

[Frontiers In Bioscience, Scholar, 9, 230-243, 1 de junio de 2017]

Oxigenación hiperbárica para reanimación y terapia de pacientes ancianos con disfunción cerebral y cardio-respiratoria.

Gennady G. Rogatsky ¹, [Ilia Stambler](#) ²

¹ Facultad de Ciencias de la Vida Mina y Everard Goodman, Centro de Investigación del Cerebro Multidisciplinario Leslie y Susan Gonda, Universidad de Bar-Ilan, Ramat-Gan, Israel, ² Departamento de Ciencia, Tecnología y Sociedad, Universidad de Bar Ilan, Ramat Gan, Israel.

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen
2. Introducción: la oxigenación hiperbárica como medida de reanimación prioritaria
3. El uso de HBOT en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento.
4. Efectos del TOHB en el sistema cardiorrespiratorio en los ancianos.
5. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
6. Conclusión
7. Referencias

1. RESUMEN

La terapia de oxigenación hiperbárica (TOHB) ha ganado un reconocimiento cada vez mayor como un enfoque terapéutico versátil. Este artículo revisa la aplicación de la oxigenación hiperbárica como método para la reanimación y la terapia de pacientes de edad avanzada con disfunción cerebral y cardiorrespiratoria, tanto en afecciones agudas como en crónicas. Se enfatiza el papel vital de la dosificación adecuada de la terapia con HBO para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento. Argumentamos que en las etapas agudas de la discapacidad cerebral y cardiorrespiratoria, la dosis adecuada de oxígeno hiperbárico es la condición más importante para obtener el máximo efecto terapéutico, debido a las poderosas capacidades anti-hipóxicas de este método. Por el contrario, durante el curso crónico de tales impedimentos, existe una mayor importancia de la dosificación segura para la prevención de la intoxicación por oxígeno. Es necesario realizar más ajustes de dosis para las personas de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes, al examinar y tener en cuenta los efectos de la terapia a largo plazo. Se consideran algunos posibles mecanismos geroprotectores de la terapia con HBO, que pueden ser análogos a otros medicamentos geroprotectores.

2. INTRODUCCIÓN: OXIGENACIÓN HIPERBÁRICA COMO MEDIDA DE REANIMACIÓN PRIORITARIA

La terapia de oxigenación hiperbárica (TOHB) ha ganado un reconocimiento cada vez mayor como un enfoque terapéutico versátil. A partir de la década de 1960, la lista de indicaciones para HBOT se ha expandido. A partir de 2016, según la Sociedad de Medicina Submarina e Hiperbárica (UHMS), ahora hay 14 enfermedades y síndromes diferentes indicados para el TOHB, con diversas etiología y patogénesis, desde envenenamiento por monóxido de carbono hasta anemia severa, lesiones por aplastamiento, síndrome compartimental y otras enfermedades agudas. isquemias traumáticas ([1](#)) Durante todos esos años, extensos estudios de laboratorio y observaciones clínicas se han esforzado por ampliar aún más esta lista de indicaciones para incluir el uso de TOHB contra enfermedades y alteraciones de órganos vitales, en particular en sujetos de edad avanzada. Algunos de los estudios más prometedores han implicado el uso de oxígeno hiperbárico contra la lesión cerebral isquémica, hemorrágica y traumática aguda. Ya en las décadas de 1960 y 1970, se publicaron los primeros resultados de las observaciones clínicas de la terapia con HBO en pacientes que padecen isquemia cerebral aguda (ACI) ([2-5](#)) La evaluación de los efectos de la oxigenoterapia hiperbárica en todos estos trabajos se basó en la vigilancia neurológica y electroencefalográfica (EEG). A pesar de la gran variedad de manifestaciones y la gravedad del accidente cerebrovascular isquémico, los autores notaron la influencia positiva general de la terapia con HBO en esta afección. Sin embargo, se observó que la velocidad y la integridad de la recuperación del accidente cerebrovascular fueron diferentes en diferentes pacientes.

Se realizó una contribución considerable a este estudio en la década de 1970 hasta principios de 1980 en el Instituto de Investigación de Medicina de Emergencia NVSklifosovsky en Moscú. En ese momento, reunieron el mayor número de observaciones (124 pacientes con accidente cerebrovascular que se sometieron a terapia con HBO), lo que confirmó los resultados positivos de estudios anteriores ([6](#)) Además, los investigadores de ese instituto llegaron a otras conclusiones importantes sobre la influencia de HBO en la progresión del accidente cerebrovascular agudo. En particular, encontraron que los pacientes que sufrieron isquemia cerebral aguda y se sometieron a terapia con HBO,

tuvieron una incidencia dramáticamente reducida de complicaciones típicas, como accidente cerebrovascular secundario, neumonía, edema pulmonar, descompensación de la función cardíaca. Como resultado de estos efectos terapéuticos positivos, la tasa de mortalidad entre los pacientes que habían recibido terapia con HBO se redujo 2.4 veces en comparación con el grupo de control ([6](#)).

Otro desarrollo importante en la terapia de oxígeno hiperbárico contra el accidente cerebrovascular fue la introducción a principios de la década de 1990 de nuevas tecnologías para controlar el flujo sanguíneo y el metabolismo en el cerebro. La clínica del Dr. Neubauer fue la primera en mostrar la existencia de la penumbra cerebral isquémica y la reperfusión después de la terapia con oxígeno hiperbárico, utilizando tomografías computarizadas secuenciales de emisión de fotones únicos (SPECT) ([7](#) , [8](#)). El uso de esta tecnología proporcionó una base objetiva real para evaluar la restauración del flujo sanguíneo y el metabolismo en los focos cerebrales isquémicos, como se logró durante el curso real de la oxigenación hiperbárica. Esa clínica trató a más de 350 pacientes (de 3 a 93 años), con graves deficiencias cerebrales como resultado de un accidente cerebrovascular isquémico, trombolítico y hemorrágico, lesión cerebral traumática y encefalopatía anóxica ([9](#)). A pesar del "pronóstico sin esperanza" establecido, el tratamiento tardío con HBO, que comenzó entre 6 meses y 14 años después del accidente cerebrovascular, demostró su capacidad como una terapia segura y eficiente.

Por lo tanto, a fines de la década de 1990, la experiencia de los centros clínicos que habían usado HBOT durante muchos años, demostró la efectividad potencial de esta terapia contra las condiciones anteriores. Sin embargo, a pesar de la clara capacidad de la terapia con HBO para restaurar la perfusión cerebral y el metabolismo, también se observó una variabilidad en la velocidad de recuperación de los parámetros monitorizados en diferentes pacientes. Sin entrar en detalles que puedan afectar la curabilidad de varias deficiencias (como el volumen de los loci de deficiencia cerebral, la edad del paciente, el estado físico, etc.), debemos tener en cuenta que una de las principales razones "logísticas" de esta variabilidad es la gran variabilidad en los intervalos de tiempo que separan el tiempo de la lesión del tiempo de la terapia con HBO ([6](#) , [9](#)).

Otra razón importante para la incertidumbre y la variabilidad de los resultados terapéuticos es la escasez de evaluaciones de dosis específicas del paciente. En particular, hasta principios de la década de 2000, no se podían encontrar datos en la literatura especializada sobre el cálculo correcto de las dosis y unidades de TOHB en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (AIS). En consecuencia, no hubo datos sobre la dependencia de los resultados del tratamiento del accidente cerebrovascular en las dosis de oxígeno hiperbárico aplicado (la respuesta a la dosis). Nuestro grupo (Rogatsky *et al.* , 2003) ([10](#)) analizaron retrospectivamente los datos publicados sobre estudios clínicos, realizados en diferentes centros de terapia hiperbárica (un total de 265 pacientes). La dosis de HBOT (Dhbot) se calculó como el producto de pO₂ intra-barocamber (ATA), la duración de una sola exposición a HBOT (horas) y el número de tratamientos de HBOT. La eficacia de HBOT (Ef_{hbot}) se estableció de acuerdo con el número de pacientes que mostraron una mejora clínica significativa en su estado neurológico en el curso de HBOT (el porcentaje del número total de pacientes). El nivel de eficacia de HBOT en cada estudio se comparó con un valor correspondiente de la dosis de HBOT. Una comparación de los datos demostró una marcada tendencia a una mayor eficacia con el aumento de la dosis promedio total de HBOT. Los coeficientes de correlación entre estos parámetros fueron bastante altos ($r = 0.9.2$). El valor máximo posible de eficacia de HBOT es 100%, que corresponde a los valores de dosis promedio de HBOT de no menos de 30 unidades (ATA * h * N). Estos datos sugieren que el uso de dosis óptimas totales de HBO puede proporcionar un efecto terapéutico máximo posible cuando se trata a pacientes contra el accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Desde la publicación de ese trabajo, hace más de 10 años, su contenido ha llamado la atención considerable de expertos en diferentes países, incluidos especialistas líderes en los Estados Unidos y Europa ([11-14](#)). Sin embargo, hasta donde sabemos, la discusión y la utilización práctica de nuestra idea sobre el uso y la optimización de la dosis de HBOT en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo, tuvo lugar solo en China ([15](#)) y Taiwán ([16](#)). Esto es comprensible, considerando el hecho de que el uso práctico de HBOT contra el accidente cerebrovascular agudo es recomendado oficialmente por las asociaciones médicas nacionales de China, Taiwán y Rusia (en contraste con la lista de indicaciones de la Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica incorporada en los Estados Unidos) . Como resultado, actualmente, en los países anteriores, cientos de pacientes han recibido terapia HBO oportuna y altamente efectiva contra el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Como lo muestra un análisis de literatura especial publicada en esos países, en la última década, los mejores resultados de la eficacia de HBO (entre 80-96%) se obtuvieron precisamente bajo esas condiciones (como se determinó por primera vez en nuestro trabajo en 2003) que empleó las dosis óptimas de HBOT totales más altas de no menos de 30-60 unidades acordadas (ver los datos en ([15](#))). Hasta donde sabemos, durante esta década, no hubo trabajos publicados en la literatura "occidental" que pudieran confirmar o rechazar experimentalmente la idea de la dependencia de la eficacia de la terapia con HBO en el accidente cerebrovascular isquémico agudo con la dosis de HBOT.

