones indican que las CMM pueden diferenciarse en células endoteliales y promover la angiogénesis a través de la liberación de VEGF y la producción de SDF-1 (factor derivado del estroma 1), que participa en el reclutamiento de células progenitoras mieloides proangiogénicas (Ko y Kim, 2008). Un estudio realizado por Thom et al. (2006) indicó que el HBO movilizó células madres progenitoras estimulando la NO sintasa y aumentó la expresión de CXCR4 y VEGFR-2 en

humanos, entendiendo que CXCR4 es receptor de SDF-1 y VEGFR-2 receptor de VEGF (Villalvilla y Fernández-Durango, 2010).

El objetivo de la terapia celular es asegurar la colonización y restauración del tejido miocárdico infartado o disfuncionante no isquémico, incrementando la viabilidad y mejorando la función sistólica. Sin embargo, los resultados clínicos muestran mejoras muy limitadas de la función ventricular. Esto yace en la escasa supervivencia de células injertadas y nula participación activa en la contracción cardíaca por la ausencia de uniones gap entre el miocardio nativo y las células injertadas (conexina-43) (Herreros et al., 2011). Sin embargo, el estudio de Khan, et al. (2009), ya mencionado en el párrafo anterior, indicó que la aplicación de HBO aumentó la expresión de conexina-43, sugiriendo que la HBOT sería útil en este tipo de terapias celulares.

Finalmente mencionar, que un estudio realizado en humanos con IM (n= 74) indicó que la aplicación de HBO por sí sola, disminuyó la liberación de creatina fosfoquinasa y mejoró la función del ventrículo izquierdo incluso después de la descompresión (Dekleva et al., 2004), esto se opone a lo dicho por Khan et al. (2009) respecto a la ineficacia del tratamiento hiperbárico por si solo en el IM.

Tejido óseo

Los ratones, los monos y los seres humanos son capaces de regenerar la punta de los dedos en caso de que estos sean amputados a nivel distal de la falange terminal. Sin embargo, las amputaciones a niveles más proximales no tienen esta capacidad. Este proceso tiene etapas, que incluyen la degradación ósea y epidérmica, fase de formación de blastema y fase de diferenciación de blastema, en la que se forma el hueso y el tejido conectivo circundante (Sammarco et al, 2014). Sammarco et al. (2015) documentaron que la médula ósea de la falange distal amputada se regeneró por completo. Además, los hallazgos mostraron una actividad de osteoclastos aumentada al aplicar HBO, que resulta en una formación de blastema más amplia, lo que sugiere una mayor cantidad de células progenitoras disponibles, dependiente del nivel de actividad histolítica en el muñón. Los osteoclastos presentan alta demanda energética y contienen una gran cantidad de mitocondrias. A través de la producción de ROS por estos organelos, aumenta el número y la actividad de los osteoclastos incrementando la producción del TNF- α . Esta citocina proinflamatoria estimula la producción del ligando del receptor activador NF- κ B (RANKL), presente en los osteoblastos y se une a su receptor específico RANK, presente en la membrana de osteoclastos progenitores, esto induce el reclutamiento, la diferenciación y la actividad de dichas células para favorecer el

proceso de resorción (Marotte y Zeni, 2013). En base a esto, podríamos decir que el aumento de la disponibilidad de oxígeno en la región aseguró la actividad osteoclástica, la producción de ROS y un blastema más amplio para la posterior regeneración. En el mismo estudio de Sammarco et al. (2015), señalaron que el HBOT promovió la deposición de fibras de colágeno más organizadas y compactas. El colágeno es producido por osteoblastos y forma parte del 90% de la matriz orgánica del hueso, existiendo principalmente colágeno tipo I y en menor cantidad de tipo V (Fernández, et al., 2006). Una presión de oxígeno disminuida en los tejidos también altera la hidroxilación de prolina y lisina en la síntesis de colágeno, y la formación de enlaces cruzados entre moléculas de colágeno adyacentes. Sin embargo, aún no se conocen los mecanismos de señalización por los cuales el oxígeno hiperbárico promueve su síntesis y distribución (Schreml et al, 2010; Berner, Vidal, Will y Castillo, 2014).

Las CMM residentes en la médula ósea son las precursoras de los osteoblastos. Un estudio indicó que la hipoxia inhibe la osteogénesis de CMM a través de la regulación directa de aguas abajo RUNX2 por TWIST. RUNX2 es un regulador de la esqueletogénesis y su expresión es necesaria para la expresión de varios genes aguas abajo que son importantes para la diferenciación y maduración de osteoblastos (fosfatasa alcalina, sialoproteína ósea, Col1A1, osteopontina y osteocalcina), mientras que TWIST es uno de los

objetivos posteriores de HIF-1 α y la vía HIF-TWIST, que actúa como represor de la transcripción de RUNX2 (Yang et al, 2011). Por su parte, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β , C3a, VEGF, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y 3, IL-3, IL-6 e IGF-1, fueron identificados como responsables de migración, proliferación, diferenciación osteogénica y angiogénesis (Veronesi et al., 2017). En un estudio sobre un modelo de fractura, encontraron que la HBOT no aumento la expresión de ARNm de IGF-1 ni la cantidad de osteoblastos por superficie ósea, pero sí aumentó de forma significativa la aposición mineral ósea y la formación ósea en las ratas in vivo, así como la expresión de ARNm de Col1A1. También observaron una cicatrización acelerada luego de 4 a 6 semanas en comparación con el grupo control y una mejora en la carga máxima y la rigidez del hueso fracturado y no fracturado (Kawada et al., 2013). Si bien es cierto, no hubo un aumento de IGF-1, que es uno de los factores que estimulan la proliferación de osteoblastos, si lo hubo de Col1A1, lo que puede haber intervenido en los buenos resultados de las mediciones biomecánicas óseas. Este proceso mantuvo las concentraciones plasmáticas de calcio constantes, lo que sugiere que el HBO reguló de forma equilibrada el anabolismo óseo (Kawada et al. (2013). Se podría decir entonces que el HBO se acopló a las necesidades del tejido, manteniendo la cantidad de osteoblastos estable y similar entre los animales que recibieron y no recibieron el tratamiento, mejorando así, la funcionalidad de estas células.

Las CMM de la médula ósea, también son reguladas de forma negativa por la diabetes. Un estudio en ratas indica que la diabetes tipo 1 disminuye la actividad osteoclástica y osteoblástica, disminuyendo la formación ósea y las CMM son más utilizadas para formación de adipocitos que de osteoblastos. Por su parte, la diabetes tipo 2 también tiene una actividad osteoclástica y osteoblástica disminuida, pero puede haber una disminución o aumento de la formación ósea, en este caso por el estímulo mecánico del peso corporal, pero la calidad del hueso, en ambos casos está deteriorada (Blakytny, Spraul y Jude, 2011). En el artículo publicado por Oliveira et al. (2012) respecto a la instalación de un implante óseo en ratas diabéticas, encontraron que el efecto negativo de la diabetes sobre la cicatrización del peri-implante fue contrarrestado por el efecto positivo de la HBOT, independientemente si se utiliza antes o después de la instalación del implante. Sus hallazgos indican que la cicatrización alrededor del peri-implante mejoró en ratas diabética, y redujo el contacto hueso-implante en animales sanos. Estudios en animales diabéticos indican que una serie de FC se encuentran disminuidos en hueso y/o cartílago lesionado, de los que se incluye IGF-1, PDGF, TGF- β 1, b FGF, VEGF y en contraste, se ve aumentada la expresión de RANK, RANKL, TNF- α y MCSF, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), factores que inducen la actividad osteoclástica y la apoptosis (Blakytny et al, 2011). En base a esto interpretamos que la HBOT regularía el equilibrio entre estos factores, asegurando una mejor cicatrización. Lo que no se tiene claro aún, es el por qué

el HBOT redujo el contacto hueso-implante en animales sanos (Oliveira et al, 2012), actuando de forma perjudicial en la reparación, dando paso a más motivos de estudio.

Un estudio realizado en humanos con osteoradionecrosis de la mandíbula en pacientes irradiados, a los cuales se les retiró el tejido lesionado y se les puso un injerto, mostraron resultados positivos frente a la aplicación de HBOT (Hollander, Boonstra, Timmenga y Schortinghuis, 2017). Por el contrario, una revisión donde incluyeron ensayos controlados aleatorizados respecto al uso de esta terapia en fracturas, se llegó a la conclusión de que no existió evidencia clínica relevante para apoyar o refutar la efectividad de HBOT para el tratamiento en fracturas (Bennett, Stanford y Turner, 2005).

Tejido epitelial (piel y mucosa oral)

En un estudio sobre un modelo de herida isquémica se indicó que la producción de ROS / RNS en heridas isquémicas sobrepasa las defensas antioxidantes, lo que resulta en estrés oxidativo (Zhang et al, 2013). En estas heridas, los neutrófilos y macrófagos son la principal fuente de ROS / RNS, estos producen $O_2^{\cdot -}$ a través de Nox2 y ON a través de iNOS (Wlaschek y Scharffetter-

Kochanek, 2005). Al unirse $O_2^{\cdot -}$ con ON, se forma peroxinitrito, un oxidante que induce muerte celular, peroxidación de lípidos y nitración de proteínas, generando como producto 3-nitrotirosina (3-NT) (Ahsan, 2013), lo que confirman Zhang et al, 2013, al encontrar niveles altos de 3-NT en sus modelos de heridas isquémicas. En el mismo estudio señalaron que la HBOT disminuyó significativamente iNOS y Nox2, y aumentó la expresión de enzimas antioxidantes como; Cu / Zn-SOD, catalasa y glutatión peroxidasa, reduciendo efectivamente la producción de ROS / RNS. El entorno oxidante que caracteriza a este tipo de heridas estaría estrechamente ligado a la actividad MAPK. Datos indican que el enlace molecular entre ROS, MAPKs y MMPs, dependen de las concentraciones de H_2O_2 y uno de los efectos importantes del HBO fue disminuir las concentraciones de H_2O_2 en la herida isquémica (Zhang et al, 2013). El H_2O_2 oxida los residuos de cisteína de la PTP, inactivando a esta enzima. Por lo tanto, cuando H_2O_2 aumenta, la acción de PTP se bloquea, lo que permite aumentar la actividad quinasa (ERK, AKT Y MAPK) (Valko et al, 2007; Russell y Cotter, 2015). Por otra parte, los ROS son reguladores claves de las MMP (Siwik y Colucci, 2004) y estos al estar en abundancia en las heridas isquémicas generan un desequilibrio entre MMPs y TIMPSs. Lo que fue corregido por HBOT, que además de promover las señales para reducir los ROS, aumenta significativamente el nivel de TIMP2 (Zhang et al, 2013).

Por otro lado, se ha indicado que HBO redujo HIF-1 α , p53, BNip3 y VEGF, infiltración de neutrófilos y la expresión del mediador inflamatorio Cox-2. De la misma forma aumentó la expresión de Bcl-2 y disminuyó la caspasa-3 clivada (Zhang et al., 2008), las que son proteínas antiapoptótica y proapoptótica respectivamente (Vogler, 2012; Brune et al, 1997). HIF-1 α regula la acción de p53 y BNip3, provocando apoptosis y también la expresión de VEGF para generar angiogénesis (Obacz et al., 2013), pero cuando aumentan los niveles de oxígeno, HIF-1 α es degradada y por tanto su acción se reduce (Kaelin y Ratcliffe, 2008). Esto es lógico, dado que el HBO mejoró la oxigenación tisular (Tuk et al, 2014) y también fue capaz de mejorar la perfusión de sangre en la herida (Helmers et al, 2013), sin embargo, la disminución de VEGF se contradice con los resultados de Khan et al. (2009). A pesar de eso, la cicatrización de las heridas isquémicas mejoró al atenuar simultáneamente la apoptosis y la inflamación (Zhang et al, 2008). Un estudio indica que el tejido es más sensible a HBO cuando se imitan las condiciones de las heridas, dado que no tuvo efecto sobre VEGF en condiciones normales (Yuan et al., 2009).

