

Fraga, Pilar Maria Emilia

Análisis de cambios en marcadores bioquímicos en pacientes con hipoxemia severa por COVID-19 que recibieron Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB)

2021

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Bioquímica



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Atribución 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Fraga, P.M.E. (2021) *Análisis de cambios en marcadores bioquímicos en pacientes con hipoxemia severa por COVID-19 que recibieron Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB)* [tesis de grado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



Instituto de Ciencias de la Salud
Bioquímica

Trabajo final:

Análisis de cambios en marcadores bioquímicos en pacientes con hipoxemia severa por COVID-19 que recibieron Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica (TOHB)

Alumna: Pilar Maria Emilia Fraga
Directora: Bioq. Liliana Jordá-Vargas
Co-director: Dr. Alejandro Rebolledo

Año 2021

Fecha de entrega: 26 de abril de 2021

Resumen

La terapia de oxigenación hiperbárica (TOHB) se ha aplicado, a lo largo de la historia, al tratamiento de distintas patologías, entre ellas trastornos asociados a la inflamación y la hipoxemia. En estos últimos tiempos, se está comprobando su utilidad para los síntomas causados por el nuevo virus SARS-CoV-2 que ha afectado a más de dos millones de personas en Argentina y más de 115,6 millones a nivel mundial.

Éste es un trabajo observacional retrospectivo anidado en un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico “Terapia de oxigenación hiperbárica en COVID-19”. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04477954).

Este análisis describe los cambios en los marcadores bioquímicos en los pacientes COVID-19 positivo reclutados en el ensayo clínico luego de 5 sesiones de tratamiento en cámara hiperbárica. Cuarenta pacientes participaron en el ensayo: 20 (50,0%) pertenecían al grupo tratamiento adyuvante con cámara hiperbárica y 20 (50,0%) pertenecían al grupo control.

El tratamiento consistió en 5 sesiones (1/día) de TOHB a 1.45 ATA (**atmósferas absolutas**) y $\approx 100\%$ O₂. Además, se evaluó si existieron cambios estadísticamente significativos entre antes y después del tratamiento convencional o de terapia convencional suplementada con TOHB y si estos cambios difieren entre ambos grupos.

Los marcadores bioquímicos que se evaluaron fueron hematocrito, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, dímero D (DD), láctico deshidrogenasa (LDH), ferritina, procalcitonina y proteína C reactiva (PCR). Los análisis estadísticos no permitieron rechazar la hipótesis de igualdad en la mayoría de los marcadores bioquímicos entre grupos y dentro del mismo grupo de estudio, tanto en los pacientes TOHB como los pacientes control. Sin embargo, se pudo observar una disminución marcada en el valor del hematocrito dentro del grupo control antes y después del tratamiento después de 5 días ($p < 0,05$). Cuando se analizaron la proporción de los pacientes con recuperación de la hipoxemia en el grupo control versus el grupo TOHB se obtuvo una diferencia significativa, pero no hubo cambios significativos en la frecuencia de pacientes con trombocitopenia, leucopenia, anemia y aumento del DD, ferritina y procalcitonina entre ambos grupos. Sin embargo, la frecuencia de los pacientes con PCR aumentada en el grupo que recibió TOHB fue significativamente mayor que en el grupo control. Como conclusión se sugiere que el marcador bioquímico que más cambio reportó en

este análisis descriptivo dentro de los pacientes que recuperaron la hipoxemia severa después de TOHB fue la medición de PCR después de 5 sesiones de tratamiento.

Agradecimientos

A los investigadores Dra Mariana Cannellotto, Dr Guillermo A. Keller y Dra Eleonora Cunto por permitirme utilizar los datos del ensayo clínico.

A mi directora Bioq. Liliana Jordá-Vargas, por acompañarme en este proceso, sin su apoyo, sus conocimientos, su paciencia y su orientación, este trabajo no podría haber sido posible.

A mi co-director Dr. Alejandro Rebolledo, quien estuvo siempre dispuesto a ayudarme y enseñarme, tanto en su rol de co-director como en su rol de profesor.

A las amigas que hice a lo largo de este recorrido universitario en especial a mi compañera de carrera desde Química I. Sin ellas, el camino no hubiera sido el mismo.

A mis amigas de la vida, por entenderme y apoyarme.

A mi familia: papá, mamá, Espe, Con, Santi, Rosario y la abuela, por siempre estar ahí, en las buenas y en las malas.

A Hernan y a Felipe, quienes han estado a mi lado en todo este proceso de manera incondicional. Son mi motivación.

Índice

Portada	1
Resumen	2
Agradecimientos	4
Índice	5
Introducción	6
Objetivos	7
Pregunta de investigación	7
Desarrollo	
COVID-19	8
Efectos del COVID-19 sobre los parámetros bioquímicos	13
Terapia de oxigenación hiperbárica.	15
Historia	15
Indicaciones y contraindicaciones	17
Fundamento	19
Mecanismo de acción terapéutica	22
Terapia de oxigenación hiperbárica en pacientes COVID-19 positivos	25
Materiales y métodos	26
Resultados	29
Discusión	39
Referencias	42
Introducción	

La enfermedad denominada COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, un coronavirus recientemente descubierto. La mayoría de las personas que se enferman con COVID-19 experimentan síntomas leves a moderados y se recuperarán sin un tratamiento especial, pero una parte de los pacientes sufrirá síntomas graves, y requerirá tratamiento hospitalario. (Li et al., 2019; Thomas et al., 2020)

La enfermedad suele presentarse con tos, fiebre y disnea. En casos más graves, el virus puede causar la muerte a través de una falla progresiva respiratoria hipoxémica, una falla multiorgánica refractaria o complicaciones tales como una falla cardíaca isquémica. (Chen et al., 2020)

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud se han registrado en el mundo más de 115,6 millones de casos de coronavirus (disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331114?locale-attribute=es&> marzo 2021), mientras que en Argentina, más de 2 millones de individuos han sido afectados (disponible en : https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_8_1_se1.pdf, semana epidemiológica n° 1 2021 Argentina).

Uno de los tratamientos propuestos para pacientes moderados es la terapia de oxigenación hiperbárica (TOHB) ya que produce un aumento en la oxigenación pulmonar además de reducir la producción y liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Esta terapia consiste en colocar al paciente en una cámara en la que, mediante la generación de hiperbaria, se logra la hiperoxia con distintos efectos fisiológicos. (González-Muniesa, 2015)

Si un individuo respira normalmente a nivel del mar, incorpora aire a una presión de 1 atm, con un contenido de O₂ (oxígeno) en la mezcla de alrededor del 21%. Las cámaras hiperbáricas son dispositivos médicos no invasivos, en los que el paciente respira oxígeno en concentraciones cercanas al 100% y se produce un aumento de presión superior a 1 ATA (atmósferas absolutas). La hiperbaria, junto al aumento de concentración del oxígeno, generan diferentes efectos fisiológicos sobre células y tejidos.

La TOHB ha demostrado ayudar a la recuperación de la hipoxemia en menor tiempo respecto de aquellas personas que no recibieron este tratamiento. (Hawkins et al., 2000; Stoller et al., 2007; Weaver et al., 2009; Lin et al., 2018)

Recientemente se ha realizado un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de TOHB como herramienta para la corrección de la hipoxemia severa en pacientes con neumonía por COVID-19. El objetivo del mismo fue evaluar el tiempo en la corrección de la hipoxemia en ambos grupos. Sin embargo, no se han descrito los cambios en los marcadores bioquímicos antes y después del tratamiento en los pacientes reclutados en ese estudio.

Nuestro objetivo es evaluar y describir los cambios que se producen en los pacientes con hipoxemia severa por COVID-19 cuando reciben o no TOHB como tratamiento adyuvante y evaluar si los cambios son similares o diferentes entre ambos grupos.

Objetivos

Objetivo principal: describir los cambios en los marcadores bioquímicos en los pacientes COVID-19 reclutados en el ensayo clínico (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04477954). positivo luego de 5 sesiones de tratamiento en cámara hiperbárica.

Objetivo secundario: Evaluar si existen cambios estadísticamente significativos antes y después del tratamiento convencional o convencional con TOHB y si estos cambios difieren entre ambos grupos.

Pregunta de investigación

¿Se describen cambios en los marcadores bioquímicos de los pacientes que se reclutaron en el ensayo clínico de TOHB para el tratamiento de hipoxemia severa por COVID-19?

¿Esos cambios se producen en el grupo control y el grupo tratamiento?

Si hay cambios, ¿son iguales en ambos grupos?

Nuestra hipótesis es que se producen cambios en ambos grupos en algunos marcadores bioquímicos y que esos cambios podrían ser mayores en el grupo que recibió TOHB y que tuvo una corrección más rápida de la hipoxemia. Este análisis será de utilidad ya que se podrá saber si, de producirse un cambio, este es favorable para los pacientes.

Desarrollo del Marco teórico

COVID-19

En diciembre de 2019, un nuevo virus perteneciente a la familia de los coronavirus irrumpió en China expandiéndose rápidamente al resto del mundo. El 12 de enero de 2020 fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y fue declarado como emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020.

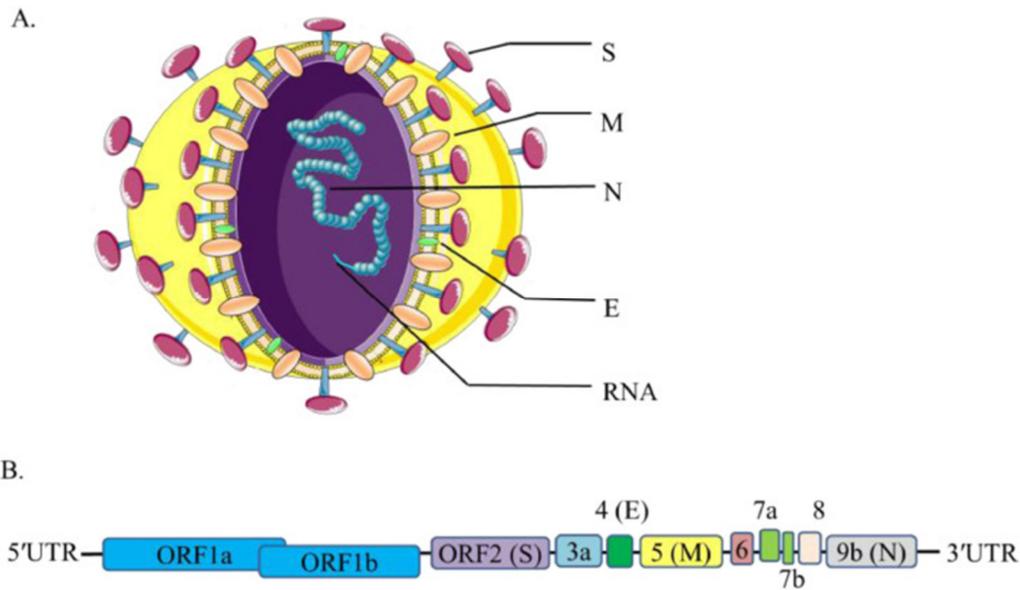
Desde diciembre de 2019, se han registrado en el mundo alrededor de 115,6 millones de casos de coronavirus, mientras que más de 2 millones de argentinos han sufrido la enfermedad según estadísticas del ministerio de salud de la nación al mes de abril de 2021 (disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sala_8_1_se1.pdf, semana epidemiológica n° 1 2021 Argentina)

Los coronavirus (CoV) son virus de tipo ARN que pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. El coronavirus SARS-CoV-2, de reciente aparición, pertenece al linaje B de los β -CoV. Genéticamente, SARS-CoV-2 está formado por una cadena única de ARN monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA). (Wong et al., 2020)

Como se observa en la figura 1, su estructura comprende cuatro proteínas estructurales y cinco proteínas accesorias. Las proteínas estructurales han sido denominadas: glicoproteína de superficie de la espiga (S), proteína de la membrana (M), proteína de la envoltura (E) y proteína de la nucleocápside (N). (Li et al., 2020)

Figura 1.

