



Review

Hyperoxia: Effective Mechanism of Hyperbaric Treatment at Mild-Pressure

Mariana Cannellotto ¹, Ali Yasells García ² and María Silvina Landa ^{1,*}

¹ Research Department, International Hyperbaric Medicine and Research Association (IHMER), Buenos Aires 1429, Argentina

² UniVida Medical Centers, Miami, FL 33126, USA

* Correspondence: silvina.landal@ihmera.com

Abstract: HBOT increases the proportion of dissolved oxygen in the blood, generating hyperoxia. This increased oxygen diffuses into the mitochondria, which consume the majority of inhaled oxygen and constitute the epicenter of HBOT effects. In this way, the oxygen entering the mitochondria can reverse tissue hypoxia, activating the electron transport chain to generate energy. Furthermore, intermittent HBOT is sensed by the cell as relative hypoxia, inducing cellular responses such as the activation of the HIF-1 α pathway, which in turn, activates numerous cellular processes, including angiogenesis and inflammation, among others. These effects are harnessed for the treatment of various pathologies. This review summarizes the evidence indicating that the use of medium-pressure HBOT generates hyperoxia and activates cellular pathways capable of producing the mentioned effects. The possibility of using medium-pressure HBOT as a direct or adjunctive treatment in different pathologies may yield benefits, potentially leading to transformative therapeutic advancements in the future.

Keywords: hyperbaric oxygen treatment (HBOT); hyperoxia; mild pressure; PO₂; reactive oxygen species (ROS)



Citation: Cannellotto, M.; Yasells García, A.; Landa, M.S. Hyperoxia: Effective Mechanism of Hyperbaric Treatment at Mild-Pressure. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 777. <https://doi.org/10.3390/ijms25020777>

Academic Editors: Gerardo Bosco, Simona Mrakic-Sposta and Costantino Balestra

Received: 6 December 2023

Revised: 31 December 2023

Accepted: 2 January 2024

Published: 8 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Oxygen is the essential component of cellular aerobic metabolism. It enters the respiratory pathways and blood vessels through convection, then diffuses through the capillary wall to the interstitium, with its ultimate destination being the mitochondria, where it plays a role in cellular respiration.

Oxygen is utilized as a therapeutic agent, not only for treating patients in need of oxygen supplementation, but it is also considered a drug capable of inducing targeted clinical responses, such as hyperbaric oxygen therapy (HBOT) [1] or therapies utilizing the “Normobaric Oxygen Paradox” or the “Hyperoxia-Hypoxia Paradox” [2,3]. These effects may vary in response to different pressures used, oxygen exposure durations, and the number of sessions for various pathologies. Therefore, it is necessary to standardize these parameters and characterize the responses based on the patient’s specific needs.

The aim of this review is to demonstrate that hyperbaric treatment using 1.5 atm generates an oxygen increase in blood and tissues, impacting cellular metabolism and producing beneficial effects for the therapy of various pathologies.

2. Hyperoxia

Hyperoxia is defined as an increase in the presence of tissue and plasma oxygen at concentrations higher than normal. The term “hyperoxia” is widely used in scientific language, and the word “HYPEROXIA” is documented in 23,957 articles on Pubmed Central (PMC)-nih.gov and in 9541 publications on PubMed-nih.gov. Given its clinical relevance, this concept is also extensively employed in the 243 clinical studies reported on ClinicalTrials.gov.



Revisión

Hiperoxia: Mecanismo Efectivo del Tratamiento Hiperbárico a Presión Suave

Mariana Cannellotto ¹, Ali Yasells García ² y María Silvina Landa ^{1,*}

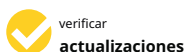
¹ Departamento de Investigación, Asociación Internacional de Medicina Hiperbárica e Investigación (IHMER), Buenos Aires 1429, Argentina

² Centros Médicos UniVida, Miami, FL 33126, USA

* Correspondencia: silvina.landal@ihmera.com

Resumen: El tratamiento hiperbárico con oxígeno (HBOT) aumenta la proporción de oxígeno disuelto en la sangre, generando hiperoxia. Este aumento de oxígeno se difunde en las mitocondrias, que consumen la mayoría del oxígeno inhalado y constituyen el epicentro de los efectos del HBOT. De esta manera, el oxígeno que entra en las mitocondrias puede revertir la hipoxia tisular, activando la cadena de transporte de electrones para generar energía. Además, la HBOT intermitente es percibida por la célula como hipoxia relativa, induciendo respuestas celulares como la activación de la vía HIF-1 α , que a su vez, activa numerosos procesos celulares, incluyendo la angiogénesis y la inflamación, entre otros. Estos efectos se aprovechan para el tratamiento de diversas patologías. Esta revisión resume la evidencia que indica que el uso de HBOT a presión media genera hiperoxia y activa vías celulares capaces de producir los efectos mencionados. La posibilidad de utilizar HBOT a presión media como tratamiento directo o adyuvante en diferentes patologías puede ofrecer beneficios, potencialmente llevando a avances terapéuticos transformadores en el futuro.

Palabras clave: tratamiento con oxígeno hiperbárico (HBOT); hiperoxia; presión suave; PO₂; especies reactivas de oxígeno (ROS)



Citación: Cannellotto, M.; Yasells García, A.; Landa, M.S. Hiperoxia: Mecanismo Efectivo del Tratamiento Hiperbárico a Presión Suave. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 777. <https://doi.org/10.3390/ijms25020777>

Editores Académicos: Gerardo Bosco, Simona Mrakic-Sposta y Costantino Balestra

Recibido: 6 de diciembre de 2023
Revisado: 31 de diciembre de 2023
Aceptado: 2 de enero de 2024
Publicado: 8 de enero de 2024



Derechos de autor: © 2024 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introducción

El oxígeno es el componente esencial del metabolismo aeróbico celular. Entra en las vías respiratorias y los vasos sanguíneos a través de la convección, luego difunde a través de la pared capilar hacia el intersticio, con su destino final siendo las mitocondrias, donde desempeña un papel en la respiración celular.

El oxígeno se utiliza como agente terapéutico, no solo para tratar a pacientes que necesitan suplementación de oxígeno, sino que también se considera un fármaco capaz de inducir respuestas clínicas específicas, como la terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT) [1] o terapias que utilizan la “Paradoja del Oxígeno Normobárico” o la “Paradoja de la Hiperoxia-Hipoxia” [2, 3]. Estos efectos pueden variar en respuesta a diferentes presiones utilizadas, duraciones de exposición al oxígeno y el número de sesiones para diversas patologías. Por lo tanto, es necesario estandarizar estos parámetros y caracterizar las respuestas basadas en las necesidades específicas del paciente.

El objetivo de esta revisión es demostrar que el tratamiento hiperbárico utilizando 1.5 atm genera un aumento de oxígeno en la sangre y los tejidos, impactando el metabolismo celular y produciendo efectos beneficiosos para la terapia de diversas patologías.

2. Hiperoxia

La hiperoxia se define como un aumento en la presencia de oxígeno en los tejidos y el plasma a concentraciones superiores a las normales. El término “hiperoxia” se utiliza ampliamente en el lenguaje científico, y la palabra “HIPOROXIA” está documentada en 23,957 artículos en Pubmed Central (PMC)-nih.gov y en 9541 publicaciones en PubMed-nih.gov. Dada su relevancia clínica, este concepto también se emplea extensamente en los 243 estudios clínicos reportados en ClinicalTrials.gov.

Hyperoxia can be achieved in situations where individuals are provided with oxygen supplementation (oxygen therapy) under normobaric or hyperbaric conditions. Normobaric oxygen supplementation, delivered through a mask, is used as a therapy for various medical conditions. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) involves breathing high concentrations of oxygen (O_2) (~100%) within a pressurized chamber set above normal atmospheric pressure (at sea level, 1.0 absolute atmospheres or atm). For clinical usage, the pressure must be at least 1.4 atm according to the UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) guidelines, as stated in the 14th Edition 2019-Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. Hyperoxia is the causal factor behind the beneficial effects achieved through these treatments [4].

3. Oxygen Homeostasis

Oxygen is essential for all aerobic organisms. Normoxia is defined as the normal oxygenation conditions necessary for the proper execution of physiological processes.

The oxygen level within the mitochondria [2] is very low, so even small variations act as potent triggers for metabolic signaling. Mitochondria play a central role in oxygen utilization, as cellular respiration occurs there. ATP, the cell's energy source, is produced from glucose, with oxygen acting as the final electron acceptor in the respiratory chain. During this process, small amounts of reactive oxygen species (ROS) are generated, which are molecules capable of reacting with other molecules.

The hyperoxic state during hyperbaric oxygen therapy can elevate ROS production. Recently, it has been demonstrated that HBOT induces an increase in ROS with a kinetic profile similar to that of plasma reactive oxygen species at 1.4 ATA and 2.5 ATA. The peak production is attained around 2 h and persists above the baseline level for 48 h [5] (See Figure 1).

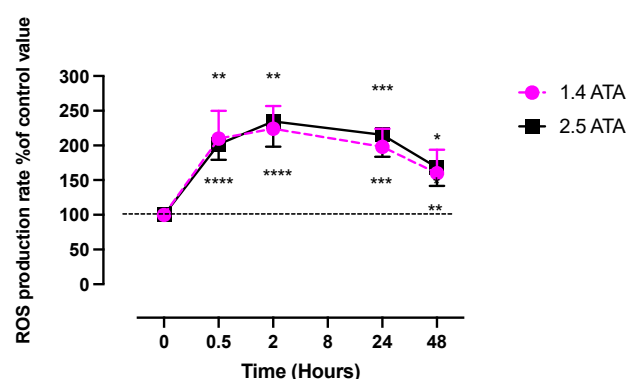


Figure 1. Percentual variations in ROS (plasma) production after 60 min of oxygen breathing of mild (1.4 ATA, $n = 6$) or high hyperbaric exposure (2.5 ATA, $n = 8$). Levels of oxygen are shown in the figure legend. Results are expressed as mean percentage change of control values (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$; RM-ANOVA and Dunnet's post hoc test).

The effects of ROS can be counterbalanced by the action of NRF2, a transcription factor that regulates the antioxidant response [3] (See Figure 2).

Its response magnitude and duration are also dependent on the oxygen dose applied as proposed by Fratantonio et al. (Fratantonio et al., 2021) [6].

When there is an excess of oxygen in the cell, and the endogenous antioxidant system is disrupted, oxidative stress is triggered. This can result in damage to lipids, proteins, and DNA. Furthermore, it is known that oxidative stress, inflammation, the immune system, and metabolism are interconnected. In this context, ROS is used as part of the signaling cascades of certain inflammatory cytokines, contributing to the development and/or progression of chronic inflammatory diseases [7].

La hiperoxia se puede lograr en situaciones donde se proporciona suplementación de oxígeno (terapia de oxígeno) a individuos bajo condiciones normobáricas o hiperbáricas. La suplementación de oxígeno normobárico, administrada a través de una máscara, se utiliza como terapia para diversas condiciones médicas. La terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT) implica respirar altas concentraciones de oxígeno (O_2) (~100%) dentro de una cámara presurizada configurada por encima de la presión atmosférica normal (a nivel del mar, 1.0 atmósferas absolutas o atm). Para uso clínico, la presión debe ser al menos de 1.4 atm según las directrices de la UHMS (Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica), como se indica en la 14ª Edición 2019-Indicaciones de la Terapia de Oxígeno Hiperbárico. La hiperoxia es el factor causal detrás de los efectos beneficiosos logrados a través de estos tratamientos [4].

3. Homeostasis del Oxígeno

El oxígeno es esencial para todos los organismos aeróbicos. La normoxia se define como las condiciones normales de oxigenación necesarias para la correcta ejecución de los procesos fisiológicos.