Las conclusiones de Levigne et al. (2016) coinciden con los de Zhang et al. (2008), en los términos que el HBOT mejoró la reparación de las heridas isquémicas. El estudio de Levigne et al. (2016) fue realizado en ratas expuestas a condiciones hiperglucémicas, por lo que se agregan las dificultades de una herida diabética e isquémica, aun así, la HBOT aumentó significativamente la

tasa de perfusión sanguínea, promovió la neoepitelización, la contracción de la herida y aumentó la deposición de colágeno. Los resultados de este estudio indican que no aumentó el número de miofibroblastos, presentes en la fase de remodelación (Desmoulière et al., 1993), no obstante, aumentó la deposición de colágeno, que es directamente proporcional a las tensiones de oxígeno en el tejido (Vihersaari, Kivisaari y Niinikoski, 1974), lo que podría explicar la promoción de la neoepitelización y contracción de la herida por parte del HBOT, dado que el colágeno da fuerza a la MEC y ayuda a la migración de otras células (Monaco y Lawrence, 2003).

Órganos

Lesiones en órganos como páncreas, riñón, testículos, vejiga y tráquea, también han sido sometidos a estudios para evaluar el efecto de la HBOT y poder dilucidar en algún grado el mecanismo de acción que genera en los tejidos.

Un estudio en un modelo de pancreatitis aguda (PA) en ratas sometidas a HBOT, indicó que los niveles de ROS intracelular en linfocitos de sangre periférica (LSPs) se incrementaron y a su vez disminuyó el potencial

transmembrana mitocondrial, conduciendo a la apoptosis a través de la vía mitocondrial (Bai et al., 2014). La PA se asocia a una importante participación de las células de inmunidad innata, entre ellos de linfocitos Th1, que secretan citocinas proinflamatorias como; TNF- α , IL-2 e INF- γ , asociadas a la severidad de la PA. Mientras que hay una depresión recíproca de Th2, que producen citocinas anti inflamatorias como IL-10 (Shamoon et al., 2016). En el mismo estudio de Bai et al. (2014), también indican que se redujeron los niveles de TNF- α , IL-2 e INF- γ y se elevaron los niveles de IL-10. Creemos que el HBOT, además de disminuir la cantidad de linfocitos Th1 a través de la apoptosis mediada por ROS (Philchenkov et al., 2004), también tiene efecto sobre NF-kB a través de la regulación de I κ B (Ghosh y Karin, 2002), dado que es un factor que se activa tempranamente en la PA y controla la expresión de citocinas pro inflamatorias y los niveles de amilasa sérica (Shamoon et al., 2016), factores que se vieron reducidos al aplicar HBO (Bai et al., 2014).

La isquemia por reperfusión (I/R) es un mecanismo de lesión al que se da de mucho interés a la medicina hiperbárica. En un estudio donde se indujo este mecanismo lesional por torsión testicular, encontraron que el HBO atenuó la lesión inducida por I/R, posiblemente a través del boqueo del estrés oxidativo, supresión de la inflamación, y reducción de la formación de NO. El HBO redujo la formación de malondialdehído, redujo la actividad de (NADPH) oxidasa y

xantina oxidasa, y mejoró la actividad de SOD y hemooxigenasa 1 (HO-1). De la misma forma, redujo los niveles de TNF- α , IL-1 β y CD44 y se suprimió la expresión de iNOS (Zhang et al., 2013). El estrés oxidativo activa vías de señalización del NF-kB, p38 y JNK, donde participan TNF- α y IL-1 β (Romanque, Uribe y Videla, 2005). Por tanto, HBO estaría implicado en la modulación de la actividad MAPK.

Se ha indicado que el HBO redujo el estrés oxidativo generado por radiación a la vejiga urinaria y reguló la respuesta del sistema inmune de ese órgano (Oscarssona et al., 2017). Así mismo, Rubinstein et al. (2009) mencionaron que el HBO mejoró el equilibrio antioxidante / oxidante en la lesión renal isquémica aguda y paralelo a ello aumentó la vasodilatación y mejoró la función renal.

Por otro lado, otro estudio indica que la HBOT podría ser eficaz en la reconstrucción traqueal, dado que el HBO mejoró la cicatrización anastomótica y promovió la regeneración del epitelio y la vascularización del aloinjerto traqueal criopreservado (Candas et al, 2016). Estos hallazgos fueron similares a otro estudio, donde el HBO mejoró la curación traqueal y disminuyó complicaciones luego de una resección traqueal en ratas (Gorur et al., 2008).

Cultivo celular

Un estudio publicado por Kendall et al. (2012), donde se realizó un cultivo de células endoteliales del cordón umbilical humano, expuestas a condiciones de herida crónica (hipoxia, lipopolisacáridos y TNF- α) y luego bajo HBOT, dio como resultado que 19 genes implicados en la adhesión celular, la angiogénesis, inflamación y estrés oxidativo se redujeron tras una sesión de HBO. Estos resultados fueron evidentes luego de las 5 horas de aplicado el tratamiento. Sólo se vio aumentada la expresión de la angiogenina, factor que promueve la angiogénesis y la producción de NO. Por otro lado, también se destaca la reducción de IL-8, entendiendo que el aumento de NO reduce la unión de NF- κ B al promotor de IL-8, disminuyendo así la transcripción de ARNm de IL-8 (Fowler et al., 1999). Luego de las 22,5 horas aumentó la isoforma de VEGF (VEGFB) y se redujo la adhesión de polimorfonucleares. No obstante, los otros resultados ya no eran evidentes en ese período, lo que demuestra la importancia de la exposición diaria de HBO (Kendall et al., 2012). Así mismo, se ha encontrado que el HBOT activa la expresión de genes citoprotectores y promotores del crecimiento en células endoteliales a través de la vía Nrf-2. Esta respuesta dependería de altas concentraciones de oxígeno disuelto. Además, se encontró que HBOT mejora la formación de la red vascular de células endoteliales, particularmente después de dos tratamientos sucesivos (Godman et al., 2010).

Estos resultados, de alguna forma resume todos lo previamente expuestos, dando a conocer que este tipo de tratamiento es capaz de modular la expresión génica para mejorar aquellas heridas y lesiones que escapan a las condiciones normales.

La evidencia presentada es heterogénea en cuanto a diseño experimental, tipo de lesión y protocolos de tratamiento por lo que se hace complejo el proceso de comparación de los resultados, sino más bien se complementa la información desde la heterogeneidad y desde ahí se realizó el análisis.

Respecto a los protocolos de tratamiento, un estudio de los efectos de la HBOT sobre el crecimiento y la producción de ROS en una línea de fibroblastos in vitro. Esto en relación a la presión utilizada y el tiempo de exposición. obtuvieron que independiente del tiempo de exposición, HBO a 1 ATA generó aumento en la tasa de proliferación de los fibroblastos cultivados. La aplicación de 2,5 ATA no mostró variación de los parámetros con una exposición de 15 minutos, mientras que HBO durante 30 y 60 minutos si elevó la tasa de proliferación, lo que hace pensar que la proliferación es directamente proporcional al tiempo, sin embargo, una exposición de 120 minutos a 2,5 ATA disminuyó significativamente los parámetros, más aún aumentó la tasa de

apoptosis celular. Con respecto a la producción de ROS, esta se vio aumentada con una presión de 2,5 ATA independiente del tiempo de exposición (Concomi et al., 2003). Lo que significa que el tiempo y el nivel de presión utilizada deben aplicarse correctamente para lograr el efecto deseado, sino se podría generar más daño que beneficio.

Otra variación existente en los protocolos es el momento en que se aplica la terapia con relación al tiempo de lesión. Dentro de los estudios abordados en esta investigación, la aplicación de HBO se realizó en algunos casos inmediatamente posterior a la injuria (Tai et al, 2010; Fujita et al, 2014 y Kawada et al, 2013), otros esperaron desde 30 minutos hasta 14 días para su aplicación e incluso algunos aplicaron HBO antes y después de la lesión. Con respecto a esto, es importante tener en cuenta que el proceso de reparación se lleva a cabo en diferentes fases, que si bien en instancias pueden superponerse, en cada una ocurren eventos diferente (Gosain y DiPietro, 2004). Además, se debe considerar que, si bien el oxígeno juega un papel importante a lo largo de todo el proceso de curación, esta molécula cumple funciones específicas dependiendo de la etapa que esté cursando la lesión (Kimmel et al, 2016).

A pesar de la evidencia existente con respecto al uso de oxígeno hiperbárico en la reparación de los tejidos, aún se desconocen los mecanismos de señalización específicos que participan en este proceso. Algunos investigadores mantienen la duda de si realmente genera efectos beneficiosos, ya que hasta el momento sus resultados no han sido concluyentes, otros señalan que solo es útil como tratamiento complementario. Sin embargo, los resultados expuestos en este estudio indican que la terapia con oxígeno hiperbárico sí ejerce un efecto positivo en la reparación de los tejidos. Este efecto estaría basado principalmente en la regulación de la producción de ROS. Los ROS participarían en la modulación de diferentes vías de señalización que participan en la respuesta inflamatoria, facilitando de esta forma el proceso de reparación.

Finalmente añadimos que se requiere mayor investigación al respecto, ya que, es necesario tener en cuenta que este análisis se basa en experimentos realizados solo con animales y se debe considerar además, que cada lesión y tejido poseen características diferentes.

9. CONCLUSIÓN

Después de haber analizado los resultados de la presente investigación, se concluye lo siguiente: dependiendo de los protocolos utilizados en la terapia HBO, se puede promover la reparación del tejido nervioso, muscular, óseo, epitelial y de algunos órganos a través de los mecanismos de señalización ROS. También que el HBO estimula las CMM para su diferenciación, equilibra los niveles oxidantes / antioxidantes y es capaz de modular la expresión génica para inducir la reparación tisular. Además, promueve la reparación en situaciones patológicas con heridas complejas, como la diabetes, con altos niveles de inflamación y/o isquemia.

10. REFERENCAS

Abe, R., Donnelly, S. C., Peng, T., Bucala, R., & Metz, C. N. (2001). Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *The Journal of Immunology*, *166*(12), 7556-7562.

Abid, M. R., Spokes, K. C., Shih, S. C., & Aird, W. C. (2007). NADPH oxidase activity selectively modulates vascular endothelial growth factor signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(48), 35373-35385.

Ahn, C., & Mulligan, P. (2008). Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Advances in skin & wound care*, *21*(5), 227-236.

Ahsan, H. (2013). 3-Nitrotyrosine: a biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic conditions. *Human immunology*, *74*(10), 1392-1399.

Albelda, S. M., Smith, C. W., & Ward, P. A. (1994). Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.*, *8*, 504-512.

Anaya, D. A., & Dellinger, E. P. (2006). The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surgical infections*, *7*(5), 473-480.

Anderson, M. T., Staal, F. J., Gitler, C., & Herzenberg, L. A. (1994). Separation of oxidant-initiated and redox-regulated steps in the NF-kappa B signal transduction pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(24), 11527-11531.