Estructura y genoma del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

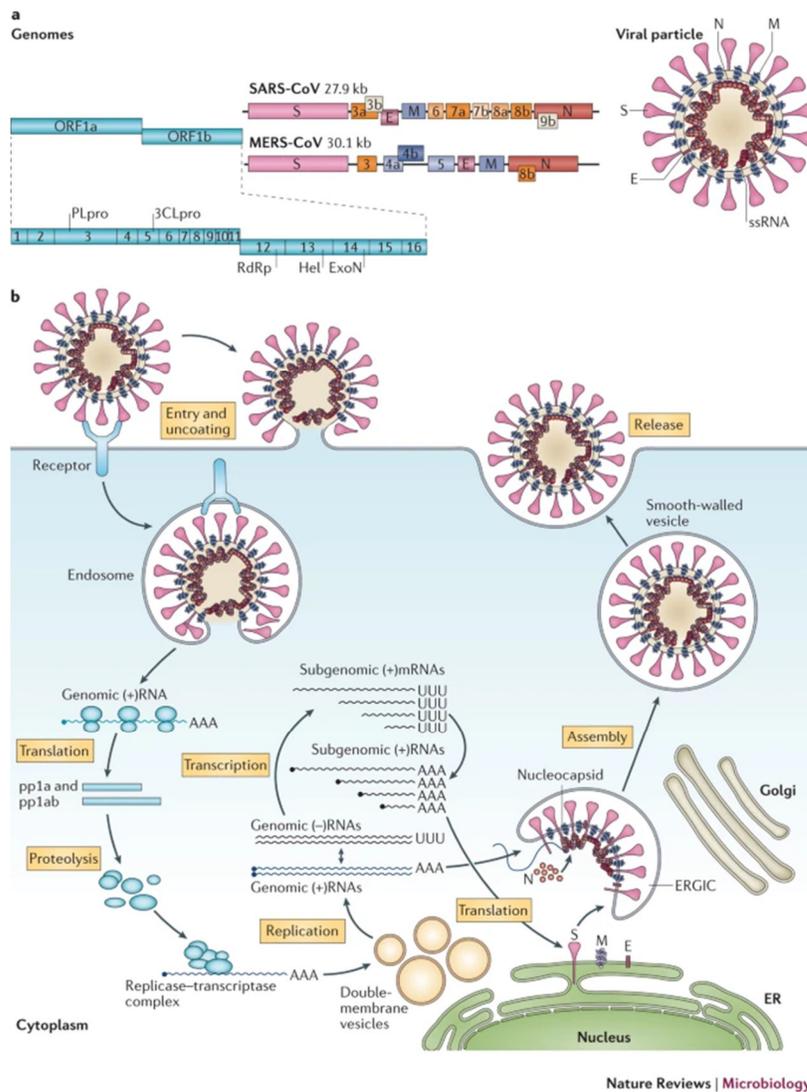


Nota: (A) Hay cuatro proteínas estructurales: glicoproteína de superficie de pico (S) (púrpura); proteína de membrana (M) (naranja); proteína de la nucleocápside (N) (azul); y proteína de la envoltura (E) (verde). El ARN genómico se muestra encerrado en la proteína N. (B) El genoma del SARS-CoV-2 está organizado en el orden de 5'-replicasa (ORF1a / b) - proteínas estructurales [pico (S) - envoltura (E) - membrana (M) - nucleocápsida (N)] - 3'. Adaptado de: *Structure and genome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. (Li et al. 2020)

En la figura 2, se puede observar el ciclo de vida del nuevo coronavirus, que comprende cinco etapas: unión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación (Elizalde, 2020)

Figura 2

Ciclo de vida del SARS-CoV-2



Nota: La glicoproteína S de la envoltura del virus interactúa con el receptor celular. El virus ingresa por endocitosis. Una vez en el endosoma ocurre una baja de pH mediada por lisosomas, que promueve la fusión de la membrana del endosoma con la envoltura del virus, lo que libera la nucleocápside al citoplasma. Proteasas celulares degradan la cápside y el genoma del virus queda libre en el citoplasma. A continuación, al ser un genoma ARN sentido positivo, la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas que son procesadas y se forma el complejo de replicación y transcripción. Luego se sintetiza la hebra complementaria de ARN pre-genómico sentido negativo que servirá como molde para replicar el genoma viral sentido positivo. Además, el complejo de replicación y transcripción dará lugar a una serie de ARN

sub genómicos sentido positivo, más pequeños. Se irán sintetizando las proteínas estructurales que se expresarán en la membrana del retículo endoplasmático. Ahí, en el retículo, es donde ocurrirá el ensamblaje. De hecho la envoltura del virus proviene de la membrana del retículo endoplasmático. La partícula viral viajará, a través del sistema de transporte de vesículas celular en el que interviene el aparato de Golgi, hasta la superficie. La partícula viral saldrá de la célula por exocitosis. Adaptado de: *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses*. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

<https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81#MOESM6>

De manera análoga a otros coronavirus, penetra en las células epiteliales de la mucosa de las vías aéreas por medio de la unión entre la proteína S y el receptor de la enzima convertidora de angiotensinógeno (ACE2). (Thomas et al., 2020). Esta afinidad por el receptor, le permite invadir las células y propagarse. La proteína S cuenta con la secuencia conocida como dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés). RBD reconoce y se une específicamente al receptor. (Pastrian-Soto, 2020)

Una vez unido al receptor ACE2, el virus ingresa a la célula por endocitosis, y se libera la nucleocápside por unión a vesículas ácidas. (Milewska et al., 2018; Wang et al., 2019). Una vez liberada la nucleocápside al citoplasma comienza la traducción y expresión del gen de replicasa viral. Luego, se expresan las proteínas no estructurales necesarias para formar el complejo replicasa-transcriptasa (RTC) y completar un ciclo de infección exitoso. (SATI, 2020) En las membranas de células epiteliales alveolares tipo II del pulmón y en enterocitos del intestino delgado, se presenta alta expresión de ACE2. En la cavidad oral este receptor se encuentra principalmente en células epiteliales de glándulas salivales y células epiteliales de la lengua. (Pastrian-Soto, 2020)

Los síntomas y signos más comunes de esta enfermedad incluyen fiebre, tos seca, dolor muscular, fatiga, diarrea, dolor de cabeza, dolor de garganta. También puede presentarse con: anosmia, ageusia, dolor abdominal, náuseas y diarrea. (Feldmeier et al., 2021) Eventualmente, se pueden producir hemoptisis, opacidades bilaterales en vidrio esmerilado en la tomografía, disnea, síndrome de distrés respiratorio agudo e incluso la muerte a través de una falla progresiva respiratoria hipoxémica. (Deng et al., 2020) Es por esto que los pacientes que

presentan diferentes grados de compromiso se clasifican según gravedad en: enfermedad mínima, común, grave y crítica. Sin embargo, otros pacientes transitan la enfermedad de manera asintomática, hecho que aportó a la rápida diseminación a nivel mundial.

Aunque se ha podido dilucidar el mecanismo de infección viral, su mecanismo de patogenia no está bien definido. La mayoría de los datos existentes, se basan en su similitud con el virus SARS-CoV, con el que comparte el 79,6 % de su secuencia genómica. Las células del tracto respiratorio superior se infectan inicialmente por la alta expresión de receptores ACE2. El virus se propaga rápidamente a vías aéreas inferiores, alcanzando los alvéolos generando un desajuste de ventilación-perfusión e inflamación alveolar. (Chen et al., 2020)

El estadio grave es un cuadro de neumonía que presenta inflamación, activación de leucocitos y plaquetas, aumento de las vías de la coagulación y edema. Estos síntomas pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar, modificando de manera irreversible la arquitectura de este órgano. (Elizalde, 2020)

Aunque los pulmones son los sitios más afectados en esta enfermedad, se han hallado virus y productos virales en los riñones, el hígado, el cerebro, el intestino delgado y en las heces. (SATI, 2020).

Durante la infección, el huésped desencadena una respuesta inmune contra el virus. Los linfocitos T CD4 + son reclutados en la zona, y promueven la generación de anticuerpos específicos contra el virus. Las células T helper, vía NF-kB producen y liberan IL-17 . En respuesta a este estímulo, se reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección generando inflamación y activación de cascadas de citoquinas y quimioquinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β y MCP-1. (López et al., 2020)

Si esta respuesta es exagerada, las citoquinas y los linfocitos T CD8 + pueden dañar el tejido pulmonar y microvascular, deteriorando su capacidad funcional. (Li et al., 2020).

Efectos de COVID-19 sobre los parámetros bioquímicos

Debido a su mecanismo de infección y propagación, el virus SARS-CoV-2 afecta la fisiología normal del individuo. Gracias a los diferentes estudios llevados a cabo en diversos países, se

desarrolló un perfil bioquímico característico de los pacientes. Estos índices, también se utilizan como pronóstico de la enfermedad. Debido a los mecanismos de virulencia los parámetros hematológicos, de coagulación, de funcionalidad renal y de inflamación, se ven modificados. (Soraya y Ulhaq, 2020; Asghar et al., 2020).

