



## Mejora cognitiva de adultos mayores sanos que usan oxígeno hiperbárico: un ensayo controlado aleatorio

Hadanny Amir<sup>1 2 3</sup>, Daniel-Kotovsky Malka<sup>1</sup>, Suzin Gil<sup>1</sup>, Boussi-Gross Rahav<sup>1</sup>, Catalogna Merav<sup>1</sup>, Dagan Kobi<sup>1</sup>, Hachmo Yafit<sup>5</sup>, Abu Hamed Ramzia<sup>1</sup>, Sasson Efrat<sup>1</sup>, Fishlev Gregory<sup>1</sup>, Lang Erez<sup>1</sup>, Polak Nir<sup>1</sup>, Doenyas Keren<sup>1</sup>, Friedman Mony<sup>1</sup>, Tal Sigal<sup>4</sup>, Zemel Yonatan<sup>1</sup>, Bechor Yair<sup>1</sup>, Efrati Shai<sup>1 2 5 6</sup>

<sup>1</sup> Centro Sagol de Investigación y Medicina Hiperbárica, Centro Médico Shamir (Assaf-Harofeh), Zerifin, Israel

<sup>2</sup> Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias de la Vida Mina y Everard Goodman, Universidad Bar Ilan, Ramat-Gan, Israel

<sup>4</sup> Departamento de Radiología, Centro Médico Shamir, Zerifin, Israel

<sup>5</sup> Unidad de Investigación y Desarrollo, Centro Médico Shamir, Zerifin, Israel

<sup>6</sup> Escuela de Neurociencia Sagol, Universidad de Tel-Aviv, Tel-Aviv, Israel

Recibido : 6 de mayo de 2020

Aceptado : 9 de junio de 2020

Publicado: 26 de junio de 2020

<https://doi.org/10.18632/aging.103571>

Cómo citar

Derechos de autor © 2020 Amir et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License (CC BY 3.0), que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite al autor original y a la fuente.

### Resumen

Más de la mitad de las personas que viven en la comunidad de sesenta años o más expresan preocupación por la disminución de las capacidades cognitivas. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) sobre las funciones cognitivas en adultos sanos que envejecen.

Un ensayo clínico aleatorizado controlado aleatorizó a 63 adultos sanos (> 64) a TOHB (n = 33) o brazos de control (n = 30) durante tres meses. El objetivo primario incluyó la función cognitiva general medida después de la intervención / control. El



Hubo una interacción significativa de grupo por tiempo en la función cognitiva global post-HBOT en comparación con el control ( $p = 0.0017$ ). Las mejoras más llamativas fueron la atención (tamaño del efecto neto = 0.745) y la velocidad de procesamiento de la información (tamaño del efecto neto = 0.788).

El análisis basado en vóxel mostró aumentos significativos del flujo sanguíneo cerebral en el grupo TOHB en comparación con el grupo control en el giro frontal medial superior derecho (BA10), área motora suplementaria derecha e izquierda (BA6), giro frontal medio derecho (BA6), medio izquierdo giro frontal (BA9), giro frontal superior izquierdo (BA8) y giro parietal superior derecho (BA7).

En este estudio, se demostró que HBOT induce mejoras cognitivas en adultos sanos que envejecen a través de mecanismos que involucran cambios regionales en la CBF. Las mejoras principales incluyen atención, velocidad de procesamiento de información y funciones ejecutivas, que normalmente disminuyen con el envejecimiento.

## Introducción

Más de la mitad de las personas que viven en la comunidad, mayores de sesenta años, expresan preocupación por la disminución de las capacidades cognitivas [ 1 ]. Además de las disminuciones patológicas comunes, como la demencia de Alzheimer y las deficiencias cognitivas leves, el envejecimiento cognitivo normal es parte del proceso normal de envejecimiento. La velocidad de procesamiento, el razonamiento conceptual, la memoria y las actividades de resolución de problemas son los dominios principales que disminuyen gradualmente con el tiempo [ 2 ]. La disfunción cerebrovascular es una característica distintiva adicional del envejecimiento que incluye la vasodilatación dependiente del endotelio y la disminución regional del flujo sanguíneo cerebral (FSC) [ 3 , 4 ]. Aunque no está asociado con una patología específica, la reducción de la CBF regional está asociada con funciones cognitivas deterioradas [5, 6].

Un creciente cuerpo de investigación sugiere varios métodos para el mejoramiento cognitivo y para mejorar la calidad de vida tanto en estados saludables como patológicos. Las intervenciones de estilo de vida no farmacológicas que incluyen ejercicio, dietas saludables y entrenamiento cognitivo han mostrado efectos positivos si se realizan de forma intensiva [ 7 , 8 ]. Desafortunadamente, hasta ahora, las intervenciones farmacológicas no mostraron mejoras significativas en el rendimiento cognitivo en el envejecimiento normal y tienen riesgos significativos de efectos secundarios [ 9 ].

La terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) utiliza oxígeno al 100% en una presión ambiental superior a atmósferas absolutas (ATA) para mejorar la cantidad de oxígeno disuelto en los tejidos del cuerpo. Se ha demostrado que las exposiciones hiperóxicas intermitentes repetidas inducen efectos fisiológicos que normalmente ocurren durante la hipoxia en un entorno



neovascularización puede mejorar el flujo sanguíneo cerebral [ 14 ] y, en consecuencia, mejorar la actividad metabólica [ 13 - 15 ].

Cada vez hay más pruebas de estudios clínicos de que el TOHB, utilizado en un protocolo de sesiones diarias repetidas, tiene efectos neuroterapéuticos que pueden mejorar las funciones cognitivas en pacientes con accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y daño cerebral anóxico incluso años después del insulto agudo [ 15 - 19 ]. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha examinado los efectos neurocognitivos de HBOT en poblaciones con envejecimiento normal.

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el TOHB afecta la función cognitiva y la perfusión cerebral en adultos normales, no patológicos y con envejecimiento.

## Resultados

De cada 100 personas que fueron contactadas para participar, 70 fueron elegibles y firmaron un consentimiento informado. Siete pacientes no completaron las evaluaciones iniciales y fueron excluidos. Los 63 pacientes que completaron las evaluaciones iniciales completaron las intervenciones. Un paciente no completó la evaluación cognitiva después de TOHB y fue excluido del análisis ( [Figura 1](#) ). Las características basales y la comparabilidad de la cohorte se proporcionan en la [Tabla 1](#) . Los pacientes del brazo de TOHB eran ligeramente mayores ( $70.7 \pm 3.6$  en comparación con  $68.8 \pm 3.3$ ) y, aparte de una mayor tasa de fibrilación auricular en el brazo de TOHB (4 pacientes 13.3% frente a ningún paciente 0%), no hubo otras diferencias significativas entre dos grupos ( [tabla 1](#) ).

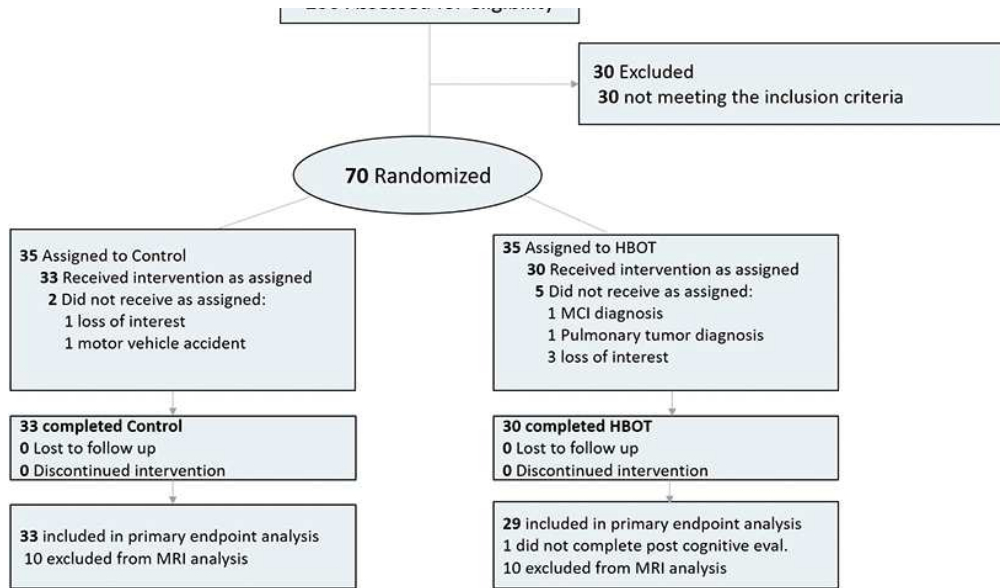


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes.

Tabla 1. Características basales.