André-Lévigne, D., Modarressi, A., Pignel, R., Bochaton-Piallat, M. L., & Pittet-Cuénod, B. (2016). Hyperbaric oxygen therapy promotes wound repair in ischemic and hyperglycemic conditions, increasing tissue perfusion and collagen deposition. *Wound Repair and Regeneration*, *24*(6), 954-965.

Aquino-Gálvez, A., & González-Ávila, G. (2010). El papel del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) en la fibrosis pulmonar idiopática. *Neumol Cir Torax*, *69*(3), 170-177.

Arnold, M., & Barbul, A. (2006). Nutrition and wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 42S-58S.

Avruch, J. (1998). Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Molecular and cellular biochemistry*, 182(1-2), 31-48.

Baba, H., Sueyoshi, N., Shigeri, Y., Ishida, A., & Kameshita, I. (2012). Regulation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase phosphatase (CaMKP) by oxidation/reduction at Cys-359. *Archives of biochemistry and biophysics*, 526(1), 9-15.

Babul, S., Rhodes, E. C., Taunton, J. E., & Lepawsky, M. (2003). Effects of intermittent exposure to hyperbaric oxygen for the treatment of an acute soft tissue injury. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 13(3), 138-147.

Bae, Y. S., Sung, J. Y., Kim, O. S., Kim, Y. J., Hur, K. C., Kazlauskas, A., & Rhee, S. G. (2000). Platelet-derived growth factor-induced H₂O₂ production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 275(14), 10527-10531.

Bai, X., Song, Z., Zhou, Y., Pan, S., Wang, F., Guo, Z., ... & Sun, B. (2014). The apoptosis of peripheral blood lymphocytes promoted by hyperbaric oxygen treatment contributes to attenuate the severity of early stage acute pancreatitis in rats. *Apoptosis*, 19(1), 58-75.

Belich, M. P., Salmerón, A., Johnston, L. H., & Ley, S. C. (1999). TPL-2 kinase regulates the proteolysis of the NF- κ B-inhibitory protein NF- κ B1 p105. *Nature*, 397(6717), 363-368.

Belkind-Gerson, J., & Suárez-Rodríguez, R. (2004, October). Regeneración cerebral. Realidades, posibilidades y esperanzas. In *Anales médicos* (Vol. 49, No. 4, pp. 201-207).

Bennett, M. H., Stanford, R., & Turner, R. (2005). Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.

Bennett, N. T., & Schultz, G. S. (1993). Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *The American Journal of Surgery*, 165(6), 728-737.

Benveniste, E. N., Nguyen, V. T., & Wesemann, D. R. (2004). Molecular regulation of CD40 gene expression in macrophages and microglia. *Brain, behavior, and immunity*, 18(1), 7-12.

Berlanga-Acosta, J., Valdez-Pérez, C., Savigne-Gutierrez, W., Mendoza-Marí, Y., Franco-Perez, N., Vargas-Machiran, E. & Perez-Aguilar, R. M. (2010). Particularidades celulares y moleculares del mecanismo de cicatrización en la diabetes. *Biotecnología Aplicada*, 27(4), 255-261.

Berner, J. E., Vidal, P., Will, P., & Castillo, P. (2014). Uso de oxígeno hiperbárico para el manejo de heridas: bases físicas, biológicas y evidencia disponible. *Revista médica de Chile*, 142(12), 1575-1583.

Bett, J. S., Ibrahim, A. F., Garg, A. K., Kelly, V., Pedrioli, P., Rocha, S., & Hay, R. T. (2013). The P-body component USP52/PAN2 is a novel regulator of HIF1A mRNA stability. *Biochemical Journal*, 451(2), 185-194.

Bevers, R. F. M., Kurth, K. H., & Bakker, D. J. (1995). Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *The Lancet*, 346(8978), 803-805.

Bi, M., Naczki, C., Koritzinsky, M., Fels, D., Blais, J., Hu, N., ... & Scheuner, D. (2005). ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *The EMBO journal*, 24(19), 3470-3481.

Bjarnsholt, T., Kirketerp-Møller, K., Jensen, P. Ø., Madsen, K. G., Phipps, R., Krogh, K., ... & Givskov, M. (2008). Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound repair and regeneration*, 16(1), 2-10.

Blakytyn, R., Spraul, M., & Jude, E. B. (2011). The diabetic bone: a cellular and molecular perspective. *The international journal of lower extremity wounds*, 10(1), 16-32.

Bosco, M. C., Puppo, M., Pastorino, S., Mi, Z., Melillo, G., Massazza, S., ... & Varesio, L. (2004). Hypoxia selectively inhibits monocyte chemoattractant protein-1 production by macrophages. *The Journal of Immunology*, 172(3), 1681-1690.

Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.

Boutros, T., Chevet, E., & Metrakos, P. (2008). Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: roles in cell growth, death, and cancer. *Pharmacological reviews*, 60(3), 261-310.

- Bowman, A. N., van Amerongen, R., Palmer, T. D., & Nusse, R. (2013). Lineage tracing with Axin2 reveals distinct developmental and adult populations of Wnt/ β -catenin-responsive neural stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(18), 7324-7329.
- Boyapati, L., & Wang, H. L. (2007). The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontology 2000*, *44*(1), 195-210.
- Bredt, D. S., Hwang, P. M., Glatt, C. E., Lowenstein, C., Reed, R. R., & Synder, S. H. (1991). Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome 450 Reductase. *Nature*, *351*, 714–718.
- Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2007). Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of clinical investigation*, *117*(5), 1219-1222.
- Broughton 2nd, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). The basic science of wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, *117*(7 Suppl), 12S-34S.
- Brune, B., Gotz, C., Messmer, U. K., Sandau, K., Hirvonen, M. R., & Lapetina, E. G. (1997). Superoxide formation and macrophage resistance to nitric oxide-mediated apoptosis. *J. Biol. Chem.*, *272*, 7253–7258.
- Bugl S, Wirths S, Radsak MP, Schild H, Stein P, André MC, Müller MR, Malenke E, Wiesner T, Märklin M, Frick JS, Handgretinger R, Rammensee HG, Kanz L, Kopp HG Sangre. 2013 31 de enero; 121 (5): 723 – 33.
- Bullon, A. (1983). *Historia de la Inflamación*. Madrid: Editorial Garsi.
- Buras, J. A., Stahl, G. L., Svoboda, K. K., & Reenstra, W. R. (2000). Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *278*(2), C292-C302.
- Burgoyne, J. R., Madhani, M., Cuello, F., Charles, R. L., Brennan, J. P., Schröder, E., ... & Eaton, P. (2007). Cysteine redox sensor in PKG1 α enables oxidant-induced activation. *Science*, *317*(5843), 1393-1397.
- Cai, D.; J. Qiu; Z. Cao; M. McAtee; B. S. Bregman and M. T. Filbin (2001). "Neuronal Cyclic AMP Controls the Developmental Loss in Ability of Axons to Regenerate", *J Neurosci*. 21:4731-4739.

Campos, A. C., Groth, A. K., & Branco, A. B. (2008). Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(3), 281-288.

Candas, F., Gorur, R., Haholu, A., Yildizhan, A., Yucel, O., Ay, H., ... & Isitmangil, T. (2016). Is Tracheal Transplantation Possible With Cryopreserved Tracheal Allograft and Hyperbaric Oxygen Therapy? An Experimental Study. *The Annals of thoracic surgery*, 101(3), 1139-1144.

Cernilogar, F. M., Di Giaimo, R., Rehfeld, F., Cappello, S., & Lie, D. C. (2015). RNA interference machinery-mediated gene regulation in mouse adult neural stem cells. *BMC neuroscience*, 16(1), 60.

Chaillou, T., Koulmann, N., Meunier, A., Pugniere, P., McCarthy, J. J., Beaudry, M., & Bigard, X. (2014). Ambient hypoxia enhances the loss of muscle mass after extensive injury. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 466(3), 587-598.

Chan, L. K., Withey, S., & Butler, P. E. (2006). Smoking and wound healing problems in reduction mammoplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified?. *Annals of plastic surgery*, 56(2), 111-115.

Chen, K., Vita, J. A., Berk, B. C., & Keaney, J. F. (2001). c-Jun N-terminal kinase activation by hydrogen peroxide in endothelial cells involves SRC-dependent epidermal growth factor receptor transactivation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(19), 16045-16050.

Chen, X., Duan, X. S., Xu, L. J., Zhao, J. J., She, Z. F., Chen, W. W., ... & Jiang, G. D. (2014). Interleukin-10 mediates the neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury in mice. *Neuroscience*, 266, 235-243.

Chiarugi, P. (2001). The Redox Regulation of LMW-PTP During Cell Proliferation or Growth Inhibition. *IUBMB life*, 52(1), 55-59.

Choi, Y. S., Gullicksrud, J. A., Xing, S., Zeng, Z., Shan, Q., Li, F., ... & Choudhry, M. A., & Chaudry, I. H. (2006). Alcohol intoxication and post-burn complications. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 11, 998-1005.

Cianci P, Hunt TK: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot wounds. In *The Diabetic Foot*, 5th ed. O'Neal LW, Bowker JH, Levin ME, Eds. St. Louis, MO, Mosby Year Book, 1993, p. 305-319.

Clark, J. M., & Lambertsen, C. J. (1971). Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacological reviews*, 23(2), 37-133.

Colavitti, R., Pani, G., Bedogni, B., Anzevino, R., Borrello, S., Waltenberger, J., & Galeotti, T. (2002). Reactive oxygen species as downstream mediators of angiogenic signaling by vascular endothelial growth factor receptor-2/KDR. *Journal of Biological Chemistry*, 277(5), 3101-3108.

Collins, C. A., Gnocchi, V. F., White, R. B., Boldrin, L., Perez-Ruiz, A., Relaix, F., & Zammit, P. S. (2009). Integrated functions of Pax3 and Pax7 in the regulation of proliferation, cell size and myogenic differentiation. *PLoS one*, 4(2), e4475.

Cooper Jr, J. A. D., Fuller, J. M., McMinn, K. M., & Culbreth, R. R. (1998). Modulation of monocyte chemotactic protein-1 production by hyperoxia: importance of RNA stability in control of cytokine production. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 18(4), 521-525.

Corcoran, A., & Cotter, T. G. (2013). Redox regulation of protein kinases. *The FEBS journal*, 280(9), 1944-1965.

Cotran, R. S. K., Robbins, V., Cotran, S. L. R. S., Kumar, V., & Robbins, S. L. (1995). *Patología estructural y funcional* (No. 407 COT).

Crotty, S. (2015). LEF-1 and TCF-1 orchestrate TFH differentiation by regulating differentiation circuits upstream of the transcriptional repressor Bcl6. *Nature immunology*, 16(9), 980-990.

D'Angio, C. T., & Finkelstein, J. N. (2000). Oxygen regulation of gene expression: a study in opposites. *Molecular genetics and metabolism*, 71(1), 371-380.

Da Costa, M. A., Campos, A. C., Coelho, J. C., de Barros, A. M., & Matsumoto, H. M. (2003). Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(3), 182-185.

Davis, J. C., Dunn, J. M., & Heimbach, R. D. (1988). Hyperbaric medicine: patient selection, treatment procedures, and side effects. *Problem wounds: the role of oxygen*. New York: Elsevier, 225-235.

Davis, S. C., Ricotti, C., Cazzaniga, A., Welsh, E., Eaglstein, W. H., & Mertz, P. M. (2008). Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound repair and Regeneration*, 16(1), 23-29.

Dekleva, M., Neskovic, A., Vlahovic, A., Putnikovic, B., Beleslin, B., & Ostojic, M. (2004). Adjunctive effect of hyperbaric oxygen treatment after thrombolysis on left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *American heart journal*, 148(4), 589.