Los pacientes afectados suelen presentar linfopenia, en el estudio de Li Tan de la ciudad de Wuhan, epicentro de la pandemia, se analizaron 92 pacientes hospitalizados, con tres poblaciones de estudio: 15 casos graves, 40 casos moderados y 15 casos de muerte. Sus resultados indican que el porcentaje de linfocitos se mantuvo sobre el 20 % en los pacientes moderados, fue inferior al 20 % en los casos graves, y en los pacientes que sufrieron la muerte, cayó por debajo del 5 %. (Tan et al., 2020)

En otro estudio llevado a cabo también en la ciudad de Wuhan, Dawei Wang y colaboradores analizaron las características clínicas de 138 pacientes hospitalizados. En este estudio retrospectivo los marcadores bioquímicos han mostrado linfopenia en el 70,3% de los pacientes (Wang et al., 2020). También han sido descritos en los pacientes niveles bajos de hemoglobina y hematocrito. En el estudio observacional retrospectivo con 208 pacientes del Hospital Dongnan ubicado en Xiaogan, Hubei, China, se evaluaron los hemogramas completos recopilados entre enero y marzo de 2020. Se observó que los pacientes presentaron niveles más bajos de hemoglobina ($124,84 \pm 15,88$ g/L) y niveles reducidos de hematocrito ($37,45 \pm 4,685$ %) y recuento de glóbulos rojos, ligeramente más bajos ($3,19 \pm 0,58$ g/L). (Djakpo et al., 2020) Otro punto importante en la situación clínica de los afectados es un estado de hipercoagulabilidad, en el que existen múltiples factores implicados. Los pacientes presentan hipoprotrombinemia, trombocitopenia y aumento de dímero D. (Riveros et al., 2020)

En el artículo de revisión de Giovanni Ponti se exponen resultados similares: el número de plaquetas se redujo en los pacientes con COVID-19. Estos autores asocian el recuento bajo de plaquetas con un mayor riesgo y mortalidad. (Ponti et al., 2020)

Respecto de los parámetros inflamatorios, se ha evidenciado que el virus genera un estado inflamatorio con aumento en los niveles plasmáticos de interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6) y del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α), como explica Riveros en su revisión publicada en la revista Medicina. (Riveros et al.(2020)

En la fase aguda de la enfermedad, la mayoría de los pacientes ha experimentado aumento en los valores plasmáticos de proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, lactato deshidrogenasa

y dímero D, como se mencionó previamente. En la revisión de Sílvia Letícia de Oliveira Toledo se expone que en al menos 6 estudios revisados, el COVID-19 elevó todos los parámetros previamente nombrados. (Oliveira Toledo et al. 2020)

En el documento “COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia” publicado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) se expresa que estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1297,6 ng/mL, valores promedios LDH, de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UI/L para sobrevivientes y se han hallado medias de 57,9 mg/L en pacientes severos versus 33,2 mg/L en no severos ($p < 0,001$) de Proteína C reactiva. (SATI, 2020)

Varios estudios han sugerido que aparecen diversos desequilibrios electrolíticos que parecen tener un impacto en el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes suelen presentar hiponatremia e hipopotasemia, pero se ha encontrado que algunos presentaron hiperpotasemia. (Tezcan et al., 2020)

En la revisión de Giuseppe Lippi se compararon niveles de sodio, potasio, cloruro y calcio en plasma de un total de 1415 pacientes. Se encontraron situaciones de hiponatremia (en promedio 0,91 mmol/L) e hipopotasemia (en promedio 0,12 mmol/L). (Lippi y Henry, 2020)

La funcionalidad renal de los afectados por COVID-19, estudiada por niveles de creatinina sérica y urea, se encontró alterada en pacientes graves: se obtuvieron niveles altos en ambos marcadores. (Lippi y Henry, 2020). Una revisión de 701 pacientes reveló que los niveles elevados de creatinina sérica al ingreso se correlacionaron con la gravedad debido a anomalías significativas en la vía de coagulación. (Chen et al., 2020)

El estudio de los marcadores bioquímicos en la evolución del tratamiento de pacientes con COVID-19 podría aportar conocimiento sobre los cambios generados y evolución del mismo y a futuro poder estudiar su implicancia clínica.

Terapia de oxigenación hiperbárica

Historia

Hace tres siglos y medio, en 1662, el clérigo británico, fisiólogo y médico Henshaw desarrolló lo que se cree que fue la primera cámara hiperbárica. (Arteaga et al., 2020). El autor de este

artefacto prototípico, al que llamó “domicilium”, confiaba en los posibles efectos curativos de su invento, que podría simular cambios atmosféricos y climáticos. Según los documentos de esa época, el aumento de la presión de aire podría aliviar algunas lesiones agudas, mientras que, las presiones bajas podrían ser útiles en las patologías crónicas. (“Historia de la medicina hiperbárica” (s.f)) Hoy se sabe que aquella cámara no modificaba demasiado la presión.

Aproximadamente dos siglos después, en 1832, Emile Tabarie, en Francia, presentó un proyecto a la Academia Francesa de Científicos, un dispositivo basado en el prototipo de Henshaw. (“Orígenes de la medicina hiperbárica” (s.f)) Tabarie, diseñó una cámara neumática hecha de hierro con dos tubos, una que proveía la presión hidráulica con un compresor y la otra que permitía la ventilación. Disponía de una antecámara que permitía al médico entrar y salir sin interrumpir la presurización. (“Historia de la medicina hiperbárica” (s.f))

En 1834, el médico francés Junod construyó una cámara hiperbárica diseñada por el ingeniero inventor James Watt. Esta cámara se utilizó para el tratamiento de afecciones pulmonares. Se emplearon presiones entre 2 y 4 ATA. (Jain 2017)

El primer quirófano hiperbárico móvil, fue desarrollado en 1879, por el cirujano francés Fontaine. Durante los siguientes 3 meses, se realizaron con éxito 27 cirugías dentro de esta cámara hiperbárica móvil. (“Orígenes de la medicina hiperbárica” (s.f))

La primera cámara hiperbarica en los Estados Unidos fue construida en 1861, para tratar trastornos nerviosos. Sin embargo, la más utilizada fue la construida por Orville J. Cunningham, profesor de anestesia en la Universidad de Kansas en la década de 1920. Él utilizó la presión parcial elevada de oxígeno para tratar estados hipóxicos. (“Orígenes de la medicina hiperbárica” (s.f))

En la década de 1950, el oxígeno hiperbárico fue estudiado por los cardiocirujanos para aumentar la oxigenación en sangre en la intervención de los pacientes con valvulopatías adquiridas o congénitas o tratar la enfermedad coronaria. 10 años después, el oxígeno hiperbárico se aplicó en niños afectados de cardiopatías congénitas. (“Historia de la medicina hiperbárica” (s.f))

Actualmente, la medicina hiperbárica se ha convertido en todo el mundo en una especialidad con una gran evidencia sobre su aplicación en diversas patologías, y está muy desarrollada en países del continente europeo.

En 1967, fue creada la *Undersea Medical Society*. En reconocimiento del doble interés de los miembros tanto en el buceo como en las aplicaciones clínicas, la sociedad pasó a llamarse Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica (UHMS) en septiembre de 1986. (“Historia de los asociados. Una perspectiva histórica” (s.f))

Durante la década de 1970, se fundó, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, la Sociedad Europea de Baromedicina Subacuática (European Underwater and Baromedical Society, EUBS) y el Comité Europeo de Medicina Hiperbárica (European Committee for Hyperbaric Medicine, ECHM). (“Historia de la medicina hiperbárica” (s.f))

En los Estados Unidos, actualmente, los médicos hiperbaristas están reunidos en la Sociedad Americana *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS), que tiene más de 2000 miembros en todo el mundo. También existe otro organismo que es el Colegio Americano de Medicina Hiperbárica (American College of Hyperbaric Medicine). (“Historia de la medicina hiperbárica”(s.f))

La hiperbaria también está muy desarrollada en Japón, China, Corea, Australia, India y Turquía. En América Latina el gran desarrollo de la TOHB se inicia en Cuba, impulsado por el profesor Manuel Castellanos en 1967. Actualmente es el país latinoamericano con mayor desarrollo de la Medicina Hiperbárica. (Cuauhtémoc Sánchez, 2000)

En Argentina la TOHB se inicia en 1960 en el Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano de Buenos Aires y en la Base Naval Mar del Plata (Mar del Plata, Buenos Aires). La Sociedad Argentina de Medicina Hiperbárica y Actividades Subacuáticas, se fundó en 1986. (“Historia de la medicina hiperbárica” (s.f); “Historia de la medicina hiperbárica CMH” (s.f). La Asociación Argentina de Medicina Hiperbárica e Investigación (AAMHEI) se crea con el propósito de aumentar el conocimiento sobre la medicina hiperbárica y promocionar su aplicación mediante la formación, la investigación y la asistencia a profesionales. (“¿Cuál es la historia de la Medicina Hiperbárica?” (s.f))

Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones

El *European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM), realizó una revisión exhaustiva sobre las indicaciones aceptadas para el tratamiento con oxígeno hiperbárico, en el año 2016, en la Conferencia de Consenso Europeo sobre Medicina Hiperbárica.

Las indicaciones se clasifican en 3 tipos:

Tipo 1 o preferenciales: constituye el único tratamiento eficaz, o bien posee un efecto esencial, junto a otras intervenciones terapéuticas. El uso está fuertemente indicado ya que existen pruebas científicas sólidas.

Tipo 2 o complementarias: TOHB no es imprescindible ni esencial, pero posee una acción altamente beneficiosa, bien probada en estudios clínicos y experimentales. La TOHB es sugerida ya que existen niveles aceptables de evidencia.

Tipo 3 o experimentales: efecto terapéutico aceptable o interesante, aún no está respaldado por pruebas suficientemente sólidas. (Mathieu et al., 2017; Iriarte Ortabe et al., 2006)

Indicaciones generales de la TOHB

Indicaciones tipo I o preferenciales

- Embolismo gaseoso
- Enfermedad descompresiva
- Síndrome de hiperpresión intratorácica del buceador
- Intoxicación aguda por monóxido de carbono
- Gangrena gaseosa

Indicaciones tipo II o complementarias

- Infecciones necrosantes de partes blandas no clostridiales
- Síndrome de aplastamiento y síndromes compartimentales
- Osteomielitis crónicas refractarias
- Retardos de cicatrización de heridas, fracturas o implantes
- Lesiones radioinducidas de hueso, partes blandas y mucosas

Indicaciones tipo III o experimentales

- Retinopatías oclusivas agudas
- Sordera súbita
- Encefalopatía hipóxico-isquémica

- Esclerosis múltiple
- Enfermedad de Crohn
- Intoxicación por cianuro
- Grandes anemias refractarias a transfusiones
- Síndrome del gran quemado
- Intoxicación por tetracloruro de carbono

Contraindicaciones

Las contraindicaciones serán aquellas situaciones en las que no es recomendable el uso de la terapia de oxigenación hiperbárica.