El nivel de oxígeno dentro de las mitocondrias [2] es muy bajo, por lo que incluso pequeñas variaciones actúan como potentes desencadenantes de la señalización metabólica. Las mitocondrias juegan un papel central en la utilización del oxígeno, ya que la respiración celular ocurre allí. El ATP, la fuente de energía de la célula, se produce a partir de la glucosa, con el oxígeno actuando como el aceptor final de electrones en la cadena respiratoria. Durante este proceso, se generan pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), que son moléculas capaces de reaccionar con otras moléculas.

El estado hiperóxico durante la terapia de oxígeno hiperbárico puede elevar la producción de ROS. Recientemente, se ha demostrado que la HBOT induce un aumento en los ROS con un perfil cinético similar al de las especies reactivas de oxígeno plasmáticas a 1.4 ATA y 2.5 ATA. La producción máxima se alcanza alrededor de las 2 h y persiste por encima del nivel basal durante 48 h [5] (Ver Figura 1).

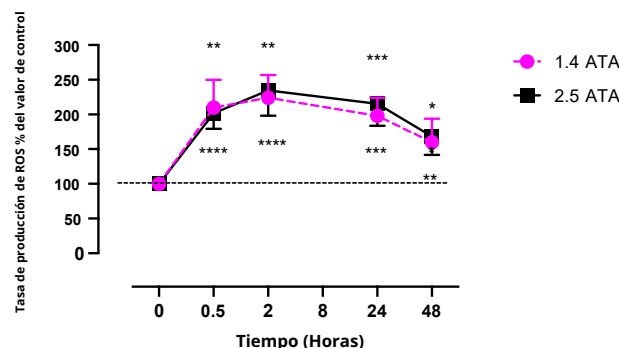


Figura 1. Variaciones porcentuales en la producción de ROS (plasma) después de 60 min de respiración de oxígeno en exposición hiperbárica leve (1.4 ATA, n = 6) o alta (2.5 ATA, n = 8). Los niveles de oxígeno se muestran en la leyenda de la figura. Los resultados se expresan como cambio porcentual medio de los valores de control (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$; RM-ANOVA y prueba post hoc de Dunnett).

Los efectos de los ROS pueden ser contrarrestados por la acción de NRF2, un factor de transcripción que regula la respuesta antioxidante [3] (Ver Figura 2).

Su magnitud y duración de respuesta también dependen de la dosis de oxígeno aplicada, como propone Fratantonio et al. (Fratantonio et al., 2021) [6].

Cuando hay un exceso de oxígeno en la célula y el sistema antioxidante endógeno se ve alterado, se desencadena el estrés oxidativo. Esto puede resultar en daño a los lípidos, proteínas y ADN. Además, se sabe que el estrés oxidativo, la inflamación, el sistema inmunológico y el metabolismo están interconectados. En este contexto, las ROS se utilizan como parte de las cascadas de señalización de ciertas citoquinas inflamatorias, contribuyendo al desarrollo y/o progresión de enfermedades inflamatorias crónicas [7].

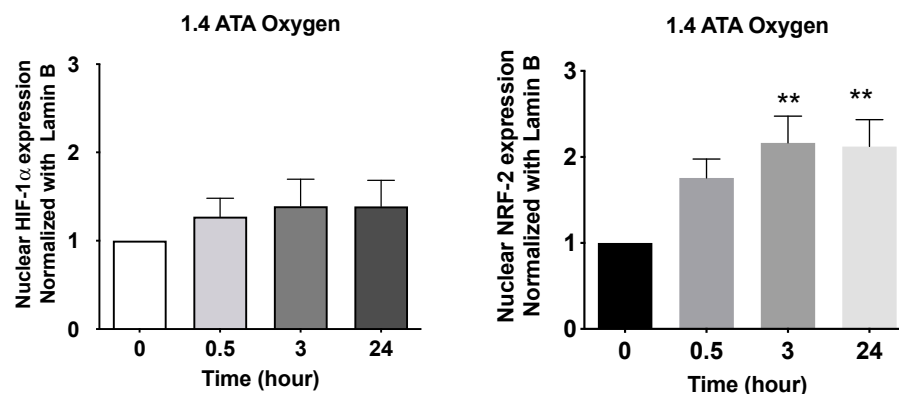


Figure 2. HIF-1 α and NRF-2 nuclear translocation following 1 h of hyperbaric hyperoxia at 1.4 ATA hyperoxia in human subjects (N = 6) before and after the recovery to normoxic conditions. Results are expressed as fold change (mean $\pm$ SEM) in comparison to baseline (0), which was set at 1. ** $p < 0.01$; for one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test (Modified from Fratantonio et al. (2021) [6]).

On the contrary, in the case of persistent tissue hypoxia (oxygen deficiency), tissues can develop hypoxemic stress, which can lead to organ dysfunction and permanent functional impairment, as seen in conditions such as acute mountain sickness [8,9]. To prevent such damage, hypoxia serves as a key inducer of cellular gene expression, promoting various processes such as cellular protection and repair, angiogenesis, stem cell proliferation and differentiation, and more. Most of the induced gene expression is guided by transcription factors known as HIF-1 (hypoxia-inducible factors 1). Under normoxic conditions, HIF-1 levels are reduced since the reactive oxygen species (ROS) in the cell, products of cellular metabolism, promote their degradation. In a hypoxic situation, fewer ROS are produced, causing HIF-1 to stabilize, translocate to the nucleus, and promote the expression of approximately 200 genes essential for adapting to low-oxygen conditions. These genes include glycolytic enzymes for ATP synthesis, VEGF to induce angiogenesis, iNOS (inducible nitric oxide synthase), and other factors to enhance tissue oxygenation. HIF-1 is also associated with other processes such as mitochondrial biogenesis and aging through SIRT1 [2].

4. HBOT (Hyperbaric Oxygen Therapy)

In certain circumstances, hyperbaric oxygen therapy represents the primary treatment modality, while in others, it serves as a complement to surgical or pharmacological interventions [10].

Hyperbaric oxygen therapy is conducted using various types of chambers. Multiplace chambers are employed to simultaneously treat up to approximately 20 patients. These chambers are pressurized with compressed air, and 100% oxygen is administered via masks covering the nose and mouth or hoods that envelop the entire head. The atmosphere is carefully regulated and controlled concerning air and temperature. These chambers allow for the entry of equipment from intensive care units and the presence of medical personnel.

Monoplace Chambers are the most used type. These chambers can be pressurized with nearly 100% oxygen, and the patient directly breathes the oxygen from the chamber environment. They can also be pressurized with compressed air while the patient breathes oxygen (close to 100%) through masks, head hoods, or endotracheal tubes. This type of chamber offers individual patient management (isolation, useful for infections), making patients easy to observe. No special decompression procedures are required. More cost-effective than multiplace chambers. Requires less space than multiplace chambers. Fewer operators are needed. The design of monoplace chambers is ideal for caring for patients who do not require the presence of personnel within the chamber. Most bodily functions can be monitored externally, including the ventilator, which can be controlled from outside the chamber.

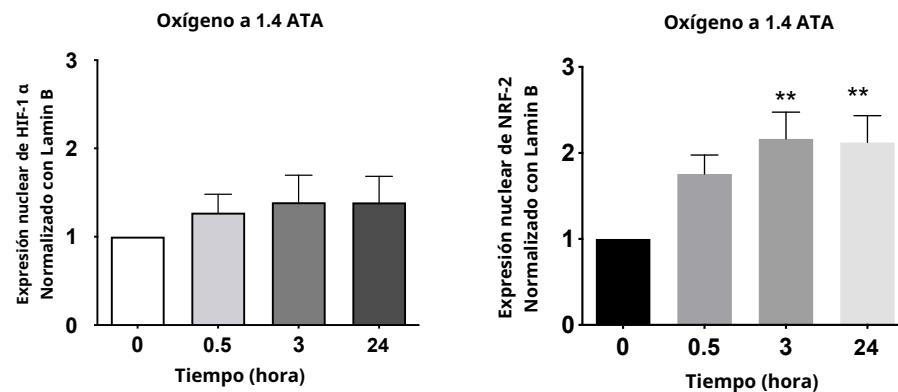


Figura 2. Translocación nuclear de HIF-1 α y NRF-2 después de 1 h de hiperoxia hiperbárica a 1.4 ATA en sujetos humanos ($N = 6$) antes y después de la recuperación a condiciones normóxicas. Los resultados se expresan como cambio de pliegue (media $\pm$ SEM) en comparación con la línea base (0), que se estableció en 1. ** $p < 0.01$; para ANOVA de una vía seguido de la prueba post hoc de Dunnett (Modificado de Fratantonio et al. (2021) [6]).

Por el contrario, en el caso de hipoxia tisular persistente (deficiencia de oxígeno), los tejidos pueden desarrollar estrés hipóxico, lo que puede llevar a disfunción orgánica y deterioro funcional permanente, como se observa en condiciones como el mal agudo de montaña [8,9]. Para prevenir tales daños, la hipoxia sirve como un inductor clave de la expresión génica celular, promoviendo varios procesos como la protección y reparación celular, la angiogénesis, la proliferación y diferenciación de células madre, y más. La mayoría de la expresión génica inducida está guiada por factores de transcripción conocidos como HIF-1 (factores inducibles por hipoxia 1). En condiciones normóxicas, los niveles de HIF-1 se reducen ya que las especies reactivas de oxígeno (ROS) en la célula, productos del metabolismo celular, promueven su degradación. En una situación hipóxica, se producen menos ROS, lo que provoca que HIF-1 se estabilice, se transloque al núcleo y promueva la expresión de aproximadamente 200 genes esenciales para la adaptación a condiciones de bajo oxígeno. Estos genes incluyen enzimas glucolíticas para la síntesis de ATP, VEGF para inducir la angiogénesis, iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) y otros factores para mejorar la oxigenación tisular. HIF-1 también está asociado con otros procesos como la biogénesis mitocondrial y el envejecimiento a través de SIRT1 [2].

4. TOHB (Terapia de Oxígeno Hiperbárico)

En ciertas circunstancias, la terapia de oxígeno hiperbárico representa la modalidad de tratamiento principal, mientras que en otras, sirve como complemento a intervenciones quirúrgicas o farmacológicas [10].

La terapia de oxígeno hiperbárico se realiza utilizando varios tipos de cámaras. Las cámaras multiplaza se emplean para tratar simultáneamente hasta aproximadamente 20 pacientes. Estas cámaras se presurizan con aire comprimido, y se administra oxígeno al 100% a través de máscaras que cubren la nariz y la boca o capuchas que envuelven toda la cabeza. La atmósfera se regula y controla cuidadosamente en cuanto al aire y la temperatura. Estas cámaras permiten la entrada de equipos de unidades de cuidados intensivos y la presencia de personal médico.

Las cámaras monoplasa son el tipo más utilizado. Estas cámaras pueden ser presurizadas con casi un 100% de oxígeno, y el paciente respira directamente el oxígeno del ambiente de la cámara. También pueden ser presurizadas con aire comprimido mientras el paciente respira oxígeno (casi al 100%) a través de máscaras, capuchas para la cabeza o tubos endotraqueales. Este tipo de cámara ofrece manejo individual del paciente (aislamiento, útil para infecciones), lo que facilita la observación de los pacientes. No se requieren procedimientos especiales de descompresión. Más rentable que las cámaras multiplaza. Requiere menos espacio que las cámaras multiplaza. Se necesitan menos operadores. El diseño de las cámaras monoplasa es ideal para el cuidado de pacientes que no requieren la presencia de personal dentro de la cámara. La mayoría de las funciones corporales pueden ser monitoreadas externamente, incluido el ventilador, que puede ser controlado desde fuera de la cámara.