	Total	Control	HBOT	Valor p
norte	63 (100%)	33 (52.3%)	30 (47.7%)	
Años de edad)	69.70±3.59	68.81±3.34	70.68±3.64	<b>0.041</b>
Males	39 (61.9%)	23 (69.7%)	16 (53.3%)	0.182
Dominio correcto	57 (90.5%)	2 (6.1%)	4 (13.3%)	0.326
Compañero de vida	55 (87.3%)	29 (87.9%)	26 (86.7%)	0.885
Años de educación	15.23±2.81	15.03±2.87	15.45±2.78	0.564
Trabajando	29 (46%)	16 (48.5%)	13 (43.3%)	0.682
<b>Historia familiar</b>				
Deterioro cognitivo	23 (36.5%)	8 (24.2%)	15 (50%)	<b>0.034</b>
Cáncer	31 (49.2%)	16 (48.5%)	15 (50%)	
Enfermedad isquémica del corazón	12 (19%)	4 (12.1%)	8 (26.7%)	0.202



Fibrilación auricular	4 (6.3%)	0	4 (13.3%)	<b>0.046</b>
Hipotiroidismo	7 (11.1%)	3 (9.1%)	4 (13.3%)	0.593
Apnea obstructiva del sueño	3 (4.8%)	0	3 (10%)	0.102
Asma	3 (4.8%)	2 (6.1%)	1 (3.3%)	1
Hiperplasia prostática benigna	14 (22.2%)	7 (23.3%)	7 (21.2%)	0.842
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	5 (7.9%)	2 (6.1%)	3 (10%)	0.662
Osteoporosis	10 (15.9%)	5 (15.2%)	5 (16.7%)	0.869
Artritis reumática	4 (6.3%)	3 (9.1%)	1 (3.3%)	0.614
Osteoartritis	11 (17.5%)	4 (12.1%)	7 (23.3%)	0.325
Diabetes mellitus	10 (15.9%)	7 (21.2%)	3 (10%)	0.308
Hipertensión	14 (22%)	7 (21.2%)	7 (23.3%)	0.84
Dislipidemia	30 (47.6%)	14 (42.4%)	16 (53.3%)	0.387
Enfermedad isquémica del corazón	6 (9.5%)	4 (12.1%)	2 (6.7%)	0.674
Historia de fumar	24 (38.1%)	14 (42.4%)	10 (33.3%)	0.458
Paquete de fumar años	22.38±13.33	21.21±10.75	24.0±16.79	0.625
Dejar de fumar años	23.96±12.36	23.71±11.86	24.3±13.68	0.912
<b>Medicamentos crónicos</b>				
Anti-agregación	14 (22.2%)	6 (18.2%)	8 (26.7%)	0.418
Inhibidores de la ECA / bloqueadores de los BRA	14 (22.2%)	8 (24.2%)	6 (20%)	0.686
Bloqueadores beta	11 (17.5%)	6 (18.2%)	5 (16.7%)	0.874
Bloqueadores de calcio	6 (9.5%)	3 (9.1%)	3 (10%)	1
Bloqueadores alfa	13 (20.6%)	6 (18.2%)	7 (23.3%)	0.614
Diuréticos	3 (4.8%)	1 (3%)	2 (6.7%)	0.601
Estatinas	19 (30.2%)	9 (27.3%)	10 (33.3%)	0.601
Hipoglucemiante oral	5 (7.9%)	4 (12.1%)	1 (3.3%)	0.357



de protones

Hormonas	4 (6.3%)	1 (3%)	3 (10%)	0.343
Inhibidores de PDE5	11 (17.5%)	7 (21.2%)	4 (13.3%)	0.515
Benzodiazepinas	9 (14.3%)	6 (18.2%)	3 (10%)	0.479
ISRS	8 (12.7%)	3 (9.1%)	5 (16.7%)	0.462

## Función cognitiva

Los resultados de las evaluaciones de la función cognitiva se resumen en las [Tablas 2 , 3](#) .

Tabla 2. Cambios en el rendimiento neurocognitivo.

	<i>Grupo de control</i>		<i>Valor P de 3 meses</i>	<i>Grupo HBOT</i>		<i>Val P de me</i>
	<i>Base</i>	<i>Control</i>		<i>Base</i>	<i>Post-HBOT</i>	
<b>Neurotrax</b>		<b>(N = 32)</b>			<b>(N = 29)</b>	
<b>Variable principal</b>						
Puntaje cognitivo global	102.19±8.51	103.00±8.27	0.054	105.37±7.56	110.58±6.76	<0. *
<b>Puntos finales secundarios</b>						
Memoria	105.20±7.54	105.53±7.10	0.757	104.23±10.53	108.46±7.01	0.0
Verbal - Inmediato	104.77±13.65	109.15±8.72	0.012	106.03±11.8	106.67±10.56	0.3
Verbal - Retrasado	106.03±6.93	108.46±7.99	0.339	100.57±12.3	104.99±11.04	0.0
No verbal - Inmediato	104.73±12.29	101.95±14.92	0.202	107.89±15.4	112.72±10.18	0.1
No verbal - Retrasado	101.78±14.59	100.27±13.43	0.513	103.82±12.34	109.46±10.18	0.0
Función ejecutiva	100.83±9.74	102.15±10.13	0.207	109.17±8.92	113.0±9.33	0.0
Atención	99.96±7.81	101.10±6.96	0.247	102.89±9.66	108.90±6.51	<0.



Procedimiento de información *						
Habilidades motoras	100.25±11.45	99.90±10.90	0.740	104.05±11.2	107.75±10.05	0.0
<b>CANTAB</b>	<b>) N = 33)</b>			<b>(N = 29)</b>		
<b>Función ejecutiva</b>						
ASTLCM (ms)	882.51±110.85	885.98±111.91	0.79	799.17±122.54	753.00±158.3	0.0
ASTLCMD (ms)	743.93±75.75	785.45±90.67	<0.000 *	699.75±120.95	667.55±155.23	0.1
ASTLICM (ms)	961.48±121.99	963.37±128.53	0.903	884.51±139.61	823.35±161.90	0.0
ASTLICMD (ms)	862.98±103.83	885.90±117.05	0.133	800.5±131.42	745.41±148.57	0.0
<b>Pluma y papel</b>	<b>) N = 29)</b>			<b>(N = 28)</b>		
<b>Memoria verbal</b>						
Puntuación Z total RAVLT	0.31±0.85	0.32±0.88	0.969	0.09±1.08	0.61±0.94	0.0
<b>Función ejecutiva</b>						
Cinco puntos (percentil)	64.9±28.0	73.4±29.3	0.237	70.0±34.2	88.3±16.8	0.0
<b>Fluidez verbal</b>						
FAS Z-Score (semántico)	0.52±1.04	0.36±1.04	0.568	0.02±0.80	0.35±0.86	0.1
El valor p de comparación de la línea de base prueba la hipótesis nula de medias iguales de la línea de base usando una prueba t no emparejada; El valor p de comparación de 3 meses prueba la hipótesis nula de medias iguales de cada grupo antes y después de la intervención (TOHB / control, respectivamente) usando una prueba t emparejada.						
Negrita - $P < 0.05$ , * Correcciones de Bonferroni satisfechas.						
El tamaño del efecto neto es la resta del tamaño del efecto D de Cohen del grupo de control del grupo HBOT de Cohen.						
Los puntajes de Neurotrax se normalizan a la edad, el género y los años de educación.						
ASTLCM- La latencia media de respuesta (desde la aparición del estímulo hasta la presión de respuesta congruentes.						
ASTLCMD: la latencia media de respuesta (desde la aparición del estímulo hasta la presión de respuesta incongruentes.						





ASTLCM: la latencia media de respuesta (desde la aparición del estímulo hasta la presión) en condiciones congruentes e incongruentes.

Tabla 3. Análisis de medidas repetidas de la función neurocognitiva.

	Efecto principal del grupo		Efecto principal del tiempo		Efecto de interacción (Group_by_Time)	
	<i>F</i>	<i>valor p</i>	<i>F</i>	<i>valor p</i>	<i>F</i>	<i>valor p</i>
<b>Neurotrax</b>						
<b>Variable principal</b>						
Puntaje cognitivo global	7.171	<b>0.009*</b>	34.382	<b>&lt;0.000 *</b>	10.811	<b>0.002*</b>
<b>Puntos finales secundarios</b>						
Memoria	0.256	0.614	7.069	<b>0.010*</b>	5.186	<b>0.026</b>
Verbal - Inmediato	0.195	0.66	4.602	<b>0.036</b>	0.220	0.64
Verbal - Retrasado	4.61	<b>0.036</b>	5.732	0.02	1.216	0.274
No verbal - Inmediato	5.511	<b>0.002*</b>	0.33	0.567	4.512	<b>0.037</b>
No verbal - Retrasado	3.874	0.053	1.472	0.229	4.400	<b>0.04</b>
Función ejecutiva	17.321	<b>&lt;0.000 *</b>	9.346	<b>0.003*</b>	2.213	0.142
Atención	8.688	<b>0.004*</b>	18.2	<b>&lt;0.000 *</b>	8.445	<b>0.005*</b>
Velocidad de procesamiento de información	5.634	<b>0.021*</b>	8.082	<b>0.006*</b>	9.142	<b>0.003*</b>
Habilidades motoras	5.526	<b>0.022*</b>	1.781	0.187	2.964	0.09
<b>CANTAB</b>						
ASTLCM	12.716	<b>0.001*</b>	3.408	0.07	4.458	<b>0.039</b>

Usando un modelo ANOVA de medidas repetidas 2X2, las puntuaciones cognitivas se compararon entre los 2 grupos.

Las dos primeras columnas presentan el efecto entre grupos. Los 3<sup>rd</sup> y 4<sup>th</sup> columnas informan el efecto repetido tiempo (dentro de grupo). Los 5<sup>th</sup> y 6<sup>th</sup> columnas informan de la interacción del grupo-por-tiempo;

Negrita -  $P < 0.05$ , \* - Correcciones de Bonferroni satisfechas;

Los puntajes de Neurotrax se normalizan a la edad, el género y los años de educación.