Se pueden clasificar en dos categorías: contraindicaciones relativas y contraindicaciones absolutas. Las primeras son aquellas situaciones en las que se debe aplicar el tratamiento con cautela, evaluando la respuesta al tratamiento como: pacientes con claustrofobia, enfermedades de las vías aéreas superiores o congestión, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En pacientes diabéticos, se debe controlar glucemias así como la presión arterial en pacientes hipertensos. Mientras que las contraindicaciones absolutas son aquellas en las que un evento podría desencadenar una situación que lleve a la muerte (Desolaa et al., 1998). En el caso de la TOHB, las contraindicaciones absolutas serán para evitar los barotraumas pulmonares. La patologías incluidas en esta categoría pueden ser: bullas pulmonares, neumotórax o quistes aéreos ya que podrían sufrir cambios ante la presión y causar lesiones en el tratamiento. (Iriarte Ortabe et al., 2006; Cannellotto et al., 2018)

Contraindicaciones generales para TOHB

Contraindicaciones absolutas

- Neumotórax sin tratamiento

Contraindicaciones relativas

- Infecciones respiratorias altas

- Enfisema con retención de CO₂
- Cirugía torácica o de oído
- Fiebre alta
- Embarazo
- Claustrofobia

Fundamento

La medicina hiperbárica es una especialidad médica que trata diversas patologías mediante la oxigenación hiperbárica, la cual consiste en respirar oxígeno en concentraciones cercanas al 100%, a una presión superior a 1 ATA, en una cámara presurizada.

Las cámaras hiperbáricas son los dispositivos médicos que permiten llevar a cabo el tratamiento de manera segura y no invasiva (Figura 3). Una vez en ella, se le administra al paciente oxígeno por medio de una mascarilla. A lo largo de los años, se han desarrollado distintos diseños de estos dispositivos, pudiendo encontrar cámaras hiperbáricas flexibles o rígidas, monoplaza o multiplaza. (Mathieu, 2006)

Figura 3

Cámara monoplaza Revitalair® 430.



Nota: disponible en: <https://www.biobarica.com/es/producto/>

El principal efecto fisiológico de la terapia es la generación de hiperoxia, que permite mayor disolución del oxígeno en el plasma sanguíneo, de manera independiente a la concentración de la hemoglobina. (Al-Waili y Butler, 2005)

TOHB se utiliza como terapia primaria en algunas patologías e intoxicaciones y mayormente como terapia coadyuvante en patologías que cursan con inadecuado suministro de oxígeno a los tejidos como anemia severa, embolismo gaseoso, enfermedad descompresiva e intoxicación por monóxido de carbono. (Feldmeier et al., 2021; Mathieu, 2006)

Para entender el mecanismo de acción terapéutico, podemos estudiar tres leyes físicas del comportamiento de los gases: ley de las presiones parciales o ley de Dalton, ley de Henry y ley de Boyle-Mariotte.

La ley de Dalton establece que a temperatura constante, cada gas perteneciente a una mezcla, ejerce una presión proporcional a su fracción en el volumen total de la muestra. Esta ley nos permite entender que al administrar concentraciones altas de oxígeno y al aumentar la presión, se obtendrá una presión parcial de oxígeno en el organismo, mayor a la concentración normal (Poff et al., 2016).

La ley de Henry: “A una temperatura constante, la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido “. Esta ley, nos ayuda a comprender el aumento de la presión de oxígeno en el tejido durante el tratamiento, lo que conlleva los efectos observados. (Gill y Bell, 2004; Poff et al., 2016)

Este efecto tiene lugar una vez que aumenta la cantidad de O₂ (oxígeno) inspirado, que genera un aumento del gradiente local de presión entre el alvéolo y la sangre de los capilares alveolares, favoreciendo la difusión de O₂ hacia el plasma.

La ley de Boyle-Mariotte establece que a temperatura constante, la presión y el volumen de un gas son inversamente proporcionales. Esta ley es la base del efecto volumétrico deseado para diluir las burbujas en enfermedades barométricas como enfermedad descompresiva del buzo o embolismo gaseoso, y es considerada ante la emergencia de efectos adversos. (Gill y Bell, 2004; Chandan y Cascella, 2020)

Combinando las leyes de Dalton y Henry obtenemos lo que se conoce como el “efecto solumétrico” (Poff et al., 2016). Bajo condiciones hiperbáricas, es posible disolver una mayor cantidad de oxígeno lo que, combinado con el aumento de la concentración en el ambiente, genera un aporte sanguíneo mayor que en condiciones normales.

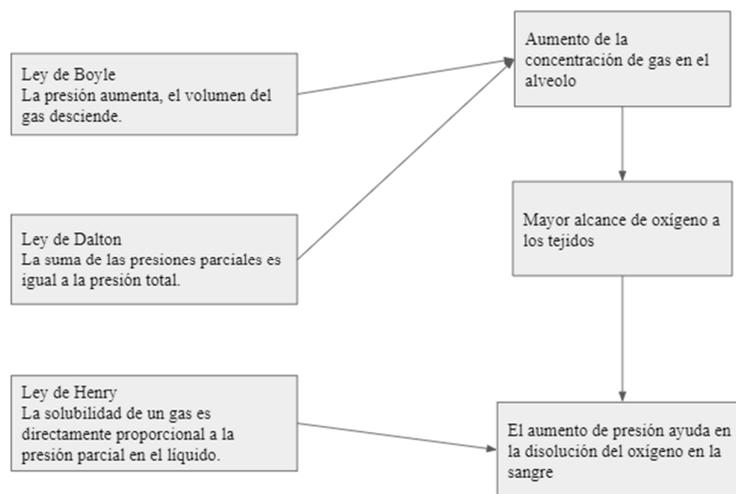
En condiciones normobáricas, respiramos el aire ambiente a nivel del mar a 1 atm (atmósfera) (760 mmHg), con una concentración de O₂ del 21% (considerando aire seco), y podemos calcular:

PpO_2 (presión parcial de oxígeno): $0,21 \times 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg}$. En ambiente hiperbárico, por ejemplo a 1,45 atm obtendremos PpO_2 : $0,21 \times (1,45 \times 760 \text{ mmHg}) = 231 \text{ mmHg}$. (Neuman y Thom, 2008)

La ley de Boyle-Mariotte explica uno de los usos iniciales de la oxigenación hiperbárica. Esta ley nos permite entender que la presión a la que se expone el paciente genera disminución del volumen del gas. En efecto, las burbujas de gas en accidentes de buceo o embolismo gaseoso disminuirán su volumen (Gill y Bell, 2004) (Figura 4)

Figura 4

Como la TOHB brinda efectos terapéuticos por medio de la hiperoxigenación.



Nota: Adaptado de: *How HBOT provides therapeutic benefits via the delivery of 100% oxygen at an elevated atmospheric pressure*. Levitan D. 2016. Fuente: *The Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Small Animal Medicine*. *American Veterinarian*,1(3) Disponible en: <https://www.dvm360.com/view/the-use-of-hyperbaric-oxygen-therapy-in-small-animal-medicine>

Su acción terapéutica se fundamenta, entonces, en el aumento del oxígeno disuelto en la sangre y la generación de una fuerte hiperoxia, que permite alcanzar tejidos hipóxicos aumentar la oferta de O₂ a los mismos y mejorar el metabolismo. (Jain, 2017)

Por otra parte, se sabe que el oxígeno a altas concentraciones tiene varios efectos tóxicos cuando se usa durante un tiempo prolongado. La toxicidad depende de la dosis y se mide en unidades de dosis tóxica pulmonar (UPTD). (Heyboer et al., 2017). El tratamiento de oxigenación hiperbárica en los centros BioBarica se realiza a 1,45 atm, una presión efectiva y completamente segura a nivel neurológico, no existiendo riesgo de toxicidad por el oxígeno.

Mecanismos de acción terapéutica

El efecto de la terapia de oxigenación hiperbárica se logra a través del aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) y de los componentes del sistema antioxidante. (Balestra et al., 1985). El respirar oxígeno a una presión mayor a 1 atm, incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales forman parte de numerosos mecanismos terapéuticos. Actúan en cascadas de traducción o en vías de expresión de factores de crecimiento, citoquinas y hormonas. (Hentia et al., 2018)

Las especies reactivas de oxígeno son moléculas altamente reactivas que se forman a partir del metabolismo normal celular, en mitocondrias, retículo endoplasmático, peroxisomas, como producto de enzimas oxidantes y metabolismo fosfolipídico. (Benedetti et al., 2014)

Las EROS incluyen especies radicales y no radicales. Existen tres clases importantes a nivel celular:

- Las especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés “reactive oxygen species”)
- Las especies reactivas del nitrógeno (RNS, del inglés “reactive nitrogen species”)
- Las especies reactivas del cloruro

El exceso de especies reactivas de oxígeno podría reaccionar con lípidos y proteínas y activar factores de transcripción como AP-1, p53 y NF-κB estimulando la expresión de citocinas proinflamatorias, diferenciación celular y la apoptosis. Es por esto que para evitar el desequilibrio los organismos han desarrollado sistemas antioxidantes. Estos mecanismos son de dos tipos: enzimáticos y no enzimáticos. Vitaminas E y C, bilirrubina, biliverdina, ácido ascórbico, glutatión y flavonoides, forman parte de los mecanismos no enzimáticos. Mientras

que enzimas como superóxido dismutasa (SOD, del inglés “superoxide dismutase”), glutathion peroxidasa, glutathion reductasa y catalasas, son sistemas antioxidantes enzimáticos.

En diferentes investigaciones (Tepic et al., 2018; Nie et al. 2006) se ha evidenciado que a presiones menores a 2,5 ATA, la TOHB estimula la expresión de enzimas antioxidantes, evitando el exceso de las EROS.

Durante las condiciones normobáricas, el oxígeno es transportado a los tejidos principalmente por la unión de éste a la hemoglobina, y en mucho menor cantidad, disuelto en el plasma. Durante las condiciones hiperbáricas, la capacidad de unión de la hemoglobina es saturada y aumenta la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma, lográndose así un aporte mayor a los tejidos. (Jain, 2017)

Dentro de los efectos fisiológicos de la TOHB podemos nombrar: efecto antiinflamatorio, angiogenesis y vasculogenesis, osteogénesis, síntesis de colágeno y neuroprotección, entre otros. (Sánchez-Rodríguez y García Covarrubias, 2000; Fraga y Jordá-Vargas, 2021)

La vasoconstricción no hipoxemiante es un fenómeno de reducción del diámetro vascular que se produce en tejidos sanos, debido al aumento de la concentración de O₂ en pequeños vasos y capilares con la consecuencia de una redistribución del flujo sanguíneo hacia zonas con menor perfusión. (Sánchez-Rodríguez y García Covarrubias, 2000) La vasoconstricción que aparece gracias a la hiperoxia se debe a que la TOHB puede estimular el aumento de la producción de la endotelina I, sustancia vasoconstrictora derivada del endotelio. (Dragic et al., 2020). Cuando se produce la vasoconstricción no hipoxemiante, el flujo sanguíneo se reduce en un 20% mientras que la oxigenación se mantiene por la hiperoxigenación lograda con la hiperbaria y la alta concentración de oxígeno respirada por el paciente. (Sánchez-Rodríguez y García Covarrubias, 2000; Al-Waili et al., 2006) Por otro lado, la reducción del flujo sanguíneo disminuye la extravasación de líquido y, por lo tanto, contribuye a la reabsorción de líquido por el sistema linfático y a la reducción del edema.