4.1. Fundamentals of Hyperoxic Treatment

The primary physiological effect of HBOT is the generation of hyperoxia, which allows for greater oxygen dilution in the blood plasma, and this process is independent of hemoglobin [11]. The oxygen supply chain begins in the lungs, where it is delivered through convection in the respiratory passages and blood vessels. It then diffuses through the capillary wall to the interstitium, with its ultimate destination being the mitochondria [2].

In the blood, oxygen is transported in two forms: a fraction bound to hemoglobin and a free fraction dissolved in the plasma. The amount of dissolved oxygen is proportional to the partial pressure of oxygen at a specific temperature, according to Henry's Law [12]. Therefore, at a higher partial gas pressure, it tends to shift from a gaseous to a liquid state, with the reverse occurring when the pressure of the gas dissolved in the plasma decreases.

Furthermore, we should consider that the air we normally breathe is composed of 78% nitrogen, 21% oxygen, and the rest is made up of trace gases. According to Dalton's Law, the total pressure exerted by a mixture of gases is equal to the sum of the partial pressures of the gases. This means that at sea level, 1 ATA (absolute pressure), the partial pressure of oxygen in the atmosphere is 159.6 mmHg. Exposure to pure oxygen at 1.5 ATA (absolute atmospheres) entails an oxygen pressure of 1140 mmHg. An increase in inspired oxygen pressure leads to an increase in alveolar oxygen pressure, which reaches 1053 mmHg when breathing 100% oxygen in a hyperbaric chamber at 1.5 ATA, compared to 102 mmHg when breathing air at 1 ATA, meaning it increases by a factor of 10.

At normal atmospheric pressures, only a limited portion of inspired oxygen is dissolved in the blood, but at higher pressures, as used in HBOT, it becomes possible to dissolve enough oxygen to meet the body's usual needs. In line with this, Jain et al. described that arterial oxygen pressure increases with pressure, such that ideally, breathing 100% oxygen at 1.5 ATA results in a 10-fold increase in arterial oxygen compared to arterial oxygen under normal conditions (breathing air at 1 ATA), demonstrating the hyperoxia generated in HBOT at 1.5 ATA [13]. Ishihara et al. also reported an increase in dissolved oxygen using mid-pressure HBOT [14].

Breathing 100% oxygen in a high-pressure environment increases tissue oxygen tension. The diffusion of dissolved oxygen into tissues follows the mathematical model described by Krogh [15]. Using the Krogh model, the existence of radial and longitudinal pressure gradients (P_{pO_2}) is explained, based on the capillary radius and the arterial and venous endpoints, respectively. Combining these variables, the model allows the prediction of P_{pO_2} in tissues. By administering O_2 at close to 100% concentration in an environment at 1.45 atm, the oxygen penetration radius from capillaries to tissues is approximately $\sim 75 \mu m$, enabling the attainment of an arteriolar P_{pO_2} of about 950 mmHg. This pressure is more than sufficient to ensure adequate oxygen supply to all tissues in the body through the diffusion and penetration of oxygen from plasma to all cells. Therefore, at 1.5 ATA, the minimum required P_{pO_2} (20 mmHg) is achieved and considerably exceeded to cover the minimum average penetration radius needed to support cellular functions ($\sim 40 \mu m$). Holbach et al. demonstrated that HBOT at 1.5 ATA increased arterial PO_2 and cerebrospinal fluid oxygen pressure [16].

The increase in tissue oxygen levels after subjecting a patient to HBOT treatment has been widely demonstrated [17,18]. This increase persists even after the vasoconstriction generated by HBOT, as it does not impede the elevation of tissue partial oxygen pressure [18].

In addition, tissue hyperoxia has been demonstrated in the brains of rats exposed to hyperbaric therapy at 1.5 ATA [19]. These results were confirmed in clinical studies by Rockwold and colleagues, showing a significant increase in tissue oxygenation induced by HBOT at 1.5 ATA in the brains of patients [20]. These findings were also replicated in a phase II clinical trial, demonstrating hyperoxia generated at that pressure [21]. Moreover, the increase in tissue oxygenation achieved by HBOT at 1.5 ATA is capable of elevating ATP and NAD^+ levels in brain tissue following a brain injury, meaning that hyperbaric oxygen supply can restore mitochondrial function after one hour of treatment. These effects

4.1. Fundamentos del Tratamiento Hiperóxico

El efecto fisiológico primario de la HBOT es la generación de hiperoxia, lo que permite una mayor dilución de oxígeno en el plasma sanguíneo, y este proceso es independiente de la hemoglobina [11]. La cadena de suministro de oxígeno comienza en los pulmones, donde se entrega a través de la convección en las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Luego se difunde a través de la pared capilar hacia el intersticio, con su destino final siendo las mitocondrias [2].

En la sangre, el oxígeno se transporta de dos formas: una fracción unida a la hemoglobina y una fracción libre disuelta en el plasma. La cantidad de oxígeno disuelto es proporcional a la presión parcial de oxígeno a una temperatura específica, según la Ley de Henry [12]. Por lo tanto, a una mayor presión parcial de gas, tiende a pasar de un estado gaseoso a un estado líquido, ocurriendo lo contrario cuando disminuye la presión del gas disuelto en el plasma.

Además, debemos considerar que el aire que respiramos normalmente está compuesto por un 78% de nitrógeno, un 21% de oxígeno y el resto está compuesto por gases traza. Según la Ley de Dalton, la presión total ejercida por una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de los gases. Esto significa que al nivel del mar, 1 ATA (presión absoluta), la presión parcial de oxígeno en la atmósfera es de 159.6 mmHg. La exposición a oxígeno puro a 1.5 ATA (atmósferas absolutas) implica una presión de oxígeno de 1140 mmHg. Un aumento en la presión del oxígeno inspirado lleva a un aumento en la presión del oxígeno alveolar, que alcanza los 1053 mmHg al respirar oxígeno al 100% en una cámara hiperbárica a 1.5 ATA, en comparación con 102 mmHg al respirar aire a 1 ATA, lo que significa que aumenta por un factor de 10.

A presiones atmosféricas normales, solo una porción limitada del oxígeno inspirado se disuelve en la sangre, pero a presiones más altas, como las utilizadas en la OHB, es posible disolver suficiente oxígeno para satisfacer las necesidades habituales del cuerpo. En línea con esto, Jain et al. describieron que la presión del oxígeno arterial aumenta con la presión, de tal manera que idealmente, respirar oxígeno al 100% a 1.5 ATA resulta en un aumento de 10 veces en el oxígeno arterial en comparación con el oxígeno arterial en condiciones normales (respirando aire a 1 ATA), demostrando la hiperoxia generada en la OHB a 1.5 ATA [13]. Ishihara et al. también informaron un aumento en el oxígeno disuelto utilizando OHB a presión media [14].

Respirar oxígeno al 100% en un entorno de alta presión aumenta la tensión de oxígeno en los tejidos. La difusión de oxígeno disuelto en los tejidos sigue el modelo matemático descrito por Krogh [15]. Usando el modelo de Krogh, se explica la existencia de gradientes de presión radiales y longitudinales (P_{pO_2}), basados en el radio capilar y los puntos finales arteriales y venosos, respectivamente. Combinando estas variables, el modelo permite la predicción de P_{pO_2} en los tejidos. Administrando O_2 cerca de una concentración del 100% en un entorno a 1.45 atm, el radio de penetración del oxígeno desde los capilares a los tejidos es de aproximadamente $\sim 75 \mu m$, permitiendo alcanzar un P_{pO_2} arteriolar de alrededor de 950 mmHg. Esta presión es más que suficiente para asegurar un suministro adecuado de oxígeno a todos los tejidos del cuerpo a través de la difusión y penetración del oxígeno desde el plasma a todas las células. Por lo tanto, a 1.5 ATA, se alcanza y se supera considerablemente la P_{pO_2} mínima requerida (20 mmHg) para cubrir el radio de penetración promedio mínimo necesario para apoyar las funciones celulares ($\sim 40 \mu m$).

Holbach et al. demostraron que la HBOT a 1.5 ATA aumentó la PO_2 arterial y la presión de oxígeno en el líquido cefalorraquídeo [16].

El aumento en los niveles de oxígeno en los tejidos después de someter a un paciente a tratamiento con HBOT ha sido ampliamente demostrado [17 , 18]. Este aumento persiste incluso después de la vasoconstricción generada por la HBOT, ya que no impide la elevación de la presión parcial de oxígeno en los tejidos [18].

Además, se ha demostrado hiperoxia tisular en los cerebros de ratas expuestas a terapia hiperbárica a 1.5 ATA [19]. Estos resultados fueron confirmados en estudios clínicos por Rockwold y colegas, mostrando un aumento significativo en la oxigenación tisular inducida por la HBOT a 1.5 ATA en los cerebros de los pacientes [20]. Estos hallazgos también se replicaron en un ensayo clínico de fase II, demostrando la hiperoxia generada a esa presión [21]. Además, el aumento en la oxigenación tisular logrado por la HBOT a 1.5 ATA es capaz de elevar los niveles de ATP y NAD^+ en el tejido cerebral después de una lesión cerebral, lo que significa que el suministro de oxígeno hiperbárico puede restaurar la función mitocondrial después de una hora de tratamiento. Estos efectos

were accompanied by a reduced loss of neuronal cells in the hippocampus, contributing to improved cognitive recovery [19].

Niza et al. observed that exposure to HBOT increases blood flow in peripheral tissue capillaries through parasympathetic activation induced by hyperoxia at 1.4 ATA [22].

It has been demonstrated that the increase in tissue oxygen induced by HBOT at 1.5 ATA using a monoplace chamber generates cellular responses, as described by Fratan-tonio et al. They reported that hyperoxia induced in healthy individuals at 1.5 ATA led to an increase in the expression of transcription factors that regulate cellular responses related to oxygen fluctuations. Additionally, an increase in glutathione and MMP9 (metal-loproteinase 9) was observed, indicating that the treatment induces oxidative stress. These observations highlight a cellular response mediated by transcription factors induced by hyperoxia generated at 1.5 ATA [6].

Leveque et al. described the kinetics of ROS in healthy patients after 1 h of exposure to hyperbaric oxygen at 1.5 ATA and 2.5 ATA, up to 48 h following the treatment. The work demonstrated a significant increase in ROS due to hyperoxia generated at 1.5 ATA and the activation of antioxidant mechanisms. Both the ROS kinetics and the levels reached were comparable to the group that received HBOT at 2.5 ATA. Similarly, it was observed that the kinetics and levels of antioxidants were comparable at both pressures, while the immunomodulatory effects varied depending on the dosage [5].

The increase in ROS and antioxidants after HBOT was also described in the study by Bosco et al. They observed that these parameters remained elevated during the 20 daily sessions of HBOT conducted at the same pressures. At 1.5 ATA, ROS levels remained comparable between the two pressures until day 7 and returned to normal after completing the 20 sessions, while they continued to be elevated at 2.5 ATA. This was accompanied by an increase in antioxidant compounds with the same kinetics at both pressures, even up to one month after completing the treatment, indicating a shift in the redox balance toward the reduced state [23]. This allows us to conclude that at 1.5 ATA, there is a clear antioxidant effect that predominates over oxidative stress, which remains elevated one month after completing the 20 sessions tested. Furthermore, an anti-inflammatory effect was observed, evidenced by a decrease in IL-6 and miRNA expression, consistent with findings from other studies showing a decrease in proinflammatory cytokines and an increase in hemoglobin. These results demonstrate that intermittent hyperoxia generated at 1.5 ATA leads to an increase in ROS due to increased tissue oxygen, as well as cellular responses that contribute to an antioxidant, anti-inflammatory, and hemoglobin-increasing effect in a safer context without renal damage [24,25].