Delgado, P., de Casasola Sánchez, J., Delgado, G. P., & de Casasola Sánchez, G. G. (2013). *Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud* (No. 616-092). Elsevier.

Desmoulibre, A., Geinoz, A., Gabbiani, F., & Gabbiani, G. (1993). Transforming Growth Factor- β 1 Induces α -Smooth Muscle Actin Expression in Granulation Tissue Myofibroblasts and in Quiescent and Growing Cultured Fibroblasts. *The Journal of cell biology*, 122(1), 103-111.

Desola, J. (1998). Bases y fundamento terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica. *Jano*, 54(1260).

Desola, J., Crespo, A., García, A., Salinas, A., Sala, J., & Sánchez, U. (1998). Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. *Jano*, 1260(61), 6.

Dieperink, H. I., Blackwell, T. S., & Prince, L. S. (2006). Hyperoxia and apoptosis in developing mouse lung mesenchyme. *Pediatric research*, 59(2), 185-190.

Dong, Y. L., Fleming, R. D., Yan, T. Z., Herndon, D. N., & Waymack, J. P. (1993). Effect of ibuprofen on the inflammatory response to surgical wounds. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 35(3), 340-343.

Dormand, E. L., Banwell, P. E., & Goodacre, T. E. (2005). Radiotherapy and wound healing. *International wound journal*, 2(2), 112-127.

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.

Dvivedi, S., Tiwari, S. M., & Sharma, A. (1997). Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian journal of experimental biology*, 35(11), 1243-1245.

Edwards, R., & Harding, K. G. (2004). Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*, 17(2), 91-96.

Emery, C. F., Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Malarkey, W. B., & Frid, D. J. (2005). Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(11), 1432-1436.

Erickson, J. R., Mei-ling, A. J., Guan, X., Kutschke, W., Yang, J., Oddis, C. V., & Zimmerman, M. C. (2008). A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation. *Cell*, 133(3), 462-474.

Esposito, F., Chirico, G., Gesualdi, N. M., Posadas, I., Ammendola, R., Russo, T., ... & Cimino, F. (2003). Protein kinase B activation by reactive oxygen species is independent of tyrosine kinase receptor phosphorylation and requires SRC activity. *Journal of Biological Chemistry*, 278(23), 20828-20834.

Fandrey, J., Gorr, T. A., & Gassmann, M. (2006). Regulating cellular oxygen sensing by hydroxylation. *Cardiovascular research*, 71(4), 642-651.

Fernández-Tresguerres Hernández-Gil, I., Alobera Gracia, M. A., Canto Pingarrón, M. D., & Blanco Jerez, L. (2006). Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(1), 47-51.

Filbin, M.T. (2000). "Axon Regeneration: Vaccinating Against Spinal Cord Injury", *Current Biology* 10:R100-R103

Francis TJ, Dutka AJ, Hallenbeck JM. Pathophysiology of decompression sickness. In: Bove AA, Davis JC, eds. *Diving Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1990:170-187.

Franek, W. R., Morrow, D. M., Zhu, H., Vancurova, I., Miskolci, V., Darley-Usmar, K., ... & Mantell, L. L. (2004). NF- κ B protects lung epithelium against hyperoxia-induced nonapoptotic cell death—oncogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(10), 1670-1679.

Franz, M. G., Steed, D. L., & Robson, M. C. (2007). Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Current problems in surgery*, 44(11), 691-763.

- Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 47(5), 412-426.
- Frenette, P. S., & Wagner, D. D. (1996). Adhesion molecules. Part I. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1526–1529.
- Fowler, III, A. A., Fisher, B. J., Sweeney, L. B., Wallace, T. J., Natarajan, R., Ghosh, S. S., & Ghosh, S. (1999). Nitric oxide regulates interleukin-8 gene expression in activated endothelium by inhibiting NF- κ B binding to DNA: effects on endothelial function. *Biochemistry and cell biology*, 77(3), 201-208.
- Fuentes, P. C., Muñoz-Cruzado, M., Matamoros, D. C., & Hervías, M. F. (2007). Tratamiento fisioterapéutico sistemático del tejido conjuntivo en el aparato musculoesquelético. *Fisioterapia*, 29(3), 145-152.
- Fujita, N., Ono, M., Tomioka, T., & Deie, M. (2014). Effects of hyperbaric oxygen at 1.25 atmospheres absolute with normal air on macrophage number and infiltration during rat skeletal muscle regeneration. *PLoS one*, 9(12), e115685.
- Gage, F. H. (2003). Regeneración cerebral. Manipulación cerebral. Investigación y ciencia.
- Gallagher, K. A., Liu, Z. J., Xiao, M., Chen, H., Goldstein, L. J., Buerk, D. G., ... & Velazquez, O. C. (2007). Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 α . *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1249-1259.
- Galli, S., Arciuch, V. G. A., Poderoso, C., Converso, D. P., Zhou, Q., de Kier Joffé, E. B., ... & Poderoso, J. J. (2008). Tumor cell phenotype is sustained by selective MAPK oxidation in mitochondria. *PLoS One*, 3(6), e2379.
- Ganai, A. A., Khan, A. A., Malik, Z. A., & Farooqi, H. (2015). Genistein modulates the expression of NF- κ B and MAPK (p-38 and ERK1/2), thereby attenuating d-Galactosamine induced fulminant hepatic failure in Wistar rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 283(2), 139-146.
- Garcia-Covarrubias, L., & Cuauhtémoc, S. R. E. (2000). Hyperbaric oxygenation therapy, basic concepts. *Gaceta medica de Mexico*, 136(1), 45-56.

Gary Sibbald, R., & Woo, K. Y. (2008). The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24(S1), S25-S30.

Ghosh, S., & Karin, M. (2002). Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *cell*, 109(2), S81-S96.

Giannoni, E., Buricchi, F., Raugei, G., Ramponi, G., & Chiarugi, P. (2005). Intracellular reactive oxygen species activate Src tyrosine kinase during cell adhesion and anchorage-dependent cell growth. *Molecular and cellular biology*, 25(15), 6391-6403.

Gilliver, S. C., Ashworth, J. J., & Ashcroft, G. S. (2007). The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 56-62.

Godbout, J. P., & Glaser, R. (2006). Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 1(4), 421-427.

Godman, C. A., Chheda, K. P., Hightower, L. E., Perdrizet, G., Shin, D. G., & Giardina, C. (2010). Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress and Chaperones*, 15(4), 431-442.

Gorur, R., Hahoglu, A., Uzun, G., Kutlu, A., Turut, H., Yiyit, N., ... & Isitmangil, T. (2008). Effects of hyperbaric oxygen therapy on wound healing after tracheal resection and end-to-end anastomoses in rats: results of early observations. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 56(06), 359-362.

Greco III, J. A., Castaldo, E. T., Nanney, L. B., Wendel, J. J., Summitt, J. B., Kelly, K. J., ... & Shack, R. B. (2008). The effect of weight loss surgery and body mass index on wound complications after abdominal contouring operations. *Annals of plastic surgery*, 61(3), 235-242.

Greiffenstein, P., & Molina, P. E. (2008). Alcohol-induced alterations on host defense after traumatic injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 64(1), 230-240.

Grim, P. S., Gottlieb, L. J., Boddie, A., & Batson, E. (1990). Hyperbaric oxygen therapy. *Jama*, 263(16), 2216-2220.

Gross, C.G. (2000). "Neurogenesis in the Adult Brain: Death of a Dogma", *Nat. Rev. Neurosci.* 1:67-73.

Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World journal of surgery*, 28(3), 321-326.

Guo, S. A., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.

Hale, A. J., Smith, C. A., Sutherland, L. C., Stoneman, V. E. A., Longthorne, V. L., Culhane, A. C., et al. (1996). Apoptosis: Molecular regulation of cell death. *Eur. J. Biochem.*, 236, 1–26.

Hallam, T. M., Floyd, C. L., Folkerts, M. M., Lee, L. L., Gong, Q. Z., Lyeth, B. G., ... & Berman, R. F. (2004). Comparison of behavioral deficits and acute neuronal degeneration in rat lateral fluid percussion and weight-drop brain injury models. *Journal of neurotrauma*, 21(5), 521-539.

Hamuro, J., Murata, Y., Suzuki, M., Takatsuki, F., & Suga, T. (1999). The triggering and healing of tumor stromal inflammatory reactions regulated by oxidative and reductive macrophages. *Gann. Monograph Cancer Res.*, 48, 153–164.

Hardman, M. J., & Ashcroft, G. S. (2008). Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome biology*, 9(5), R80.

He, B. J., Mei-ling, A. J., Singh, M. V., Luczak, E. D., Swaminathan, P. D., Koval, O. M., ... & Zimmerman, K. (2011). Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone. *Nature medicine*, 17(12), 1610-1618.

Helmets, R., Milstein, D. M., Hulst, R. A., & Lange, J. (2014). Hyperbaric oxygen therapy accelerates vascularization in keratinized oral mucosal surgical flaps. *Head & neck*, 36(9), 1241-1247.

Herreros, J., Chachques, J. C., Trainini, J., Pontón, A., Sarralde, A., & Genovese, J. (2011). Regeneración celular cardíaca. *Cirugía Cardiovascular*, 18(3), 207-215.

Hib, J. (2001). *Histología de Di Fiore; Texto y Atlas (1ra ed.)* (1). Buenos Aires; El Ateneos.

Hietala, N., Impola, U., López-Otín, C., Saarialho-Kere, U., & Kähäri, V. M. (2003). Matrix metalloproteinase-19 expression in dermal wounds and by fibroblasts in culture. *Journal of investigative dermatology*, 121(5), 997-1004.

- Hinz, B., Phan, S. H., Thannickal, V. J., Galli, A., Bochaton-Piallat, M. L., & Gabbiani, G. (2007). The myofibroblast: one function, multiple origins. *The American journal of pathology*, *170*(6), 1807-1816.
- Hofman, D., Moore, K., Cooper, R., Eagle, M., & Cooper, S. (2007). Use of topical corticosteroids on chronic leg ulcers. *Journal of wound care*, *16*(5), 227-230.
- Hollander, M. H., Boonstra, O., Timmenga, N. M., & Schortinghuis, J. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy for Wound Dehiscence After Intraoral Bone Grafting in the Nonirradiated Patient: A Case Series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *75*(11), 2334-2339.
- Horie, M., Enomoto, M., Shimoda, M., Okawa, A., Miyakawa, S., & Yagishita, K. (2014). Enhancement of satellite cell differentiation and functional recovery in injured skeletal muscle by hyperbaric oxygen treatment. *Journal of Applied Physiology*, *116*(2), 149-155.
- Houstis, N., Rosen, E. D., & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, *440*(7086), 944-948.
- Houweling, D.A.; A. J. Lankhorst; W. H. Gispen; P. R. Bar and E. A. Joosten (1998). "Collagen Containing Neurotrophin-3 (Nt-3) Attracts Regrowing Injured Corticospinal Axons in the Adult Rat Spinal Cord and Promotes Partial Functional Recovery", *Exp. Neurol.* 153: 49-59.
- Howard, M. A., Asmis, R., Evans, K. K., & Mustoe, T. A. (2013). Oxygen and wound care: a review of current therapeutic modalities and future direction. *Wound Repair and Regeneration*, *21*(4), 503-511.
- Hu, Q., Liang, X., Chen, D., Chen, Y., Doycheva, D., Tang, J., ... & Zhang, J. H. (2014). Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 α / β -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats. *Stroke*, *45*(6), 1807-1814.
- Huang, L. E., Gu, J., Schau, M., & Bunn, H. F. (1998). Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(14), 7987-7992.
- Humphries, K. M., Deal, M. S., & Taylor, S. S. (2005). Enhanced dephosphorylation of cAMP-dependent protein kinase by oxidation and thiol modification. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(4), 2750-2758.