La TOHB participa en la movilización y diferenciación de células madre. (Thom et al. 2006). En diferentes investigaciones, se ha demostrado que por medio del aumento en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa medular, se estimula la liberación de las células pluripotenciales participando, por ejemplo, en la cicatrización de heridas. (Thom, 2011) A su vez, modelos experimentales demostraron que la TOHB promueve la diferenciación de células madres neuronales a neuronas y oligodendrocitos y reduce el número de astrocitos *in vitro*,

posiblemente por la regulación de las vías dependiente de la señalización de la proteína Wnt3, β -catenina y la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2). (Mu et al., 2011; Shams et al., 2017)

También, la oxigenación hiperbárica estimulará la formación de nuevos vasos sanguíneos. La movilización de células progenitoras por medio de la activación de una metaloproteínasa-9 (Fosen y Thom, 2014) y la diferenciación de angioblastos, residentes en vasos progenitores, permitirá la formación de nuevos vasos. (Heyboer et al., 2014). Si bien la hipoxia local es el primer estímulo para la generación de nuevos vasos por acción del factor HIF-1, se genera angiogénesis desordenada e inestable. (Hopf et al., 2005). El efecto angiogénico de la TOHB se produce por vía del aumento sostenido del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por Vascular Endothelial Growth Factor). (Sheikh et al., 2000).

Otro efecto de la TOHB, es la estimulación de la formación de colágeno por aumento de la expresión de genes de procolágeno tipo I (Ishii et al., 2000). También por mecanismos en los que están implicadas las EROS, se estimula la proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno tipo I y III (Takeyama et al., 2007). El oxígeno es necesario en el proceso postraduccional de la síntesis del colágeno, ya que es cofactor de las enzimas implicadas en el proceso. En especial, la enzima prolil hidroxilasa, es esencial para la formación de la triple hélice ya que la hidroxilación de lisina y prolina F es el paso requerido para la liberación de colágeno de las células. (Myllyharju, 2003)

La acción de la TOHB sobre el hueso, estará mediada por el efecto de las EROS que se generan de manera transitoria desarrollando respuestas que, dependiendo del tipo de célula ósea, puede desencadenar su proliferación y crecimiento, el arresto de su ciclo celular y por lo tanto su diferenciación, o su apoptosis. La terapia diaria con TOHB suprime la formación de osteoclastos inducida por RANKL recombinante (ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B). (Al Hadi et al., 2015). En cultivos in vitro la hiperoxia estimula la diferenciación celular aumentando el número de osteoblastos y acelerando la diferenciación y formación del nódulo óseo; también aumenta la formación de depósitos. (Wu D et al., 2007)

Ante situaciones que generen una respuesta inflamatoria aguda o crónica, la TOHB podrá inhibir tanto la síntesis como la expresión de diferentes mediadores inflamatorios y estimular la producción de factores antiinflamatorios. Se ha evidenciado que aumenta la producción de FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), disminuye la producción de interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los efectos del factor de

crecimiento transformante beta-1 (TGF β 1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF β) aumentan con TOHB. (Al Waili y Butler, 2005)

TOHB en pacientes COVID-19 positivo

Como se ha visto, la TOHB produce hiperoxia que desencadenará variados efectos fisiológicos terapéuticos. En los pacientes con la enfermedad COVID-19 podría actuar sobre la inflamación pulmonar y la consecuente hipoxemia. El aumento de la presión parcial de oxígeno aumenta la difusión a través de la membrana alveolar dañada y engrosada por la fibrosis e inflamación, aumentando la llegada al espacio hemato-alveolar y, bajo condiciones de hiperbaria, es disuelto y transportado a través del plasma y líquidos tisulares hacia todos los tejidos y órganos. (Paganini et al., 2020; Zhong Et al., 2020)

La TOHB podría disminuir la producción de TNF- α y citoquinas proinflamatorias como IL-6, evitando la formación de edema y fibrosis a nivel pulmonar. El efecto antiinflamatorio de este tratamiento puede deberse a la inhibición de la producción de interferón gamma (IFN γ), prostaglandinas (PG), TNF- α , IL-1 y IL-6. (Al Waili y Butler, 2005). Además, el aumento de la producción de EROS interfiere con la replicación viral, ya que éstas reaccionan con lípidos de membranas utilizados por los virus en sus ciclos replicativos. Por otro lado, TOHB posee un efecto inmunosupresor que puede deberse a la reducción de la producción de IL-1, lo que ayudaría a controlar la respuesta inflamatoria desmedida que podría contribuir al daño pulmonar experimentado por estos pacientes. (Al Waili y Butler, 2005, Paganini et al. 2020)

Materiales y métodos

Este es un trabajo observacional retrospectivo anidado en un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico “Terapia de oxigenación hiperbárica en COVID-19” . (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04477954).

El protocolo de investigación fue realizado teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial- Principios éticos para la investigación médica en seres humanos y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y con la aprobación del comité de ética de cada hospital involucrado en el ensayo.

Los pacientes fueron reclutados después de la toma y firma del documento de consentimiento informado. Sus datos personales fueron protegidos y encriptados.

El protocolo fue desarrollado durante los meses de junio a noviembre del año 2020 en tres hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires: Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, Hospital de Infecciosas “Francisco Javier Muñiz”, Hospital Central de San Isidro “Dr. Melchor Angel Posse”.

Para el estudio se conformaron dos grupos de pacientes afectados por COVID-19: grupo tratamiento con terapia hiperbárica y grupo control. Los pacientes fueron incluidos de manera aleatoria y en paralelo en cada uno de los grupos.

El grupo tratamiento recibió durante cinco días una sesión diaria de 90 minutos de duración de TOHB en una cámara monoplaza Revitalair® 430 a 1,45 ATA y oxígeno 94-95 % (administrado a través de mascarillas con reservorio) y tratamiento de apoyo indicado por el Ministerio de Salud de la Nación: tratamiento antimicrobiano regular para la neumonía adquirida en la comunidad grave (ceftriaxona 2 g / día y azitromicina 500 mg / día durante siete días) y suministro de oxígeno con una máscara de depósito, si así lo requiriera la situación clínica.

El grupo control recibió sólo tratamiento de apoyo. El grupo tratamiento recibió el mismo régimen de apoyo con el agregado de TOHB como tratamiento coadyuvante. Las muestras de sangre venosa fueron recogidas previo al inicio de la primera sesión y al finalizar la quinta sesión. Los resultados obtenidos para cada parámetro bioquímico fueron volcados en los CRF (*case report form*) y comparados con los valores de referencia para la población adulta. Los marcadores bioquímicos evaluados fueron hematocrito, recuento de glóbulos blancos, recuento

de plaquetas, dímero D (DD), láctico deshidrogenasa (LDH), ferritina, procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR). (Tabla 1)

Fueron incluidos los pacientes mayores de 18 años sin distinción de género, con test diagnóstico por técnica de PCR con hisopado nasal positivo, sin internaciones previas en los últimos 6 meses, y que tuvieran necesidad de aporte continuo de oxígeno para mantener una saturación por oximetría de pulso (SpO₂) mayor o igual a 93 %, o tener valores de PaO₂ mayor de 60 mmHg medidos en sangre arterial. Aquellas personas incapaces de dar su consentimiento no fueron incluidas en el ensayo, al igual que aquellas que se negaron a participar. También se excluyeron mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, pacientes con requerimiento de ventilación mecánica y pacientes con contraindicaciones para TOHB (shock pulmonar, bullas, enfisemas o neumotórax no tratado, crisis convulsivas severas, hipertensión no controlada, enfermedad obstructiva crónica de grado III o IV).

Tabla 1

Parámetros bioquímicos estudiados

Determinación	Unidades	Valor de referencia	Método
Recuento de glóbulos rojos	millones/mm ³	3900-5200	Impedancia electrónica
Hematocrito	%	Varones 38,3 a 48,6% Mujeres 35,5-44,9 %	Cálculo a partir de la impedancia electrónica
Hemoglobina	g/dL	11,5-15,0	Lauril sulfato de sodio
Recuento de glóbulos blancos	células/mm ³	4500-10000	Impedancia electrónica
Recuento de plaquetas	mil/mm ³	150-450	Impedancia electrónica
Glucemia	mg/dL	70-110	Hexoquinasa automatizado
Urea	mg/dL	12-54	Cinético automatizado
Creatinina sérica	mg/dL	0,5-1,10	Picrato Alcalino cinético
Na sérico	mmol/L	135-145	ISE indirecto
K sérico	mmol/L	3,5-5,0	ISE indirecto
Procalcitonina (PCT)	ng/mL	0,00-0,50	Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA).

Ferritina	ng/mL	10-291 ng/ml	Inmunoturbidimetría automatizado
Dímero D	ng/mL	0-500	
Láctico deshidrogenasa	U/L	230-460	Cinético UV automatizado
Proteína C reactiva	mg/mL	≤5,0	Inmunoturbidimétrico

Se obtuvieron las medias, desvío estándar, medianas y rangos intercuartílicos de todas las variables involucradas en el estudio. Se evaluó la distribución con diferentes gráficos y el test de Shapiro-Wilk para las variables continuas, informando la medida de tendencia central adecuada según su distribución. Las variables binarias son descritas en frecuencia y porcentajes. El análisis bivariado se realizó utilizando test de Chi², test de Fischer, test de Student, test de Student para muestras pareadas y test exacto de distribución binomial para proporciones pareadas, según corresponda. En caso de que las variables continuas no posean distribución normal, se utilizó la contraparte no paramétrica (Wilcoxon) en caso de ser necesario. Un error tipo I de 5% y error tipo II del 20% fueron predefinidos y se utilizaron test de hipótesis a 2 colas para todas las variables. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata Versión 13,0 (College Station, TX, USA).

Resultados

En el ensayo clínico se incluyeron 40 pacientes, 20 (50,0%) fueron asignados al grupo tratamiento y 20 (50,0%) al grupo control.

La edad media de los participantes fue de $55.2 \pm 9,2$ años y 26 (65,0%) pacientes pertenecían al género masculino.

En el ensayo se evaluaron variables clínicas entre los grupos: 14 (35,0%) pacientes presentaban obesidad, 13 (32,5%) tenían hipertensión, 7 (17,5%) tenían diabetes y 2 (5,0%) tenían enfermedad renal crónica.