The effects of intermittent hyperoxia on processes such as inflammation, oxidative stress, and others can be explained through the phenomenon known as the “normobaric oxygen paradox” or “hypoxia-hyperoxia paradox” [2,26] depending on the pressure used. However, it is important to consider that both normobaric and hyperbaric intermittent exposures generate the same reactions. This paradox was proposed in 2006 when the authors observed that intermittent hyperoxia/normoxia exposure induced the synthesis of EPO (Erythropoietin). Essentially in a hyperoxic environment, there is more dissolved oxygen, leading to an increase in ROS. The adaptive response induces an increase in antioxidant proteins (scavengers) to counteract the increased ROS, preventing reactive species from causing damage to DNA and other cellular processes. When returning to normoxia, oxygen and ROS levels normalize, but the scavenger activity remains high for an extended period. When the hyperoxic exposure is repeated, the ROS/scavenger ratio is low because the half-life of scavengers is longer than that of ROS. This results in fewer ROS and, consequently, less degradation of HIF (Hypoxia-Inducible Factor) in the proteasome and more active HIF entering the nucleus to promote the transcription of EPO, VEGF, sirtuins, among others, leading to effects like hypoxia (angiogenesis, cell regeneration, etc.). In other words, the cell perceives intermittent hyperoxia as a state of hypoxia, promoting cellular processes induced by HIF but under normoxic conditions.

fueron acompañados por una reducción en la pérdida de células neuronales en el hipocampo, contribuyendo a una mejor recuperación cognitiva [19].

Niza et al. observaron que la exposición a la HBOT aumenta el flujo sanguíneo en los capilares del tejido periférico a través de la activación parasimpática inducida por la hiperoxia a 1.4 ATA [22].

Se ha demostrado que el aumento en el oxígeno tisular inducido por la HBOT a 1.5 ATA utilizando una cámara monoplace genera respuestas celulares, como lo describen Fratantonio et al. Informaron que la hiperoxia inducida en individuos sanos a 1.5 ATA llevó a un aumento en la expresión de factores de transcripción que regulan las respuestas celulares relacionadas con las fluctuaciones de oxígeno. Además, se observó un aumento en el glutatión y MMP9 (metaloproteínasa 9), lo que indica que el tratamiento induce estrés oxidativo. Estas observaciones destacan una respuesta celular mediada por factores de transcripción inducidos por la hiperoxia generada a 1,5 ATA [6].

Leveque et al. describieron la cinética de ROS en pacientes sanos después de 1 h de exposición a oxígeno hiperbárico a 1,5 ATA y 2,5 ATA, hasta 48 h después del tratamiento. El trabajo demostró un aumento significativo en ROS debido a la hiperoxia generada a 1,5 ATA y la activación de mecanismos antioxidantes. Tanto la cinética de ROS como los niveles alcanzados fueron comparables al grupo que recibió HBOT a 2,5 ATA. De manera similar, se observó que la cinética y los niveles de antioxidantes eran comparables en ambas presiones, mientras que los efectos inmunomoduladores variaban según la dosis [5].

El aumento de ROS y antioxidantes después de la TOHB también fue descrito en el estudio de Bosco et al. Observaron que estos parámetros se mantuvieron elevados durante las 20 sesiones diarias de TOHB realizadas a las mismas presiones. A 1,5 ATA, los niveles de ROS se mantuvieron comparables entre las dos presiones hasta el día 7 y volvieron a la normalidad después de completar las 20 sesiones, mientras que continuaron elevados a 2,5 ATA. Esto fue acompañado por un aumento en los compuestos antioxidantes con la misma cinética en ambas presiones, incluso hasta un mes después de completar el tratamiento, lo que indica un cambio en el equilibrio redox hacia el estado reducido [23]. Esto nos permite concluir que a 1,5 ATA, hay un claro efecto antioxidante que predomina sobre el estrés oxidativo, que se mantiene elevado un mes después de completar las 20 sesiones probadas. Además, se observó un efecto antiinflamatorio, evidenciado por una disminución en la expresión de IL-6 y miARN, consistente con hallazgos de otros estudios que muestran una disminución en las citoquinas proinflamatorias y un aumento en la hemoglobina.

Estos resultados demuestran que la hiperoxia intermitente generada a 1.5 ATA conduce a un aumento de ROS debido al incremento del oxígeno tisular, así como a respuestas celulares que contribuyen a un efecto antioxidante, antiinflamatorio y de aumento de hemoglobina en un contexto más seguro sin daño renal [24,25].

Los efectos de la hiperoxia intermitente en procesos como la inflamación, el estrés oxidativo y otros pueden explicarse a través del fenómeno conocido como la “paradoja del oxígeno normobárico” o “paradoja hipoxia-hiperoxia” [2, 26] dependiendo de la presión utilizada.

Sin embargo, es importante considerar que tanto las exposiciones intermitentes normobáricas como hiperbáricas generan las mismas reacciones. Esta paradoja fue propuesta en 2006 cuando los autores observaron que la exposición intermitente a hiperoxia/normoxia inducía la síntesis de EPO (Eritropoyetina). Esencialmente, en un ambiente hiperóxico, hay más oxígeno disuelto, lo que lleva a un aumento de ROS. La respuesta adaptativa induce un aumento de proteínas antioxidantes (depuradoras) para contrarrestar el aumento de ROS, evitando que las especies reactivas causen daño al ADN y otros procesos celulares. Al volver a la normoxia, los niveles de oxígeno y ROS se normalizan, pero la actividad de los eliminadores permanece alta durante un período prolongado. Cuando la exposición hiperóxica se repite, la relación ROS/eliminador es baja porque la vida media de los eliminadores es más larga que la de los ROS. Esto resulta en menos ROS y, en consecuencia, menos degradación de HIF (Factor Inducible por Hipoxia) en el proteasoma y más HIF activo entrando al núcleo para promover la transcripción de EPO, VEGF, sirtuinas, entre otros, llevando a efectos similares a la hipoxia (angiogénesis, regeneración celular, etc.). En otras palabras, la célula percibe la hiperoxia intermitente como un estado de hipoxia, promoviendo procesos celulares inducidos por HIF pero bajo condiciones normóxicas.

The effect of hyperbaric oxygen at 1.5 ATA on the immune system has been addressed by various authors who observed an increase in blood flow in capillaries [22]. As previously mentioned, U Nisa and colleagues recently demonstrated that IL-6 does not change, nor does IL-12, suggesting that the treatment would have an anti-inflammatory effect on healthy women exposed to HBOT at half-pressure. The authors also reported an increase in parasympathetic activity and an increase in natural killer cells (NKC), indicating an increase in the mobilization and proliferation of these cells involved in early immunity [27]. In other words, hyperoxia generated at 1.5 ATA in healthy women has an anti-inflammatory effect.

4.2. Physiological Effects of Hyperoxia Generated by HBOT

4.2.1. Reversal of Hypoxia

Hyperbaric oxygen restores mitochondrial functionality and cellular respiration. Hyperoxia maintains the mitochondrial membrane potential and increases ATP production [28,29]. HBOT provides tissue perfusion exchange capability due to the increased instance of oxygen diffusion, distinguishing it from all other oxygen therapy methods. In this regard, HBOT treatments at 1.4–2.0 ATA for hypoxemia in critical COVID-19 patients continue to be a promising avenue [30]. Cannellotto et al. demonstrate that hyperbaric oxygen therapy at 1.45 atmospheres of pressure among patients with COVID-19 resulted in significantly faster resolution of hypoxia in those who received HBOT compared to control patients [31].

4.2.2. Non-Hypoxemic Vasoconstriction

The increased oxygen available generated by HBOT induces vasoconstriction in small arteries and capillaries in healthy tissues, without impairing oxygenation, favoring the redistribution of blood flow to underperfused areas. The vasoconstriction produced is called “non-hypoxemic” because it does not counteract the effect of hyperoxia or deepen hypoxia in ischemic or poorly perfused tissues. Vasoconstriction, mediated by the central nervous system through α -adrenergic receptors, reduces blood flow by up to 20% without altering venous return, resulting in benefits for edema reduction at any level and a reduction in the inflammatory response. Additionally, HBOT can increase vascular tone, raising blood pressure and reducing heart rate [32,33].

4.2.3. Angiogenesis

Hyperoxia stimulates neo-vascularization or the formation of new blood vessels through two processes: angiogenesis and vasculogenesis [1]. Numerous growth factors, transcription factors, hormones, and chemical mediators are involved in these mechanisms, including Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), interleukins (IL) [34]. Particularly, the pro-angiogenic effect triggered by HBOT is mediated by an increase in VEGF production, promoting the formation of new blood vessels after several sessions [35]. In bone marrow, HBOT affects the activity of medullary nitric oxide synthase (NOS) enzyme, which synthesizes nitric oxide (NO) and plays a role in the mobilization of stem cells, promoting neovascularization and healing [36].

4.2.4. Proliferation and Stimulation of Stem Cells

HBOT generates the hyperoxia necessary for oxidative stress via nitric oxide synthase to release pluripotent stem cells from the bone marrow stroma [37]. The mobilization of progenitor stem cells (SPCs) due to has been demonstrated in healthy individuals and in patients receiving treatment for radionecrosis. Hyperbaric oxygen mobilizes endothelial progenitor cells (EPCs), which have been associated with endothelial cell generation and demonstrated vasculogenesis [38]. It also promotes the differentiation of neural stem cells into neurons and oligodendrocytes, and reduces the number of astrocytes in vitro, possibly by regulating the Wnt3 protein signaling pathway, beta-catenin, and bone morphogenetic

El efecto del oxígeno hiperbárico a 1.5 ATA sobre el sistema inmunológico ha sido abordado por varios autores que observaron un aumento en el flujo sanguíneo en los capilares [22]. Como se mencionó anteriormente, U Nisa y colegas demostraron recientemente que la IL-6 no cambia, ni tampoco la IL-12, lo que sugiere que el tratamiento tendría un efecto antiinflamatorio en mujeres sanas expuestas a HBOT a media presión. Los autores también informaron un aumento en la actividad parasimpática y un aumento en las células asesinas naturales (NKC), lo que indica un aumento en la movilización y proliferación de estas células involucradas en la inmunidad temprana [27]. En otras palabras, la hiperoxia generada a 1.5 ATA en mujeres sanas tiene un efecto antiinflamatorio.

4.2. Efectos Fisiológicos de la Hiperoxia Generada por HBOT

4.2.1. Reversión de la Hipoxia

El oxígeno hiperbárico restaura la funcionalidad mitocondrial y la respiración celular. La hiperoxia mantiene el potencial de membrana mitocondrial y aumenta la producción de ATP [28 , 29]. HBOT proporciona capacidad de intercambio de perfusión tisular debido al aumento de la difusión de oxígeno, lo que la distingue de todos los demás métodos de terapia de oxígeno. En este sentido, los tratamientos de HBOT a 1.4–2.0 ATA para la hipoxemia en pacientes críticos con COVID-19 continúan siendo una vía prometedora [30]. Cannellotto et al. demuestran que la terapia de oxígeno hiperbárico a 1.45 atmósferas de presión entre pacientes con COVID-19 resultó en una resolución significativamente más rápida de la hipoxia en aquellos que recibieron HBOT en comparación con los pacientes de control [31].