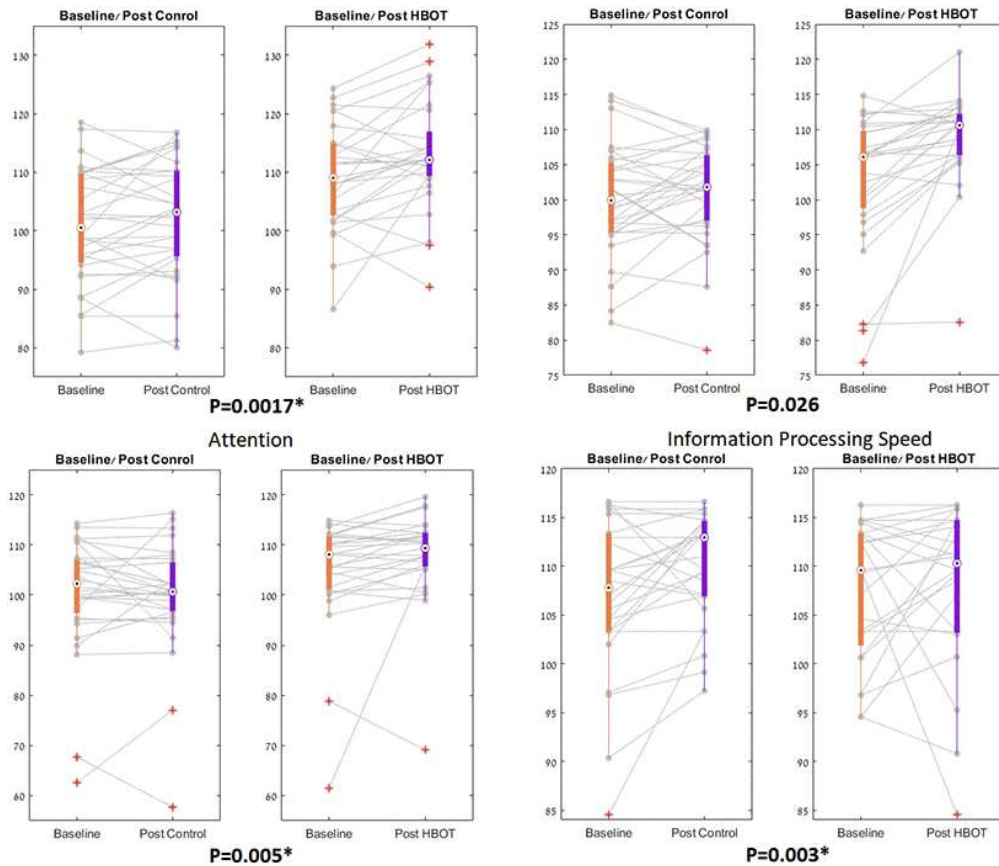




ASTLICMD	11.183	<b>0.001*</b>	2.262	0.138	11.254	<b>0.001*</b>
<i>Pluma y papel</i>						
RAVLT Total Z-Score	0.059	0.809	6.876	<b>0.011</b>	5.439	<b>0.023</b>
Cinco puntos (percentil)	2.400	0.127	16.641	<b>&lt;0.000</b>	1.778	0.188
FAS Z-Score (semántico)	1.449	0.234	1.233	0.271	4.646	<b>0.035</b>
Usando un modelo ANOVA de medidas repetidas 2X2, las puntuaciones cognitivas se compararon entre los 2 grupos.						
Las dos primeras columnas presentan el efecto entre grupos. Los 3 <sup>rd</sup> y 4 <sup>th</sup> columnas informan el efecto repetido tiempo (dentro de grupo). Los 5 <sup>th</sup> y 6 <sup>th</sup> columnas informan de la interacción del grupo-por-tiempo;						
Negrita - P <0.05, * - Correcciones de Bonferroni satisfechas;						
Los puntajes de Neurotrax se normalizan a la edad, el género y los años de educación.						

### Variable principal

Ambos grupos tuvieron puntajes cognitivos globales similares al inicio, que fue más alto que el puntaje promedio normalizado a la edad y al nivel educativo (> 100). Hubo una interacción significativa de grupo por tiempo en el punto final primario de la función cognitiva global después de TOHB en comparación con el grupo de control (F = 10.811, p = 0.0017 con un tamaño de efecto neto de 0.849 ( [Tablas 2](#) , [3](#) y [Figura 2](#) ).



**Figura 2. Parámetros de NeuroTrax cambios significativos.** Los dominios significativos de NeuroTrax, que se muestran en diagramas de caja, representan cada línea un flujo de pacientes desde el inicio hasta la intervención. La marca central indica la mediana, y el fondo y los bordes superiores de la caja indican el 25° y 75° percentiles, respectivamente. Los símbolos rojos indican valores atípicos.

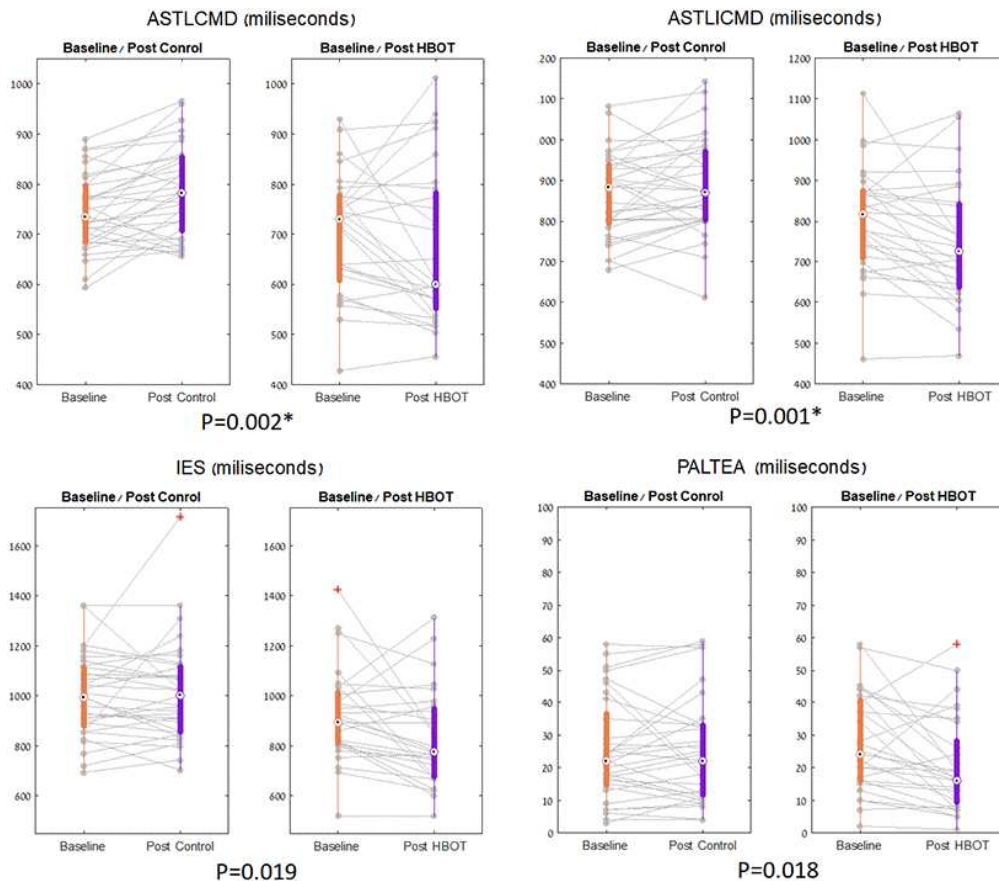
## Puntos finales secundarios

Ambos grupos tuvieron puntajes cognitivos similares en todos los dominios medidos por Neurotrax al inicio del estudio. Las mejoras más llamativas fueron la atención (tamaño del efecto neto = 0.745,  $F = 8.445$ ,  $p = 0.005$ ) y la velocidad de procesamiento de la información (tamaño del efecto neto = 0.788,  $F = 9.142$ ,  $p = 0.003$ ) (Figura 2). Tanto el puntaje general del dominio de la memoria como el puntaje de la memoria no verbal inmediata y tardía mejoraron después del TOHB en comparación con el grupo control (Tablas 2, 3 y Figura 2). Sin embargo, fueron estadísticamente insignificantes después de las correcciones de comparaciones múltiples.

En la batería CANTAB, al inicio, el grupo HBOT tuvo tiempos de respuesta más cortos. Sin embargo, fueron insignificantes después de múltiples correcciones de comparación (Tabla 2). El grupo HBOT mostró una mejora significativa en el rendimiento de la tarea de cambio de



efecto neto = -0.840,  $F = 11.254$ ,  $p = 0.001$ ) después de TOHB ( Tablas 2 , 3 y Figura 3) Hubo un mayor rendimiento en la tarea de memoria visual después de HBOT, que fue estadísticamente insignificante después de las correcciones de comparaciones múltiples. Los resultados de los análisis ajustados por covariable (edad y educación) fueron similares.



**Figura 3. Parámetros de CANTAB cambios significativos.** Los parámetros de desplazamiento establecidos, que se muestran en diagramas de caja, con cada línea que representa un flujo de pacientes desde el inicio hasta la intervención posterior. La marca central indica la mediana, y el fondo y los bordes superiores de la caja indican el 25° y 75° percentiles, respectivamente. Los símbolos rojos indican outlie.

En las tareas tradicionales de papel y lápiz, al inicio del estudio, ambos grupos mostraron funciones cognitivas similares en todas las tareas. Tanto la fluidez verbal (FAS semántica, tamaño del efecto neto = 0.566,  $F = 4.646$ ,  $p = 0.03$ ) como la memoria verbal (RAVLT total, tamaño del efecto neto = 0.603,  $F = 5.439$ ,  $p = 0.02$ ) mejoraron en el grupo TOHB, en

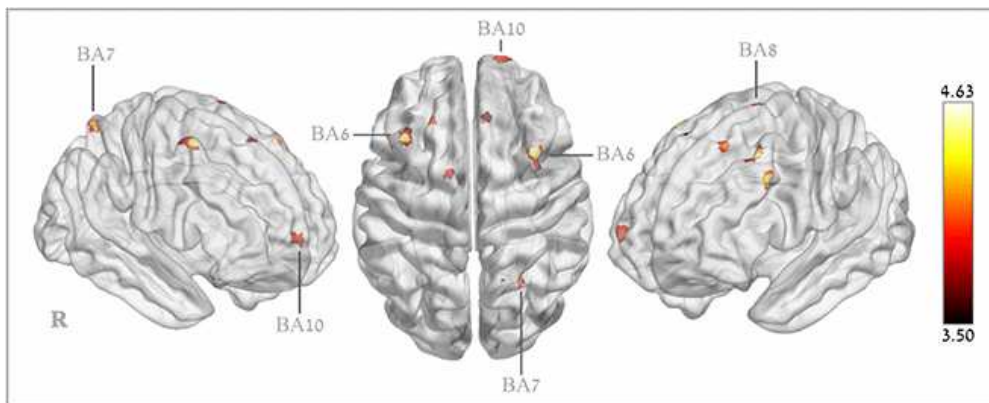


## Perfusión cerebral

Diez sujetos fueron excluidos debido al movimiento excesivo de la cabeza ( $> 1 \text{ mm}$  o  $1^\circ$ ) y diez sujetos fueron excluidos debido a un AIF bajo o AIF ancho. Un total de 20 sujetos del grupo control y 19 sujetos del grupo HBOT se incluyeron en el análisis.