Puede verse que, en los EE. UU. Y la UE, los estudios clínicos una vez iniciados con éxito de la terapia con HBO contra el accidente cerebrovascular isquémico agudo, se han detenido prácticamente. La razón de este abandono puede tener que ver con la incertidumbre y la variabilidad de los resultados terapéuticos, bajo los estados clínicos agudos altamente precarios y a menudo críticos, en ausencia de una clara regulación de la dosis. Esto puede haber contribuido a una mayor participación de los pioneros y entusiastas de la terapia con HBO al usarla contra trastornos cerebrales crónicos, en lugar de agudos, incluidos los resultados tardíos y severos de trastornos cerebrales isquémicos,

hemorrágicos y traumáticos en pacientes que no recibieron oportunamente y terapia adecuada de HBO en las primeras etapas de la enfermedad ([9](#) , [17-19](#)).

Por el contrario, en Rusia, durante este período y hasta la fecha, se han investigado activamente las posibilidades de una aplicación más amplia e intensiva de TOHB contra enfermedades agudas y daños cerebrales ([20-22](#)). Estos trabajos resumen el uso de TOHB en pacientes con patología cerebral aguda durante la neuro-reanimación. El análisis de los resultados en 750 pacientes después del tratamiento quirúrgico temprano del aneurisma intracraneal, hemorragia intracraneal, lesión cerebral traumática, así como tumores cerebrales, demostró la viabilidad, seguridad y eficacia del uso de TOHB en tales categorías de pacientes. Los trabajos mostraron enfoques principalmente nuevos para el uso de oxígeno hiperbárico en estas condiciones. Por lo tanto, indicaron la eficacia de la aplicación de HBOT para los pacientes más graves, que requieren soporte respiratorio. Se desarrolló la metodología para usar HBOT bajo ventilación pulmonar artificial. Se informó que la inclusión temprana de la terapia con HBO en el tratamiento combinado de tales pacientes facilitó una recuperación más rápida de las funciones vitales, prevenía las complicaciones del período de reanimación y aceleraba la regresión de los síntomas neurológicos. Un componente principalmente importante de esta estrategia terapéutica es el monitoreo de la composición de gases de la sangre arterial, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal ([20-22](#)).

La eficacia de la terapia con HBO contra las deficiencias cerebrales agudas también ha sido indicada por su aplicación contra la lesión cerebral traumática (TBI). La investigación de la terapia HBO contra la lesión cerebral traumática ha sido dirigida durante muchos años por el grupo de GL Rockswold ([23-26](#)). Este grupo ahora aparentemente tiene la mayor experiencia en el uso de HBOT en el período temprano de lesión cerebral traumática severa. Llegaron a la conclusión de que la oxigenoterapia hiperbárica en combinación con la oxigenoterapia normobárica mejoró sustancialmente el metabolismo oxidativo en el cerebro relativamente lesionado y en el tejido pericontusional, disminuyó la hipertensión intracraneal y mejoró los biomarcadores de la toxicidad cerebral por oxígeno. Se mostró una reducción significativa en la mortalidad y una mejoría en el resultado favorable según lo medido por la Escala de resultados de Glasgow ([26](#)). Otros investigadores llegaron a conclusiones similares sobre la influencia positiva de HBOT en el período agudo de lesión cerebral traumática severa ([27](#) , [28](#)). La experiencia de estos grupos muestra que, con una aplicación precisa y competente, utilizando equipos modernos, la terapia con HBO puede producir resultados altamente efectivos en pacientes con las enfermedades cerebrales agudas más severas y discapacidades.

No obstante, como se indicó anteriormente, todavía existen deficiencias considerables en el desarrollo de la estrategia científica para la aplicación de TOHB contra lesiones agudas y enfermedades del cerebro, especialmente para los ancianos. La cuestión de la dosificación terapéutica de HBOT es indudablemente estratégica, al igual que la dosificación de cualquier otro medicamento o intervención terapéutica. Creemos que, en muchos casos, al reducir la "carga" de oxígeno, mientras se logra con éxito la tarea de minimizar el riesgo de toxicidad por oxígeno, los terapeutas, sin embargo, pueden "alcanzar bajo rendimiento" en la tarea de combatir la hipoxia y sus consecuencias. Además, no en todos los casos se controlan los niveles de oxígeno y CO₂ en la sangre arterial (PaO₂ y PaCO₂), lo cual es necesario para controlar y mantener niveles adecuados de intercambio pulmonar de gases, con parámetros regulados de ventilación y concentración controlada de oxígeno. Estas deficiencias, especialmente el déficit de evaluación de dosis óptima, con falta de diferenciación para condiciones particulares o grupos de edad, pueden afectar negativamente los resultados del tratamiento de los pacientes más graves, especialmente los ancianos. Creemos que en tales casos, la dosificación terapéutica de HBOT con base científica y regulada individualmente podría mejorar aún más el pronóstico no solo para la supervivencia de los pacientes graves, sino también reducir el riesgo y el nivel de discapacidad en esta amplia cohorte de pacientes.

3. EL USO DE HBOT EN TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ENVEJECIMIENTO

La cuestión de la dosificación de la terapia con HBO es crítica también para el tratamiento de pacientes con formas crónicas de insuficiencia cerebral ([18](#)). Sin embargo, en las etapas agudas de daño cerebral, la dosis adecuada de oxígeno hiperbárico es la condición más importante para obtener el máximo efecto terapéutico, debido a las poderosas capacidades anti-hipóxicas de este método. Por el contrario, durante el curso crónico de la insuficiencia cerebral, ha habido un fuerte énfasis tradicional en la dosificación cuidadosa para la prevención de la intoxicación por oxígeno (debido a la necesidad de una aplicación repetida a largo plazo). Al mismo tiempo, el rango de dosis de oxígeno puede variar extremadamente ampliamente ([18](#)). Sin embargo, recientemente se ha prestado una mayor atención también a los efectos terapéuticos diferenciales de dosis particulares en condiciones crónicas, aunque se ha observado la gran complejidad e incertidumbre de los efectos de la dosis en relación con condiciones particulares y mecanismos de acción moleculares ([19](#)).

Sorprendentemente, en el trabajo recientemente publicado del Centro Sagol de Medicina e Investigación Hiperbárica (Israel), hay una nota especial de que la incidencia de toxicidad severa por oxígeno bajo TOHB en pacientes con formas crónicas de lesión cerebral es muy rara. Según sus datos, es 1: 62,614 ([29](#)). Además, al analizar los resultados de sus estudios en los últimos años (con 2,324 pacientes), los autores enfatizan que "los protocolos operacionales estrictos, incluidas las evaluaciones previas al TOHB y el monitoreo en las cámaras, son esenciales y mejoran la seguridad del paciente". Cuando se aplican, según los autores, la oxigenoterapia hiperbárica se puede considerar como uno de los tratamientos médicos más seguros disponibles actualmente. En un período de estudio muy corto de 2010-2014, ese grupo mostró no solo la efectividad de la terapia con HBO en las últimas etapas de la deficiencia cerebral isquémica y

traumática, sino que también proporcionó evidencia fisiopatológica para la recuperación anatómica, funcional y metabólica o "rejuvenecimiento" Del cerebro por HBOT ([30-32](#)) Sin embargo, en nuestra opinión, los resultados que está obteniendo el grupo no solo no disminuyen, sino que enfatizan la necesidad de mejorar la investigación de HBOT también para las etapas agudas de deterioro cerebral. Creemos que los niveles aún altos de discapacidad, morbilidad y mortalidad, en particular debido al accidente cerebrovascular isquémico agudo, justifican una necesidad tan urgente.

Basado en muchos años de experiencia en el uso de la oxigenación hiperbárica contra enfermedades agudas y crónicas y lesiones cerebrales con diversas etiologías, RA Neubauer y PG Harch propusieron usar HBOT para producir efectos de mejora del envejecimiento o "antienvejecimiento" (geroprotector) ([33](#) , [34](#)) Los regímenes óptimos y las dosis de oxígeno son una condición necesaria para el éxito de dicha aplicación. Las supuestas propiedades antienvejecimiento del oxígeno hiperbárico pueden verse como el resultado de su efecto protector general sobre el organismo, mejorando su metabolismo energético. Tal efecto protector de HBOT bajo diferentes condiciones de estrés fue descrito por el grupo de F. Imperatore en modelos animales ([35-37](#)) Los autores presentaron evidencia de los efectos protectores y preventivos del TOHB en un modelo de choque circulatorio en ratas, causado por la inyección de zimosán. Con el tratamiento con HBO, la supervivencia mejoró y la inflamación peritoneal disminuyó. HBOT (a 2 ATA) también previno la falla de múltiples órganos, incluido el daño de los pulmones, el hígado y el intestino delgado, después de la aplicación intraperitoneal de zimosán. Estos resultados, de hecho, confirman nuestros datos anteriores sobre los marcados efectos protectores de HBO contra el desarrollo de disfunción respiratoria aguda en ratas como resultado de la inyección intrapulmonar de ácido oleico. En el grupo experimental, el desempeño de solo una sesión de TOHB disminuyó significativamente la intensidad de la propagación de la hipoxemia arterial y la tasa de mortalidad en comparación con el grupo control ([38](#)).