4.2.2. Vasoconstricción No Hipoxémica

El aumento de oxígeno disponible generado por HBOT induce vasoconstricción en pequeñas arterias y capilares en tejidos sanos, sin afectar la oxigenación, favoreciendo la redistribución del flujo sanguíneo a áreas con baja perfusión. La vasoconstricción producida se llama “no hipoxémica” porque no contrarresta el efecto de la hiperoxia ni profundiza la hipoxia en tejidos isquémicos o con mala perfusión. La vasoconstricción, mediada por el sistema nervioso central a través de los receptores α -adrenérgicos, reduce el flujo sanguíneo hasta en un 20% sin alterar el retorno venoso, resultando en beneficios para la reducción del edema a cualquier nivel y una disminución de la respuesta inflamatoria. Además, la OHB puede aumentar el tono vascular, elevando la presión arterial y reduciendo la frecuencia cardíaca [32,33].

4.2.3. Angiogénesis

La hiperoxia estimula la neo-vascularización o la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de dos procesos: angiogénesis y vasculogénesis [1]. Numerosos factores de crecimiento, factores de transcripción, hormonas y mediadores químicos están involucrados en estos mecanismos, incluyendo el Factor Inducible por Hipoxia 1 (HIF-1), el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), interleucinas (IL) [34]. Particularmente, el efecto pro-angiogénico desencadenado por la TOHB está mediado por un aumento en la producción de VEGF, promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos después de varias sesiones [35]. En la médula ósea, la TOHB afecta la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) medular, que sintetiza óxido nítrico (NO) y juega un papel en la movilización de células madre, promoviendo la neovascularización y la cicatrización [36].

4.2.4. Proliferación y Estimulación de Células Madre

La TOHB genera la hiperoxia necesaria para el estrés oxidativo a través de la óxido nítrico sintasa para liberar células madre pluripotentes del estroma de la médula ósea [37]. La movilización de células madre progenitoras (SPCs) se ha demostrado en individuos sanos y en pacientes que reciben tratamiento para radionecrosis. El oxígeno hiperbárico moviliza células progenitoras endoteliales (EPCs), que se han asociado con la generación de células endoteliales y han demostrado vasculogénesis [38]. También promueve la diferenciación de células madre neurales en neuronas y oligodendrocitos, y reduce el número de astrocitos in vitro, posiblemente regulando la vía de señalización de la proteína Wnt3, beta-catenina y la morfogenética ósea

protein 2 (BMP2). An up-regulation of neural cell proliferation is also observed within neurogenic niches in the adult brain [39].

4.2.5. Collagen Synthesis

HBOT has been shown to increase the expression of type I pro-collagen genes in tendon and ligament healing and inhibits the expression of metalloproteinases [40]. Hyperoxia induced by HBOT activates the expression of growth factors for fibroblast activation, resulting in a significant increase in type I and type III collagen synthesis related to local nitric oxide production at the wound site during healing. Oxygen is not only important in collagen maturation, necessary for stable collagen formation, but it also increases collagen precursor synthesis, favoring the synthesis and repair of various types of tissues [41].

4.2.6. Osteogenesis

Hyperbaric oxygenation increases oxygen perfusion even in inflamed or infected bone, promoting angiogenesis that nourishes bone tissue and subsequently osteogenesis. Hyperoxia also promotes bone tissue differentiation. In this regard, it has been demonstrated that HBOT at 1.5 ATA and 2.4 ATA HBO treatments stimulates early osteogenic differentiation increasing the number of osteoblasts, calcium deposition, alkaline phosphatase activity and bone nodule [42]. Osteogenesis is accelerated compared to osteoblasts that did not receive hyperbaric oxygen [43]. Increased oxidative stress triggers the bone resorption process associated with aging and osteoporosis [44].

4.2.7. Antimicrobial Effect

Hyperoxia generated by HBOT reverses tissue hypoxia, which is a conducive environment for the development and proliferation of anaerobic and microaerophilic bacteria. It enhances the bactericidal effectiveness of antimicrobials against biofilm-producing bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa*, demonstrating a synergistic bactericidal action with antimicrobials in biofilm-producing bacteria [45]. It increases the concentration of reactive oxygen species (which have intrinsic bactericidal activity against bacteria), promotes innate and adaptive immune responses, enhances the phagocytosis of bacteria like *Staphylococcus aureus*, supports mitochondrial function, reverses mitochondrial damage, and provides oxygen for metabolism and reactive oxygen species production. This provides the necessary elements to promote cellular immunity and increase defenses against various pathogens. It inhibits the action of bacterial toxins that are important in infectious diseases [46].

4.2.8. Neural Function and Neuroprotection

Hyperoxia generated by HBOT increases Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1alpha) and the subsequent synthesis of the cytokine erythropoietin (EPO), resulting in significant neuroprotective effects [47,48]. Hyperbaric oxygen, as a preconditioning method, also confers hypoxia tolerance by providing neuroprotection in the cerebral cortex, hippocampus, and spinal cord. It promotes the inhibition of neuronal apoptosis, reduces Caspase-3 expression, preventing DNA fragmentation and preserving cellular integrity [49].

4.2.9. Mitochondrial Function, Oxidative Stress, and Inflammatory Response

HBOT induces the production of reactive oxygen species (ROS), which can act as signals measuring physiological responses in mitochondria. Hyperbaric oxygen preserves mitochondrial integrity by maintaining the mitochondrial membrane potential and reducing the mitochondrial apoptosis pathway. It restores cellular respiration in cases of poisoning [50]. Additionally, hyperbaric oxygen treatment induces mitophagy [51]. Mitophagy activation is associated with a significant decrease in neuropathic pain [52]. Increased dissolved oxygen leads to a significant reduction in neuropathic pain. Hyperoxia can simultaneously stimulate an increase in ROS levels and antioxidant species, both enzymatic and non-enzymatic [53]. It can induce protection against oxidative stimuli in endothe-

proteína 2 (BMP2). También se observa una regulación al alza de la proliferación de células neurales dentro de nichos neurogénicos en el cerebro adulto [39].

4.2.5. Síntesis de Colágeno

Se ha demostrado que la HBOT aumenta la expresión de genes de pro-colágeno tipo I en la curación de tendones y ligamentos e inhibe la expresión de metaloproteinasas [40]. La hiperoxia inducida por la HBOT activa la expresión de factores de crecimiento para la activación de fibroblastos, resultando en un aumento significativo en la síntesis de colágeno tipo I y tipo III relacionado con la producción local de óxido nítrico en el sitio de la herida durante la curación. El oxígeno no solo es importante en la maduración del colágeno, necesario para la formación de colágeno estable, sino que también aumenta la síntesis de precursores de colágeno, favoreciendo la síntesis y reparación de varios tipos de tejidos [41].

4.2.6. Osteogénesis

La oxigenación hiperbárica aumenta la perfusión de oxígeno incluso en huesos inflamados o infectados, promoviendo la angiogénesis que nutre el tejido óseo y, posteriormente, la osteogénesis. La hiperoxia también promueve la diferenciación del tejido óseo. En este sentido, se ha demostrado que los tratamientos de OHB a 1.5 ATA y 2.4 ATA estimulan la diferenciación osteogénica temprana, aumentando el número de osteoblastos, la deposición de calcio, la actividad de la fosfatasa alcalina y el nódulo óseo [42]. La osteogénesis se acelera en comparación con los osteoblastos que no recibieron oxígeno hiperbárico [43]. El aumento del estrés oxidativo desencadena el proceso de resorción ósea asociado con el envejecimiento y la osteoporosis [44].

4.2.7. Efecto Antimicrobiano

La hiperoxia generada por la OHB revierte la hipoxia tisular, que es un entorno propicio para el desarrollo y proliferación de bacterias anaerobias y microaerófilas. Mejora la efectividad bactericida de los antimicrobianos contra bacterias productoras de biopelículas, como *Pseudomonas aeruginosa*, demostrando una acción bactericida sinérgica con antimicrobianos en bacterias productoras de biopelículas [45]. Aumenta la concentración de especies reactivas de oxígeno (que tienen actividad bactericida intrínseca contra bacterias), promueve las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, mejora la fagocitosis de bacterias como *Staphylococcus aureus*, apoya la función mitocondrial, revierte el daño mitocondrial y proporciona oxígeno para el metabolismo y la producción de especies reactivas de oxígeno. Esto proporciona los elementos necesarios para promover la inmunidad celular y aumentar las defensas contra varios patógenos. Inhibe la acción de las toxinas bacterianas que son importantes en enfermedades infecciosas [46].

4.2.8. Función Neural y Neuroprotección

La hiperoxia generada por la HBOT aumenta el Factor Inducible por Hipoxia 1 alfa (HIF-1alpha) y la subsiguiente síntesis de la citocina eritropoyetina (EPO), resultando en efectos neuroprotectores significativos [47, 48]. El oxígeno hiperbárico, como método de preconditionamiento, también confiere tolerancia a la hipoxia proporcionando neuroprotección en la corteza cerebral, el hipocampo y la médula espinal. Promueve la inhibición de la apoptosis neuronal, reduce la expresión de Caspasa-3, previniendo la fragmentación del ADN y preservando la integridad celular [49].

4.2.9. Función Mitocondrial, Estrés Oxidativo y Respuesta Inflamatoria La OHB induce la produc-

ción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que pueden actuar como señales que miden las respuestas fisiológicas en las mitocondrias. El oxígeno hiperbárico preserva la integridad mitocondrial manteniendo el potencial de membrana mitocondrial y reduciendo la vía de apoptosis mitocondrial. Restaura la respiración celular en casos de envenenamiento [50]. Además, el tratamiento con oxígeno hiperbárico induce mitofagia [51]. La activación de la mitofagia está asociada con una disminución significativa del dolor neuropático [52]. El aumento del oxígeno disuelto conduce a una reducción significativa del dolor neuropático. La hiperoxia puede estimular simultáneamente un aumento en los niveles de ROS y especies antioxidantes, tanto enzimáticas como no enzimáticas [53]. Puede inducir protección contra estímulos oxidativos en el endote-

lial cells by overexpressing antioxidant genes following multiple hyperbaric oxygenation sessions in some tissues [23]. The short-term effect of HBOT generates stress and causes mitochondria to decrease their activity, partially reducing ROS production. However, in the long term, antioxidant activity increases, helping mitochondria function without altering the redox balance and even improving their activity [54]. The anti-inflammatory action mediated by HBOT leads to vasoconstriction, reducing edema and the inflammatory response. It also reduces the production and release of pro-inflammatory cytokines by neutrophils and monocytes [1,55]. HBOT has effects on cytokine production, reducing interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), which are pro-inflammatory. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF-beta1 (Transforming Growth Factor Beta 1), and PDGF-beta (Platelet-Derived Growth Factor) exhibit biphasic release patterns. This means that they are released under both hypoxic and hyperoxic conditions. However, hyperoxia-stimulated release is greater, facilitating the healing process [56].

4.2.10. Regeneration

Studies have reported that hyperoxia generated by HBOT promotes regeneration mechanisms in various tissues, including the brain, spinal cord, bone, cartilage, cardiovascular tissue, and muscle. The observed regeneration can be explained by the effects of HBOT on the following processes: apoptosis, stem cell mobilization, oxidative stress response, inflammation, tissue remodeling, angiogenesis, cell–cell adhesion mechanisms, tissue regeneration, differentiation, and proliferation [57]. HBOT promotes axon regeneration, as hyperoxia-induced accumulation of anti-inflammatory cytokines and macrophage accumulation.

5. Safety

Hyperbaric oxygen therapy is an important complementary treatment for various pathologies, as mentioned earlier, and is currently a safe and available therapy with some reported adverse effects primarily at high pressures. The incidence of adverse events associated with HBOT is rare and generally not severe, encompassing conditions such as otic/sinus barotrauma, confinement anxiety, hypoglycemia, oxygen toxicity, ocular side effects, pneumothorax, seizure, and shortness of breath [58]. Absolute contraindications have been defined, such as untreated pneumothorax, and relative contraindications include the use of certain medications, asthma, pregnancy, claustrophobia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), insulin-dependent diabetes mellitus, or acute hypoglycemia, among others [59]. It is imperative to systematically assess the risk and benefit profiles at various treatment pressures and durations to standardize treatment protocols and enhance patient care.