Tabla 2

Características clínicas y demográficas de los pacientes

Característica	Total n=40	TOHB n=20	Control n=20	<i>p value</i>
Hombres, n(%)	26 (65)	13 (65)	13(65)	1,00
Edad (años) ^a	$55,2 \pm 9,2$	$52,8 \pm 8,5$	$57,7 \pm 9,3$	0,09
Peso (Kg) ^b	$82,0 \pm 15,0$	$79,5 \pm 15,5$	$86,0 \pm 21,0$	0,11
Estatura (cm) ^b	$172,5 \pm 9,5$	$171,0 \pm 4,5$	$175,0 \pm 8,5$	0,05
IMC(Kg/m ²) ^b	$27,7 \pm 5,2$	$27,9 \pm 4,3$	$27,2 \pm 10,0$	0,47
Presión arterial sistólica (mmHg) ^b	$120,0 \pm 10,0$	$120,0 \pm 12,5$	$125,0 \pm 10,0$	0,16
Presión arterial diastólica (mmHg) ^a	$77,8 \pm 10,4$	$75,9 \pm 10,7$	$79,7 \pm 9,9$	0,26
Frecuencia cardíaca (lat/min) ^a	$88,8 \pm 13,4$	$85,9 \pm 14,6$	$91,7 \pm 11,7$	0,18
Frecuencia respiratoria (resp/min) ^a	$26,4 \pm 4,6$	$25,3 \pm 0,9$	$27,4 \pm 1,0$	0,15
Temperatura (°C) ^b	$36,7 \pm 0,6$	$26,8 \pm 0,8$	$36,7 \pm 0,4$	0,27
Hematocrito (%) ^a	$38,8 \pm 4,8$	$39,0 \pm 3,99$	$37,7 \pm 5,4$	0,40
Recuento de glóbulos blancos	9008 ± 3456	9214 ± 3209	8803 ± 3758	0,71

(cel/mm ³) ^a				
Plaquetas (x 1000/mm ³) ^b	281,5 ± 140,5	299,5 ± 103,9	268,0 ± 204,5	0,07
Glucemia (mg/dL) ^b	109,0 ± 20,5	109,0 ± 14,0	107,0 ± 102,5	0,73
Urea (mg/dL) ^b	39,0 ± 20,0	34,0 ± 22,0	40,5 ± 13,0	0,29
Creatinina (mg/dL) ^b	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,84
Sodio (mEq/L) ^a	136,4 ± 4,8	136,7 ± 3,2	136,4 ± 4,8	0,79
Potasio (mEq/L) ^a	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,3	0,09
Ferritina (ng/mL) ^b	610,0 ± 663,0	577,0 ± 451,0	699,0 ± 542,0	0,29
LDH (U/L) ^a	530,0 ± 228,0	513,0 ± 208,5	546,2 ± 250,4	0,65
Dímero D (ng/mL) ^b	531,5 ± 308,5	566,0 ± 266,0	489,0 ± 356,0	0,65
PCR (mg/mL) ^b	50,8 ± 55,5	37,5 ± 53,3	64,8 ± 151,0	0,06
PCT (ng/mL) ^b	1,7 ± 1,9	1,7 ± 1,9	1,7 ± 2,1	0,75
Comorbilidades				
Obesidad, n (%)	14 (35,0)	6 (30,0)	8 (40,0)	0,51
Hipertensión, n (%)	13 (32,5)	8 (40,0)	5 (25,0)	0,31
Diabetes, n (%)	7 (17,5)	3 (15,0)	4 (20,0)	1,00
EPOC, n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	0,49
Asma, n (%)	2 (5,0)	2 (10)	0 (0,0)	0,49
Insuficiencia renal, n (%)	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	1,00
Cáncer, n (%)	2 (5,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	0,49
Síntomas				
Fiebre, n (%)	35 (87,5)	17 (85,0)	18 (90,0)	1,00
Odinofagia, n(%)	17 (42,5)	10 (50,0)	7 (35,0)	0,34
Anosmia, n (%)	6 (15,0)	4 (20,0)	2 (10,0)	0,66
Disgeusia, n (%)	7 (17,5)	4 (20,0)	3 (15,0)	1,00

Disnea, n (%)	37 (92,5)	19 (95,0)	18 (90,0)	1,00
Cefalea, n (%)	4 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	1,00

Nota: Los datos se describen como ^a media \pm DE; ^b mediana \pm IQR; IMC (índice de masa corporal), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Los resultados indican que no existieron diferencias significativas entre los dos grupos de estas variables clínicas ni los asociados a datos demográficos de referencia.

Los síntomas frecuentes presentes al momento de la inclusión en el ensayo, fueron disnea con 37 (92,5%) pacientes, fiebre con 35 (87,5%) pacientes y odinofagia con 17 (42,5%) de los pacientes.

Los pacientes del grupo tratamiento recibieron en promedio $6,2 \pm 1,2$ sesiones diarias de oxígeno hiperbárico de 90 minutos de duración, a 1,45 atm en una cámara hiperbárica monoplaza. Los parámetros clínicos fueron evaluados previo al comienzo de la primera sesión y al finalizar la quinta sesión.

El valor de hematocrito medio en el grupo tratamiento previo a la primera sesión fue de $39,0 \pm 3,99$ % mientras que el valor posterior fue de $38,7 \pm 4,4$ %. En el grupo control el valor previo a la primera sesión fue de $37,7 \pm 5,4$ % y el valor posterior fue de $36,31 \pm 4,15$ %. No se encontraron diferencias significativas intergrupo (grupo tratamiento $p=0,44$ y grupo control $p=0,07$) y entre los grupos ($p=0,23$).

El recuento de glóbulos blancos disminuyó en la 5ta sesión de cada grupo. La diferencia sólo fue significativa en el grupo control ($p<0,05$). No hubo diferencia significativa entre el grupo tratamiento y el grupo control.

La concentración plaquetaria aumentó en el grupo tratamiento luego de las 5 sesiones (5500 ± 10000 cel/mm³), mientras que en el grupo control disminuyó (-27500 ± 5750 cel/mm³). Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas.

El valor de glucemia disminuyó en ambos grupos, obteniéndose un valor final de $105,0 \pm 24,5$ mg/dL (valor inicial promedio: $109,0 \pm 14,0$ mg/dL) en el grupo tratamiento mientras que en

el grupo control el valor final fue de $92,0 \pm 48,0$ mg/dL (valor inicial $107,0 \pm 102,5$ mg/dL). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Los marcadores de funcionalidad renal urea y creatinina sérica, no presentaron diferencias significativas al tratamiento.

Se halló un incremento en los niveles plasmáticos del catión sodio en ambos grupos, siendo la diferencia significativa solo en el grupo control ($p=0,01$). Los valores de potasio también se elevaron en ambos grupos, siendo la diferencia significativa en el grupo tratamiento ($p<0,05$). No se halló diferencia significativa entre ambos grupos.

Respecto de los parámetros inflamatorios, se halló disminución en los dos grupos. Esta disminución fue estadísticamente significativa en el valor de LDH y PCT en el grupo tratamiento. El grupo control solo presentó diferencia significativa en el valor de PCT. No hubo diferencia significativa en la comparación de ambos grupos en ningún parámetro. (Tabla 3)

Cuando se analizaron la presencia de trombocitopenia, leucopenia anemia y aumento de marcadores propuestos por diferentes autores como PCR, LDH, ferritina, dímero D y procalcitonina, se observó que después de 5 días de tratamiento sólo se observaron cambios entre los grupos en el aumento de PCR. Se observa que la disminución de este marcador de fase aguda es mayor en el grupo TOHB. De la misma manera, los pacientes dentro del grupo control tuvieron mayor porcentaje de anemia después de 5 días con respecto al inicio del tratamiento, aunque los porcentajes entre ambos grupos tampoco fue significativo a los 5 días. (Tabla 4)

Tabla 3

Respuesta al tratamiento y comparación entre grupos

Variable	GRUPO TRATAMIENTO						GRUPO CONTROL							
	Pre	R Pre	Post	R post	Diferencia	p ^c	Pre	R Pre	Post	R Post	Diferencia	R Diferencia	p ^d	
Hematocrito (%) ^a	39,0 ± 3,99	32-46,2	38,7 ± 4,4	30-46,7	-0,34	0,44	37,7 ± 5,4	22,9-47,0	36,31 ± 4,15	34,4-38,2	-1,39	-9 -6	0,07	0,23
Globulos blancos (cel/mm ³) ^b	9214 ± 3209	3600-15700	8570,5 ± 3894,3	2710-16400	-643,5	0,42	8803 ± 3758	2710-18100	7211,5 ± 3950,3	1610-15300	-1592	-7200 - 4000	0,009	0,32
Plaquetas(ce/mm ³) ^{b, e}	299,5 ± 103,9	12-43	300,0 ± 205,05	199-682,4	55,.	-0,17	268,0 ± 204,5	22,8-428	207,0 ± 173,5	33,1-508	13,48	-27,5- 5,75	0,71	0,45
Glucemia (mg/dL) ^b	109,0 ± 14,0	95-302	105,0 ± 24,5	233-79	-7	0,08	107,0 ± 102,5	423-85	92,0 ± 48,0	419-72	-13,5	-219-217	0,42	0,85

Urea (mg/dL) ^b	34,0 ± 22,0	16-86	36 ± 11	14-111	0,5	-38-87	0,79	40,5 ± 13,0	22-163	40,0 ± 11,0	22-170	0	-109-99	0,81	0,96
Creatinina(mg/dL)) ^b	0,9 ± 0,3	0,5-1,3	0,89 ± 0,34	0,46-3,79	0,15	-0,24-3,15	0,53	0,9 ± 0,4	0-3,6	0,85 ± 0,345	0,55-1,44	-0,065	-2,63-0,69	0,38	0,28
Sodio (mEq/dL) ^a	136,7 ± 3,2	133-143	137,95 ± 3,7	133-150	1,25	-6-2	0,18	136,4 ± 4,8	126-147	138,5 ± 5,7	128-155	2,15	-7-11	0,01	0,45
Potasio(mEq/dL) ^a	3,9 ± 0,4	3,2-5,7	4,19 ± 0,6	3,3-5,4	0,28	-0,4-1,8	0,03	4,0 ± 0,3	3,5-5,2	4,22 ± 0,63	3,7-6	0,13	-0,4-2,1	0,32	0,42
Ferritina(ng/dL) ^b	577,0 ± 451,0	145-2618	540,5 ± 352	164-2417	-6,15	-916-278	0,14	699 ± 542	323-2120	636,5 ± 331,7	239-2635	-16,5	-593; 515	0,31	0,77
LDH (U/L) ^a	513,8 ± 208,5	130-965	358,4 ± 215	129-1045	-115,4	-536-236	0,004	546,2 ± 50,4	111-1168	501,2 ± 415,8	209-1802	-45	-372-634	0,45	0,15
Dimero (ng/mL) ^b	566 ± 266	186-903	234 ± 283	141-1850	-205	-505-947	0,29	489 ± 356	4-4336	349 ± 468	4-10000	-83,4	-896-9268	0,36	0,27

PCR (mg/mL) ^b	37,45 ± 53,3	2,1-264,2	30,4±34,3	1,8-139	-9,4	-261,5-3,9	0,07	64,8± 151	12,6-257,5	41,8±38,2	1,8-139	-12,75	-187,5-86,7	0,04	0,65
PCT 8ng/mL) ^b	1,73±1,9	0,05-3,2	0,59±0,74	0,05-1,2	-0,59	-2,51(-1)	0,0002	1,68 ± 2,1	0,08-3,34	0,67±0,76	0,05-1,22	-0,79	-2,46-0,26	0,0003	0,86