Sin embargo, los mecanismos de los posibles efectos protectores generales y / o geroprotectores del TOHB, si tales están realmente presentes, aún no se han dilucidado. La cuestión de las dosis también puede ser crucial para determinar los mecanismos de los efectos terapéuticos o geroprotectores de HBO. Las altas dosis de oxígeno hiperbárico deberían inducir intuitivamente el estrés oxidativo, con una alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que se ha considerado una de las principales fuentes de daño molecular en el envejecimiento durante más de medio siglo ([39](#)). De hecho, se ha observado daño oxidativo bajo HBOT, entre otros efectos que potencialmente contribuyen al desarrollo de cataratas ([40](#)). Sin embargo, también se aprecia que en ciertos niveles las ROS pueden estimular la regeneración de los tejidos ([41](#)). Y sin embargo, a ciertas dosis, el oxígeno hiperbárico puede producir efectos estimulantes "horméticos", que de hecho pueden aumentar la protección antioxidante, a través de la estimulación de los sistemas de defensa antioxidantes ([42](#)). También se han sugerido los efectos protectores de HBOT estimulando la expresión de proteínas de choque térmico ([43](#)) y la movilización de células madre ([44](#)). De manera relacionada, la inflamación sistémica crónica se ha implicado durante mucho tiempo como una fuente importante de daño relacionado con la edad ([45](#)). Además, la neuroinflamación excesiva ha sido un objetivo terapéutico sostenido ([46](#)). Se ha informado comúnmente que el TOHB produce un efecto antiinflamatorio, que se ha implicado como uno de sus principales mecanismos terapéuticos, tanto para afecciones crónicas como agudas relacionadas con la edad (como AIS) ([47](#)). Sin embargo, también se está dando cuenta de que los efectos proinflamatorios pueden ser esenciales para la regeneración de los tejidos, incluida la regeneración neurológica ([48](#)).

En general, el papel de HBOT para la regeneración, en particular la angiogénesis, a través de la estimulación de diversos factores de crecimiento tisular, ha sido incierto. Algunos estudios asocian los efectos terapéuticos del TOHB con la estimulación hormética de la angiogénesis, como se indica en la línea celular endotelial microvascular ([42](#)). Sin embargo, otros presentan efectos anti-angiogénesis definidos, por ejemplo, mediante la inhibición del factor inducible por hipoxia (HIF-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), infiltración de neutrófilos y metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9, que promueven la angiogénesis que se supone estar involucrado en las arrugas de la piel y suprimido por HBOT ([49](#)) Los efectos específicos de los tejidos y los requerimientos de energía pueden estar fuertemente involucrados, por lo tanto, los efectos terapéuticos de HBOT pueden complicarse no solo por la incertidumbre de las dosis generales para condiciones particulares e individuos, sino también por las incertidumbres de las dosis para tejidos particulares.

Estrechamente relacionado con la hormesis, el TOHB puede ejercer efectos antiisquémicos protectores a través del preacondicionamiento isquémico, es decir, aplicar una dosis de HBOT por debajo del umbral que induciría una isquemia subletal transitoria que conferiría tolerancia a la isquemia subsiguiente y más grave ([47](#)). Este mecanismo abre la posibilidad de usar HBOT como terapia preventiva para los ancianos. Algunos de los mecanismos de preacondicionamiento se asociaron con una mejor expresión de enzimas protectoras, como las sirtuinas ([50](#)), la MAPK mejorada y la autofagia ([51](#)) y la inhibición de la vía mTOR ([52](#)). Por lo tanto, los mecanismos de preacondicionamiento por HBOT pueden tener similitud con la aplicación de otros medicamentos geroprotectores (p. Ej., Medicamentos estimulantes de Sirtuina o inhibidores de mTOR ([53](#) , [54](#))), produciendo una mejora general del metabolismo energético, pero potencialmente con menos efectos secundarios farmacogénicos. Sin embargo, esta posibilidad requerirá una investigación exhaustiva, lo que requiere una consideración muy cuidadosa de las dosis.

Otro factor de complicación para un posible mecanismo de terapia geroprotectora de HBO puede estar relacionado con sus efectos a largo plazo versus a corto plazo. En cualquier hipotético "efecto antienvejecimiento", puede existir el peligro de que los beneficios transitorios a corto plazo sean seguidos por efectos nocivos a largo plazo ([55](#)). Una forma obvia de descartar tales efectos nocivos puede ser mediante observaciones a largo plazo. Sin embargo, existe una

escasez general de observaciones a largo plazo para casi cualquier aplicación de terapia con HBO. Por lo tanto, una serie de revisiones sistemáticas Cochrane sobre la aplicación de TOHB contra el síndrome coronario agudo ([56](#)), las heridas crónicas ([57](#)) y como una terapia complementaria contra la lesión cerebral traumática ([58](#)) han llegado a una conclusión casi uniforme de que existe evidencia considerable de beneficios a corto plazo, mientras que los efectos a largo plazo son más inciertos. La sugerencia de mejora, en estas revisiones, también es bastante uniforme, haciendo hincapié en la necesidad de una cuantificación más precisa, personalización y evaluación a largo plazo de los tratamientos: "un ensayo adecuadamente desarrollado de alto rigor metodológico está justificado para definir esos pacientes (si los hay) quién se puede esperar que obtenga el mayor beneficio de HBOT "([56](#)). La presente revisión coincide con esta sugerencia.

Los efectos a corto y largo plazo pueden estar relacionados con los mecanismos de acción de HBOT. Por lo tanto, un estudio en leucocitos de buzos expuestos a un estrés oxidativo intenso por HBO encontró un alargamiento inicial de los telómeros (que podría interpretarse como un aumento del potencial regenerativo celular), que sin embargo fue seguido por la reducción de la longitud de los telómeros (un signo potencial de envejecimiento acelerado). Los autores generalizan este fenómeno para el envejecimiento de los tejidos y los organismos y "resaltan la importancia del seguimiento longitudinal de las personas expuestas a un estrés oxidativo hiperbárico excesivo" ([59](#)). De hecho, puede haber una necesidad de una evaluación sistémica a largo plazo de los efectos de la oxigenoterapia, como parte de un modelo de gastos de recursos energéticos de todo el organismo durante toda la vida. Tales modelos son actualmente solo incipientes ([60](#)). Aún así, esas complejidades no requieren una reducción de la investigación de HBO, sino más bien su intensificación, en vista de los claros beneficios para un número considerable de pacientes en ciertas condiciones. Los estudios deben intensificarse para definir mejor tales condiciones, en particular las dosis, "no porque sean fáciles, sino porque son difíciles".

4. EFECTOS DEL TOHB EN EL SISTEMA CARDIORESPIRATORIO EN LA EDAD

Teniendo en cuenta la cuestión del uso de la terapia HBO para mejorar el envejecimiento o mejorar la salud general de los ancianos, se puede suponer que uno de los principales problemas para el uso de HBOT para tales fines puede ser el peligro de efectos tóxicos del exceso de oxígeno en el cerebro y los pulmones. ([61](#)) Otro problema no menos importante (quizás incluso más importante) para tales casos es la reducción general de las capacidades de adaptación que se exacerban con la edad. Esta reducción de la capacidad de adaptación se acompaña de un mayor riesgo de enfermedades cardio-respiratorias y malignas con el envejecimiento ([62](#)). Debido a estas y otras posibles enfermedades y lesiones del envejecimiento (infecciones, traumas, etc.), las medidas diagnósticas y terapéuticas agresivas necesarias (incluidas las intervenciones quirúrgicas, la quimioterapia y la radioterapia) pueden convertirse en factores de estrés adicionales para los pacientes de edad avanzada. En algunos de estos casos, dicha carga de estrés puede conducir a complicaciones graves en el sistema cardiorrespiratorio (neumonía, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, etc.). Se sabe, por ejemplo, que la tasa de mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en los Estados Unidos es bastante alta: alrededor de 3-5 por cada 100,000 personas ([63](#)). Además, el riesgo de esta complicación con resultado letal en pacientes de edad avanzada es mucho mayor ([64-66](#)). En la medida en que el objetivo principal de la presente revisión es estudiar las posibilidades de utilizar la terapia con HBO para aliviar los estados críticos en los ancianos, causados por enfermedades graves y el deterioro del cerebro y el sistema cardiorrespiratorio, es importante considerar el funcionamiento morfológico-funcional. características del sistema cardiorrespiratorio de los ancianos en condiciones no críticas y críticas.

Varios parámetros cardiorrespiratorios pueden servir como buenos marcadores del envejecimiento. Podría decirse que estos marcadores pueden ser clínicamente valiosos y convenientemente interpretables para un médico en ejercicio, junto con los muchos "biomarcadores del envejecimiento" basados en alteraciones predominantemente biológicas moleculares, por ejemplo, genéticas, epigenéticas y otras "ómicas" relacionadas con la edad que se investigan actualmente ([67](#) , [68](#)). También se puede argumentar que los parámetros cardiorrespiratorios empleados habitualmente en emergencias y medicina de cuidados intensivos pueden ser buenos candidatos para los marcadores biológicos del envejecimiento, ya que han demostrado su utilidad como indicadores en tiempo real de la vitalidad y energía del organismo. A menudo, en las evaluaciones generales de fragilidad, los niveles de energía en los ancianos se evalúan simplemente haciendo la pregunta "¿Te sientes lleno de energía?" ([69](#)) Sin embargo, puede haber medidas más objetivas del nivel de energía del organismo que envejece, por medios tales como espirometría, oximetría, mediciones de metabolitos de energía hemodinámica, electroquímica y espectroscópica ([70](#)), así como otros parámetros estructurales y funcionales del sistema cardiorrespiratorio, eso puede proporcionar una mejor indicación para la terapia.