- Hybertson, B. M., Gao, B., Bose, S. K., & McCord, J. M. (2011). Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular aspects of medicine*, 32(4), 234-246.
- Jallali, N., Withey, S., & Butler, P. E. (2005). Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *The American journal of surgery*, 189(4), 462-466.
- Jan, A. M., Sándor, G. K., Iera, D., Mhawi, A., Peel, S., Evans, A. W., & Clokie, C. M. (2006). Hyperbaric oxygen results in an increase in rabbit calvarial critical sized defects. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(2), 144-149.
- Jensen, J. A., Goodson, W. H., Hopf, H. W., & Hunt, T. K. (1991). Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Archives of surgery*, 126(9), 1131-1134.
- Johnson, D. A., Akamine, P., Radzio-Andzelm, E., Madhusudan, ‡ and, & Taylor, S. S. (2001). Dynamics of cAMP-dependent protein kinase. *Chemical reviews*, 101(8), 2243-2270.
- Jones, M. K., Wang, H., Peskar, B. M., Levin, E., Itani, R. M., Sarfeh, I. J., & Tarnawski, A. S. (1999). Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nature medicine*, 5(12), 1418-1423.
- Jones, S. A., O'donnell, V. B., Wood, J. D., Broughton, J. P., Hughes, E. J., & Jones, O. T. (1996). Expression of phagocyte NADPH oxidase components in human endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 271, H1626–H1634.
- Juarez, J. C., Manuia, M., Burnett, M. E., Betancourt, O., Boivin, B., Shaw, D. E., ... & Doñate, F. (2008). Superoxide dismutase 1 (SOD1) is essential for H₂O₂-mediated oxidation and inactivation of phosphatases in growth factor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(20), 7147-7152.
- Juge-Aubry, C. E., Henrichot, E., & Meier, C. A. (2005). Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 19(4), 547-566.
- Kaelin, W. G., & Ratcliffe, P. J. (2008). Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Molecular cell*, 30(4), 393-402.

- Kamata, H., Honda, S. I., Maeda, S., Chang, L., Hirata, H., & Karin, M. (2005). Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*, *120*(5), 649-661.
- Kawada, S., Wada, E., Matsuda, R., & Ishii, N. (2013). Hyperbaric hyperoxia accelerates fracture healing in mice. *PloS one*, *8*(8), e72603.
- Keirstead, H.S.; S. J. Hasan; G. D. Muir and J. D. Steeves (1992). "Suppression of the Onset of Myelination Extends the Permissive Period for the Functional Repair of Embryonic Spinal Cord", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *89*:11664-11668.
- Keisari, Y., Braun, L., & Flescher, E. (1983). The oxidative burst and related phenomena in mouse macrophages elicited by different sterile inflammatory stimuli. *Immunobiology*, *165*, 78–89.
- Kendall, A. C., Whatmore, J. L., Harries, L. W., Winyard, P. G., Smerdon, G. R., & Eggleton, P. (2012). Changes in inflammatory gene expression induced by hyperbaric oxygen treatment in human endothelial cells under chronic wound conditions. *Experimental cell research*, *318*(3), 207-216.
- Keylock, K. T., Vieira, V. J., Wallig, M. A., DiPietro, L. A., Schrementi, M., & Woods, J. A. (2008). Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *294*(1), R179-R184.
- Khan, B. V., Harrison, D. G., Olbrych, M. T., Alexander, R. W., & Medford, R. M. (1996). Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(17), 9114-9119.
- Khan, M., Meduru, S., Mohan, I. K., Kuppusamy, M. L., Wisel, S., Kulkarni, A., & Kuppusamy, P. (2009). Hyperbaric oxygenation enhances transplanted cell graft and functional recovery in the infarct heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *47*(2), 275-287.
- Kido, Y., Nakae, J., & Accili, D. (2001). The insulin receptor and its cellular targets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(3), 972-979.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Mercado, A. M., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, *346*(8984), 1194-1196.

- Kindwall, E. P., & Goldman, R. W. (1988). *Hyperbaric Medical Procedures. Milwaukee, Wis: Saint Lukes Medical Center.*
- Klinger, M. H. F., Wilhelm, D., Bubel, S., Sticherling, M., Schröder, J. M., & Kühnel, W. (1995). Immunocytochemical localization of the chemokines RANTES and MIP-1 α within human platelets and their release during storage. *International archives of allergy and immunology*, 107(4), 541-546.
- Kim, K. Y., Jeong, S. Y., Won, J., Ryu, P. D., & Nam, M. J. (2001). Induction of angiogenesis by expression of soluble type II transforming growth factor- β receptor in mouse hepatoma. *Journal of Biological Chemistry*, 276(42), 38781-38786.
- Kimmel, H. M., Grant, A., & Ditata, J. (2016). The Presence of Oxygen in Wound Healing. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 28(8), 264-270.
- Knighton, D. R., Halliday, B., & Hunt, T. K. (1984). Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. *Archives of Surgery*, 119(2), 199-204.
- Ko, I. K., & Kim, B. S. (2008). Mesenchymal stem cells for treatment of myocardial infarction. *International journal of stem cells*, 1(1), 49.
- Kraitsy, K., Uecal, M., Grossauer, S., Bruckmann, L., Pflieger, F., Ropele, S., ... & Porubsky, C. (2014). Repetitive long-term hyperbaric oxygen treatment (HBOT) administered after experimental traumatic brain injury in rats induces significant remyelination and a recovery of sensorimotor function. *PLoS One*, 9(5), e97750.
- Krischak, G. D., Augat, P., Claes, L., Kinzl, L., & Beck, A. (2007). The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *Journal of wound care*, 16(2), 76-78.
- Krock, B. L., Skuli, N., & Simon, M. C. (2011). Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes & cancer*, 2(12), 1117-1133.
- Kummer, C., Wehner, S., Quast, T., Werner, S., & Herzog, V. (2002). Expression and potential function of β -amyloid precursor proteins during cutaneous wound repair. *Experimental cell research*, 280(2), 222-232.
- Kwon, J., Lee, S. R., Yang, K. S., Ahn, Y., Kim, Y. J., Stadtman, E. R., & Rhee, S. G. (2004). Reversible oxidation and inactivation of the tumor suppressor PTEN in cells stimulated with peptide growth

factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(47), 16419-16424.

Lambertsen, C. J., Kough, R. H., Cooper, D. Y., Emmel, G. L., Loeschcke, H. H., & Schmidt, C. F. (1953). Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *Journal of Applied Physiology*, 5(9), 471-486.

Laumonier, T., & Menetrey, J. (2016). Muscle injuries and strategies for improving their repair. *Journal of experimental orthopaedics*, 3(1), 15.

Lavrnja, I., Parabucki, A., Brkic, P., Jovanovic, T., Dacic, S., Savic, D., ... & Pekovic, S. (2015). Repetitive hyperbaric oxygenation attenuates reactive astrogliosis and suppresses expression of inflammatory mediators in the rat model of brain injury. *Mediators of inflammation*, 2015.

Lazenby, R. B. (2011). *Handbook of pathophysiology*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.

Le Belle, J. E., Orozco, N. M., Paucar, A. A., Saxe, J. P., Mottahedeh, J., Pyle, A. D., ... & Kornblum, H. I. (2011). Proliferative neural stem cells have high endogenous ROS levels that regulate self-renewal and neurogenesis in a PI3K/Akt-dependant manner. *Cell stem cell*, 8(1), 59-71.

Leach, R. M., Rees, P. J., & Wilmshurst, P. (1998). Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7166), 1140.

Lenzlinger, P. M., Morganti-Kossmann, M. C., Laurer, H. L., & McIntosh, T. K. (2001). The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*, 24(1-3), 169-181.

Li, J., Zhang, Y. P., & Kirsner, R. S. (2003). Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy research and technique*, 60(1), 107-114.

Lie, D. C. et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437, 1370–1375, <https://doi.org/10.1038/nature04108> (2005).

Lin, K. C., Niu, K. C., Tsai, K. J., Kuo, J. R., Wang, L. C., Chio, C. C., & Chang, C. P. (2012). Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(3), 650-659.

Lindell, K., Weaver M.D Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Bethesda, Md: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1986.

Lisman, J., Schulman, H., & Cline, H. (2002). The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 175-190.

Liu, H., Yang, M., Pan, L., Liu, P., & Ma, L. (2016). Hyperbaric Oxygen Intervention Modulates Early Brain Injury after Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats: Possible Involvement of TLR4/NF- κ B-Mediated Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(6), 2323-2336.

Lodish, H. (2005). *Biología celular y molecular*. Ed. Médica Panamericana.

Lonze, B. E., & Ginty, D. D. (2002). Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*, 35(4), 605-623.

Los, M., Dröge, W., Stricker, K., Baeuerle, P. A., & Schulze-Osthoff, K. (1995). Hydrogen peroxide as a potent activator of T lymphocyte functions. *Eur. J. Immunol.*, 25, 159–165.

Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*, 224, 164-175.

Lynch, P. R., Brigham, M., Tuma, R., & Wiedeman, M. P. (1985). Origin and time course of gas bubbles following rapid decompression in the hamster. *Undersea biomedical research*, 12(2), 105-114.

Majmundar, A. J., Skuli, N., Mesquita, R. C., Kim, M. N., Yodh, A. G., Nguyen-McCarty, M., & Simon, M. C. (2012). O₂ regulates skeletal muscle progenitor differentiation through phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *Molecular and cellular biology*, 32(1), 36-49.

Mallozzi, C., Di Stasi, A. M. M., & Minetti, M. (1999). Activation of src tyrosine kinases by peroxynitrite. *FEBS letters*, 456(1), 201-206.

Mantamadiotis, T., Lemberger, T., Bleckmann, S. C., Kern, H., Kretz, O., Villalba, A. M., ... & Otto, C. (2002). Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. *Nature genetics*, 31(1).

Mar, D. (2003). Daño y reparación del sistema nervioso". *Ciencia Ergo Sum*, 10, 68-79.

- Marotte, C., & Zeni, S. N. (2013). Especies reactivas de oxígeno y su efecto sobre la actividad de las células óseas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 47(4), 661-674.
- Marucha, P. T., Kiecolt-Glaser, J. K., & Favagehi, M. (1998). Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosomatic medicine*, 60(3), 362-365.
- Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81. Martin, P. (1997).
- Massague, J. (1990). The transforming growth factor-beta family. *Annual review of cell biology*, 6(1), 597-641.
- Mathieu D, Linke J-C, Wattel F (2006).. *Non-healing wounds In: Handbook on hyperbaric medicine*, Mathieu DE, editor. Netherlands: Springer, pp.401-427.
- McDaniel, J. C., Belury, M., Ahijevych, K., & Blakely, W. (2008). Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(3), 337-345.
- McMaster, S. K., Paul-Clark, M. J., Walters, M., Fleet, M., Anandarajah, J., Srisikandan, S., & Mitchell, J. A. (2008). Cigarette smoke inhibits macrophage sensing of Gram-negative bacteria and lipopolysaccharide: relative roles of nicotine and oxidant stress. *British journal of pharmacology*, 153(3), 536-543.
- Mekjavic, I. B., Exner, J. A., Tesch, P. A., & Eiken, O. (2000). Hyperbaric oxygen therapy does not affect recovery from delayed onset muscle soreness. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(3), 558-563.
- Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in dermatology*, 25(1), 19-25.
- Michiels, C., Minet, E., Mottet, D., & Raes, M. (2002). Regulation of gene expression by oxygen: NF-κB and HIF-1, two extremes. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(9), 1231-1242.
- Minutti, C. M., Knipper, J. A., Allen, J. E., & Zaiss, D. M. (2017, January). Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 61, pp. 3-11). Academic Press.
- Milkiewicz, M., Roudier, E., Doyle, J. L., Trifonova, A., Birot, O., & Haas, T. L. (2011). Identification of a mechanism underlying regulation of the anti-

angiogenic forkhead transcription factor FoxO1 in cultured endothelial cells and ischemic muscle. *The American journal of pathology*, 178(2), 935-944.