^a Media ±SD, ^b Mediana± RIQ, R=rango; ^c p entre pre y post mismo grupo; Diferencia: diferencia entre post y pre, ^d p entre las Dif de los grupos; ^e x1000

Tabla 4. Pacientes con perfiles bioquímicos antes y después de 5 días en ambos grupos

Condición	TOHB		Control		Entre grupos		
	Pre (n/%)	Post(n/%)	Pre (n/%)	Post(n/%)	P ¹	P ² Pre	P ² Post
SpO ₂ ≥ a93% ³	0 (0,0)	19(95,0)	0(0,0)	8(40,0)	-	1,000	<0,001

Trombocitopenia	0(0)	0(0)	-	6(30,0)	4(20,0)	0,549	0,091	0,106
Leucopenia	1(5,0)	4(20,0)	1,000	1(5,0)	7(35,0)	0,350	1,000	0,288
Anemia	7(35,0)	6(30,0)	0,007	9(45,0)	12(60,0)	0,028	0,519	0,057
Aumento de PCR ⁴	19(95,0)	15(75,0)	0,250	20(100,0)	20(100,0)	-	1,000	0,047
Aumento de DD ⁵	9 (52,9)	3 (17,7)	1,000	9 (47,4)	6 (31,6)	0,003	0,738	0,335
Aumento de LDH ⁶	12(60,0)	4(20,0)	0,117	12(60,0)	5(25,0)	0,055	1,000	1,000
Aumento de Ferritina	19(95,0)	17(85,0)	0,150	20(100,0)	19(95,0)	1,000	1,000	0,605
Aumento de PCT ⁷	14(82,3)	9(52,9)	0,08	13(68,4)	11(57,9)	0,041	0,451	0,765

¹P entre pre y post del mismo grupo; ² P entre pre o post de grupo tratamiento y grupo control. ³SpO₂ ≥a93%: saturación mayor a 93% por oximetría de pulso;⁴ PCR: Proteína C Reactiva; ⁵ DD: Dímero D; ⁶ Láctico Deshidrogenasa; ⁷ Procalcitonina

Discusión

Este análisis es un trabajo observacional retrospectivo, anidado en un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico, en el que se describen los cambios en los marcadores bioquímicos en un grupo de pacientes COVID-19 positivo luego de 5 sesiones de tratamiento en cámara hiperbárica. El grupo que recibió TOHB como tratamiento adyuvante tuvo un efecto en la recuperación de la hipoxemia (SpO₂ mayor o igual a 93%) mayor que en el grupo que no la recibió o grupo control (Log Rank χ^2 28,31 $p < 0,001$ y HR fue 6,9 (95% CI 2,9 -16,2)). El OR a los 3 días fue de 23.2 (95% CI 1,6 – 329,6), y a los 5 días fue de 28,5 (95%CI 1,8– 447,4) (comunicación personal Dra Cannellotto, ensayo clínico en prensa).

Respecto de la hipótesis planteada en nuestro análisis, podemos señalar que en la muestra poblacional incluida en el ensayo clínico (que demuestra que TOHB tiene una eficacia en el acortamiento del tiempo para la recuperación de la hipoxemia), no se puede evidenciar que los cambios de los marcadores bioquímicos entre los dos grupos sean diferentes después de 5 días con TOHB. Estos resultados se contraponen a series de pacientes tratados con TOHB para hipoxemia severa por COVID-19, en los que sí se han reportado cambios, como por ejemplo, en los niveles de Proteína C reactiva (PCR) y se evidencia una evolución favorable asociada a esos cambios (Chen et al., 2020; Paganini et al.,2020)

A pesar de que los cambios en los marcadores bioquímicos obtenidos no son diferentes entre los dos grupos, la cantidad de pacientes con aumento de PCR es menor en el grupo TOHB con respecto al grupo control. También se observó una caída del hematocrito del grupo control, mientras que en el grupo tratamiento no hubo cambios en ese marcador dentro de los 5 días. Como se observan diferencias, estos marcadores podrían ser útiles para el seguimiento de los pacientes y asociarse con la evolución. De los dos parámetros, la proteína C reactiva parecería ser el marcador más sensible. La evidencia científica indica que esta proteína es un factor que puede utilizarse como marcador de evolución por su especificidad, bajo costo de determinación y bajo tiempo de respuesta. Los niveles elevados de PCR podrían relacionarse con la extensión, progresión y patogénesis de diferentes enfermedades. (Amezcu-Guerra et al., 2006; Prieto et al., 2008).

Si bien en nuestro análisis se estudiaron los cambios netos en los parámetros medidos, sería interesante desarrollar un nuevo estudio con el fin de detectar alteraciones características de los pacientes COVID-19 positivo y observar el efecto en la normalización de marcadores en ambos grupos. Por ejemplo, en el caso del recuento de plaquetas, el cambio observado en el grupo tratamiento es de un aumento de este parámetro, mientras que en el grupo control se produce una disminución. El grado de cambio no es significativo entre ambas poblaciones, pero el verdadero valor clínico consistiría en evaluar si se obtienen valores normales o no de ese marcador. (Ciaccio y Agnello, 2020)

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la cantidad de pacientes evaluados. La falta de diferencias estadísticamente significativas en nuestro análisis puede deberse al pequeño tamaño muestral (grupo tratamiento $n=20$, grupo control $n=20$). Otro aspecto que pudo haber contribuido a la falta de diferencia significativa es el marco de tiempo analizado. Sería necesario considerar, para cada marcador, el tiempo de vida media y el tiempo necesario para detectar una variación. En este caso, el ensayo fue suspendido debido a los beneficios clínicos obtenidos en la recuperación de la hipoxemia, lo que generó una limitación en el estudio. Deberían plantearse nuevas investigaciones a tiempos de evaluación mayores con mediciones repetidas en el tiempo (Novak et al., 2016)

Por otro lado, en nuevos ensayos se podría evaluar la respuesta al tratamiento de parámetros inflamatorios, tales como niveles de interleuquinas, que evidencian el efecto antiinflamatorio esperado de la oxigenación hiperbárica en pacientes hipoxémicos. (Paganini et al., 2020) Cabe destacar que los cambios bioquímicos mayormente reportados generados con la hiperoxia por TOHB son la disminución de interleuquinas 1, 6 y $\text{TNF-}\alpha$, (Al Waili y Butler, 2006; Fraga y Jordá-Vargas, 2021), que no pudieron ser medidos en este estudio por limitaciones de los laboratorios participantes y el costo de los mismos.

Por lo tanto, el estudio llevado a cabo no fue suficiente para mostrar diferencias en el tratamiento entre ambos grupos. Se deberían desarrollar nuevos estudios en los que se tenga en cuenta mediciones repetidas a tiempo mayores, evaluación de parámetros como interleuquinas y un tamaño muestral mayor para hacer inferencias sobre esta hipótesis y poder realizar

correlaciones entre los cambios clínicos y la variación de marcadores en ambos grupos. También, sería interesante plantear nuevas evaluaciones que impliquen seguimiento de los pacientes a fin de analizar si los resultados se perpetúan en el tiempo.

Referencias

Al Hadi, H., Smerdon, G. R., & Fox, S. W. (2015). Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *Journal of dentistry*, 43(3), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.10.006>

Al-Waili, N. S., y Butler, G. J. (2006). Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. *TheScientificWorldJournal*, 6, 425–441. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.78>

Arteaga Monge L., Schmitz G., Arias González X., 2011. oxigenoterapia hiperbárica, *revista médica de costa rica y centroamérica* LXViii (599) 393-399

Asghar, M. S., Haider Kazmi, S. J., Khan, N. A., Akram, M., Hassan, M., Rasheed, U., & Ahmed Khan, S. (2020). Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus*, 12(8), e9575. <https://doi.org/10.7759/cureus.9575>

Amezcu-Guerra, L M, Springall del Villar, R & Bojalil Parra, R. (2007). Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Archivos de cardiología de México*, 77(1), 58-66. Recuperado en 21 de abril de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402007000100009&lng=es&tlng=es.

Balestra C., Germonpré P., Poortmans J.R., Marroni A.(1985). Serum erythropoietin levels in healthy humans after a short period of normobaric and hyperbaric oxygen breathing: the "normobaric oxygen paradox". *J Appl Physiol* 2006;100(2):512-518. doi:10.1152/japplphysiol.00964.2005

Benedetti S., Lamorgese A., Piersantelli M., et al. (2004) Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clinical Biochemistry*. ;37(4):312-317. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.12.001.

Cannellotto M., Romero-Feris D., Pascuccio M.M., Jordá-Vargas L. (2018) Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación. *Asoc Med Arg.* ; 131 (4):12-20

Chandan, G., & Cascella, M. (2020). Gas Laws and Clinical Application. In *StatPearls*. StatPearls Publishing recuperado el 04 de abril 2020 disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546592/>

Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., & Zhang L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., & Xu G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

Ciaccio M., & Agnello L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berlin, Germany)*, 7(4), 365–372. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>

¿Cuál es la historia de la Medicina Hiperbárica? (s.f) Recuperado de: <https://aamhei.com/cual-es-la-historia-de-la-medicina-hiperbarica/> 10 de abril de 2021

Cuauhtemoc Sanchez R. (2000) Aplicaciones de la oxigenación hiperbárica en anemia por pérdida sanguínea aguda. *Revista virtual de medicina hiperbárica*. Disponible en: <https://www.cccmh.com/>

Deng X., Liu B., Li J., Zhang J., Zhao Y., & Xu K. (2020). Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(8), 1172–1181. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0338>

Desolaa A., Crespob A., Garcíaa A., Salinasc , J. Salaa y U. Sánchez; INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBARICA; *Revista Virtual de Medicina Hiperbárica*; 1998.

Djakpo, D. K., Wang, Z., Zhang, R., Chen, X., Chen, P., & Antoine, M. (2020). Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Bioscience reports*, *40*(8), BSR20200817. <https://doi.org/10.1042/BSR20200817>

Dragic, S., Momcicevic, D., Zlojutro, B., Jandric, M., Kovacevic, T., Djajić, V., Gajić, A., Talić, G., & Kovacevic, P. (2020). Serum levels of nitric oxide and endothelin-1 in vasculopathy managed with hyperbaric oxygen therapy. *Clinical hemorheology and microcirculation*, *75*(2), 233–241. <https://doi.org/10.3233/CH-190796>

Elizalde GJJ. (2020) Fisiopatología del COVID-19 . *Med Crit.* ;34(3):173-175. doi:10.35366/94896.

Feldmeier JJ, Kirby JP., Buckey J.C., Denham DW., Evangelista JS., Gelly, H. B., Harlan, N. P., Mirza, Z. K., Ray, K. L., Robins, M., Savaser, D. J., Wainwright, S., Bird, N., Huang, E. T., Moon, R. E., Thom, S. R., & Weaver, L. K. (2021). Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, *48*(1), 1–12..