Por lo tanto, el envejecimiento se caracteriza por una serie de alteraciones en el ventrículo derecho y el sistema vascular pulmonar ([71](#)). La presión arterial pulmonar y la resistencia vascular aumentan con el envejecimiento, principalmente debido a la creciente rigidez arterial de la vasculatura pulmonar ([72](#) , [73](#)). La ecografía mostró una reducción del llenado diastólico ventricular derecho e izquierdo temprano y de las velocidades del miocardio ([74](#)). El envejecimiento también se caracteriza por una reducción de la contractilidad y la relajación del ventrículo izquierdo y una disminución de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho ([75](#)). Otro marcador del envejecimiento es la reducción de la velocidad de la contracción miocárdica y la tasa de llenado diastólico temprano en el ventrículo izquierdo ([76](#)) Los efectos anatómicos y fisiológicos del envejecimiento en los pulmones son similares a los efectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve. El envejecimiento conduce a un deterioro progresivo de la función pulmonar, que implica una reducción de la capacidad vital y un aumento del volumen residual. Las vías aéreas

generalmente tienden a colapsar durante la espiración. Todos los componentes del espacio muerto respiratorio están agrandados. El gas inspirado está mal mezclado. La ventilación no coincide con la perfusión. Hay una disminución de la capacidad de difusión pulmonar y un mejor trabajo de respiración ([77](#)). La integración y el desarrollo de diversas alteraciones funcionales del sistema cardiorrespiratorio con el envejecimiento, conducen a alteraciones progresivas de las funciones diastólica y sistólica del miocardio. Esto se acompaña de una disminución gradual de la capacidad de intercambio de gases de los pulmones y, en los casos más graves, produce una disminución gradual de la concentración de oxígeno en la sangre arterial, lo que a su vez puede exacerbar la disfunción del miocardio ([78](#)). Todos los cambios deteriorantes en el sistema cardiorrespiratorio generalmente se manifiestan en la reducción de la absorción máxima de oxígeno (VO₂max), que se ha considerado uno de los parámetros más informativos para la evaluación de la edad biológica ([79-81](#)). Este tipo de parámetros "fisiológicos" del envejecimiento ([81](#)), centrándose en las mediciones del metabolismo energético, puede complementar otros marcadores "ómicos" del envejecimiento.

Estas características son especialmente importantes cuando se considera la posibilidad de usar HBOT para la rehabilitación de ancianos ([33](#) , [34](#)). En particular, la limitación de la absorción máxima de oxígeno puede tener implicaciones directas para la eficacia de la terapia con HBO en los ancianos. Existe una necesidad evidente, con alta utilidad potencial, de conocer las consecuencias de la oxigenoterapia hiperbárica en la estructura y función del sistema cardiorrespiratorio de los pacientes de edad avanzada. Desafortunadamente, esta pregunta aún no se ha abordado adecuadamente. Hasta ahora, la edad cronológica o fisiológica apenas se ha considerado como un factor distintivo y discriminatorio. Los datos disponibles en la literatura para condiciones comunes "relacionadas con la edad" no son consistentes y, a menudo, incluso contradictorios. Por lo tanto, se demostró que el uso de HBOT en 52 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, después de 12-15 sesiones, redujo significativamente e incluso detuvo la aparición de angina de pecho ([82](#)). El TOHB también se utilizó en 31 pacientes con taquiarritmias paroxísticas en cardiopatía isquémica. Como informaron los autores, gracias a la terapia con HBO en curso, la frecuencia y la duración de los paroxismos disminuyeron, seguidas de una remisión a largo plazo ([83](#)). También se informó que el tratamiento con HBO disminuye la cantidad de extrasístoles. También se demostró que HBOT mejoró la contractilidad miocárdica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica ([84](#)).

Al mismo tiempo, la literatura incluye indicaciones para posibles efectos adversos, como el edema pulmonar cuando se usa HBOT contra la cardiopatía isquémica crónica. Por lo tanto, hubo informes sobre 3 casos de edema pulmonar relacionado con TOHB. Los tres pacientes eran de edad avanzada (uno de 50+ y dos de 75+), y tenían una herida no curativa del pie (en 2 pacientes) y del tórax (en un paciente) después de la radioterapia de tórax para el carcinoma de mama ([85](#)). Los 3 pacientes tenían enfermedad cardíaca y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) reducida. Los autores recomendaron precaución al usar HBOT en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección cardíaca reducida. También se informó un caso de edema pulmonar agudo en un paciente de 80 años con miocardiopatía isquémica (fracción de eyección del 25%), diabetes mellitus no dependiente de insulina y enfermedad vascular periférica, que fue la indicación para la terapia con HBO. El paciente no tenía signos claros de insuficiencia cardíaca antes de TOHB ([86](#)). Sin embargo, su predisposición hipóxica general, según los autores, podría haber sido un factor de riesgo para la aparición de edema pulmonar agudo durante el TOHB. En otro informe interesante, contrario a los casos descritos anteriormente de edema pulmonar inducido por HBOT, los autores describieron el desarrollo de edema pulmonar inducido por HBOT en un paciente con disfunción diastólica moderada con fracción de eyección normal. Según los autores, en este caso, un posible mecanismo de edema pulmonar inducido por HBOT puede implicar aumentar la poscarga del VI, aumentar la presión de llenado del VI, aumentar el estrés oxidativo del miocardio, aumentar la permeabilidad capilar pulmonar o inducir toxicidad pulmonar por oxígeno. Los autores recomiendan precaución cuando HBO trata a pacientes con FE cardíaca baja o disfunción diastólica ([87](#)).

Creemos que uno de los principales factores para reducir el riesgo de aparición y desarrollo de edema pulmonar, en condiciones de HBO, debe ser la optimización del régimen y la dosificación del oxígeno hiperbárico utilizado en cada caso particular. El análisis de la literatura y nuestra experiencia nos llevó a plantear la hipótesis de que bajo hipoxia aguda y severa, que ocurre en pacientes con enfermedades graves y lesiones del cerebro y el sistema cardiorrespiratorio, la tolerancia al oxígeno hiperbárico es aparentemente mucho más alta que la de los pacientes con deficiencias en los mismos órganos, pero en una etapa crónica "estable" de estas enfermedades. Esta hipótesis, obviamente, necesita ser probada. Sin embargo, en nuestras observaciones de sesiones diarias (con un curso de hasta 2 semanas) de terapia con HBO para cuidados intensivos de 8 pacientes con trauma torácico, Nunca hemos encontrado un solo caso de aparición y desarrollo de toxicidad por oxígeno o edema pulmonar agudo, inducido por HBO. Además, la aplicación de TOHB evitó el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en los pacientes más graves con lesión torácica ([88](#)) (ver más abajo para más detalles).

Del mismo modo, no se observó toxicidad por oxígeno durante la reducción de las complicaciones pulmonares y la letalidad gracias al uso de TOHB contra el accidente cerebrovascular agudo en el estudio de gran alcance (124 pacientes) por el grupo de Lebedev ([6](#)). En los últimos años, se publicaron resultados prometedores adicionales con respecto al uso de la terapia con HBO para pacientes con lesiones cerebrales graves, donde los efectos terapéuticos fueron más pronunciados cuanto más grave fue el estado del paciente ([21](#)). En contraste, como se mencionó anteriormente, en las observaciones de los grupos de Neubauer y Harch, el uso de oxígeno hiperbárico e incluso aire, meses y años después del inicio del trauma o enfermedad, requirió una dosificación muy cuidadosa con una tendencia a reducir la concentración de oxígeno. en cada tratamiento particular ([9](#) , [18](#)) Creemos que aumentar la atención al estado de la función cardiorrespiratoria de los pacientes, especialmente los ancianos, bajo TOHB, y aumentar la

investigación en esta área, no solo disminuirá la incidencia y el riesgo de intoxicación por oxígeno, sino que también puede abrir nuevas posibilidades para mejorar la eficacia de HBOT tanto para la prevención como para la eliminación de daños graves en órganos vitales.

5. SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIA AGUDA (ARDS)

Teniendo en cuenta el diagnóstico y la mejora de la función cardiorrespiratoria, es de especial interés el uso de TOHB para prevenir las alteraciones cardiorrespiratorias agudas que conducen a la mayor mortalidad en los ancianos ([64-66](#)). Las mejoras de la función cardiorrespiratoria en el trauma por explosión pueden verse como un caso paradigmático ([89](#) , [90](#)). En particular, las instrucciones contemporáneas de los CDC de EE. UU. Para la "preparación para traumas masivos" recomiendan el uso de HBOT para "algunos casos de lesión pulmonar por explosión" ([91](#)). Como ilustración, podemos presentar nuestros resultados usando HBOT para tratar pacientes con trauma torácico cerrado severo ([88](#)). Tales traumas son uno de los principales "proveedores" de SDRA ([92](#) , [93](#)) debido a la aparición de contusión pulmonar en el momento de una lesión torácica mecánica grave ([94-96](#)). Después del trauma, se monitorearon los parámetros básicos de la función cardiorrespiratoria, como PaO₂ mmHg - presión parcial de oxígeno arterial; PaO₂ / FiO₂: la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado; SVI ml / m² - índice de volumen sistólico; CI L / min / m² - índice cardíaco. Como se muestra en el análisis retrospectivo de los datos de monitoreo, el traumatismo torácico severo se acompaña primero de una disminución constante de todos estos parámetros, que es un signo patofisiológico característico de tales traumas locales. Más adelante, a pesar de utilizar todo el conjunto apropiado de terapia intensiva, la dinámica de estos parámetros se volvió irreversible para el grupo de pacientes con resultado letal. Al mismo tiempo, en el grupo de revalorización, la serie de terapia intensiva realizada se acompañó de detener la dinámica de los parámetros negativos, seguida de su normalización gradual. El análisis de los datos clínicos y de laboratorio mostró que el componente principal del estado patológico severo en estos pacientes era la depresión profunda de la función cardiorrespiratoria debido al SDRA. Esto se mostró, entre otras indicaciones, por los parámetros de gases en sangre arterial. Por lo tanto, el nivel de PaO₂ / FiO₂ en los pacientes más graves fue inferior a 200-250, que es un criterio aceptado para el SDRA, independientemente de sus causas iniciales ([97](#) , [98](#)). El nivel de letalidad en el grupo de pacientes con trauma torácico cerrado grave acompañado de SDRA, que habían recibido terapia convencional, fue del 77%. Esta alta letalidad correspondió a los niveles de letalidad comunes para las formas más severas de SDRA, de acuerdo con la literatura de los años ochenta y noventa, e incluso actualizadas ([99](#) , [100](#)).