Monge et al. demonstrated that HBOT at 1.45 atm using a portable chamber increases blood oxygen saturation, demonstrating hyperoxia, and was safer than other reported chambers, as adverse effects were milder, and no barotrauma was reported [60]. Similarly, Jaim and colleagues did not report adverse effects [13].

Other studies have shown the safety of treatment at 1.5 atm. Ilni and colleagues reported in healthy volunteers that at half-pressure, there were no observed changes in lung capacity [61]. Furthermore, there was no increase in IL6 and IL-8 in bronchoalveolar lavage, and no pulmonary or cerebral oxygen toxicity was observed [62]. Laboratory parameters studied in healthy individuals receiving HBOT at 1.45 atm showed no changes in hematological or hemostatic parameters, as well as in markers of inflammation and acute phase [63].

6. Methods

A literature search was performed in Pubmed to identify studies, conducted in the last 20 years that explore the use of HBOT at pressure above 1.45–1.5 ATA. The following search string was used: (“hyperbaric oxygenation” AND “hyperoxia” AND; “mild pressure”)

lio de las células al sobreexpresar genes antioxidantes tras múltiples sesiones de oxigenación hiperbárica en algunos tejidos [23]. El efecto a corto plazo de la HBOT genera estrés y hace que las mitocondrias disminuyan su actividad, reduciendo parcialmente la producción de ROS. Sin embargo, a largo plazo, la actividad antioxidante aumenta, ayudando a las mitocondrias a funcionar sin alterar el equilibrio redox e incluso mejorando su actividad [54]. La acción antiinflamatoria mediada por la HBOT conduce a la vasoconstricción, reduciendo el edema y la respuesta inflamatoria. También reduce la producción y liberación de citocinas proinflamatorias por neutrófilos y monocitos [1 , 55]. La TOHB tiene efectos sobre la producción de citocinas, reduciendo la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), que son proinflamatorios. El VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), el TGF-beta 1 (Factor de Crecimiento Transformante Beta 1) y el PDGF-beta (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) exhiben patrones de liberación bifásicos. Esto significa que se liberan tanto en condiciones hipóxicas como hiperóxicas. Sin embargo, la liberación estimulada por hiperoxia es mayor, facilitando el proceso de curación [56].

4.2.10. Regeneración

Los estudios han informado que la hiperoxia generada por la TOHB promueve mecanismos de regeneración en varios tejidos, incluyendo el cerebro, la médula espinal, el hueso, el cartílago, el tejido cardiovascular y el músculo. La regeneración observada puede explicarse por los efectos de la TOHB en los siguientes procesos: apoptosis, movilización de células madre, respuesta al estrés oxidativo, inflamación, remodelación tisular, angiogénesis, mecanismos de adhesión célula-célula, regeneración tisular, diferenciación y proliferación [57]. La TOHB promueve la regeneración axonal, ya que la hiperoxia induce la acumulación de citoquinas antiinflamatorias y la acumulación de macrófagos.

5. Seguridad

La terapia de oxígeno hiperbárico es un tratamiento complementario importante para diversas patologías, como se mencionó anteriormente, y actualmente es una terapia segura y disponible con algunos efectos adversos reportados principalmente a altas presiones. La incidencia de eventos adversos asociados con la TOHB es rara y generalmente no es grave, abarcando condiciones como barotrauma ótico/sinus, ansiedad por confinamiento, hipoglucemia, toxicidad por oxígeno, efectos secundarios oculares, neumotórax, convulsiones y dificultad para respirar [58]. Se han definido contraindicaciones absolutas, como el neumotórax no tratado, y las contraindicaciones relativas incluyen el uso de ciertos medicamentos, asma, embarazo, claustrofobia, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), diabetes mellitus insulino dependiente o hipoglucemia aguda, entre otros [59]. Es imperativo evaluar sistemáticamente los perfiles de riesgo y beneficio a diversas presiones y duraciones del tratamiento para estandarizar los protocolos de tratamiento y mejorar la atención al paciente.

Monge et al. demostraron que la HBOT a 1.45 atm utilizando una cámara portátil aumenta la saturación de oxígeno en sangre, demostrando hiperoxia, y fue más segura que otras cámaras reportadas, ya que los efectos adversos fueron más leves y no se reportó barotrauma [60]. De manera similar, Jaim y colegas no reportaron efectos adversos [13].

Otros estudios han demostrado la seguridad del tratamiento a 1.5 atm. Ilni y colegas informaron en voluntarios sanos que a media presión, no se observaron cambios en la capacidad pulmonar [61]. Además, no hubo aumento en IL6 e IL-8 en el lavado broncoalveolar, y no se observó toxicidad por oxígeno pulmonar o cerebral [62]. Los parámetros de laboratorio estudiados en individuos sanos que recibieron HBOT a 1.45 atm no mostraron cambios en los parámetros hematológicos o hemostáticos, así como en los marcadores de inflamación y fase aguda [63].

6. Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed para identificar estudios, realizados en los últimos 20 años, que exploren el uso de HBOT a una presión superior a 1.45–1.5 ATA. Se utilizó la siguiente cadena de búsqueda: (“oxigenación hiperbárica” Y “hiperoxia” Y; “presión suave”)

OR (“Hyperbaric Oxygen Therapy effects” AND “oxidative stress and HBOT” AND “1.5 ATA”). The review was focus on clinical approach in adult healthy subject or subjects with any pathology to whom tissue oxygen levels were measured. The search was restricted to articles published in English in peer-reviewed journals. No restriction on study design was imposed. Abstract presentations and conference proceedings were excluded.

Studies were manually selected based on the title and abstract. (See Table 1). Selected studies were read thoroughly to identify those suitable for inclusion in this review. We extracted the demographic and experimental data from the selected studies. For each study, the following relevant information was extracted and summarized: characteristics of the investigated population; oxygen administration protocols the experimental and/or clinical settings of application; and the main results of the studies in terms of level of oxygen and/or level of ROS enhancing effect on HIF-1 α pathway.

Table 1. A summary of the main human studies demonstrating hyperoxia with hyperbaric oxygen treatment at mild pressure.

Author	Type of Study	Sample Size	Intervention	Main Results
Bosco et al. (2021) [23]	Randomized, patient-blinded, controlled trial (NCT04366427)	22 healthy humans.	100% O ₂ , HBOT 1.5 ATA, 60 min. 20 treatments	In plasmatic samples: Increase in ROS levels until day 14, followed by a decrease at the end of the treatment. Increase in total antioxidant capacity. Increase in glutathione and reduced cysteine. Decrease in IL-6 and IL-10.
Leveque et al. (2023) [5]	Human experimental study	47 healthy non-smoking Caucasian subjects	100% O ₂ , HBOT 1.4 ATA, 60 min. 1 treatment.	Increase of plasmatic ROS production similar kinetic respect 2.5 ATA. Increase in cysteinylglycine. Plasmatic Nitric oxide metabolites decrease after 2 h and return normal level al 24 h
Fratantorio et al. (2021) [6]	Human experimental study	20 healthy humans	1 h exposure to normobaric oxygen FiO ₂ 0.3 vs. normobaric oxygen FiO ₂ 1.0 vs. hyperbaric oxygen 1.4 bar FiO ₂ 1.4	Increase in NRF2 nuclear level and not significative changes in HIF after the first session in peripheral blood mononuclear cells. Increase glutathione and matrix metalloproteinase (MMPs) in plasma.
Niza et al. (2023) [27]	Clinical Trial (crossover randomized experimental study)	16 healthy women	1.4 ATA, with 35.0–39.5% oxygen concentration and 18 L of oxygen per minute injected into the hyperbaric chamber for 70 min.	Parasympathetic activity (Electrocardiography Analysis) was significantly increased. NK cells were increased without changes IL-6 and IL-12p70 protein levels in blood samples.
Rockswold et al. (2010) [20]	Randomized clinical trial	24 patients	100% FiO ₂ (fraction of inspired oxygen) delivered for 60 min at 1.5 ATA. The NBH treatment consisted of 100% FiO ₂ given for 3 h at 1.0 ATA	Mean brain tissue PO ₂ levels were significantly increased after HBO ₂ therapy.
Rockswold et al. (2013) [21]	Prospective randomized Phase II clinical trial (NCT00170352)	45 patients treated for severe TBI	100% FiO ₂ delivered for 60 min at 1.5 ATA followed by 3 h at 1.0 ATA	Brain tissue PO ₂ in both the noninjured and pericontusional brain rose during the treatment sessions to approximately 600% of the control group value. Decrease of microdialysate lactate in the pericontusional brain without change in the noninjured brain.

O (“Efectos de la Terapia de Oxígeno Hiperbárico” Y “estrés oxidativo y HBOT” Y “1.5 ATA”). La revisión se centró en el enfoque clínico en sujetos adultos sanos o sujetos con alguna patología a quienes se les midieron los niveles de oxígeno tisular. La búsqueda se restringió a artículos publicados en inglés en revistas revisadas por pares. No se impuso ninguna restricción en el diseño del estudio. Se excluyeron las presentaciones de resúmenes y las actas de conferencias.

Los estudios fueron seleccionados manualmente basándose en el título y el resumen. (Ver Tabla 1). Los estudios seleccionados se leyeron minuciosamente para identificar aquellos adecuados para su inclusión en esta revisión. Se extrajeron los datos demográficos y experimentales de los estudios seleccionados. Para cada estudio, se extrajo y resumió la siguiente información relevante: características de la población investigada; protocolos de administración de oxígeno, los entornos experimentales y/o clínicos de aplicación; y los principales resultados de los estudios en términos de nivel de oxígeno y/o nivel de efecto potenciador de ROS en la vía HIF-1 α .

Tabla 1. Un resumen de los principales estudios en humanos que demuestran hiperoxia con tratamiento de oxígeno hiperbárico a presión suave.

Autor	Tipo de Estudio	Tamaño de la Muestra	Intervención	Resultados Principales
Bosco et al. (2021) [23]	Ensayo controlado, aleatorizado, con enmascaramiento de pacientes (NCT04366427)	22 humanos sanos.	100% O ₂ , HBOT 1.5 ATA, 60 min. 20 tratamientos	En muestras plasmáticas: Aumento en los niveles de ROS hasta el día 14, seguido de una disminución al final del tratamiento. Aumento de la capacidad antioxidante total. Aumento en glutatión y cisteína reducida. Disminución de IL-6 e IL-10.
Leveque et al. (2023) [5]	Estudio experimental humano	47 sujetos caucásicos no fumadores y saludables	100% O ₂ , HBOT 1.4 ATA, 60 min. 1 tratamiento.	Aumento de la producción plasmática de ROS con una cinética similar respecto a 2.5 ATA. Aumento de cisteinilglicina. Los metabolitos del óxido nítrico plasmático disminuyen después de 2 h y vuelven al nivel normal a las 24 h.
Fratantorio et al. (2021) [6]	Estudio experimental humano	20 humanos saludables	1 h de exposición a oxígeno normobárico FiO ₂ 0.3 vs. oxígeno normobárico FiO ₂ 1.0 vs. oxígeno hiperbárico 1.4 bar FiO ₂ 1.4	Aumento del nivel nuclear de NRF2 y cambios no significativos en HIF después de la primera sesión en células mononucleares de sangre periférica. Aumento de glutatión y metaloproteinasas de matriz (MMPs) en plasma.
Niza et al. (2023) [27]	Ensayo clínico (crossover aleatorizado estudio experimental)	16 mujeres sanas	1.4 ATA, con 35.0–39.5% de concentración de oxígeno y 18 L de oxígeno por minuto inyectados en la cámara hiperbárica durante 70 min.	La actividad parasimpática (Análisis de electrocardiografía) aumentó significativamente. Las células NK aumentaron sin cambios en los niveles de proteínas IL-6 e IL-12p70 en muestras de sangre.
Rockswold et al. (2010) [20]	Ensayo clínico aleatorizado	24 pacientes	100% FiO ₂ (fracción de oxígeno inspirado) administrado durante 60 min a 1.5 ATA. El tratamiento NBH consistió en 100% FiO ₂ administrado durante 3 h a 1.0 ATA	Los niveles medios de PO ₂ en el tejido cerebral aumentaron significativamente después de la terapia HBO ₂ .
Rockswold et al. (2013) [21]	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado de Fase II (NCT00170352)	45 pacientes tratados por TCE grave	100% FiO ₂ administrado durante 60 min a 1.5 ATA seguido de 3 h a 1.0 ATA	El PO ₂ del tejido cerebral tanto en el cerebro no lesionado como en el pericontusional aumentó durante las sesiones de tratamiento aproximadamente al 600% del valor del grupo de control. Disminución del lactato en el microdialisis del cerebro pericontusional sin cambios en el cerebro no lesionado.