Milovanova, T. N., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Moore, J. S., Hunt, T. K., Hauer-Jensen, M., ... & Thom, S. R. (2009). Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *Journal of applied physiology*, 106(2), 711-728.

Monaco, J. L., & Lawrence, W. T. (2003). Acute wound healing: an overview. *Clinics in plastic surgery*, 30(1), 1-12.

Mori, L., Bellini, A., Stacey, M. A., Schmidt, M., & Mattoli, S. (2005). Fibrocytes contribute to the myofibroblast population in wounded skin and originate from the bone marrow. *Experimental cell research*, 304(1), 81-90.

Mosesson, M. W., Siebenlist, K. R., & Meh, D. A. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 11-30.

Mu, J., Ostrowski, R. P., Soejima, Y., Rolland, W. B., Krafft, P. R., Tang, J., & Zhang, J. H. (2013). Delayed hyperbaric oxygen therapy induces cell proliferation through stabilization of cAMP responsive element binding protein in the rat model of MCAo-induced ischemic brain injury. *Neurobiology of disease*, 51, 133-143.

Mulder, K. M. (2000). Role of Ras and Mapks in TGF β signaling. *Cytokine & growth factor reviews*, 11(1), 23-35.

Narkowicz, C. K., Vial, J. H., & McCartney, P. W. (1993). Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free radical research communications*, 19(2), 71-80.

Negi, G., Kumar, A., Joshi, R. P., & Sharma, S. S. (2011). Oxidative stress and Nrf2 in the pathophysiology of diabetic neuropathy: old perspective with a new angle. *Biochemical and biophysical research communications*, 408(1), 1-5.

Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB journal*, 13(1), 9-22.

Niinikoski, J. H. (2004). Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World journal of surgery*, 28(3), 307-311.

NOSE, K., SHIBANUMA, M., KIKUCHI, K., KAGEYAMA, H., SAKIYAMA, S., & KUROKI, T. (1991). Transcriptional activation of early-response genes by hydrogen peroxide in a mouse osteoblastic cell line. *The FEBS Journal*, 201(1), 99-106.

Obacz, J., Pastorekova, S., Vojtesek, B., & Hrstka, R. (2013). Cross-talk between HIF and p53 as mediators of molecular responses to physiological and genotoxic stresses. *Molecular cancer*, 12(1), 93.

Oliveira, P. A. D., Oliveira, A. M. S. D., Pablos, A. B., Costa, F. O., Silva, G. A. B., Santos, J. N. D., & Cury, P. R. (2012). Influence of hyperbaric oxygen therapy on peri-implant bone healing in rats with alloxan-induced diabetes. *Journal of clinical periodontology*, 39(9), 879-886.

Ortmann, B., Druker, J., & Rocha, S. (2014). Cell cycle progression in response to oxygen levels. *Cellular and molecular life sciences*, 71(18), 3569-3582.

Oscarsson, N., Ny, L., Mölne, J., Lind, F., Ricksten, S. E., Seeman-Lodding, H., & Giglio, D. (2017). Hyperbaric oxygen treatment reverses radiation induced pro-fibrotic and oxidative stress responses in a rat model. *Free Radical Biology and Medicine*, 103, 248-255.

Paladini, R. D., Takahashi, K., Bravo, N. S., & Coulombe, P. A. (1996). Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *The Journal of cell biology*, 132(3), 381-397.

Pantano, C., Reynaert, N. L., Vliet, A. V. D., & Janssen-Heininger, Y. M. (2006). Redox-sensitive kinases of the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Antioxidants & redox signaling*, 8(9-10), 1791-1806.

Philchenkov, A., Zavelevich, M., Krocak, T. J., & Los, M. (2004). Caspases and cancer: Mechanisms of inactivation and new treatment modalities. *Exp. Oncol.*, 26, 82-97.

Piette, J., Piret, B., Bonizzi, G., Schoonbroodt, S., Merville, M. P., Legrand-Poels, S., & Bours, V. (1997). Multiple redox regulation in NF-kappaB transcription factor activation. *Biological chemistry*, 378(11), 1237-1245.

Pisarello, J. B., & Subbotina, N. La Oxigenación Hiperbárica en el Tratamiento de Trastornos Asociados a Traumatismos. *Revista Virtual de Medicina Hiperbárica*. [serial online] [cited 2002 may 5]. Available from: URL: <http://cccmh.com/Trauma-ROHB-Pisarello.htm>.

- Poli, G., Leonarduzzi, G., Biasi, F., & Chiarpotto, E. (2004). Oxidative stress and cell signalling. *Current medicinal chemistry*, 11(9), 1163-1182.
- Price, P., Fogh, K., Glynn, C., Krasner, D. L., Osterbrink, J., & Sibbald, R. G. (2007). Why combine a foam dressing with ibuprofen for wound pain and moist wound healing?. *International wound journal*, 4(s1), 1-3.
- Pushpakumar, S., Ren, L., Kundu, S., Gamon, A., Tyagi, S. C., & Sen, U. (2017). Toll-like Receptor 4 Deficiency Reduces Oxidative Stress and Macrophage Mediated Inflammation in Hypertensive Kidney. *Scientific Reports*, 7(1), 6349.
- Qi, C., Zhang, J., Chen, X., Wan, J., Wang, J., Zhang, P., & Liu, Y. (2017). Hypoxia stimulates neural stem cell proliferation by increasing HIF-1 α expression and activating Wnt/ β -catenin signaling. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 63(7), 12.
- Quattrini, C., Jeziorska, M., Boulton, A. J., & Malik, R. A. (2008). Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy. *Diabetes care*, 31(1), 140-145.
- Reinke, JM, & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration.. *Investigación Quirúrgica Europea* , 49 (1), 35-43.
- Rodriguez, P. G., Felix, F. N., Woodley, D. T., & Shim, E. K. (2008). The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic surgery*, 34(9), 1159-1169.
- Romanque, P., Uribe, M., & Videla, L. A. (2005). Mecanismos moleculares en el daño por isquemia-reperfusión hepática y en el preacondicionamiento isquémico. *Revista médica de Chile*, 133(4), 469-476.
- Roskoski, R. (2005). Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochemical and biophysical research communications*, 331(1), 1-14.
- Ross, R., Everett, N. B., & Tyler, R. (1970). Wound healing and collagen formation: VI. The origin of the wound fibroblast studied in parabiosis. *The Journal of cell biology*, 44(3), 645.
- Rubinstein, I., Abassi, Z., Milman, F., Ovcharenko, E., Coleman, R., Winaver, J., & Better, O. S. (2008). Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rats with ischaemia/reperfusion renal injury: a possible role for the

antioxidant/oxidant balance in the ischaemic kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(2), 428-436.

Russell, E. G., & Cotter, T. G. (2015). Chapter Six-New insight into the role of reactive oxygen species (ROS) in cellular signal-transduction processes. *International review of cell and molecular biology*, 319, 221-254.

Salceda, S. y J. Caro. 1997. La proteína alfa1 del factor 1 inducible por hipoxia se degrada rápidamente por el sistema ubiquitina-proteasoma en condiciones normóxicas: su estabilización por hipoxia depende de los cambios inducidos por redox. *J. Biol. Chem.*

Sammarco, M. C., Simkin, J., Cammack, A. J., Fassler, D., Gossmann, A., Marrero, L., ... & Muneoka, K. (2015). Hyperbaric oxygen promotes proximal bone regeneration and organized collagen composition during digit regeneration. *PLoS one*, 10(10), e0140156.

Sammarco, M. C., Simkin, J., Fassler, D., Cammack, A. J., Wilson, A., Van Meter, K., & Muneoka, K. (2014). Endogenous bone regeneration is dependent upon a dynamic oxygen event. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(11), 2336-2345.

Sánchez, E. C. (2000). APLICACIONES DE LA OXIGENACION HIPERBARICA EN ANEMIAS POR PERDIDA SANGUINEA AGUDA. *Revista virtual de medicina hiperbárica*.

Schaller, M. D., Borgman, C. A., Cobb, B. S., Vines, R. R., Reynolds, A. B., & Parsons, J. T. (1992). pp125^{fak} a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 89, 5192–5196.

Schlessinger, J. (2002). Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell*, 110(6), 669-672.

Schmidt, K. N., Amstad, P., Cerutti, P., & Baeuerle, P. A. (1995). The roles of hydrogen peroxide and superoxide as messengers in the activation of transcription factor NF- κ B. *Chemistry & biology*, 2(1), 13-22.

SCHOONBROODT, S., LEGRAND-POELS, S., Martin, B. B., & PIETTE, J. (1997). Activation of the NF- κ B transcription factor in a T-lymphocytic cell line by hypochlorous acid. *Biochemical Journal*, 321(3), 777-785.

Schreck, R., Rieber, P., & Baeuerle, P. A. (1991). Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *The EMBO journal*, 10(8), 2247.

- Schreml, S., Szeimies, R. M., Prantl, L., Karrer, S., Landthaler, M., & Babilas, P. (2010). Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology*, 163(2), 257-268.
- Schultz, G. S., & Grant, M. B. (1991). Neovascular growth factors. *Eye*, 5(2), 170-180.
- Schultz, G. S., & Wysocki, A. (2009). Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 17(2), 153-162.
- Semenza, G. L., Jiang, B. H., Leung, S. W., Passantino, R., Concordet, J. P., Maire, P., & Giallongo, A. (1996). Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Biological Chemistry*, 271(51), 32529-32537.
- Shabb, J. B. (2001). Physiological substrates of cAMP-dependent protein kinase. *Chemical reviews*, 101(8), 2381-2412.
- Shah, J. (2010). Hyperbaric oxygen therapy. *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 2(1), 9-13.
- Shamoon, M., Deng, Y., Chen, Y. Q., Bhatia, M., & Sun, J. (2016). Therapeutic implications of innate immune system in acute pancreatitis. *Expert opinion on therapeutic targets*, 20(1), 73-87.
- Shingel, K. I., Faure, M. P., Azoulay, L., Roberge, C., & Deckelbaum, R. J. (2008). Solid emulsion gel as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2(7), 383-393.
- Siwik, D. A., & Colucci, W. S. (2004). Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart failure reviews*, 9(1), 43-51.
- Simpson, A. (1857). *Compressed air as a therapeutic agent: in the treatment of consumption, asthma, chronic bronchitis and other diseases*. Sutherland and Knox.
- Singer, A. J., & Clark, R. A. (1999). Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine*, 341(10), 738-746.
- Sinno, H., & Prakash, S. (2013). Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plastic surgery international*, 2013.

Slavin, J. (1996). The role of cytokines in wound healing. *The Journal of pathology*, 178(1), 5-10.

Son, Y., Cheong, Y. K., Kim, N. H., Chung, H. T., Kang, D. G., & Pae, H. O. (2011). Mitogen-activated protein kinases and reactive oxygen species: how can ROS activate MAPK pathways?. *Journal of signal transduction*, 2011.