Hubo un aumento insignificante en el CBF del cerebro completo ( $p = 0.054$ ) y el CBF de la materia gris completa ( $p = 0.057$ ) y no hubo interacción significativa de grupo por tiempo en el CBF del cerebro completo, la materia gris y la materia blanca ( $p > 0.05$ ) ( [Tabla complementaria 3](#) )

El análisis basado en vóxel reveló aumentos significativos de CBF en el grupo HBOT en comparación con el grupo control en las siguientes regiones: giro frontal medial superior derecho (BA 10), área motora suplementaria derecha e izquierda (BA 6), giro frontal medio derecho (BA 6 ), giro frontal medio izquierdo (BA9), giro frontal superior izquierdo (BA8) y giro parietal superior derecho (BA 7) ( [Tabla 4](#) y [Figura 4](#) ).



**Figura 4. Regiones cerebrales con cambios significativos de oxigenoterapia post hiperbárica en el flujo sanguíneo cerebral.**

Tabla 4. Regiones cerebrales con aumentos significativos de perfusión.



Giro frontal medial superior derecho	6	10	30	64	4.63
Área motora suplementaria derecha	6	8	24	70	3.72
Área motora suplementaria izquierda	6	-14	0	78	3.92
Giro frontal medio derecho	6	38	12	60	4.56
Giro frontal medio derecho	6	38	4	82	3.8
Giro frontal medio izquierdo	9	-38	22	52	4.52
Giro frontal medio izquierdo	8	-26	32	56	4.13
Giro frontal superior derecho	10	18	68	8	4.04
Giro parietal superior derecho	7	-48	18	38	4.41
Giro parietal superior derecho	7	24	-62	60	4.21

Las tablas informan cada región del cerebro que se encontró significativa en un ANOVA de medidas repetidas de tiempo por grupo que compara los dos grupos. Los resultados se muestran en coordenadas específicas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI); X, sagital, Y, coronal, Z, axial, se refiere al Instituto Neurológico de Montreal. BA, área de Brodmann.

Todas las coordenadas emergieron en un umbral de  $P < 0.05$ , corregido; tamaño mínimo del racimo: 25 (200 mm<sup>3</sup>).

Hubo correlaciones moderadas entre los cambios en la puntuación cognitiva y estos cambios en la perfusión regional. El cambio en el puntaje de memoria de Neurotrax se correlacionó con el cambio de CBF del giro frontal medio izquierdo (BA8), ( $r = 0.379$ ,  $p = 0.023$ ) y el cambio del puntaje de atención se correlacionó con el giro frontal medio derecho (BA6) ( $r = 0.339$ ,  $p = 0.043$ ) CANTAB establece cambios en los parámetros de conmutación correlacionados con el giro frontal superior derecho y el área motora suplementaria (BA6) ( $r = 0.38-0.45$ ,  $p < 0.05$ , [Tabla complementaria 4](#)). La puntuación total RAVLT se correlacionó tanto con el giro frontal medial superior derecho ( $r = 0.393$ ,  $p = 0.016$ ), el área motora suplementaria derecha ( $r = 0.394$ ,  $p = 0.016$ ) y el giro parietal superior derecho ( $r = 0.380$ ,  $p = 0.002$ ) ([Tabla 4](#)) El cambio de puntaje semántico FAS se correlacionó con el giro frontal medial derecho ( $r = 0.353$ ,  $p = 0.03$ ) ([Tabla complementaria 4](#)).

## Calidad de vida

Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en todos los dominios de calidad de vida calculados a partir del cuestionario SF-36. Todos menos el dominio de energía, tenían valores normales altos ( $> 75$ ) en ambos grupos. Hubo un aumento significativo en los niveles de energía del grupo HBOT, en comparación con ninguno en el grupo control ([Tablas complementarias 5](#), [6](#)).

## La seguridad





Quince participantes (62% de aquellos sin implante de lente intraocular) tuvieron cambios de agudeza visual en el grupo TOHB, en comparación con diez (37% de aquellos sin implante de lente intraocular). No se encontraron cambios en los participantes que se sometieron a cirugía de lente intraocular antes del estudio. En el grupo TOHB, nueve pacientes (31.0%) tuvieron un deterioro de la agudeza de la vista lejana, mientras que seis pacientes (20.6%) mejoraron su agudeza de la vista lejana. Seis pacientes (20.6%) habían mejorado la agudeza visual cercana y tres (10.3%) tenían deterioro de la agudeza visual cercana. Cuatro participantes (16,7%) en el grupo TOHB, en comparación con nueve (33.

## Discusión

Descubrimos que HBOT puede inducir mejoras significativas en el rendimiento cognitivo en ancianos sanos. Los principales dominios mejorados incluyen atención, velocidad de procesamiento de información y función ejecutiva (cambio de conjunto) además de funciones cognitivas globales. Además, el grupo HBOT tuvo una perfusión cerebral significativamente mejorada en la circunvolución frontal superior y media, área motora suplementaria y lóbulo parietal superior.

La atención y la velocidad de procesamiento de la información aumentaron significativamente después de HBOT en comparación con ningún cambio en el grupo de control. En las funciones ejecutivas, el subconjunto particular de desplazamiento de conjunto mejoró significativamente después de TOHB en comparación con el deterioro real en el grupo de control. Se sabe que estos dominios disminuyen gradualmente dentro del proceso de envejecimiento normal y juegan un papel crucial en el funcionamiento diario de los ancianos [ 2].] Nuestros resultados fueron en participantes que no tenían patologías cerebrales previas ni disminuciones cognitivas patológicas (como demencia o deterioro cognitivo leve) y tenían puntajes cognitivos basales normales. El dominio de la memoria, y principalmente el subdominio no verbal, mejoró en el grupo HBOT en comparación con ningún cambio en el grupo de control. Sin embargo, estos cambios no alcanzaron la importancia corregida. No podemos descartar la posibilidad de que en tamaños de muestra más grandes, el efecto del dominio de memoria siga siendo significativo incluso después de correcciones de comparaciones múltiples. Curiosamente, los cambios cognitivos más significativos se encontraron en las baterías cognitivas computarizadas y no en las herramientas psicométricas tradicionales de pluma y papel. Esto puede deberse a la falta de variaciones alternativas adecuadas para las tareas tradicionales y la baja validez de prueba-prueba.[20](#)].

El tamaño del efecto neto HBOT de la mejora de la puntuación cognitiva global fue de 0,849 después de las sesiones de HBOT de 12 semanas, sustancialmente más que en otras modalidades de mejora. Colcombe y col. en un metaanálisis se encontró que el entrenamiento aeróbico en adultos mayores mejora principalmente la función ejecutiva (cambio de tareas) seguido de mejoras en el espacio y la velocidad, y una mejora general, con un tamaño de efecto de  $d = 0.47$  [ 21 ]. Recientemente, un ensayo aleatorio controlado mostró que solo la función ejecutiva mejoraba moderadamente después del entrenamiento aeróbico ( $d = 0.36$ ) sin



de efecto neto significativo en fluidez verbal, atención y velocidad de procesamiento de información.

Estudios anteriores han demostrado que una sola exposición al oxígeno puede mejorar la función cognitiva, como la función verbal, la función visoespacial a través de una mayor activación cerebral [ 22 - 26 ]. En un estudio reciente, la multitarea se mejoró significativamente durante la exposición hiperbárica al oxígeno [ 27 ]. Yu y col. Recientemente demostró que cinco sesiones hiperbáricas mejoran la memoria espacial de los adultos jóvenes sanos, correlacionada con una mayor conectividad funcional en el hipocampo, la circunvolución frontal inferior y la circunvolución lingual [ 28] Sin embargo, estos cambios se evaluaron el día después de la última sesión hiperbárica. En comparación, nuestra intervención incluyó 60 sesiones dentro de tres meses y para excluir los efectos transitorios del oxígeno, todas las mediciones se realizaron al menos una semana después de la última sesión hiperbárica.

El protocolo actual de HBOT del estudio utilizó los efectos inducidos por exposiciones hiperóxicas intermitentes repetidas, la llamada paradoja hipóxica hipóxica [ 10 ]. Estas exposiciones hiperóxicas intermitentes inducen muchas de las respuestas fisiológicas que ocurren durante la hipoxia [ 10 ]. HBOT induce la liberación de los factores de transcripción llamados factor inducido hipóxico (HIF) y aumenta su estabilidad y actividad [ 11 ]. A su vez, HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  modulan la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular del factor angiogénico (VEGF) [ 29 , 30] El VEGF se considera el regulador maestro de la angiogénesis e induce la migración de células endoteliales progenitoras desde la médula ósea al sistema circulatorio, el reclutamiento de células endoteliales de los vasos sanguíneos existentes y la diferenciación en los vasos sanguíneos formados nuevos [ 31 ]. Es importante destacar que la migración de estas células angiogénicas circulantes se dirige a sitios de isquemia donde promueven la remodelación vascular y estimulan la angiogénesis [ 32 ]. Como se observa en las lesiones cerebrales isquémicas, la neovascularización aumenta el flujo sanguíneo cerebral regional [ 14 , 31 , 33 , 34 ]. Sugerimos que las fluctuaciones repetidas del nivel de oxígeno pueden mejorar el CBF regional y las funciones cognitivas en ancianos sanos.

Nuestro protocolo incluyó 60 sesiones de 100% de oxígeno a 2 ATA, incluidas 3 interrupciones de aire durante cada sesión para utilizar la paradoja hipóxica hipóxica y minimizar el riesgo de toxicidad por oxígeno. Sin embargo, la curva de respuesta a la dosis relacionada con la presión aplicada, el tiempo y el número de exposiciones a HBOT y su relación con la expresión de HIF y sus efectos regenerativos relacionados aún no se comprenden completamente y se necesitan más estudios para encontrar los protocolos óptimos de HBOT.