Por el contrario, en el grupo de pacientes con la misma forma severa de trauma en el pecho que, además de la terapia convencional, también recibió un curso concomitante de terapia con HBO, a pesar de la disminución inicial típica de los parámetros básicos de la función cardiorrespiratoria, no obstante se observó la rápida desaceleración de la dinámica de los parámetros negativos con su posterior recuperación activa hasta los niveles normales (incluido el parámetro de diagnóstico más informativo para tales casos: PaO₂ / FiO₂). Como resultado del uso de esta estrategia terapéutica, este grupo de pacientes tuvo un curso bastante favorable del proceso postraumático temprano, así como también mostró una falta total de letalidad. Así, se demostró que la depresión relacionada con el trauma de los parámetros básicos de la función cardiorrespiratoria y el desarrollo de SDRA se detuvieron de manera efectiva y se aliviaron solo con la terapia HBO realizada en paralelo con la terapia intensiva convencional. En nuestras observaciones, esta estrategia terapéutica aseguró la normalización de los parámetros correspondientes del intercambio de gases y la función de bombeo del corazón, evitando así la mortalidad en los pacientes ([88](#)) De hecho, los resultados obtenidos confirmaron los estudios de laboratorio anteriores sobre modelos experimentales de condiciones graves y críticas que demostraron las propiedades preventivas y protectoras de la terapia con HBO ([35-38](#)).

La dinámica de dos parámetros de gas adicionales que se monitorizan comúnmente en la sangre arterial, a saber, el pH y la PaCO₂, en nuestras observaciones no fue característica o estadísticamente significativa, excepto por la tendencia a la acidosis metabólica en la primera etapa del proceso en pacientes con pérdida de sangre más severa, que sin embargo ya se restableció en las primeras horas después del ingreso al hospital. No obstante, la consideración de los cambios de pH y CO₂ puede ser aconsejable, ya que pueden arrojar luz sobre los posibles mecanismos de la terapia, con referencia a niveles normales equilibrados de O₂ / CO₂ en la sangre y condiciones favorables de carga eléctrica para la homeostasis de proteínas, que pueden tener especial importancia para el proceso de envejecimiento ([101](#)).

6. CONCLUSIÓN

Los datos de la literatura especial sobre medicina hiperbárica, incluidos nuestros resultados, recomiendan la oxigenación hiperbárica como un método terapéutico prometedor específicamente para medicina de emergencia y cuidados intensivos. En particular, la oxigenación hiperbárica puede desempeñar un papel potencial muy importante para el cuidado intensivo de pacientes de edad avanzada, es decir, los pacientes con capacidades adaptativas reducidas, altamente vulnerables a factores de estrés repentinos e intensivos del ambiente externo e interno. Sin embargo, la aplicación en los pacientes de edad avanzada de las tecnologías médicas intensivas, fisiopatológicamente justificadas, incluido el TOHB, requiere un estudio más activo y completo de su función cardiorrespiratoria. Como se mostró anteriormente ([10](#) , [88](#)), la monitorización de la composición de gases de la sangre arterial es una condición necesaria para realizar una terapia eficaz de HBO contra afecciones potencialmente mortales en pacientes con disfunción cardiorrespiratoria de rápido desarrollo, independientemente de sus causas, especialmente para los pacientes de edad avanzada.

We believe that the above data from the literature, including our results, testify that by now there is a sufficient positive experience of HBOT application against acute critical conditions, caused by severe diseases and traumas of the brain. This experience opens the possibility for more effective therapy of elderly patients. At the very least, this experience may be sufficient to recommend more research for an active and competent expansion of HBO therapy as an effective means of protection and rescue for this patients category. The presented material about the clinical use of HBOT as an effective means to prevent and eliminate acute respiratory distress syndrome is very important, considering the extent of this phenomenon, its multiple etiologies, and the still high level of lethality, especially among the elderly patients.

Teniendo en cuenta la expansión de la investigación para las capacidades terapéuticas de las altas concentraciones de oxígeno en pacientes de edad avanzada, parece muy importante usarlo como un medio de rehabilitación para prevenir resultados adversos, como accidente cerebrovascular, trombosis, infarto, etc., característicos de los sujetos que envejecen. En el análisis final, estos efectos adversos resultan de la falta de suministro de oxígeno a los tejidos vitales para los cuales HBOT puede proporcionar una solución eficiente y oportuna. En el futuro, los problemas del suministro de oxígeno a los tejidos vitales pueden abordarse desde ángulos adicionales, como las micropartículas oxigenadas (102) o los medios farmacológicos (53, 54). Aún así, la oxigenación hiperbárica sigue siendo uno de los medios clínicos más efectivos de suministro de oxígeno a los tejidos vitales profundos, por lo que promete el tratamiento de las graves consecuencias del proceso de envejecimiento. Dicha aplicación aún se encuentra en las etapas iniciales de desarrollo. Sin embargo, en caso de un desarrollo exitoso, puede producir resultados demográficamente significativos, mejorando la salud de la población que envejece rápidamente a través de una terapia de oxígeno de rehabilitación adecuada.

Debe enfatizarse aquí que aún se debate la cuestión sobre la eficacia del uso de HBOT contra las deficiencias agudas graves del cerebro y los órganos torácicos vitales (como el accidente cerebrovascular isquémico agudo, el SDRA y otros). Aparentemente, una condición necesaria para resolver esta disputa y lograr una terapia efectiva debería ser la dosificación adecuada de HBO, que requiere la adquisición de datos sobre los efectos de la dosis en cada estado patológico. Sin dichos datos, las conclusiones definitivas con respecto a la indicación o contraindicación para TOHB pueden no estar justificadas. Además, se necesita más investigación sobre las respuestas específicas de la edad en los ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes, cuyos regímenes terapéuticos y beneficios pueden ser diferentes. Esta distinción apenas se ha abordado en la literatura. Largo plazo vs. Los efectos a corto plazo también deben ser examinados más cuidadosamente en un enfoque holístico de evaluación de "curso de vida". Otra distinción que debe tenerse en cuenta es entre la aplicación de TOHB en condiciones agudas (TOHB de emergencia) en comparación con el curso crónico de la misma condición (TOHB de mantenimiento) en lugar del desarrollo preclínico de la condición (TOHB preventivo). Los regímenes, las dosis, la toxicidad y los factores de riesgo en tales condiciones pueden ser diferentes, lo que requerirá una mayor investigación. Específicamente, mientras que la terapia con HBO puede ser una medida de reanimación prioritaria para personas bajo condiciones agudas, con requerimientos urgentes de oxígeno, en casos de tratamientos crónicos y preventivos, se puede necesitar una mayor atención para evitar la posibilidad de toxicidad por oxígeno o la interrupción de un equilibrio metabólico establecido por TOHB. En el futuro, será necesario ajustar las dosis y los regímenes de los tratamientos con HBO de acuerdo con las aplicaciones particulares. Una condición necesaria para dicha investigación será el uso de tecnologías de precisión avanzadas, que permitan el monitoreo de cambios anatómicos y funcionales de órganos vitales deteriorados y el equilibrio del intercambio de gases en sangre en tiempo real. Se espera que tal personalización y precisión de la terapia con HBO se logre en el futuro.

7. REFERENCIAS

1. Indicaciones de la Sociedad de Medicina Submarina e Hiperbárica (UHMS) para la terapia de oxígeno hiperbárico. <https://www.uhms.org/resources/hbo-indications.html>
2. A Heyman, HA Saltzman, RE Whalen: El uso de oxigenación hiperbárica en el tratamiento de la isquemia cerebral y el infarto. *Circulación* 33 (5 Suppl), 20-27 (1966)
DOI: [10.1161 / 01.cir.33.5s2.ii-20](https://doi.org/10.1161/01.cir.33.5s2.ii-20)
3. KH Holbach, HW Wassmann, KL Hohelüchter: reversibilidad del estado crónico posterior al accidente cerebrovascular. *Carrera* 7 (3), 296-300 (1976)
DOI: [10.1161 / 01.STR.7.3.296](https://doi.org/10.1161/01.STR.7.3.296)
4. KH Holbach, H Wassman: hallazgo analítico neurológico y EEG en el tratamiento del infarto cerebral con oxigenación hiperbárica repetitiva. En: Actas del Sexto Congreso Internacional de Medicina Hiperbárica. Aberden, Escocia, Aberden University Press (1977), págs. 205-210.
5. RA Neubauer, E Fin: oxigenación hiperbárica como terapia complementaria en accidentes cerebrovasculares debido a trombosis. Una revisión de 122 pacientes. *Carrera* 11 (3), 297-300 (1980)
DOI: [10.1161 / 01.STR.11.3.297](https://doi.org/10.1161/01.STR.11.3.297)
6. VV Lebedev, luV Isakov, SV Pravdenkova: Efecto de la oxigenación hiperbárica en el curso clínico y complicaciones del período agudo de accidentes cerebrovasculares isquémicos. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko*, mayo-junio (3), 37-42 (1983) ()