Sørensen, L. T., Jørgensen, S., Petersen, L. J., Hemmingsen, U., Bülow, J., Loft, S., & Gottrup, F. (2009). Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *Journal of Surgical Research*, 152(2), 224-230.

Staples, J., & Clement, D. (1996). Hyperbaric oxygen chambers and the treatment of sports injuries. *Sports Medicine*, 22(4), 219-227.

Stechmiller, J. K. (2010). Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in clinical practice*, 25(1), 61-68.

Storz, P. (2011). Forkhead homeobox type O transcription factors in the responses to oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 14(4), 593-605.

Sundaresan, M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Irani, K., & Finkel, T. (1995). Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science*, 270(5234), 296.

Sundaresan, M., Zu-Xi, Y. U., FERRANS, V. J., SULCINER, D. J., GUTKIND, S., IRANI, K. J., ... & FINKEL, T. (1996). Regulation of reactive-oxygen-species generation in fibroblasts by Rac 1. *Biochemical Journal*, 318(2), 379-382.

Suzuki, Y., Nishio, K., Takeshita, K., Takeuchi, O., Watanabe, K., Sato, N., & Yamaguchi, K. (2000). Effect of steroid on hyperoxia-induced ICAM-1 expression in pulmonary endothelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 278(2), L245-L252.

Tai, P. A., Chang, C. K., Niu, K. C., Lin, M. T., Chiu, W. T., & Lin, C. M. (2010). Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10. *Journal of neurotrauma*, 27(6), 1121-1127.

Tandara, A. A., & Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing—more than a nutrient. *World journal of surgery*, 28(3), 294-300.

- Tauber, A. I., Borregaard, N., Simons, E., & Wright, J. (1983). Chronic granulomatous disease: A syndrome of phagocyte oxidase deficiencies. *Medicine*, 62, 286–309.
- Thannickal, V. J., Day, R. M., Klinz, S. G., Bastien, M. C., Larios, J. M., & Fanburg, B. L. (2000). Ras-dependent and-independent regulation of reactive oxygen species by mitogenic growth factors and TGF- β 1. *The FASEB Journal*, 14(12), 1741-1748.
- Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.
- Thom, S. R. (2011). Hyperbaric oxygen—its mechanisms and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*, 127(Suppl 1), 131S; Grim et al., 1990.
- Thom, S. R., Bhopale, V. M., Velazquez, O. C., Goldstein, L. J., Thom, L. H., & Buerk, D. G. (2006). Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 290(4), H1378-H1386.
- Thom, S. R., Taber, R. L., Mendiguren, I., Clark, J. M., & Fisher, A. B. (1992). [abstract] DELAYED NEUROPSYCHIATRIC SEQUELAE FOLLOWING CO POISONING AND THE ROLE OF TREATMENT WITH 100% O₂ OR HYPERBARIC OXYGEN-A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CLINICAL STUDY.
- Tibbles, P. M., & Edelsberg, J. S. (1996). Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine*, 334(25), 1642-1648.
- Tidball, J. G., & Villalta, S. A. (2010). Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(5), R1173-R1187.
- Torres León, J. M., Domínguez Alegría, A. R., Navarro Téllez, M., Crespo, B., Espigares Correa, A., & Pérez Mochales, J. F. (2015). Patologías tratadas con oxigenoterapia hiperbárica en el Hospital Central de la Defensa. *Sanidad Militar*, 71(2), 77-83.
- Tracy, K., Dibling, B. C., Spike, B. T., Knabb, J. R., Schumacker, P., & Macleod, K. F. (2007). BNIP3 is an RB/E2F target gene required for hypoxia-induced autophagy. *Molecular and cellular biology*, 27(17), 6229-6242.

Truong, T. H., & Carroll, K. S. (2012). Redox regulation of epidermal growth factor receptor signaling through cysteine oxidation. *Biochemistry*, 51(50), 9954-9965.

Truong, T. H., & Carroll, K. S. (2013). Redox regulation of protein kinases. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 48(4), 332-356.

Tuk, B., Tong, M., Fijneman, E. M., & van Neck, J. W. (2014). Hyperbaric oxygen therapy to treat diabetes impaired wound healing in rats. *PLoS one*, 9(10), e108533.

Und Halbach, O. V. B. (2007). Immunohistological markers for staging neurogenesis in adult hippocampus. *Cell and tissue research*, 329(3), 409-420.

Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Committee, & Gesell, L. B. (2008). *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications: The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report*. Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Ushio-Fukai, M., Alexander, R. W., Akers, M., Yin, Q., Fujio, Y., Walsh, K., & Griendling, K. K. (1999). Reactive oxygen species mediate the activation of Akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(32), 22699-22704.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

Van Uden, P., Kenneth, N. S., Webster, R., Müller, H. A., Mudie, S., & Rocha, S. (2011). Evolutionary conserved regulation of HIF-1 β by NF- κ B. *PLoS genetics*, 7(1), e1001285.

Veronesi, F., Borsari, V., Sartori, M., Orciani, M., Cima, M. M. B., & Fini, M. (2017). THE USE OF CELL CONDITIONED MEDIUM FOR MUSCULOSKELETAL TISSUE REGENERATION. *Journal of Cellular Physiology*.

Vihersaari, T., Kivisaari, J., & Niinikoski, J. (1974). Effect of changes in inspired oxygen tension on wound metabolism. *Annals of surgery*, 179(6), 889.

Villalvilla, A., & Fernández-Durango, R. (2010). Células progenitoras del endotelio: su posible potencial en la terapia celular de la retina

isquémica. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 85(9), 291-293.

Vogler, M. (2012). BCL2A1: the underdog in the BCL2 family. *Cell Death & Differentiation*, 19(1), 67-74.

Wagner, A. E., Huck, G., Stiehl, D. P., Jelkmann, W., & Hellwig-Bürgel, T. (2008). Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochemical and biophysical research communications*, 372(2), 336-340.

Wahl, S. M., Hunt, D. A., Wakefield, L. M., McCartney-Francis, N., Wahl, L. M., Roberts, A. B., & Sporn, M. B. (1987). Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(16), 5788-5792.

Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., & Semenza, G. L. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proceedings of the national academy of sciences*, 92(12), 5510-5514.

Wang, X., McCullough, K. D., Franke, T. F., & Holbrook, N. J. (2000). Epidermal growth factor receptor-dependent Akt activation by oxidative stress enhances cell survival. *Journal of Biological Chemistry*, 275(19), 14624-14631.

Wani, R., Qian, J., Yin, L., Bechtold, E., King, S. B., Poole, L. B., ... & Furdai, C. M. (2011). Isoform-specific regulation of Akt by PDGF-induced reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(26), 10550-10555.

Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 83(3), 835-870.

Wilson, E. M., & Rotwein, P. (2006). Control of MyoD function during initiation of muscle differentiation by an autocrine signaling pathway activated by insulin-like growth factor-II. *Journal of Biological Chemistry*, 281(40), 29962-29971.

Wilson, J. A., & Clark, J. J. (2004). Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Advances in skin & wound care*, 17(8), 426-432.

Winter-Vann, A. M., & Johnson, G. L. (2007). Integrated activation of MAP3Ks balances cell fate in response to stress. *Journal of cellular biochemistry*, 102(4), 848-858.

- Wlaschek, M., & Scharffetter-Kochanek, K. (2005). Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 13(5), 452-461.
- Wolin, M. S., Burke-Wolin, T. M., & Mohazzab-H, K. M. (1999). Roles of NADPH oxidases and reactive oxygen species in vascular oxygen sensing mechanisms. *Respir. Physiol.*, 115, 229–238.
- Woo, K., Ayello, E. A., & Sibbald, R. G. (2007). The edge effect: current therapeutic options to advance the wound edge. *Advances in skin & wound care*, 20(2), 99-117.
- Woo, Y. C., Park, S. S., Subieta, A. R., & Brennan, T. J. (2004). Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 101(2), 468-475.
- Woolley, J. F., Stanicka, J., & Cotter, T. G. (2013). Recent advances in reactive oxygen species measurement in biological systems. *Trends in biochemical sciences*, 38(11), 556-565.
- Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive diseases and sciences*, 54(9), 1847-1856.
- Wright, C. J., & Dennerly, P. A. (2009). Manipulation of gene expression by oxygen: a primer from bedside to bench. *Pediatric research*, 66(1), 3-10.
- Wright, J. (2001). Hyperbaric oxygen therapy for wound healing. *World Wide Wounds*.
- Xu, J., & Clark, R. A. (1996). Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *Journal of Cell Biology*, 132(1), 239.
- Yang, D. C., Yang, M. H., Tsai, C. C., Huang, T. F., Chen, Y. H., & Hung, S. C. (2011). Hypoxia inhibits osteogenesis in human mesenchymal stem cells through direct regulation of RUNX2 by TWIST. *PLoS one*, 6(9), e23965.
- Yu, J. G., Liu, J. X., Carlsson, L., Thornell, L. E., & Stål, P. S. (2013). Re-evaluation of sarcolemma injury and muscle swelling in human skeletal muscles after eccentric exercise. *PLoS One*, 8(4), e62056.
- Yuan, J., Handy, R. D., Moody, A. J., & Bryson, P. (2009). Response of blood vessels in vitro to hyperbaric oxygen (HBO): Modulation of VEGF and NO x release by external lactate or arginine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1787(7), 828-834.

- Zammit, P. S., Golding, J. P., Nagata, Y., Hudon, V., Partridge, T. A., & Beauchamp, J. R. (2004). Muscle satellite cells adopt divergent fates. *J Cell Biol*, 166(3), 347-357.
- Zhang, J., & Jiao, J. (2015). Molecular biomarkers for embryonic and adult neural stem cell and neurogenesis. *BioMed research international*, 2015.
- Zhang, Q., Chang, Q., Cox, R. A., Gong, X., & Gould, L. J. (2008). Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(8), 2102-2112.
- Zhang, Q., & Gould, L. J. (2014). Hyperbaric oxygen reduces matrix metalloproteinases in ischemic wounds through a redox-dependent mechanism. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(1), 237-246.
- Zhang, Y., Lv, Y., Liu, Y. J., Yang, C., Hu, H. J., Meng, X. E., ... & Pan, S. Y. (2013). Hyperbaric oxygen therapy in rats attenuates ischemia-reperfusion testicular injury through blockade of oxidative stress, suppression of inflammation, and reduction of nitric oxide formation. *Urology*, 82(2), 489-e9.
- Zheng, W., ZhuGe, Q., Zhong, M., Chen, G., Shao, B., Wang, H., ... & Jin, K. (2013). Neurogenesis in adult human brain after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 30(22), 1872-1880.

11. ANEXOS

Tabla resumen

N°	Método			Conclusión	
	Tejido/órgano	Lesión	Tratamiento HBO		
7.1	Nervioso	Isquemia por oclusión y reperusión de la ACM.	Inicio	7 días post lesión.	El tratamiento retardado y múltiple al séptimo día mejoró la función motora, aprendizaje espacial y memoria. Esto parece estar relacionado con la neurogénesis mediada por la vía de señalización ROS/HIF-1 α / β -catenina.
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	No especifica.	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	Ciclos 7 días de tto. con 5 de descanso por 42 días.	
			Compresión/ descompresión.	No especifica.	
7.2	Hemorragia subaracnoidea (HSA) inducida a través de una inyección.		Inicio	12 h. post lesión.	La administración de HBO después de la HSA ejerció un efecto antiinflamatorio, atenuando la lesión cerebral temprana en ratas. Esto estaría asociado con la inhibición de la vía de señalización TLR4/NF- κ B y la consecuente supresión de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias.
			ATA	2,8 ATA. 2,0 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión el primer día. 2 sesiones en los dos.	
			Periodo de tratamiento	3 días.	
			Compresión/ descompresión	Compresión 15 min. Descompresión 10 min.	