La mejora significativa en CBF inducida por HBOT en la población de estudio actual fue en ciertas regiones corticales. Este hallazgo está de acuerdo con el trabajo de Martin et al. que demostró un deterioro funcional relacionado con la edad está relacionado con una perfusión reducida en ubicaciones corticales específicas y no con el CBF global, sino con las regiones corticales que son las más sensibles para el deterioro funcional relacionado con la edad [ 4 ]. Recientemente, otro estudio confirmó las reducciones selectivas relacionadas con la edad en





Giro frontal medial superior (SFG) (BA 10). Se cree que contribuye a las funciones cognitivas superiores y se ha asociado principalmente a la multitarea, la atención, la cognición social y la memoria episódica [ 36 , 37 ].

Giro frontal medio (MFG): se ha propuesto como un sitio de convergencia de las redes de atención dorsal y ventral. El MFG sirve como una puerta de entrada para interrumpir los procesos de atención endógenos en curso en la red de atención dorsal y reorientar la atención a un estímulo exógeno [ 38 , 39 ].

Corteza premotora (BA6): las funciones de área premotora y área motora suplementaria (SMA) incluyen secuenciación motora y planificación de movimientos. Se ha demostrado que el área 6 participa en la memoria, la atención y la función ejecutiva, además de actualizar la función verbal y actualizar la información espacial [ 40 ].

Giro frontal superior (BA8): tradicionalmente, esta área ha sido considerada como el campo del ojo frontal. Sin embargo, los estudios funcionales han demostrado una participación significativa de esta área en la función ejecutiva (incluido el razonamiento y la planificación), la memoria de trabajo y la atención [ 41 - 43 ].

Se cree que el lóbulo parietal superior (BA7), también denominado córtex de asociación somatosensorial (junto con BA5), desempeña un papel en la coordinación y atención visuo-motora. Además, parece participar en tareas de categorización semántica y reconocimiento de contexto temporal [ 44 ].

## Limitaciones del estudio

El estudio actual tiene varias limitaciones y fortalezas a considerar. Primero, se debe tener en cuenta el tamaño limitado de la muestra, posiblemente causando una disminución de la sensibilidad y cambios falsos negativos. Sin embargo, la presencia de cambios significativos después de análisis estadísticos estrictos en un grupo pequeño es indicativo de la potencia relativamente alta de la intervención. En segundo lugar, el grupo de control fue una no intervención en lugar de una intervención simulada. Aunque los evaluadores de resultado estaban cegados, los participantes no estaban cegados. Tercero, la duración del efecto aún no se ha determinado en los seguimientos a largo plazo. Sin embargo, se deben enfatizar varias fortalezas. El efecto HBOT aislado se midió ya que ambos grupos fueron monitoreados para detectar cambios en el estilo de vida (como nutrición y ejercicio), medicamentos o cualquier otra intervención que pueda haber actuado como posibles factores de confusión. Los pacientes no realizaron ninguna tarea de entrenamiento cognitivo durante el ensayo, excluyendo así los efectos del entrenamiento. Ambas baterías cognitivas computarizadas tenían formas alternativas con validez test-retest, así como la secuencia y análisis de perfusión cerebral. Además, las mejoras en los dominios cognitivos se correlacionaron con los cambios significativos en las IRM de perfusión.

En resumen, el estudio indica que el TOHB puede inducir una mejora cognitiva en poblaciones con envejecimiento saludable. Las mejoras principales incluyen atención, velocidad de procesamiento de información y funciones ejecutivas, que se sabe que disminuyen con el



## Materiales y métodos

### Asignaturas

Se inscribieron setenta adultos sin deterioro cognitivo patológico, de 64 años o más, que vivían independientemente en buen estado funcional y cognitivo. El estudio se realizó entre 2016 y 2020 en el Centro Médico Shamir (Assaf-Harofeh), Israel. Los pacientes incluidos no tenían antecedentes de isquemia cardíaca o cerebrovascular durante el último año antes de la inclusión. Los criterios de exclusión incluyeron: tratamiento previo con TOHB por cualquier motivo durante los últimos tres meses, cualquier historial de malignidad durante el último año, cualquier deterioro cognitivo patológico, insuficiencia renal crónica grave (TFG <30), diabetes mellitus no controlada (HbA1C > 8, ayuno glucosa > 200), inmunosupresores, contraindicaciones de IRM, tabaquismo activo y enfermedades pulmonares.

Se excluyeron los pacientes incluidos que fueron diagnosticados con deterioro cognitivo patológico en función de sus pruebas cognitivas. El deterioro cognitivo patológico fue diagnosticado por un neuropsicólogo certificado.

### Diseño del estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del centro médico de Shamir, Israel. El estudio se realizó como un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y controlado. Después de firmar un consentimiento informado, los sujetos fueron asignados a HBOT o brazos de control (sin intervención). Los evaluadores fueron cegados a la asignación de intervención de los participantes. Los puntos de medición se evaluaron al inicio del estudio y 1-2 semanas después del TOHB o período de control.

### Intervenciones

El protocolo HBOT se administró en una cámara multiplaza Starmed-2700 (HAUX, Alemania). El protocolo constaba de 60 sesiones diarias, 5 sesiones por semana dentro de un período de tres meses. Cada sesión incluyó respirar oxígeno al 100% por máscara a 2ATA durante 90 minutos con interrupciones de aire de 5 minutos cada 20 minutos. Las tasas de compresión / descompresión fueron de 1 metro / minuto. El brazo de control no recibió intervención activa como grupo sin contacto. Durante el ensayo, ni los cambios en el estilo de vida y la dieta, ni los ajustes de medicamentos fueron permitidos para ninguno de los grupos.

### Medidas cognitivas

Las funciones cognitivas se evaluaron utilizando dos baterías computarizadas y una batería tradicional basada en papel, administrada por un neuropsicólogo certificado.



NeuroTrax ( <http://www.neurotrax.com/> ).

En resumen, las pruebas NeuroTrax evalúan múltiples aspectos de las funciones cognitivas del cerebro, incluyendo: memoria, función ejecutiva (EF), atención, velocidad de procesamiento de la información (IPS), habilidades motoras (MS), habilidades visuoespaciales (VS) y función verbal (VF). Los puntajes del dominio cognitivo se normalizaron por edad, género y niveles específicos de educación.

Los participantes completaron formularios de prueba alternativos validados de la batería de prueba NeuroTrax al inicio y después de HBOT, para permitir administraciones iterativas con efectos de aprendizaje mínimos. Se encontró que la fiabilidad test-retest de las pruebas era alta tanto en poblaciones normales como lesionadas, sin efectos de aprendizaje significativos, excepto en los dominios VF y VS que no se evaluaron en el estudio actual [ 48 , 49 ].

**Pruebas** cognitivas computarizadas **CANTAB** (cognición de Cambridge, Inglaterra) [ 50 ]. CANTAB es una batería de prueba semiautomatizada que se puede administrar en una tableta portátil. La batería incluía: tareas de cambio de atención (AST) para la función ejecutiva y pruebas de cambio de conjunto, aprendizaje de pares asociados (PAL) para evaluar la memoria visual y el nuevo aprendizaje, tiempo de reacción (RTI), procesamiento rápido de información visual (RVP) para evaluar la atención sostenida, espacio espacial (SSP) para evaluar la memoria de trabajo visuoespacial y la memoria de trabajo espacial (SWM) [ 51 , 52 ]. Para combinar la precisión y el tiempo de reacción, se calculó la puntuación de eficiencia inversa (IES) mediante la siguiente fórmula:

$$yoESS = \frac{response\ time}{1 - percentage\ of\ errors}$$

En particular, los pacientes recibieron diferentes versiones de prueba de la batería de prueba CANTAB al inicio del estudio y después del período de control / HBOT, para permitir administraciones repetidas con efectos de aprendizaje mínimos. La versión actual de CANTAB no tiene normas de población para ninguno de los parámetros.

**Las** pruebas neuropsicológicas **tradicionales basadas en papel y lápiz** incluyeron: la prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCFT), una medida popular de habilidades visuoespaciales y memoria visual [ 53 ]; la prueba de aprendizaje verbal auditivo Rey (RAVLT), una evaluación neuropsicológica diseñada para evaluar la memoria verbal en pacientes [ 54 ]; la prueba de sustitución de símbolos de dígitos (DSST) ofrece una alta sensibilidad para detectar el deterioro cognitivo general en lugar de un dominio específico [ 55 ]; una tarea de intervalo de dígitos (DS), utilizada para medir la capacidad de almacenamiento del número de la memoria de trabajo [ 56 ]; La prueba de los cinco puntos (5PT) es una prueba estructurada y estandarizada que evalúa las funciones de fluidez figurativa asociadas con el funcionamiento ejecutivo [ 57].]; la prueba de creación de senderos (TMT), una prueba ampliamente utilizada que evalúa la búsqueda visual organizada, la planificación, la atención, el cambio de conjunto, la flexibilidad cognitiva y la atención dividida, todas las capacidades que se consideran de naturaleza ejecutiva [ 58 ]; la prueba FAS, que mide la fluidez de las palabras fonémicas, que es un tipo de fluidez verbal [ 59 ]; la prueba de campanas, una prueba de cancelación, que permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la negligencia



excluidos del estudio.

## IRM del cerebro

Las imágenes de resonancia magnética se realizaron en un escáner MAGNETOM Skyra 3T, configurado con bobinas de receptor de 20 canales (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). El protocolo de MRI incluía contraste de susceptibilidad dinámica (DSC) e imágenes ponderadas en alta resolución MPRAGE 3D T1 post-contraste.

Parámetros de secuencias de MRI:

**DSC:** se adquirieron cincuenta volúmenes de ecografía plana de eco de gradiente (EPI) ponderado en T2 \*, dos repeticiones antes de una inyección en bolo de gadolinio-DTPA (Gd-DTPA, 0.2 ml / kg, administrado a 5 ml / seg), 48 repeticiones después de la inyección de Gd-DTPA. Parámetros de secuencia: TR: 2,300 ms, TE: 40ms, ángulo de giro: 30 °, tamaño de vóxel: 1.8 x1.8, matriz: 128x128, número de cortes: 25 y grosor de corte = 3.9 mm.