7. RA Neubauer, SF Gottlieb, RL Kagan: Mejora de las neuronas "inactivas". *Lancet* 335 (8688), 542 (1990)
[DOI: 10.1016 / 0140-6736 \(90\) 90777-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90777-3)
8. RA Neubauer, SF Gottlieb, A Jr Miale: identificación de áreas hipometabólicas en el cerebro utilizando imágenes cerebrales y oxígeno hiperbárico. *Clin Nucl Med* 17 (6), 477-481 (1992)
[DOI: 10.1097 / 00003072-199206000-00010](https://doi.org/10.1097/00003072-199206000-00010)
9. RA Neubauer, V Neubauer, F Gerstenbrand: Tratamiento tardío de la lesión cerebral severa con oxigenación hiperbárica. *J Am Phys Surg* 10 (2), 58-59 (2005)
10. GG Rogatsky, EG Shifrin, A Mayevsky: Dosificación óptima como condición necesaria para la eficacia de la terapia de oxígeno hiperbárico en el accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión crítica. *Neurol Res* 25 (1), 95-98 (2003)
[DOI: 10.1179 / 016164103101201003](https://doi.org/10.1179/016164103101201003)
11. GB Hart, MB Strauss: oxigenoterapia hiperbárica. *Carrera* 34 (9), e153-155 (2003)
[DOI: 10.1161 / 01.STR.0000087115.91721.6E](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087115.91721.6E)
12. D Mathieu, ed. Manual de medicina hiperbárica. Berlín, Springer, 131 (2006)
13. KK Jain, ed. Libro de texto de medicina hiperbárica. Boston MA, Hogrefe Publishing, 557 (2009)
14. A Richard. Instituto de Investigación Neubauer. www.ranri.org/resources.html
15. Tan Jiewen, Long Yiang, Song Panpan: la dosis terapéutica óptima de la terapia de oxígeno hiperbárico en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Chin J Rehab Med* 28 (10), 934-938 (2013)
16. CH Chen, SY Chen, V Wang, CC Chen, KC Wang, CH Chen, YC Liu, KC Lu, PK Yip, WY Ma, CC Liu: Efectos del tratamiento repetitivo con oxígeno hiperbárico en pacientes con infarto cerebral agudo: un piloto estudio. *ScientificWorldJournal* 2012, 694703 (2012)
[DOI: 10.1100 / 2012/694703](https://doi.org/10.1100/2012/694703)
17. RA Neubauer, SF Gottlieb, NH Pevsner: oxígeno hiperbárico para el tratamiento de lesiones cerradas en la cabeza. *South Med J* 87 (9), 933-936 (1994)
[DOI: 10.1097 / 00007611-199409000-00015](https://doi.org/10.1097/00007611-199409000-00015)
18. PG Harch: La dosis de oxígeno hiperbárico en la lesión cerebral crónica. En: Actas del 2º Simposio internacional sobre oxigenación hiperbárica en la parálisis cerebral y el niño con lesión cerebral. Flagstaff AZ, Mejor editorial, 31-56 (2002)
19. PG Harch: oxígeno hiperbárico en la lesión cerebral traumática crónica: oxígeno, presión y terapia génica. *Med Gas Res* 5, 9 (2015)
[DOI: 10.1186 / s13618-015-0030-6](https://doi.org/10.1186/s13618-015-0030-6)
20. MV Romasenko, OA Levina, VV Krylov: efecto neuroprotector de la oxigenación hiperbárica en la isquemia cerebral aguda. En: bases moleculares, celulares e integradoras de la salud y la terapia. Belgrado, Sociedad Fisiológica de Serbia 65 (2005)
21. OA Levina, MV Romasenko, VV Krylov, SS Petrikov, MM Goldin, AK Evseev: Oxigenación hiperbárica contra enfermedades agudas y lesiones cerebrales. Nuevas posibilidades, nuevas soluciones. *Russ J Neurosurg* 4, 9-15 (2014)
22. Aleshchenko EI, Romasenko MV, Petrikov SS, Levina OA, Krylov VV: influencia de la oxigenación hiperbárica en la presión intracraneal en pacientes con hemorragia intracraneal que reciben ventilación mecánica. *Anesteziol Reanimatol* , 2011 julio-agosto (4), 55-8 (2011)
23. GL Rockswold, SE Ford, DC Anderson, TA Bergman, RE Sherman: Resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado para el tratamiento de pacientes con lesiones cerebrales graves con oxígeno hiperbárico. *J Neurosurg* 76 (6), 929-934 (1992)
[DOI: 10.3171 / jns.1992.76.6.0929](https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.6.0929)
24. SB Rockswold, GL Rockswold, JM Vargo, CA Erickson, RL Sutton, TA Bergman, MH Biros: Efectos de la terapia de oxigenación hiperbárica en el metabolismo cerebral y la presión intracraneal en pacientes con lesiones cerebrales severas. *J Neurosurg* 94 (3), 403-411 (2001)
[DOI: 10.3171 / jns.2001.94.3.0403](https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.3.0403)
25. SB Rockswold, GL Rockswold, DA Zaun, X Zhang, CE Cerre, TA Bergman, J Lin: un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado para comparar el efecto de la hiperoxia hiperbárica con la normobárica en el metabolismo cerebral, la presión intracraneal y la toxicidad por oxígeno en casos graves lesión cerebral traumática . *J Neurosurg* 112 (5), 1080-

1094 (2010)

[DOI: 10.3171 / 2009.7.JNS09363](https://doi.org/10.3171/2009.7.JNS09363)

26. SB Rockswold, GL Rockswold, DA Zaun, J Lin: un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado de Fase II para evaluar el efecto de la hiperoxia hiperbárica y normobárica combinada sobre el metabolismo cerebral, la presión intracraneal, la toxicidad por oxígeno y el resultado clínico en lesiones cerebrales traumáticas graves . *J Neurosurg* 118 (3), 1317-1328 (2013)

[DOI: 10.3171 / 2013.2.JNS121468](https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS121468)

27. MH Sukoff: Efectos de la oxigenación hiperbárica . *J Neurosurg* 95 (3), 544-346 (2001)

28. T Sahni, M Jain, R Prasad, SK Sogani, VP Singh: Uso de oxígeno hiperbárico en la lesión cerebral traumática: análisis retrospectivo de datos de 20 pacientes tratados en un centro de atención terciaria. *Br J Neurosurg* 26 (2), 202-207 (2012)

[DOI: 10.3109 / 02688697.2011.626879](https://doi.org/10.3109/02688697.2011.626879)

29. A Hadanny, O Meir, Y Bechor, G Fishlev, J Bergan, S Efrati: convulsiones durante la terapia con oxígeno hiperbárico: análisis retrospectivo de 62,614 sesiones de tratamiento. *Submarino Hyperb Med* 43 (1), 21-28 (2016)

30. A Hadanny, S Efrati: La eficacia y la seguridad de la oxigenoterapia hiperbárica en la lesión cerebral traumática. *Expert Rev Neurother* 16 (4), 359-360 (2016)

[DOI: 10.1586 / 14737175.2016.1157018](https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1157018)

31. S Efrati, E Ben-Jacob: Reflexiones sobre los efectos neuroterapéuticos del oxígeno hiperbárico. *Expert Rev Neurother* 14 (3), 233-236 (2014)

[DOI: 10.1586 / 14737175.2014.884928](https://doi.org/10.1586/14737175.2014.884928)

32. S Efrati, G Fishlev, Y Bechor, O Volkov, J Bergan, K Kliakhandler, I Kamiager, N Gal, M Friedman, E Ben-Jacob, H Golan: el oxígeno hiperbárico induce neuroplasticidad tardía en pacientes post accidente cerebrovascular - aleatorizado, prospectivo juicio. *PLoS One* 8 (1), e53716 (2013)

[DOI: 10.1371 / journal.pone.0053716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053716)

33. RA Neubauer, PI Yutsis: Nuevas fronteras: propiedades anti envejecimiento de la oxigenoterapia hiperbárica. *Townsend Letter Médicos Pacientes* 192, 68-69 (1999)

34. PG Harch, V McCullough. La revolución del oxígeno. Nueva York, Hatherleigh Press (2010)

35. C Luongo, F Imperatore, S Cuzzocrea, A Filippelli, MA Scafuro, G Mangoni, F Portolano, F Rossi: Efectos de la exposición hiperbárica al oxígeno en un modelo de choque inducido por zimosan . *Crit Care Med* 26 (12), 1972-1976 (1998)

[DOI: 10.1097 / 00003246-199812000-00022](https://doi.org/10.1097/00003246-199812000-00022)

36. S Cuzzocrea, F Imperatore, G Costantino, C Luongo, E Mazzon, MA Scafuro, G Mangoni, AP Caputi, F Rossi, A Filippelli: papel de la exposición al oxígeno hiperbárico en la reducción de la peroxidación lipídica y en la falla orgánica múltiple inducida por zimosan administración en la rata. *Choque* 13 (3), 197-203 (2000)

[DOI: 10.1097 / 00024382-200003000-00005](https://doi.org/10.1097/00024382-200003000-00005)

37. F Imperatore, S Cuzzocrea, C Luongo, G Liguori, A Scafuro, A De Angelis, F Rossi, AP Caputi, A Filippelli: la oxigenoterapia hiperbárica previene el trastorno vascular durante el síndrome de falla orgánica múltiple inducida por zimosan. *Cuidados Intensivos Med* 30 (6), 1175-1181 (2004)

[DOI: 10.1007 / s00134-003-2138-8](https://doi.org/10.1007/s00134-003-2138-8)

38. GG Rogatskiĭ, MB Vaĭnshteĭn, TV Sevost'ianova: Uso de oxigenación hiperbárica para corregir un síndrome de insuficiencia respiratoria experimental aguda. *Biull Eksp Biol Med* 105 (4), 410-411 (1988) ()

[DOI: 10.1007 / BF00841181](https://doi.org/10.1007/BF00841181)

39. T Finkel, NJ Holbrook: oxidantes, estrés oxidativo y la biología del envejecimiento. *Nature* 408 (6809), 239-247 (2000)

[DOI: 10.1038 / 35041687](https://doi.org/10.1038/35041687)

40. Y Zhang, S Ouyang, L Zhang, X Tang, Z Song, P Liu: cambios inducidos por el oxígeno en el ADN mitocondrial y las enzimas de reparación del ADN en el envejecimiento de la lente de la rata. *Mech Aging Dev* 131 (11-12), 666-673 (2010)

[DOI: 10.1016 / j.mad.2010.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.09.003)

41. C Gauron, C Rampon, M Bouzaffour, E Ipendey, J Teillon, M Volovitch, S Vríz: La producción sostenida de ROS desencadena la proliferación compensatoria y es necesaria para que la regeneración continúe. *Sci Rep* 3, 2084 (2013)

[DOI: 10.1038 / srep02084](https://doi.org/10.1038/srep02084)