7.3	Lesión cerebral traumática (LCT) moderada a grave en hemisferio derecho a través de un impacto cortical controlado.	Inicio	3 h. post cirugía.	La IL-10 es un mediador de la neuroprotección en respuesta al tratamiento hiperbárico contra la LCT en ratones a través de la modulación de la inflamación, la apoptosis y el edema cerebral.
		ATA	2,0 ATA.	
		Duración de sesión	1 h.	
		% de O ₂	100% de O ₂	
		N° de sesiones diarias	1 sesión.	
		Periodo de tratamiento	5 días.	
		Compresión/descompresión.	No especifica.	
7.4	LCT por aumento de presión intracraneal.	Inicio	1 h. post lesión.	HBOT podría aumentar la función neuronal y neurofisiológica en el tejido cerebral dañado debido a los eventos de remielinización y los procesos regenerativos se basan en el tratamiento repetitivo de HBO a largo plazo en los animales lesionados.
		ATA	2,2 ATA.	
		Duración de sesión	1 h.	
		% de O ₂	100% de O ₂	
		N° de sesiones diarias	1 sesión.	
		Periodo de tratamiento	22 días.	
		Compresión/descompresión.	No especifica.	

7.5		Laminectomía de T8 y T9 con compresión de médula espinal.	Inicio	Inmediatamente post lesión	<p>HBO redujo el desarrollo de la inflamación asociada a la lesión de la médula espinal y atenuó la lesión del tejido.</p> <p>HBO mejoró la revascularización en la medula espinal lesionada, promoviendo así la regeneración neuronal.</p>
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	2 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	No especifica.	
			Periodo de tratamiento	No especifica	
			Compresión/descompresión.	7 libras inch/min. 2,9 libras inch/min.	
7.6		Oclusión permanente de la arteria cerebral media (OACMp)	Inicio	1) 48 h. post lesion. 2) 3 h. post lesion.	<p>El HBOT retardado y repetitivo produjo efectos neuroprotectores y aumentó la proliferación celular en ratas con OACMp. HBOT estabilizó la vía CREB mediante la activación de PP1y que redujo la degradación de CREB.</p>
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	10 días consecutivos.	
			Compresión/descompresión	Velocidad 5 psi/min.	

7.7		Lesión cortical.	Inicio	No especifica.	HBOT aplicada de forma repetitiva, atenuó la astrogliosis reactiva, suprimió la formación de cicatrices gliales y evitó la activación de la cascada deletérea CD40 / CD40L / ICAM-1 después de una lesión cortical. Además, el HBO disminuyó la respuesta inflamatoria mediada por glía y los efectos perjudiciales de los neutrófilos, evitando así la degeneración neuronal después de la lesión.
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	10 días.	
			Compresión/ descompresión.	10 min de compresión y descompresión.	
7.8	Musculo esquelético.	Lesión en el musculo tibial anterior a través de una inyección de hidrocloreuro de bupivacaina.	Inicio	Inmediatamente post lesión	El HBO leve atenuó la hipoxia y promovió la regeneración del músculo esquelético luego de la lesión dado que se aceleró la infiltración de macrófagos y la transición del fenotipo.
			ATA	1,25 ATA.	
			Duración de sesión	Ininterrumpida por periodo de tto.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	Ininterrumpida por periodo de tto.	
			Periodo de tratamiento	28 días.	
			Compresión/ descompresión	No especifica.	

7.9		Lesión en el músculo tibial anterior (TA) de la pierna izquierda inyectando cardiotoxina (CTX).	Inicio	1 día post lesión	El tratamiento con HBO aceleró la proliferación de células satélites y la maduración de miofibras del músculo lesionado, se incrementó el tamaño y la capacidad máxima de fuerza, así como los niveles de factores musculares reguladores
			ATA	2,5 ATA	
			Duración de sesión	2 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	2 semanas	
			Compresión/descompresión.	No específica	
7.10	Músculo cardiaco	Inducción de infarto al miocardio (IM)	Inicio	3 días antes de IM y se reanuda 3 días después del IM	El tratamiento mejoró significativamente la supervivencia de CMS trasplantadas, la función cardiaca y aumentó la expresión de VEGF, conexina-43 y la angiogénesis.
			ATA	2,0 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	2 semanas.	
			Compresión/descompresión	5-10 min de compresión y descompresión.	

7.11	Óseo	Fractura de fémur.	Inicio	Inmediatamente después de la intervención.	El tratamiento con HBO aumentó la aposición mineral ósea y formación ósea en ratas (in vivo). Se demostró que aceleró la curación de fracturas (in vivo) sin alterar la homeostasis del calcio ni causa daño oxidativo anormal al ADN. Se vio que la fractura afectó la fuerza biomecánica del hueso contralateral y el tratamiento lo corrigió.
			ATA	2,0 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h	
			% de O ₂	90% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	5 días.	
			Compresión/ descompresión.	10 min de compresión y descompresión.	
7.12		Instalación de un tornillo de titanio en el fémur	Inicio	Un grupo 10 días antes del implante y otros grupos posterior al implante	Los hallazgos indicaron que el efecto negativo de la diabetes fue contrastado por el efecto positivo de la HBOT, utilizada antes y después del implante, el cual aumentó el porcentaje de contacto entre el hueso y el implante en ratas diabéticas y lo redujo en ratas sanas.
			ATA	2,0 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	10 días.	
			Compresión/ descompresión	15 min de compresión y descompresión.	

7.13		Amputación del segundo y cuarto dígito de ambas extremidades traseras a nivel distal del tercer elemento falángico.	Inicio	No especifica.	La aplicación continua de HBO durante la regeneración del dígito aumentó la actividad de osteoclastos que resulta en la formación de un blastema ubicado mucho más próxima después de la amputación, también existió una deposición de fibras de colágeno mejor organizado.
			ATA	2,4 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	3 veces al día durante los dos primeros y 2 durante los otros.	
			Periodo de tratamiento	28 días.	
			Compresión/descompresión.	2 psi/min	
7.14	Piel	Úlcera provocada por isquemia en zona dorsal.	Inicio	30 min post lesión	La HBOT mejoró la oxigenación tisular en su modelo de herida en rata diabética.
			ATA	2,4 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	5 días a la semana durante 4 semanas.	
			Compresión/descompresión	No se especifica.	

7.15	Herida isquémica	Inicio	1 día post lesión.	La HBOT corrigió la disfunción de señales relacionadas con ROS en las heridas isquémicas, cambiando el patrón molecular para que se parezca a las heridas no isquémicas agudas.
		ATA	2,4 ATA	
		Duración de sesión	1,5 h.	
		% de O ₂	No especifica.	
		Nº de sesiones diarias	1 sesión.	
		Periodo de tratamiento	14 días.	
		Compresión/ descompresión.	No especifica.	
7.16	Se indujo isquemia unilateral por resección de la arteria iliaca y femoral externa izquierda y en las ratas hiperglucémicas se seccionó sólo la arteria femoral.	Inicio	No se especifica.	La HBOT aceleró significativamente la reparación de la herida, principalmente cuando se combinaron la isquemia y la hiperglucemia. También aumentó significativamente la tasa de perfusión sanguínea y promovió la neopitelización y la contracción de la herida. Además, aumentó la deposición de colágeno.
		ATA	2,5 ATA.	
		Duración de sesión	1,55 h.	
		% de O ₂	100% de O ₂	
		Nº de sesiones diarias	1 sesión	
		Periodo de tratamiento	5 veces por semana hasta el cierre completo de la herida.	
		Compresión/ descompresión	15 min de compresión, 60 min. de presión meseta, 5 min con 21% de O ₂ , 15 min de descompresión.	

7.17		Colgajo isquémico	Inicio	No especifica.	El tratamiento con HBO mejoró la cicatrización de las heridas isquémicas al atenuar simultáneamente la apoptosis y la inflamación a través de la regulación negativa de HIF-1 α , ya que su señal genética diana juega un eje importante en la respuesta inflamatoria.
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	No especifica.	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	14 días.	
			Compresión/ descompresión.	No específica.	
7.18	Mucosa oral	Se provoca colgajo de mucosa palatina.	Inicio	No se especifica.	La HBOT mejoró la perfusión de sangre en la herida.
			ATA	2,5 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	5 días de la semana durante 2 semanas.	
			Compresión/ descompresión	No se especifica.	

7.19	Páncreas	Inducción de pancreatitis aguda por infusión retrógrada de taurocolato de sodio al en el conducto pancreático biliar.	Inicio	4 h. post lesión.	Se incrementaron los niveles de ROS intracelular en LSPs y disminuyó el potencial transmembrana mitocondrial, induciendo la apoptosis a través de la vía mitocondrial. Además, los efectos inmunorreguladores de LSPs redujeron los niveles de citocinas pro-inflamatorias circulantes, atenuando así la gravedad de PA.
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	1 día	
			Compresión/descompresión.	15 min. de compresión y descompresión	
7.20	Riñón	Insuficiencia renal isquémica aguda (IRA) por oclusión de la arteria renal izquierda.	Inicio	2 h. post lesión	La lesión renal isquémica aguda se asocia al aumento del estrés oxidativo renal y el tratamiento con HBO mejoró el equilibrio antioxidante / oxidante en el riñón isquémico
			ATA	2,5 ATA	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	2 sesiones	
			Periodo de tratamiento	1 día	
			Compresión/descompresión	No específica.	

7.21	Testículos	Isquemia reperusión por torsión de testículo derecho.	Inicio	1 h. post lesión	La terapia con HBO atenuó la lesión testicular inducida por I / R, posiblemente a través del bloqueo del estrés oxidativo, supresión de la inflamación, y la reducción de la formación de NO.
			ATA	2,4 ATA.	
			Duración de sesión	1h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			Nº de sesiones diarias	1 sesión	
			Periodo de tratamiento	30 días.	
			Compresión/ descompresión.	No especifica.	
7.22	Vejiga.	Cistitis inducida por radiación en la vejiga urinaria.	Inicio	14 días post lesión.	El HBOT podría usarse para prevenir efectos secundarios tardíos inducidos por la radiación al afectar al estrés oxidativo y el sistema inmunológico de la vejiga urinaria.
			ATA	2.0 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			Nº de sesiones diarias	2 sesiones.	
			Periodo de tratamiento	4 días de la semana durante 2 semanas.	
			Compresión/ descompresión	No especifica.	

7.23	Tráquea	Trasplantes de segmentos traqueales.	Inicio	6 h. post operatorio.	La HBOT podría ser eficaz en la reconstrucción traqueal mediante el aumento de la epitelización y la neovascularización después de una resección traqueal extendida.
			ATA	2,5 ATA.	
			Duración de sesión	1 h.	
			% de O ₂	100% de O ₂	
			N° de sesiones diarias	1 sesión.	
			Periodo de tratamiento	7 días.	
			Compresión/descompresión.	No específica.	
7.24	Células endoteliales de vena umbilical humana (CEVUH)	Herida crónica	Inicio	1 día	Se demostró que un solo tratamiento con HBO pudo alterar significativamente la expresión de un número de genes implicados en la cicatrización e inflamación de heridas.
			ATA	2,4 ATA.	
			Duración de sesión	1,5 h.	
			% de O ₂	97,5 % de O ₂	
			N° de sesiones diarias	No aplica	
			Periodo de tratamiento	1,5 h.	
			Compresión/descompresión	No específica.	