**MPRAGE 3D:** se adquirió en orientación sagital con resolución isotrópica de 0.9 mm.

Parámetros de secuencia: TR: 2,000 ms, TE: 2,41 ms, ángulo de giro: 8 °, TI: 928 ms, FOV: 245 x 245 y 192 cortes contiguos.

## Análisis DSC-MRI

El preprocesamiento de los datos de IRM de perfusión se realizó utilizando el software SPM (versión 12, UCL, Londres, Reino Unido) e incluyó corrección de movimiento y corrección de registro con imágenes MPRAGE T1. La segmentación individual de materia gris (GM) y de materia blanca (WM) de la anatomía T1 también se realizó para extraer los valores medios de perfusión. El análisis de perfusión cuantitativa de todo el cerebro se realizó como se describe en estudios previos [ 61 , 62 ] La descripción detallada se encuentra en el material complementario (SI-1). Brevemente, la intensidad de la señal de MR se convirtió en concentraciones de Gd, el AIF se determinó automáticamente, se ajustó a la función de variación gamma y se desconvolucionó voxel por voxel para calcular los mapas CBF, CBV y MTT. Después de la normalización al espacio MNI, el enmascaramiento y el alisado WM y GM utilizando un ancho completo de 6 mm a la mitad del núcleo gaussiano máximo, se realizó un análisis estadístico en los mapas de CBF normalizados, utilizando el método basado en voxel.

## Medidas de calidad de vida.

Se utilizó la encuesta de estado de salud RAND, forma corta 36 (SF-36) para evaluar la calidad de vida. SF-36 es una medida de autoinforme que evalúa el funcionamiento físico, el dolor corporal, las limitaciones de función debido a problemas de salud física, las limitaciones de función debido a la salud personal o emocional, la salud mental general, el funcionamiento social, la energía / fatiga y la percepción general de salud [ 63 - 65 ]. Cada escala genera un puntaje de 0 a 100, con un puntaje alto que indica mejor salud y menos dolor corporal.

## La seguridad



después del término control / TOHB para controlar la agudeza visual y las cataratas.

## análisis estadístico

Los datos continuos se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar. La distribución normal de todas las variables se probó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizaron pruebas t no pareadas y pareadas para comparar variables entre y dentro de los dos grupos. Los tamaños del efecto neto se evaluaron utilizando el método d de Cohen.

Se realizaron correlaciones de parámetros continuos utilizando Pearson y Spearman según corresponda.

Los datos categóricos se expresan en números y porcentajes y se comparan mediante pruebas de chi-cuadrado. Se realizaron análisis univariados utilizando la prueba exacta de Chi-cuadrado / Fisher para identificar variables significativas ( $P < 0.05$ ).

Para evaluar los efectos de HBOT en las puntuaciones cognitivas, se utilizó un modelo ANOVA de medidas repetidas dentro del sujeto para evaluar el efecto de interacción principal entre el tiempo y el grupo. El método de tasa de descubrimiento falso (FDR) se utilizó para la corrección de comparaciones múltiples. Además, se examinaron los efectos ajustados por covariable, con covariables de edad, sexo y años de educación.

Para evaluar los efectos de HBOT en CBF, se realizó un análisis estadístico en los mapas de CBF normalizados, utilizando el método basado en vóxel implementado en SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, Londres, Inglaterra). Se usó un modelo ANOVA de medida repetida dentro del sujeto para probar el efecto de interacción principal entre el tiempo y el grupo, utilizando el modelo factorial SPM. El nivel de significación estadística se ajustó a un valor  $P$  de vóxel-sabio de 0.05 corregido para comparaciones múltiples usando la corrección secuencial de Hochberg [ 66 ], con un tamaño de conglomerado mínimo de 25 (200 mm<sup>3</sup>) vóxeles significativos contiguos. Los valores de CBF en cada grupo fueron extraídos y promediados.

El umbral de significación estadística se estableció en 0,05. Los datos se analizaron estadísticamente utilizando MatLAB 2018b (Mathworks, Natick, MA).

## Tamaño de la muestra

Basado en estudios previos sobre mejoras cognitivas después de TOHB, suponiendo una mejora de cinco puntos en la puntuación cognitiva global en NeuroTrax después de TOHB, en comparación con dos puntos en el grupo de control, con una desviación estándar de cuatro puntos del cambio, con una potencia de 80 % y un alfa del 5%, se requerirían 29 participantes en cada brazo. Agregar una tasa de abandono del 15% requeriría 70 pacientes en total.

## Materiales complementarios





## ▾ Tablas Suplementarias

---

### Contribuciones de autor

Todos los autores contribuyeron sustancialmente a la preparación de este manuscrito. HA, ES fueron responsables del diseño del protocolo. HA, ZY, BY, ES, DKM fueron responsables del reclutamiento de pacientes. HA, DKM, SG, BGR, DG, HY, AHR, FG, LE, PN, DK, FM, TS, ZY, BY fueron responsables de la adquisición de datos. HA, CM, SE y ES fueron responsables del análisis de datos. Todos los autores interpretaron los datos. HA, CM, ES y ES escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron y finalizaron el manuscrito.

### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer al Dr. Mechael Kanovsky por su edición de este manuscrito.

### Conflictos de interés

AH, ES, RBG, SG, BY, ZY trabajan para AVIV Scientific LTD. ES es accionista de AVIV Scientific LTD.

### Fondos

El estudio fue financiado por una beca de investigación de la red Sagol para neurociencia establecida por el Sr. Sami Sagol.

### Referencias

1 . Cedres N , Machado A , Molina Y , Diaz-Galvan P , Hernández-Cabrera JA , Barroso J , Westman E , Ferreira D . Disminución cognitiva subjetiva por debajo y por encima de los 60



- 2 . Harada CN , Natelson Love MC , Triebel KL . Envejecimiento cognitivo normal. Clin Geriatr Med . 2013 ; 29 : 737 - 52 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.cger.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002) [ PubMed ]
- 
- 3 . Zlokovic BV . Vías neurovasculares a la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos. Nat Rev Neurosci . 2011 ; 12 : 723 - 38 . [https://doi.org/ 10.1038 / nrn3114](https://doi.org/10.1038/nrn3114) [ PubMed ]
- 4 . Martin AJ , Friston KJ , Colebatch JG , Frackowiak RS . Disminución del flujo sanguíneo cerebral regional con el envejecimiento normal. J Cereb Flujo sanguíneo Metab . 1991 ; 11 : 684 - 89 . [https://doi.org/ 10.1038 / jcbfm.1991.121](https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.121) [ PubMed ]
- 5 . Wang L , Du Y , Wang K , Xu G , Luo S , Él G . La hipoperfusión cerebral crónica induce déficits de memoria y facilita la generación de A $\beta$  en ratones C57BL / 6J. Exp Neurol . 2016 ; 283 : 353 - 64 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.expneurol.2016.07.006](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.006) [ PubMed ]
- 6 . Berman RF , Goldman H , Altman HJ . Cambios relacionados con la edad en el flujo sanguíneo cerebral regional y el comportamiento en ratas Spray-Dawley. Envejecimiento de neurobiol . 1988 ; 9 : 691 - 96 . [https://doi.org/ 10.1016 / s0197-4580 \(88\) 80134-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(88)80134-9) [ PubMed ]
- 7 . Klimova B , Valis M , Kuca K . Disminución cognitiva del envejecimiento normal y su prevención: una revisión sobre estrategias de estilo de vida no farmacológicas. Clin Interv Aging . 2017 ; 12 : 903 - 10 . [https://doi.org/ 10.2147 / CIA.S132963](https://doi.org/10.2147/CIA.S132963) [ PubMed ]
- 8 . Blumenthal JA , Smith PJ , Mabe S , Hinderliter A , Lin PH , Liao L , Welsh-Bohmer KA , Browndyke JN , Kraus WE , Doraiswamy PM , Burke JR , Sherwood A . Estilo de vida y neurocognición en adultos mayores con deterioro cognitivo: un ensayo aleatorio. Neurología . 2019 ; 92 : e212 - 23 . [https://doi.org/ 10.1212 / WNL.0000000000006784](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006784) [ PubMed ]
- 9 . Fink HA , Jutkowitz E , McCarten JR , Hemmy LS , Butler M , Davila H , Ratner E , Calvert C , Barclay TR , Brasure M , Nelson VA , Kane RL . Intervenciones farmacológicas para prevenir el deterioro cognitivo, el deterioro cognitivo leve y la demencia clínica de tipo Alzheimer: una revisión sistemática. Ann Intern Med . 2018 ; 168 : 39 - 51 . [https://doi.org/ 10.7326 / M17-1529](https://doi.org/10.7326/M17-1529) [ PubMed ]
- 10 . Cimino F , Balestra C , Germonpré P , De Bels D , Tillmans F , Saija A , Speciale A , Virgili F . El alto contenido de oxígeno pulsado induce una respuesta de tipo hipóxico en las células endoteliales umbilicales humanas y en los humanos. J Appl Physiol (1985) . 2012 ; 113 : 1684 - 89 . [https://doi.org/ 10.1152 / jappphysiol.00922.2012](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00922.2012) [ PubMed ]
- 11 . Sunkari VG , Lind F , Botusan IR , Kashif A , Liu ZJ , Ylä-Herttuala S , Brismar K , Velázquez O , Catrina SB . La oxigenoterapia hiperbárica activa el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), que contribuye a mejorar la cicatrización de heridas en ratones diabéticos. Reparación de heridas Regen . 2015 ; 23 : 98 - 103 . [https://doi.org/ 10.1111 / wrr.12253](https://doi.org/10.1111/wrr.12253) [ PubMed ]
- 12 . Milovanova TN , Bhopale VM , Sorokina EM , Moore JS , Hunt TK , Hauer-Jensen M , Velazquez OC , Thom SR . El oxígeno hiperbárico estimula el crecimiento y la diferenciación