7. Conclusions

Hyperbaric oxygen treatment at 1.5 ATA increases dissolved oxygen levels, generating tissue hyperoxia and counteracting the effects of hypoxia by supplying the necessary oxygen to restore cellular respiration and mitochondrial function. The effect of HBOT also involves cellular responses that counteract oxidative stress effects by activating antioxidant mechanisms, and it acts on multiple processes such as angiogenesis and inflammation, among others, producing beneficial effects on various pathologies. These beneficial effects have been reported in a wide range of protocols, including various pressures, exposure times, and session numbers. Therefore, it will be necessary to conduct rigorous studies to adjust these variables for HBO therapy, whether as an independent or adjuvant treatment, in the numerous pathologies in which it may yield benefits, potentially leading to transformative therapeutic advancements in the future.

Author Contributions: Conceptualization, M.S.L.; Writing—Original Draft Preparation, M.S.L.; Writing—Review and Editing, M.C., M.S.L. and A.Y.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: M.C. is medical director and M.S.L. is scientific director in clinical research of Biobarica Hyperbaric Medical Centers. A.Y.G. declare no conflict of interest.

References

- De Wolde, S.D.; Hulskes, R.H.; Weenink, R.P.; Hollmann, M.W.; Van Hulst, R.A. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hadanny, A.; Efrati, S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules* **2020**, *10*, 958. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Salvagno, M.; Coppalini, G.; Taccone, F.S.; Strapazzon, G.; Mrakic-Sposta, S.; Rocco, M.; Khalife, M.; Balestra, C. The Normobaric Oxygen Paradox—Hyperoxic Hypoxic Paradox: A Novel Expedient Strategy in Hematopoiesis Clinical Issues. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *24*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Moon, R.E. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*, 14th ed.; Best Pub. Co.: North Palm Beach, FL, USA, 2019; ISBN 978-1-947239-16-6.
- Leveque, C.; Mrakic-Sposta, S.; Theunissen, S.; Germonpré, P.; Lambrechts, K.; Vezzoli, A.; Bosco, G.; Lévênez, M.; Lafère, P.; Guerrero, F.; et al. Oxidative Stress Response Kinetics after 60 Minutes at Different (1.4 ATA and 2.5 ATA) Hyperbaric Hyperoxia Exposures. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 12361. [[CrossRef](#)]
- Fratantonio, D.; Virgili, F.; Zucchi, A.; Lambrechts, K.; Latronico, T.; Lafère, P.; Germonpré, P.; Balestra, C. Increasing Oxygen Partial Pressures Induce a Distinct Transcriptional Response in Human PBMC: A Pilot Study on the “Normobaric Oxygen Paradox”. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chelombitko, M.A. Role of Reactive Oxygen Species in Inflammation: A Minireview. *Mosc. Univ. Biol. Sci. Bull.* **2018**, *73*, 199–202. [[CrossRef](#)]
- Imray, C.; Wright, A.; Subudhi, A.; Roach, R. Acute Mountain Sickness: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2010**, *52*, 467–484. [[CrossRef](#)]
- Smedley, T.; Grocott, M.P. Acute High-Altitude Illness: A Clinically Orientated Review. *Br. J. Pain* **2013**, *7*, 85–94. [[CrossRef](#)]
- Hafner, S.; Beloncle, F.; Koch, A.; Radermacher, P.; Asfar, P. Hyperoxia in Intensive Care, Emergency, and Peri-Operative Medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 Update. *Ann. Intensive Care* **2015**, *5*, 42. [[CrossRef](#)]
- Brugniaux, J.V.; Coombs, G.B.; Barak, O.F.; Dujic, Z.; Sekhon, M.S.; Ainslie, P.N. Highs and Lows of Hyperoxia: Physiological, Performance, and Clinical Aspects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2018**, *315*, R1–R27. [[CrossRef](#)]
- Avishay, D.M.; Tenny, K.M. Henry’s Law. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
- Jain, K.K. *Textbook of Hyperbaric Medicine*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2017; ISBN 978-3-319-47138-9.
- Ishihara, A. Mild Hyperbaric Oxygen: Mechanisms and Effects. *J. Physiol. Sci.* **2019**, *69*, 573–580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Krogh, A. The Number and Distribution of Capillaries in Muscles with Calculations of the Oxygen Pressure Head Necessary for Supplying the Tissue. *J. Physiol.* **1919**, *52*, 409–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Holbach, K.-H.; Wassmann, H.; Linke, D. The Use of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Spinal Cord Lesions. *Eur. Neurol.* **1977**, *16*, 213–221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Singer, M.; Young, P.J.; Laffey, J.G.; Asfar, P.; Taccone, F.S.; Skrifvars, M.B.; Meyhoff, C.S.; Radermacher, P. Dangers of Hyperoxia. *Crit. Care* **2021**, *25*, 440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7. Conclusiones

El tratamiento con oxígeno hiperbárico a 1.5 ATA aumenta los niveles de oxígeno disuelto, generando hiperoxia tisular y contrarrestando los efectos de la hipoxia al suministrar el oxígeno necesario para restaurar la respiración celular y la función mitocondrial. El efecto del HBOT también implica respuestas celulares que contrarrestan los efectos del estrés oxidativo al activar mecanismos antioxidantes, y actúa sobre múltiples procesos como la angiogénesis y la inflamación, entre otros, produciendo efectos beneficiosos en varias patologías. Estos efectos beneficiosos se han reportado en una amplia gama de protocolos, incluyendo diversas presiones, tiempos de exposición y número de sesiones. Por lo tanto, será necesario realizar estudios rigurosos para ajustar estas variables para la terapia HBO, ya sea como tratamiento independiente o adyuvante, en las numerosas patologías en las que puede proporcionar beneficios, lo que potencialmente podría llevar a avances terapéuticos transformadores en el futuro.

Contribuciones de los Autores: Conceptualización, M.S.L.; Redacción—Preparación del Borrador Original, M.S.L.; Redacción—Revisión y Edición, M.C., M.S.L. y A.Y.G. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: Esta investigación no recibió financiación externa.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: No aplicable.

Declaración de Consentimiento Informado: No aplicable.

Declaración de Disponibilidad de Datos: No aplicable.

Conflictos de Intereses: M.C. es director médico y M.S.L. es director científico en investigación clínica de los Centros Médicos Hiperbáricos Biobarica. A.Y.G. declara no tener conflictos de interés.

Referencias

- De Wolde, S.D.; Hulskes, R.H.; Weenink, R.P.; Hollmann, M.W.; Van Hulst, R.A. Los efectos de la oxigenación hiperbárica sobre el estrés oxidativo, la inflamación y la angiogénesis. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1210. [CrossRef] [PubMed]
- Hadanny, A.; Efrati, S. La paradoja hiperóxica-hipóxica. *Biomolecules* **2020**, *10*, 958. [CrossRef] [PubMed]
- Salvagno, M.; Coppalini, G.; Taccone, F.S.; Strapazzon, G.; Mrakic-Sposta, S.; Rocco, M.; Khalife, M.; Balestra, C. La paradoja del oxígeno normobárico—Paradoja hiperóxica hipóxica: Una nueva estrategia expedita en cuestiones clínicas de hematopoyesis. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *24*, 82. [CrossRef] [PubMed]
- Moon, R.E. *Indicaciones de la Terapia de Oxígeno Hiperbárico*, 14ª ed.; Best Pub. Co.: North Palm Beach, FL, EE.UU., 2019; ISBN 978-1-947239-16-6.
- Leveque, C.; Mrakic-Sposta, S.; Theunissen, S.; Germonpré, P.; Lambrechts, K.; Vezzoli, A.; Bosco, G.; Lévesné, M.; Lafère, P.; Guerrero, F.; et al. Cinética de la Respuesta al Estrés Oxidativo después de 60 Minutos a Diferentes Exposiciones de Hiperoxia Hiperbárica (1.4 ATA y 2.5 ATA). *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 12361. [CrossRef]
- Fratantonio, D.; Virgili, F.; Zucchi, A.; Lambrechts, K.; Latronico, T.; Lafère, P.; Germonpré, P.; Balestra, C. El Aumento de las Presiones Parciales de Oxígeno Induce una Respuesta Transcripcional Distinta en los PBMC Humanos: Un Estudio Piloto sobre la “Paradoja del Oxígeno Normobárico”. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 458. [CrossRef] [PubMed]
- Chelombitko, M.A. Papel de las especies reactivas de oxígeno en la inflamación: una minirevisión. *Mosc. Univ. Biol. Sci. Bull.* **2018**, *73*, 199–202. [CrossRef]
- Imray, C.; Wright, A.; Subudhi, A.; Roach, R. Mal de montaña agudo: fisiopatología, prevención y tratamiento. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2010**, *52*, 467–484. [CrossRef]
- Smedley, T.; Grocott, M.P. Enfermedad aguda de gran altitud: una revisión orientada clínicamente. *Br. J. Pain* **2013**, *7*, 85–94. [CrossRef]
- Hafner, S.; Beloncle, F.; Koch, A.; Radermacher, P.; Asfar, P. Hiperoxia en medicina intensiva, de emergencia y perioperatoria: ¿Dr. Jekyll o Mr. Hyde? Una actualización de 2015. *Ann. Intensive Care* **2015**, *5*, 42. [CrossRef]
- Brugniaux, J.V.; Coombs, G.B.; Barak, O.F.; Dujic, Z.; Sekhon, M.S.; Ainslie, P.N. Altos y Bajos de la Hiperoxia: Aspectos Fisiológicos, de Rendimiento y Clínicos. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2018**, *315*, R1–R27. [CrossRef]
- Avishay, D.M.; Tenny, K.M. Ley de Henry. En *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
- Jain, K.K. *Textbook of Hyperbaric Medicine*; Springer International Publishing: Cham, Suiza, 2017; ISBN 978-3-319-47138-9.
- Ishihara, A. Hiperoxia Leve: Mecanismos y Efectos. *J. Physiol. Sci.* **2019**, *69*, 573–580. [CrossRef] [PubMed]
- Krogh, A. El Número y Distribución de Capilares en los Músculos con Cálculos de la Presión de Oxígeno Necesaria para Suministrar el Tejido. *J. Physiol.* **1919**, *52*, 409–415. [CrossRef] [PubMed]
- Holbach, K.-H.; Wassmann, H.; Linke, D. El Uso de la Oxigenación Hiperbárica en el Tratamiento de Lesiones de la Médula Espinal. *Eur. Neurol.* **1977**, *16*, 213–221. [CrossRef] [PubMed]
- Singer, M.; Young, P.J.; Laffey, J.G.; Asfar, P.; Taccone, F.S.; Skrifvars, M.B.; Meyhoff, C.S.; Radermacher, P. Peligros de la Hiperoxia. *Crit. Care* **2021**, *25*, 440. [CrossRef] [PubMed]