42. CA Godman, R Joshi, C Giardina, G Perdrizet, LE Hightower: el tratamiento con oxígeno hiperbárico induce la expresión de genes antioxidantes. *Ann NY Acad Sci* 1197, 178-183 (2010)
[DOI: 10.1111 / j.1749-6632.2009.05393.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x)
43. JZ Yogaratnam, G Laden, L Guvendik, M Cowen, A Cale, S Griffin: ¿Se puede usar oxígeno hiperbárico como terapia complementaria de insuficiencia cardíaca mediante la inducción de proteínas endógenas de choque térmico? *Adv Ther* 24 (1), 106-118 (2007)
[DOI: 10.1007 / BF02849998](https://doi.org/10.1007 / BF02849998)
44. SR Thom, VM Bhopale, OC Velazquez, LJ Goldstein, LH Thom, DG Buerk: Movilización de células madre por oxígeno hiperbárico. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290 (4), H1378-1386 (2006)
[DOI: 10.1152 / ajpheart.00888.2005](https://doi.org/10.1152 / ajpheart.00888.2005)
45. C Franceschi, J Campisi: inflamación crónica (inflamatoria) y su contribución potencial a las enfermedades asociadas a la edad. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69 Suppl 1, S4-9 (2014)
[DOI: 10.1093 / gerona / glu057](https://doi.org/10.1093 / gerona / glu057)
46. J Jordan, T Segura, D Brea, MF Galindo, J Castillo: la inflamación como objetivo terapéutico en el accidente cerebrovascular. *Curr Pharm Des* 14, 3549-3564 (2008)
[DOI: 10.2174 / 138161208786848766](https://doi.org/10.2174 / 138161208786848766)
47. Z Ding, WC Tong, XX Lu, HP Peng: oxigenoterapia hiperbárica en accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión. *Interv Neurol* 2 (4), 201-211 (2014)
[DOI: 10.1159 / 000362677](https://doi.org/10.1159 / 000362677)
48. M Karin, H Clevers: la inflamación reparadora se encarga de la regeneración de los tejidos. *Nature* 529 (7586), 307-315 (2016)
[DOI: 10.1038 / nature17039](https://doi.org/10.1038 / nature17039)
49. B Asadamongkol, JH Zhang: El desarrollo de la oxigenoterapia hiperbárica para el rejuvenecimiento de la piel y el tratamiento del fotoenvejecimiento. *Med Gas Res* 4 (1), 7 (2014)
[DOI: 10.1186 / 2045-9912-4-7](https://doi.org/10.1186 / 2045-9912-4-7)
50. W Yan, Z Fang, Q Yang, H Dong, Y Lu, C Lei, L Xiong: SirT1 media la tolerancia isquémica inducida por el preacondicionamiento de oxígeno hiperbárico en el cerebro de rata. *J Cereb Blood Flow Metab* 33 (3), 396-406 (2013)
[DOI: 10.1038 / jcbfm.2012.179](https://doi.org/10.1038 / jcbfm.2012.179)
51. XQ Liu, R Sheng, ZH Qin: El mecanismo neuroprotector del preacondicionamiento isquémico cerebral. *Acta Pharmacol Sin* 30 (8), 1071-1080 (2009)
[DOI: 10.1038 / aps.2009.105](https://doi.org/10.1038 / aps.2009.105)
52. MV Blagosklonny: Hormesis no tiene sentido excepto a la luz del envejecimiento impulsado por TOR. *Envejecimiento (Albany NY)* 3 (11), 1051-1062 (2011)
[DOI: 10.18632 / envejecimiento.100411](https://doi.org/10.18632 / envejecimiento.100411)
53. VD Longo, A Antebi, A Bartke, N Barzilai, HM Brown-Borg, C Caruso, TJ Curiel, R de Cabo, C Franceschi, D Gems, DK Ingram, TE Johnson, BK Kennedy, C Kenyon, S Klein, JJ Kopchick, G Lepperdinger, F Madeo, MG Mirisola, JR Mitchell, G Passarino, KL Rudolph, JM Sedivy, GS Shadel, DA Sinclair, SR Spindler, Y Suh, J Vijg, M Vinciguerra, L Fontana: Intervenciones para retrasar el envejecimiento en humanos: ¿estamos listos? *Envejecimiento Celda* 14 (4), 497-510 (2015)
[DOI: 10.1111 / acel.12338](https://doi.org/10.1111 / acel.12338)
54. I Stambler: ¡Alto al envejecimiento! ICAD 2014. *Envejecimiento Dis* , 6 (2), 76-94 (2015)
[DOI: 10.14336 / AD.2015.0115](https://doi.org/10.14336 / AD.2015.0115)
55. S Milman, G Atzmon, DM Huffman, J Wan, JP Crandall, P Cohen, N Barzilai: el nivel bajo de factor de crecimiento similar a la insulina-1 predice la supervivencia en humanos con una longevidad excepcional. *Envejecimiento Celda* 13 (4), 769-771 (2014)
[DOI: 10.1111 / acel.12213](https://doi.org/10.1111 / acel.12213)
56. MH Bennett, JP Lehm, N Jepson: Oxigenoterapia hiperbárica para el síndrome coronario agudo. *Base de datos Cochrane Syst Rev* 2015 (7), CD004818 (2015)
[DOI: 10.1002 / 14651858.cd004818.pub4](https://doi.org/10.1002 / 14651858.cd004818.pub4)
57. P Kranke, MH Bennett, M Martyn-St James, A Schnabel, SE Debus, S Weibel: Oxigenoterapia hiperbárica para heridas crónicas. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 (6), CD004123 (2015)
[DOI: 10.1002 / 14651858.cd004123.pub4](https://doi.org/10.1002 / 14651858.cd004123.pub4)

58. MH Bennett, B Trytko, B Jonker: oxigenoterapia hiperbárica para el tratamiento complementario de la lesión cerebral traumática. *Base de datos Cochrane Syst Rev* 2012 (12), CD004609 (2012)
[DOI: 10.1002 / 14651858.cd004609.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd004609.pub3)
59. LI Shlush, KL Skorecki, S Itzkovitz, S Yehezkel, Y Segev, H Shachar, R Berkovitz, Y Adir, I Vulto, PM Lansdorp, S Selig: alargamiento de los telómeros seguido de la reducción de la longitud de los telómeros, en leucocitos de buzos expuestos a intensos estrés oxidativo: implicaciones para el envejecimiento de tejidos y organismos. *Mech Aging Dev* 132 (3), 123-130 (2011)
[DOI: 10.1016 / j.mad.2011.01.005](https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.01.005)
60. VN Novoseltsev, J Novoseltseva, AI Yashin: Un modelo homeostático de daño oxidativo explica las paradojas observadas en experimentos de envejecimiento anteriores: una fusión y extensión de teorías más antiguas del envejecimiento. *Biogerontología* 2 (2), 127-138 (2001)
[DOI: 10.1023 / A: 1011511100472](https://doi.org/10.1023/A:1011511100472)
61. SG Jenkinson: toxicidad de oxígeno. *Nuevo Horiz* 1 (4), 504-511 (1993)
62. K Jin, JW Simpkins, X Ji, M Leis, I Stambler: La necesidad crítica de promover la investigación del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento para mejorar la salud y la longevidad de la población de edad avanzada. *Envejecimiento Dis* 6 (1), 1-5 (2015)
[DOI: 10.14336 / AD.2014.1210](https://doi.org/10.14336/AD.2014.1210)
63. SE Cochi, JA Kempker, S Annangi, MR Kramer, GS Martin: Tendencias de mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda en los Estados Unidos de 1999 a 2013. *Ann Am Thorac Soc* 13 (10), 1742-1751 (2016)
[DOI: 10.1513 / annalsats.201512-841oc](https://doi.org/10.1513/annalsats.201512-841oc)
64. GD Rubenfeld, E Caldwell, E Peabody, J Weaver, DP Martin, M Neff, EJ Stern, LD Hudson: Incidencia y resultados de la lesión pulmonar aguda. *N Engl J Med* 353 (16), 1685-1693 (2005)
[DOI: 10.1056 / NEJMoa050333](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333)
65. MR Suchyta, TP Clemmer, CG Elliott, JF Jr Orme, AH Morris, J Jacobson, R Menlove: Aumento de la mortalidad de pacientes de edad avanzada con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Cofre* 111 (5), 1334-1339 (1997)
[DOI: 10.1378 / cofre.111.5.1334](https://doi.org/10.1378/cofre.111.5.1334)
66. SR Eachempati, LJ Hydo, J Shou, PS Barie: Resultados del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes de edad avanzada. *J Trauma* 63 (2), 344-350 (2007)
[DOI: 10.1097 / TA.0b013e3180eea5a1](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3180eea5a1)
67. RN Butler, R Sprott, H Warner, J Bland, R Feuers, M Forster, H Fillit, SM Harman, M Hewitt, M Hyman, K Johnson, E Kligman, G McClearn, J Nelson, A Richardson, W Sonntag, R Weindruch, N Wolf: biomarcadores del envejecimiento: de organismos primitivos a humanos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59 (6), B560-567 (2004)
[DOI: 10.1093 / gerona / 59.6.B560](https://doi.org/10.1093/gerona/59.6.B560)
68. T Craig, C Smelick, R Tacutu, D Wuttke, SH Wood, H Stanley, G Janssens, E Savitskaya, A Moskalev, R Arking, JP de Magalhães: The Digital Aging Atlas: integrando la diversidad de cambios relacionados con la edad en Un recurso unificado. *Nucleic Acids Res* 43 (problema de la base de datos), D873-878 (2015)
[DOI: 10.1093 / nar / gku843](https://doi.org/10.1093/nar/gku843)
69. KE Ensrud, SK Ewing, PM Cawthon, HA Fink, BC Taylor, JA Cauley, TT Dam, LM Marshall, ES Orwoll, SR Cummings, Osteoporotic Fractures in Men Research Group: Una comparación de los índices de fragilidad para la predicción de caídas, discapacidad, fracturas y mortalidad en hombres mayores. *J Am Geriatr Soc* 57 (3), 492-498 (2009)
[DOI: 10.1111 / j.1532-5415.2009.02137.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x)
70. T Manor, E Barbiro-Michaely, G Rogatsky, A Mayevsky: Monitoreo multiparamétrico multisitio en tiempo real del cerebro de rata sometido a una lesión cerebral traumática. *Neurol Res* 30 (10), 1075-1083 (2008)
[DOI: 10.1179 / 174313208X346107](https://doi.org/10.1179/174313208X346107)
71. F Haddad, SA Hunt, DN Rosenthal, DJ Murphy: función ventricular derecha en enfermedades cardiovasculares, parte I: anatomía, fisiología, envejecimiento y evaluación funcional del ventrículo derecho. *Circulación* 117 (11), 1436-1448 (2008)
[DOI: 10.1161 / CIRCULACIÓN_AHA.107.653576](https://doi.org/10.1161/CIRCULACION_AHA.107.653576)
72. WR Jr Davidson, EC Fee: Influencia del envejecimiento en la hemodinámica pulmonar en una población libre de enfermedad coronaria. *Am J Cardiol* 65 (22), 1454-1458 (1990)
[DOI: 10.1016 / 0002-9149 \(90\) 91354-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91354-9)