Fosen, K. M., & Thom, S. R. (2014). Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxidants & redox signaling*, *21*(11), 1634–1647. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5940>

Fraga, P. M. E., & Jordá-Vargas, L. (2021). Bioquímica de la oxigenación hiperbárica. *Revista Bioquímica Y Patología Clínica*, *85*(2), 58–65. Recuperado a partir de <http://revista.ab-online.org.ar/index.php/bypc/article/view/140>

Garrabou, G., Inoriza, J. M., Morén, C., Oliu, G., Miró, Ò., Martí, M. J., & Cardellach, F. (2011). Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, *29*(1), 32–51. <https://doi.org/10.1080/10590501.2011.551316>

González-Muniesa, P., Garcia-Gerique, L., Quintero, P., Arriaza, S., Lopez-Pascual, A., & Martinez, J. A. (2015). Effects of Hyperoxia on Oxygen-Related Inflammation with a Focus on Obesity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 8957827. <https://doi.org/10.1155/2016/8957827>

Gill A.L. , Bell C.N.,(2004)Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes, *QJM: An International Journal of Medicine*, 97(7), 385–395, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch074>

Hentia, C., Rizzato, A., Camporesi, E., Yang, Z., Muntean, D. M., Săndesc, D., & Bosco, G. (2018). An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain and behavior*, 8(5), e00959. <https://doi.org/10.1002/brb3.959>

Heyboer, M., 3rd, Milovanova, T. N., Wojcik, S., Grant, W., Chin, M., Hardy, K. R., Lambert, D. S., Logue, C., & Thom, S. R. (2014). CD34+/CD45-dim stem cell mobilization by hyperbaric oxygen - changes with oxygen dosage. *Stem cell research*, 12(3), 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2014.02.005>

Historia de la medicina hiperbárica . CMH. Recuperado de: http://www.medicinahiperbarica.com.ar/evolucion_hiperbarica.html 10 de abril de 2021

Historia de la medicina hiperbárica (s.f) Recuperado de: <https://institutomedicinahiperbarica.es/wp-content/uploads/HISTORIA-DE-LA-MEDICINA-HIPERBARICA.pdf>. 10 de abril de 2021

Historia de los asociados. Una perspectiva histórica (s.f) UHMS. Recuperado de: <https://www.uhms.org/associates-history.html> 10 de abril 2021

Hopf, H. W., Gibson, J. J., Angeles, A. P., Constant, J. S., Feng, J. J., Rollins, M. D., Zamirul Hussain, M., & Hunt, T. K. (2005). Hyperoxia and angiogenesis. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 13(6), 558–564. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2005.00078.x>

Iriarte Ortabe, J.I., Batle Vidal, J.M., Urdiain Asensio, M., Caubet Biayna, J., Morey Mas, M.A., Collado Lopez, J., Lasa Menéndez, V., Hamdan, H., Pastor Fortea, M^aJ., Bosch Lozano, C., & Sánchez Mayoral, J.. (2006). Empleo de la oxigenoterapia mediante cámara hiperbárica en cirugía oral y maxilofacial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 28(1), 07-24. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582006000100001&lng=es&tlng=es.

Ishii, Y., Miyanaga, Y., Shimojo, H., Ushida, T., & Tateishi, T. (1999). Effects of hyperbaric oxygen on procollagen messenger RNA levels and collagen synthesis in the healing of rat tendon laceration. *Tissue engineering*, 5(3), 279–286. <https://doi.org/10.1089/ten.1999.5.279>.

Jain KK, TExtbook of Hyperbaric Medicine., 2017. Sixth Edition, Springer, Switzerland, ISBN 978-3-319-47138-9 ISBN 978-3-319-47140-2 (eBook)

Letícia de Oliveira Toledo, S., Sousa Nogueira, L., das Graças Carvalho, M., Romana Alves Rios, D., y de Barros Pinheiro, M. (2020). COVID-19: Review and hematologic impact. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 510, 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.016>

Li, H., Liu, S. M., Yu, X. H., Tang, S. L., y Tang, C. K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105951. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

Lippi, G., South, A. M., y Henry, B. M. (2020). Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(3), 262–265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>

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 : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 38(6), 2323–2336. <https://doi.org/10.1159/000445586>

López PGT, Ramírez SMLP y Torres AMS. (2020) Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* ;29(1):5-15. doi:10.35366/93321.

Mathieu D, Handbook of Hyperbaric Medicine. 2006. Springer. Published by Springer, P.O. Box 17, 3300 AA Dordrecht, The Netherlands

Mathieu, D., Marroni, A., & Kot, J. (2017). Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and hyperbaric medicine*, 47(1), 24–32.

Milewska, A., Nowak, P., Owczarek, K., Szczepanski, A., Zarebski, M., Hoang, A., Berniak, K., Wojarski, J., Zeglen, S., Baster, Z., Rajfur, Z., y Pyrc, K. (2018). Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *Journal of virology*, 92(3), e01933-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01933-17>

Mu, J., Krafft, P. R., & Zhang, J. H. (2011). Hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis: where do we stand?. *Medical gas research*, 1(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-14>

Myllyharju J. (2003). Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 22(1), 15–24. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(03\)00006-4](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(03)00006-4)

Neuman TS, Thom SR. (2008) Physiology and Medicine of Hyperbaric oxygenation. 1st edition. . 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899. Saunders Elsevier

Nie, H., Xiong, L., Lao, N., Chen, S., Xu, N., & Zhu, Z. (2006). Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant

enzymes in rabbits. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 26(5), 666–674. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600221>

Novak S., Drenjancevic, I., Vukovic, R., Kellermayer, Z., Cosic, A., Tolusic Levak, M., Balogh, P., Culo, F., & Mihalj, M. (2016). Anti-Inflammatory Effects of Hyperbaric Oxygenation during DSS-Induced Colitis in BALB/c Mice Include Changes in Gene Expression of *HIF-1 α* , Proinflammatory Cytokines, and Antioxidative Enzymes. *Mediators of inflammation*, 2016, 7141430. <https://doi.org/10.1155/2016/7141430>

Orígenes de la medicina hiperbárica (s.f) Sociedad hiperbárica. Recuperado de: <http://www.medicinahiperbarica.info/> 10 abril 2021

Paganini M. y col. (2020) El papel del tratamiento con oxígeno hiperbárico para COVID-19: una revisión. En: Pokorski M. (eds) Actualizaciones médicas y biomédicas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1289. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2020_568

Pastrian-Soto, Gl. (2020). Presence and Expression of ACE2 Receptor (Target of SARS-CoV-2) in Human Tissues and Oral Cavity. Possible Routes Infection in Oral Organs. *International journal of odontostomatology*, 14(4), 501-507. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>

Poff, A. M., Kernagis, D., & D'Agostino, D. P. (2016). Hyperbaric Environment: Oxygen and Cellular Damage versus Protection. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 213–234. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150032>

Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., & Ozben T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 389–399. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>

Prieto M.F., Kilstein J., Bagilet D., & Pezzotto, S.M. (2008). Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 32(9), 424-430. Recuperado en 21 de abril de 2021, de

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000900003&lng=es&tlng=es.

Riveros D., Maymó D., et al.(2020) COAGULOPATÍA Y COVID-19. RECOMENDACIONES PARA UNA REALIDAD CAMBIANTE. *Medicina Buenos Aires*. 80 (5), <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-5-indice/coagulopatia/>

Sánchez-Rodríguez E.C, García Covarrubias L. Terapia con oxigenación hiperbárica. Conceptos Básicos. *Gaceta Médica de México* 2000;136(1):23-30

SATI (Sociedad Argentina de Virología División de la Asociación Argentina de Microbiología) (2020). Informe SARS-COV-2. (informe n°1) Buenos Aires, Argentina

Shams Z., Khalatbary A. R., Ahmadvand H., Zare Z., & Kian K. (2017). Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on neuronal death induced by sciatic nerve transection in rat. *BMC neurology*, 17(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-1004-1>

Sheikh A. Y., Gibson J. J., Rollins M. D., Hopf H. W., Hussain Z., & Hunt T. K. (2000). Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 135(11), 1293–1297. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.11.1293>

Soraya G. V., & Ulhaq Z. S. (2020). Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Medicina clinica*, 155(4), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.017>

Stoller K. P. (2007). Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurological research*, 29(2), 146–155. <https://doi.org/10.1179/016164107X181770>

Takeyama N, Sakai H, Ohtake H, Mashitori H, Tamai K, Saotome K. (2007) Effects of hyperbaric oxygen on gene expressions of procollagen, matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in injured medial collateral ligament and anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* ; 15:443–52.

Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>

Tepić S., Petković A., Srežović I., Jeremić N., Zivković V., Loncarević S., Bradić J., Jakovljević V., & Zivković M. (2018). Impact of hyperbaric oxygenation on oxidative stress in diabetic patients. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 45(1), 9–17.

Tezcan M. E., Dogan Gokce G., Sen N., Zorlutuna Kaymak N., & Ozer R.S., (2020). Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *New microbes and new infections*, 37, 100753. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100753>

Thom S.R. (2011). Oxígeno hiperbárico: sus mecanismos y eficacia. *Cirugía plástica y reconstructiva*, 127 Suppl 1 (Suppl 1), 131S – 141S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf>

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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. . 290(4):1378-86

Thomas, T., Stefanoni, D., Reisz, J. A., Nemkov, T., Bertolone, L., Francis, R. O., Hudson, K. E., Zimring, J. C., Hansen, K. C., Hod, E. A., Spitalnik, S. L., y D'Alessandro, A. (2020). COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI insight*, 5(14), e140327. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140327>

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster VJ, (2016) *Nat Rev Microbiol.* Aug;14(8):523-34.doi:

10.1038/nrmicro.2016.81.<https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81#MOESM6>

Wong, S. H., Lui, R. N. S. y Sung, J. J. Y. (2020) Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35: 744– 748. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>.

Wu, Z. S., Lo, J. J., Wu, S. H., Wang, C. Z., Chen, R. F., Lee, S. S., Chai, C. Y., & Huang, S. H. (2018). Early Hyperbaric Oxygen Treatment Attenuates Burn-Induced Neuroinflammation by Inhibiting the Galectin-3-Dependent Toll-Like Receptor-4 Pathway in a Rat Model. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2195. <https://doi.org/10.3390/ijms19082195>

Wu, D., Malda, J., Crawford, R., & Xiao, Y. (2007). Effects of hyperbaric oxygen on proliferation and differentiation of osteoblasts from human alveolar bone. *Connective tissue research*, 48(4), 206–213. <https://doi.org/10.1080/03008200701458749>

Zhong Xiaoling T. X., Tang Yanchao, Chen Ruiyong (2020). Effect of hyperbaric oxygen therapy on hypoxia in patients with severe new coronavirus pneumonia: first report. *Chinese Journal of Marine Medicine and Hyperbaric Medicine*.