- 13 . Tang T , wen H , Zhou X , Zhang T , Wang C . El oxígeno hiperbárico promueve la proliferación de células madre neurales mediante la activación del factor de crecimiento endotelial vascular / señalización de la cinasa regulada por señal extracelular después de una lesión cerebral traumática. *Neuroreport* . 2017 ; 28 : 1232 - 1238 . [https://doi.org/ 10.1097 / WNR.0000000000000901](https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000901) [ PubMed ]
- 14 . Liman TG , Endres M . Nuevos vasos después del accidente cerebrovascular: neovascularización y regeneración postisquémica. *Cerebrovasc Dis* . 2012 ; 33 : 492 - 99 . [https://doi.org/ 10.1159 / 000337155](https://doi.org/10.1159/000337155) [ PubMed ]
- 15 . Efrati S , Fishlev G , Bechor Y , Volkov O , Bergan J , Kliakhandler K , Kamiager I , Gal N , Friedman M , Ben-Jacob E , Golan H . El oxígeno hiperbárico induce neuroplasticidad tardía en pacientes con accidente cerebrovascular posterior, ensayo aleatorizado y prospectivo. *PLoS One* . 2013 ; 8 : e53716 . [https://doi.org/ 10.1371 / journal.pone.0053716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053716) [ PubMed ]
- 16 . Boussi-Gross R , Golan H , Fishlev G , Bechor Y , Volkov O , Bergan J , Friedman M , Hoofien D , Shlamkovitch N , Ben-Jacob E , Efrati S . La oxigenoterapia hiperbárica puede mejorar el síndrome post conmoción cerebral años después de una lesión cerebral traumática leve: ensayo prospectivo aleatorizado. *PLoS One* . 2013 ; 8 : e79995 . [https://doi.org/ 10.1371 / journal.pone.0079995](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079995) [ PubMed ]
- 17 . Boussi-Gross R , Golan H , Volkov O , Bechor Y , Hoofien D , Beerl MS , Ben-Jacob E , Efrati S . Mejora de las alteraciones de la memoria en pacientes con accidente cerebrovascular por oxigenoterapia hiperbárica. *Neuropsicología* . 2015 ; 29 : 610 - 21 de . [https://doi.org/ 10.1037 / neu0000149](https://doi.org/10.1037/neu0000149) [ PubMed ]
- 18 . Hadanny A , Golan H , Fishlev G , Bechor Y , Volkov O , Suzin G , Ben-Jacob E , Efrati S . El oxígeno hiperbárico puede inducir neuroplasticidad y mejorar las funciones cognitivas de los pacientes que sufren daño cerebral anóxico. *Restor Neurol Neurosci* . 2015 ; 33 : 471 - 86 . [https://doi.org/ 10.3233 / RNN-150517](https://doi.org/10.3233/RNN-150517) [ PubMed ]
- 19 . Hadanny A , Abbott S , Suzin G , Bechor Y , Efrati S . Efecto de la oxigenoterapia hiperbárica en los déficits neurocognitivos crónicos de pacientes con lesión cerebral postraumática: análisis retrospectivo. *BMJ Open* . 2018 ; 8 : e023387 . [https://doi.org/ 10.1136 / bmjopen-2018-023387](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023387) [ PubMed ]
- 20 . Björngrim S , van den Hurk W , Betancort M , Machado A , Lindau M . Comparando las pruebas cognitivas tradicionales y digitalizadas utilizadas en la evaluación clínica estándar: un estudio de la cámara digital de aplicaciones. *Frente Psychol* . 2019 ; 10 : 2327 . [https://doi.org/ 10.3389 / fpsyg.2019.02327](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02327) [ PubMed ]
- 21 . Colcombe S , Kramer AF . Efectos del estado físico sobre la función cognitiva de los adultos mayores: un estudio metaanalítico. *Psychol Sci* . 2003 ; 14 : 125 - 30 de . [https://doi.org/ 10.1111 / 1467-9280.t01-1-01430](https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430) [ PubMed ]
- 22 . Chung SC , Tack GR , Lee B , Eom GM , Lee SY , Sohn JH . El efecto del 30% de oxígeno en el rendimiento visuoespacial y la activación cerebral: un estudio de fMRI. *Cogn cerebral* .



efecto del aumento transitorio en el nivel de oxígeno sobre la activación cerebral y el rendimiento verbal. *Int J Psychophysiol* . 2006 ; 62 : 103 - 08 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.ijpsycho.2006.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.02.006) [ PubMed ]

**24** . Sohn JH , Chung SC , Jang EH . La inhalación de oxígeno al 30% mejora el rendimiento cognitivo a través de una activación robusta en el cerebro. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* . 2005 ; 24 : 51 - 53 . [https://doi.org/ 10.2114 / jpa.24.51](https://doi.org/10.2114/jpa.24.51) [ PubMed ]

**25** . Scholey AB , musgo MC , Neave N , Wesnes K . Rendimiento cognitivo, hiperoxia y frecuencia cardíaca después de la administración de oxígeno en adultos jóvenes sanos. *Physiol Behav* . 1999 ; 67 : 783 - 89 . [https://doi.org/ 10.1016 / s0031-9384 \(99\) 00183-3](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00183-3) [ PubMed ]

**26** . Scholey AB , musgo MC , Wesnes K . Oxígeno y rendimiento cognitivo: la relación temporal entre la hiperoxia y la memoria mejorada. *Psicofarmacología (Berl)* . 1998 ; 140 : 123 - 26 de . [https://doi.org/ 10.1007 / s002130050748](https://doi.org/10.1007/s002130050748) [ PubMed ]

**27** . Vadas D , Kalichman L , Hadanny A , Efrati S . El entorno de oxígeno hiperbárico puede mejorar la actividad cerebral y el rendimiento multitarea. *Frente Integr Neurosci* . 2017 ; 11 : 25 . [https://doi.org/ 10.3389 / fnint.2017.00025](https://doi.org/10.3389/fnint.2017.00025) [ PubMed ]

**28** . Yu R , Wang B , Li S , Wang J , Zhou F , Chu S , Él X , Wen X , Ni X , Liu L , Xie Q , Huang R . Mejora cognitiva de adultos jóvenes sanos con oxígeno hiperbárico: un estudio preliminar de fMRI en estado de reposo. *Clin Neurophysiol* . 2015 ; 126 : 2058 - 67 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.clinph.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.010) [ PubMed ]

**29** . Forsythe JA , Jiang BH , Iyer NV , Agani F , Leung SW , Koos RD , Semenza GL . Activación de la transcripción del gen del factor de crecimiento endotelial vascular por factor inducible por hipoxia 1. *Mol Cell Biol* . 1996 ; 16 : 4604 - 13 . [https://doi.org/ 10.1128 / mcb.16.9.4604](https://doi.org/10.1128/mcb.16.9.4604) [ PubMed ]

**30** . Liu Y , Cox SR , Morita T , Kourembanas S . La hipoxia regula la expresión génica del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales. Identificación de un potenciador 5'. *Circ Res* . 1995 ; 77 : 638 - 43 . [https://doi.org/ 10.1161 / 01.res.77.3.638](https://doi.org/10.1161/01.res.77.3.638) [ PubMed ]

**31** . Krock BL , Skuli N , Simon MC . Angiogénesis inducida por hipoxia: bien y mal. *Genes Cáncer* . 2011 ; 2 : 1117 - 33 . [https://doi.org/ 10.1177 / 1947601911423654](https://doi.org/10.1177/1947601911423654) [ PubMed ]

**32** . Asahara T , Takahashi T , Masuda H , Kalka C , Chen D , Iwaguro H , Inai Y , Silver M , Isner JM . El VEGF contribuye a la neovascularización posnatal al movilizar células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea. *EMBO J* . 1999 ; 18 : 3964 - 72 . [https://doi.org/ 10.1093 / emboj / 18.14.3964](https://doi.org/10.1093/emboj/18.14.3964) [ PubMed ]

**33** . Grant MB , May WS , Caballero S , Brown GA , Guthrie SM , Mames RN , Byrne BJ , Vaught T , Spoerri PE , Peck AB , Scott EW . Las células madre hematopoyéticas adultas proporcionan actividad funcional de hemangioblastos durante la neovascularización retiniana. *Nat Med* . 2002 ; 8 : 607 - 12 . [https://doi.org/ 10.1038 / nm0602-607](https://doi.org/10.1038/nm0602-607) [ PubMed ]