73. JC Dib, E Abergel, C Rovani, H Raffoul, B Diebold: La edad del paciente debe tenerse en cuenta al interpretar las presiones arteriales pulmonares evaluadas por Doppler. *J Am Soc Echocardiogr* 10 (1), 72-73 (1997)
DOI: [10.1016 / S0894-7317 \(97\) 80035-1](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(97)80035-1)
74. AL Klein, LK Hatle, DJ Burstow, CP Taliercio, JB Seward, RA Kyle, KR Bailey, MA Gertz, AJ Tajik: Evaluación Doppler integral de la función diastólica del ventrículo derecho en la amiloidosis cardíaca. *J Am Coll Cardiol* 15 (1), 99-108 (1990)
DOI: [10.1016 / 0735-1097 \(90\) 90183-P](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90183-P)
75. RS Martin, JP Farrah, MC Chang: Efecto del envejecimiento en la función cardíaca más monitoreo y apoyo. *Surg Clin North Am* 95 (1), 23-35 (2015)
DOI: [10.1016 / j.suc.2014.09.010](https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.09.010)
76. Estrecho JB, EG Lakatta: cambios cardiovasculares asociados al envejecimiento y su relación con la insuficiencia cardíaca. *Heart Fail Clin* 8 (1), 143-164 (2012)
DOI: [10.1016 / j.hfc.2011.08.011](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011)
77. RJ Shephard: Envejecimiento, función respiratoria y ejercicio. *J Aging Phys Activ* 1 (1), 59-83 (1993)
DOI: [10.1123 / japa.1.1.59](https://doi.org/10.1123/japa.1.1.59)
78. MC Lewis: cambios fisiológicos en el sistema respiratorio de edad avanzada. Sociedad Americana de Geriátría http://www.americangeriatrics.org/gsr/anesthesiology/physiologic_changes.pdf
79. W Dean: Medición del envejecimiento biológico: su fundamento, historia y estado actual. En: Balin AK, ed. Determinación de la edad biológica humana. Boca Raton FL, CRC Presione 3-14. (1994)
80. WM^{4°} Bortz, WM^{2°} Bortz: ¿Qué tan rápido envejecemos? Ejercer el rendimiento a lo largo del tiempo como biomarcador. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51 (5), M223-225 (1996)
81. JH van Beek, TB Kirkwood, JB Bassingthwaite: Comprender la fisiología del individuo que envejece: modelado computacional de los cambios en el metabolismo y la resistencia. *Interface Focus* 6 (2), 20150079 (2016)
DOI: [10.1098 / rsfs.2015.0079](https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0079)
82. AS Smetnev, SN Efuni, VV Rodionov, LD Ashurova, IS Aslibekian: Oxigenación hiperbárica en la terapia general de la cardiopatía isquémica crónica. *Kardiologija* 19 (11), 41-46 (1979)
83. IuV Isakov, AP Golikov, EZ Ustinova, NG Tret'iakova: Oxigenación hiperbárica en el tratamiento combinado de taquiarritmias paroxísticas en cardiopatía isquémica. *Kardiologija* 21 (4), 42-45 (1981) ()
84. VA Eroshina, VS Gasilin, VN Goliakov, AN Vakhlov. Efecto de la oxigenación hiperbárica sobre los indicadores del estado funcional del miocardio en pacientes con cardiopatía isquémica. *Kardiologija* 26 (10), 61-65 (1986) ()
85. LK Weaver, S Churchill: edema pulmonar asociado con oxigenoterapia hiperbárica. *Cofre* 120 (4), 1407-1409 (2001)
DOI: [10.1378 / cofre.120.4.1407](https://doi.org/10.1378/cofre.120.4.1407)
86. C Obiagwu, V Paul, S Chadha, G Hollander, J Shani: edema pulmonar agudo secundario a oxigenoterapia hiperbárica. *Oxf Med Case Reports* 2015 (2), 183-184 (2015)
DOI: [10.1093 / omcr / omv002](https://doi.org/10.1093/omcr/omv002)
87. P Leelasinjaroen, N Saad, W Manatsathit, E Inegbenebor, W Ventimiglia: edema pulmonar inducido por oxigenoterapia hiperbárica. *Cofre* 146 (4), 456A (2014)
DOI: [10.1378 / cofre.1968488](https://doi.org/10.1378/cofre.1968488)
88. GG Rogatsky, A Mayevsky: El efecto que salva la vida de la oxigenación hiperbárica durante las lesiones torácicas severas de fase temprana. *Submarino Hyperb Med* 34 (2), 75-81 (2007)
89. EG Damon, RK Jones: medicina hiperbárica en el tratamiento del trauma torácico. *Fisiólogo* 14, 127 (1971)
90. D Weiler-Ravell, R Adatto, JB Borman: lesión por explosión en el pecho. Una revisión del problema y su tratamiento. *Isr J Med Sci* 11 (2-3), 268-274 (1975)
91. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. Explosiones y lesiones por explosión: Una introducción para los médicos. <http://www.cdc.gov/masstrauma/preparedness/primer.pdf>. Consultado el 1 de diciembre de 2016.
92. RD Becher, AL Colonna, TM Enniss, AA Weaver, DK Crane, RS Martin, NT Mowery, PR Miller, JD Stitzel, JJ Hoth: un enfoque innovador para predecir el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria del adulto en pacientes con

trauma cerrado. *J Trauma Acute Care Surg* 73 (5), 1229-1235 (2012)

[DOI: 10.1097/TA.0b013e31825b2124](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825b2124)

93. A Daurat, I Millet, JP Roustan, C Maury, P Taourel, S Jaber, X Capdevila, J Charbit: la puntuación de gravedad del trauma torácico al ingreso permite determinar el riesgo de SDRA tardío en pacientes con trauma con contusión pulmonar. *Lesiones* 47 (1), 147-153 (2016)

[DOI: 10.1016/j.injury.2015.08.031](https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.08.031)

94. AD Boyd, LR Glassman: trauma al pulmón. *Chest Surg Clin N Am* 7 (2), 263-284 (1997)

95. SM Cohn, JJ Dubose: contusión pulmonar: una actualización sobre los avances recientes en el manejo clínico. *World J Surg* 34 (8), 1959-1970 (2010)

[DOI: 10.1007/s00268-010-0599-9](https://doi.org/10.1007/s00268-010-0599-9)

96. JF Bilello, JW Davis, KM Cagle, KL Kaups: predicción del fracaso de la extubación en pacientes con traumatismo cerrado con contusión pulmonar. *J Trauma Acute Care Surg* 75 (2), 229-233 (2013)

[DOI: 10.1097/TA.0b013e3182946649](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182946649)

97. CM Hendrickson, S Dobbins, BJ Redick, MD Greenberg, CS Calfee, MJ Cohen: Clasificación errónea del síndrome de dificultad respiratoria aguda después de una lesión traumática: el costo de enfoques menos rigurosos. *J Trauma Acute Care Surg* 79 (3), 417-424 (2015)

[DOI: 10.1097/TA.0000000000000760](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000760)

98. M Vakili, S Shirani, O Paknejad, F Yousefshahi: diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda después de una derivación de la arteria coronaria: comparación entre los criterios de diagnóstico y el cuadro clínico. *Acta Med Iran* 53 (1), 51-56 (2015)

99. SH Norwood, JM Civetta: El síndrome respiratorio del adulto. *Surg Gynecol Obstet* , 161 (5), 497-508 (1985)

100. C Li, D Yun: efecto de mejora de la terapia temprana dirigida a objetivos sobre el pronóstico en pacientes con shock séptico. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 27 (11), 899-905 (2015)

101. K Muradian: conceptos de "tirar y empujar" de longevidad y extensión de la vida útil. *Biogerontología* 14 (6), 687-691 (2013)

[DOI: 10.1007/s10522-013-9472-1](https://doi.org/10.1007/s10522-013-9472-1)

102. JN Kheir, LA Scharp, MA Borden, EJ Swanson, A Loxley, JH Reese, KJ Black, LA Velazquez, LM Thomson, BK Walsh, KE Mullen, DA Graham, MW Lawlor, C Brugnara, DC Bell, FX Jr McGowan : Las micropartículas llenas de gas oxígeno proporcionan suministro de oxígeno por vía intravenosa. *Sci Transl Med* 4 (140), 140ra88 (2012)

[DOI: 10.1126/scitranslmed.3003679](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003679)

Palabras clave: terapia de oxígeno hiperbárico, TOHB, antienvjecimiento, accidente cerebrovascular isquémico agudo, AIS, síndrome de dificultad respiratoria aguda, SDRA, biomarcadores cardiorrespiratorios del envejecimiento, revisión

Enviar correspondencia a: Ilia Stambler, Departamento de Ciencia, Tecnología y Sociedad, Universidad Bar Ilan, Ramat, Gan 5290002, Israel, Tel: 972-3-961-4296, Fax: 972-3-961-4296, Correo electrónico: ilia.stambler@gmail.com