- 35** . Chen JJ , Rosas HD , Salat DH . Las reducciones asociadas al envejecimiento en el flujo sanguíneo cerebral son independientes de la atrofia regional. *Neuroimagen* . 2011 ; 55 : 468 - 78 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.neuroimage.2010.12.032](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.032) [ PubMed ]
- 36** . Burgess PW , Dumontheil I , Gilbert SJ . La hipótesis de entrada de la función de la corteza prefrontal rostral (área 10). *Tendencias Cogn Sci* . 2007 ; 11 : 290 - 98 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.tics.2007.05.004](https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.004) [ PubMed ]
- 37** . Gilbert SJ , Spengler S , Simons JS , Steele JD , Lawrie SM , Frith CD , Burgess PW . Especialización funcional dentro de la corteza prefrontal rostral (área 10): un metanálisis. *J Cogn Neurosci* . 2006 ; 18 : 932 - 48 . [https://doi.org/ 10.1162 / jocn.2006.18.6.932](https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.932) [ PubMed ]
- 38** . Mayer AR , Dorflinger JM , Rao SM , Seidenberg M . Redes neuronales subyacentes a la orientación visual-espacial endógena y exógena. *Neuroimagen* . 2004 ; 23 : 534 - 41 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.neuroimage.2004.06.027](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.027) [ PubMed ]
- 39** . Japee S , Holiday K , Satyshur MD , Mukai I , Ungerleider LG . Un papel del giro frontal medio derecho en la reorientación de la atención: un estudio de caso. *Front Syst Neurosci* . 2015 ; 9 : 23 . [https://doi.org/ 10.3389 / fnsys.2015.00023](https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023) [ PubMed ]
- 40** . Tanaka S , Honda M , Sadato N . Función cognitiva específica de modalidad del área de Brodmann humana media y lateral 6. *J Neurosci* . 2005 ; 25 : 496 - 501 . [https://doi.org/ 10.1523 / JNEUROSCI.4324-04.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4324-04.2005) [ PubMed ]
- 41** . Volz KG , Schubotz RI , von Cramon DY . ¿Por qué no estoy seguro? atribuciones internas y externas de incertidumbre disociadas por fMRI. *Neuroimagen* . 2004 ; 21 : 848 - 57 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.neuroimage.2003.10.028](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.028) [ PubMed ]
- 42** . Janata P . La arquitectura neural de los recuerdos autobiográficos evocados por la música. *Cereb Cortex* . 2009 ; 19 : 2579 - 94 . [https://doi.org/ 10.1093 / cercor / bhp008](https://doi.org/10.1093/cercor/bhp008) [ PubMed ]
- 43** . du Boisgueheneuc F , Levy R , Volle E , Seassau M , Duffau H , Kinkingnehun S , Samson Y , Zhang S , Dubois B . Funciones del giro frontal superior izquierdo en humanos: un estudio de lesiones. *Cerebral* . 2006 ; 129 : 3315 - 28 . [https://doi.org/ 10.1093 / brain / awl244](https://doi.org/10.1093/brain/awl244) [ PubMed ]
- 44** . Haines DE . ( 2012 ) *Neurociencia fundamental para aplicaciones básicas y clínicas*.
- 45** . Zur D , Naftaliev E , Kesler A . Evidencia de deterioro cognitivo leve multidominio en la hipertensión intracraneal idiopática. *J Neuroophthalmol* . 2015 ; 35 : 26 - 30 . [https://doi.org/ 10.1097 / WNO.000000000000199](https://doi.org/10.1097/WNO.000000000000199) [ PubMed ]
- 46** . Achiron A , Chapman J , Magalashvili D , Dolev M , Lavie M , Bercovich E , Polliack M , Doniger GM , Stern Y , Khilkevich O , Menascu S , Hararai G , Gurevich M , Barak Y . Modelado del deterioro cognitivo por la duración de la enfermedad en la esclerosis múltiple: un



47 . Trauer A , Milevich A , Gurevich T , Simon E , Ott-Ortoger A , Marner R , Dressman S , Giladi N y LRRK2 Ashkenazi Jewish Consortium . Disminución del rendimiento cognitivo en portadores de mutaciones sanas G2019S LRRK2. *Neurología* . 2012 ; 79 : 1027 - 32 .

[https://doi.org/ 10.1212/WNL.0b013e3182684646](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182684646) [ PubMed ]

48 . Dwolatzky T , Whitehead V , Doniger GM , Simon ES , Schweiger A , Jaffe D , Chertkow H . Validez de una nueva batería cognitiva computarizada para el deterioro cognitivo leve. *BMC Geriatr* . 2003 ; 3 : 4 . [https://doi.org/ 10.1186 / 1471-2318-3-4](https://doi.org/10.1186/1471-2318-3-4) [ PubMed ]

49 . L. Melton J . ( 2005 ) Evaluación psicométrica de la herramienta de detección neuropsicológica Mindstreams.

50 . Zygouris S , Tsolaki M . Pruebas cognitivas computarizadas para adultos mayores: una revisión. *Am J Alzheimers Dis Otros Demen* . 2015 ; 30 : 13 - 28 de . [https://doi.org/ 10.1177 / 1533317514522852](https://doi.org/10.1177/1533317514522852) [ PubMed ]

51 . Klekociuk SZ , Summers JJ , Vickers JC , Summers MJ . Reducción de diagnósticos falsos positivos en el deterioro cognitivo leve: la importancia de la evaluación neuropsicológica integral. *Eur J Neurol* . 2014 ; 21 : 1330 - 36 . [https://doi.org/ 10.1111 / ene.12488](https://doi.org/10.1111/ene.12488) [ PubMed ]

52 . Saunders NL , Summers MJ . Atención y déficit de memoria de trabajo en deterioro cognitivo leve. *J Clin Exp Neuropsychol* . 2010 ; 32 : 350 - 57 . [https://doi.org/ 10.1080 / 13803390903042379](https://doi.org/10.1080/13803390903042379) [ PubMed ]

53 . Lu PH , Boone KB , Cozolino L , Mitchell C . Efectividad de la prueba de figura compleja de rey-osterrieth y el ensayo de reconocimiento de meyers y meyers en la detección del esfuerzo sospechoso. *Clin Neuropsychol* . 2003 ; 17 : 426 - 40 . [https://doi.org/ 10.1076 / clin.17.3.426.18083](https://doi.org/10.1076/clin.17.3.426.18083) [ PubMed ]

54 . Vakil E , Blachstein H . Rey AVLT: normas de desarrollo para adultos y la sensibilidad de diferentes medidas de memoria a la edad. *El neuropsicólogo clínico* . 1997 ; 11 : 356 - 69 . [https://doi.org/ 10.1080 / 13854049708400464](https://doi.org/10.1080/13854049708400464)

55 . Jaeger J . Prueba de sustitución de símbolos de dígitos: el caso de la sensibilidad sobre la especificidad en las pruebas neuropsicológicas. *J Clin Psychopharmacol* . 2018 ; 38 : 513 - 19 de . [https://doi.org/ 10.1097 / JCP.0000000000000941](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000941) [ PubMed ]

56 . Humpstone HJ . Pruebas de memoria. *Psychol Clin* . 1919 ; 12 : 196 - 200 . [ PubMed ]

57 . Tucha L , Aschenbrenner S , Koerts J , Lange KW . La prueba de cinco puntos: fiabilidad, validez y datos normativos para niños y adultos. *PLoS One* . 2012 ; 7 : e46080 . [https://doi.org/ 10.1371 / journal.pone.0046080](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046080) [ PubMed ]

58 . Rabin LA , Barr WB , Burton LA . Prácticas de evaluación de neuropsicólogos clínicos en los Estados Unidos y Canadá: una encuesta de 40 miembros de la división INS, NAN y APA. *Arch Clin Neuropsychol* . 2005 ; 20 : 33 - 65 . [https://doi.org/ 10.1016 / j.acn.2004.02.005](https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.005) [ PubMed ]



**60** . Paiva SC , Viapiana VF , Cardoso CO , Fonseca RP . Prueba de Bell: ¿existen diferencias en el rendimiento entre los grupos de adultos de 40 a 59 años y de 60 a 75 años? Dement Neuropsychol . 2017 ; 11 : 40 - 47 . [https://doi.org/ 10.1590/ 1980-57642016dn11-010007](https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010007) [ PubMed ]

**61** . Ostergaard L , Weisskoff RM , Chesler DA , Gyldensted C , Rosen BR . Medición de alta resolución del flujo sanguíneo cerebral utilizando pasajes de bolo trazadores intravasculares. Parte I: enfoque matemático y análisis estadístico. Magn Reson Med . 1996 ; 36 : 715 - 25 . [https://doi.org/ 10.1002 / mrm.1910360510](https://doi.org/10.1002/mrm.1910360510) [ PubMed ]

**62** . Ostergaard L , Sorensen AG , Kwong KK , Weisskoff RM , Gyldensted C , Rosen BR . Medición de alta resolución del flujo sanguíneo cerebral utilizando pasajes de bolo trazadores intravasculares. Parte II: comparación experimental y resultados preliminares. Magn Reson Med . 1996 ; 36 : 726 - 36 . [https://doi.org/ 10.1002 / mrm.1910360511](https://doi.org/10.1002/mrm.1910360511) [ PubMed ]

**63** . Russo J , Trujillo CA , Wingerson D , Decker K , Ries R , Wetzler H , Roy-Byrne P . La encuesta de salud de forma breve MOS de 36 ítems: confiabilidad, validez y hallazgos preliminares en pacientes ambulatorios esquizofrénicos. Med Care . 1998 ; 36 : 752 - 56 . [https://doi.org/ 10.1097 / 00005650-199805000-00015](https://doi.org/10.1097/00005650-199805000-00015) [ PubMed ]

**64** . McHorney CA , cierto USTED Jr, Lu JF , Sherbourne CD . La encuesta de salud de formato corto MOS de 36 ítems (SF-36): III. Pruebas de calidad de datos, suposiciones de escala y confiabilidad en diversos grupos de pacientes. Med Care . 1994 ; 32 : 40 - 66 . [https://doi.org/ 10.1097 / 00005650-199401000-00004](https://doi.org/10.1097/00005650-199401000-00004) [ PubMed ]

**65** . McHorney CA , cierto USTED Jr, Raczek AE . La encuesta de salud de formato corto MOS de 36 ítems (SF-36): II. Pruebas psicométricas y clínicas de validez en la medición de construcciones de salud física y mental. Med Care . 1993 ; 31 : 247 - 63 . [https://doi.org/ 10.1097 / 00005650-199303000-00006](https://doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006) [ PubMed ]

**66** . Hochberg Y . Un procedimiento más nítido de Bonferroni para múltiples pruebas de significación. BiométriKa . 1988 ; 75 : 800 - 2 . [https://doi.org/ 10.1093 / biomet / 75.4.800](https://doi.org/10.1093/biomet/75.4.800)



DESCARGAR PDF

#### AUTOR CORRESPONDIENTE M

Amir Hadanny  
[amir.had@gmail.com](mailto:amir.had@gmail.com)

Shai Efrati  
[efratishai@outlook.com](mailto:efratishai@outlook.com)



envejecimiento

cognitivo

oxígeno hiperbárico

perfusión

el flujo sanguíneo cerebral

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen

Introducción

Resultados

Discusión

Materiales y métodos

Materiales complementarios

Contribuciones de autor

Agradecimientos

Conflictos de interés

Fondos

Referencias



Todo el contenido del sitio, excepto donde se indique lo contrario, está licenciado bajo una [Licencia Creative Commons Reconocimiento 3.0 \(CC BY 3.0\)](#).