18. Yamamoto, N.; Takada, R.; Maeda, T.; Yoshii, T.; Okawa, A.; Yagishita, K. Microcirculation and Tissue Oxygenation in the Head and Limbs during Hyperbaric Oxygen Treatment. *Diving Hyperb. Med.* **2021**, *51*, 338–344. [CrossRef] [PubMed]
19. Zhou, Z.; Daugherty, W.P.; Sun, D.; Levasseur, J.E.; Altememi, N.; Hamm, R.J.; Rockswold, G.L.; Bullock, M.R. Protection of Mitochondrial Function and Improvement in Cognitive Recovery in Rats Treated with Hyperbaric Oxygen Following Lateral Fluid-Perfusion Injury. *J. Neurosurg.* **2007**, *106*, 687–694. [CrossRef]
20. Rockswold, S.B.; Rockswold, G.L.; Zaun, D.A.; Zhang, X.; Cerra, C.E.; Bergman, T.A.; Liu, J. A Prospective, Randomized Clinical Trial to Compare the Effect of Hyperbaric to Normobaric Hyperoxia on Cerebral Metabolism, Intracranial Pressure, and Oxygen Toxicity in Severe Traumatic Brain Injury: Clinical Article. *J. Neurosurg.* **2010**, *112*, 1080–1094. [CrossRef]
21. Rockswold, S.B.; Rockswold, G.L.; Zaun, D.A.; Liu, J. A Prospective, Randomized Phase II Clinical Trial to Evaluate the Effect of Combined Hyperbaric and Normobaric Hyperoxia on Cerebral Metabolism, Intracranial Pressure, Oxygen Toxicity, and Clinical Outcome in Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neurosurg.* **2013**, *118*, 1317–1328. [CrossRef]
22. un Nisa, B.; Kondo, H.; Ishihara, A.; Hidemi, F. Beneficial Effects Of Exposure to Mild Hyperbaric Oxygen on Microcirculation in Peripheral Tissues: 857 May 27 4:05 PM–4:15 PM. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2020**, *52*, 208. [CrossRef]
23. Bosco, G.; Paganini, M.; Giacom, T.A.; Oppio, A.; Vezzoli, A.; Dellanocce, C.; Moro, T.; Paoli, A.; Zanotti, F.; Zavan, B.; et al. Oxidative Stress and Inflammation, MicroRNA, and Hemoglobin Variations after Administration of Oxygen at Different Pressures and Concentrations: A Randomized Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9755. [CrossRef]
24. Woo, J.; Min, J.-H.; Lee, Y.-H.; Roh, H.-T. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Inflammation, Oxidative/Antioxidant Balance, and Muscle Damage after Acute Exercise in Normobaric, Normoxic and Hypobaric, Hypoxic Environments: A Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7377. [CrossRef] [PubMed]
25. Benson, R.M.; Minter, L.M.; Osborne, B.A.; Granowitz, E.V. Hyperbaric Oxygen Inhibits Stimulus-Induced Proinflammatory Cytokine Synthesis by Human Blood-Derived Monocyte-Macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* **2003**, *134*, 57–62. [CrossRef] [PubMed]
26. Balestra, C.; Germonpré, P.; Poortmans, J.R.; Marroni, A. Serum Erythropoietin Levels in Healthy Humans after a Short Period of Normobaric and Hyperbaric Oxygen Breathing: The “Normobaric Oxygen Paradox”. *J. Appl. Physiol.* **2006**, *100*, 512–518. [CrossRef] [PubMed]
27. Nisa, B.U.; Nakanishi, R.; Tanaka, M.; Lin, H.; Hirabayashi, T.; Maeshige, N.; Kondo, H.; Fujino, H. Mild Hyperbaric Oxygen Exposure Enhances Peripheral Circulatory Natural Killer Cells in Healthy Young Women. *Life* **2023**, *13*, 408. [CrossRef] [PubMed]
28. LL TA—Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Hypoxic Wounds. Available online: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/technology-assessments.aspx?taid=12> (accessed on 20 September 2023).
29. Choudhury, R. Hypoxia and Hyperbaric Oxygen Therapy: A Review. *Int. J. Gen. Med.* **2018**, *11*, 431–442. [CrossRef] [PubMed]
30. Oliaei, S.; SeyedAlinaghi, S.; Mehrtak, M.; Karimi, A.; Noori, T.; Mirzapour, P.; Shojaei, A.; MohsseniPour, M.; Mirghaderi, S.P.; Alilou, S.; et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) on Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A Systematic Review. *Eur. J. Med. Res.* **2021**, *26*, 96. [CrossRef]
31. Cannellotto, M.; Duarte, M.; Keller, G.; Larrea, R.; Cunto, E.; Chediack, V.; Mansur, M.; Brito, D.M.; García, E.; Di Salvo, H.E.; et al. Hyperbaric Oxygen as an Adjuvant Treatment for Patients with COVID-19 Severe Hypoxaemia: A Randomised Controlled Trial. *Emerg. Med. J.* **2022**, *39*, 88–93. [CrossRef]
32. Schipke, J.D.; Muth, T.; Pepper, C.; Schneppendahl, J.; Hoffmanns, M.; Dreyer, S. Hyperoxia and the Cardiovascular System: Experiences with Hyperbaric Oxygen Therapy. *Med. Gas Res.* **2022**, *12*, 153–157. [CrossRef]
33. Whalen, R.E.; Saltzman, H.A.; Holloway, D.H.; McIntosh, H.D.; Sieker, H.O.; Brown, I.W. Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. *Am. J. Cardiol.* **1965**, *15*, 638–646. [CrossRef]
34. Sunkari, V.G.; Lind, F.; Botusan, I.R.; Kashif, A.; Liu, Z.-J.; Ylä-Herttuala, S.; Brismar, K.; Velazquez, O.; Catrina, S.-B. Hyperbaric Oxygen Therapy Activates Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1), Which Contributes to Improved Wound Healing in Diabetic Mice. *Wound Repair Regen.* **2015**, *23*, 98–103. [CrossRef]
35. Buckley, C.J.; Cooper, J.S. Hyperbaric Oxygen Effects On Angiogenesis. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
36. Liu, Z.-J.; Velazquez, O.C. Hyperoxia, Endothelial Progenitor Cell Mobilization, and Diabetic Wound Healing. *Antioxid. Redox Signal.* **2008**, *10*, 1869–1882. [CrossRef] [PubMed]
37. Thom, S.R.; Bhopale, V.M.; Velazquez, O.C.; Goldstein, L.J.; Thom, L.H.; Buerk, D.G. Stem Cell Mobilization by Hyperbaric Oxygen. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2006**, *290*, H1378–H1386. [CrossRef] [PubMed]
38. Goldstein, L.J.; Gallagher, K.A.; Bauer, S.M.; Bauer, R.J.; Baireddy, V.; Liu, Z.-J.; Buerk, D.G.; Thom, S.R.; Velazquez, O.C. Endothelial Progenitor Cell Release into Circulation Is Triggered by Hyperoxia-Induced Increases in Bone Marrow Nitric Oxide. *Stem Cells* **2006**, *24*, 2309–2318. [CrossRef] [PubMed]
39. Chen, C.; Yang, Y.; Yao, Y. HBO Promotes the Differentiation of Neural Stem Cells via Interactions Between the Wnt3/ β -Catenin and BMP2 Signaling Pathways. *Cell Transpl.* **2019**, *28*, 1686–1699. [CrossRef]
40. Ishii, Y.; Miyanaga, Y.; Shimojo, H.; Ushida, T.; Tateishi, T. Effects of Hyperbaric Oxygen on Procollagen Messenger RNA Levels and Collagen Synthesis in the Healing of Rat Tendon Laceration. *Tissue Eng.* **1999**, *5*, 279–286. [CrossRef]
41. Gajendrareddy, P.K.; Junges, R.; Cygan, G.; Zhao, Y.; Marucha, P.T.; Engeland, C.G. Increased Oxygen Exposure Alters Collagen Expression and Tissue Architecture during Ligature-Induced Periodontitis. *J. Periodontal. Res.* **2017**, *52*, 644–649. [CrossRef] [PubMed]

18. Yamamoto, N.; Takada, R.; Maeda, T.; Yoshii, T.; Okawa, A.; Yagishita, K. Microcirculación y oxigenación tisular en la cabeza y las extremidades durante el tratamiento con oxígeno hiperbárico. *Diving Hyperb. Med.* **2021**, *51*, 338–344. [CrossRef] [PubMed]
19. Zhou, Z.; Daugherty, W.P.; Sun, D.; Levasseur, J.E.; Altememi, N.; Hamm, R.J.; Rockswold, G.L.; Bullock, M.R. Protección de la función mitocondrial y mejora en la recuperación cognitiva en ratas tratadas con oxígeno hiperbárico tras una lesión por percusión lateral de fluido. *J. Neurosurg.* **2007**, *106*, 687–694. [CrossRef]
20. Rockswold, S.B.; Rockswold, G.L.; Zaun, D.A.; Zhang, X.; Cerra, C.E.; Bergman, T.A.; Liu, J. Un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado para comparar el efecto de la hiperoxia hiperbárica con la normobárica sobre el metabolismo cerebral, la presión intracraneal y la toxicidad por oxígeno en lesiones cerebrales traumáticas graves: Artículo clínico. *J. Neurosurg.* **2010**, *112*, 1080–1094. [CrossRef]
21. Rockswold, S.B.; Rockswold, G.L.; Zaun, D.A.; Liu, J. Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado de fase II para evaluar el efecto de la hiperoxia combinada hiperbárica y normobárica en el metabolismo cerebral, la presión intracraneal, la toxicidad por oxígeno y el resultado clínico en lesiones cerebrales traumáticas graves. *J. Neurosurg.* **2013**, *118*, 1317–1328. [CrossRef]
22. Nisa, B.; Kondo, H.; Ishihara, A.; Hidemi, F. Efectos beneficiosos de la exposición a oxígeno hiperbárico suave en la microcirculación de los tejidos periféricos: 857 27 de mayo 4:05 PM–4:15 PM. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2020**, *52*, 208. [CrossRef]
23. Bosco, G.; Paganini, M.; Giacom, T.A.; Oppio, A.; Vezzoli, A.; Dellanocce, C.; Moro, T.; Paoli, A.; Zanotti, F.; Zavan, B.; et al. Estrés oxidativo e inflamación, microARN y variaciones de hemoglobina después de la administración de oxígeno a diferentes presiones y concentraciones: un ensayo aleatorizado. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9755. [CrossRef]
24. Woo, J.; Min, J.-H.; Lee, Y.-H.; Roh, H.-T. Efectos de la Terapia de Oxígeno Hiperbárico sobre la Inflamación, el Equilibrio Oxidativo/Antioxidante y el Daño Muscular después del Ejercicio Agudo en Entornos Normobáricos, Normóxicos e Hipobáricos, Hipóxicos: Un Estudio Piloto. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 7377. [CrossRef] [PubMed]
25. Benson, R.M.; Minter, L.M.; Osborne, B.A.; Granowitz, E.V. El Oxígeno Hiperbárico Inhibe la Síntesis de Citoquinas Proinflamatorias Inducidas por Estímulos en Monocitos-Macrófagos Derivados de Sangre Humana. *Clin. Exp. Immunol.* **2003**, *134*, 57–62. [CrossRef] [PubMed]
26. Balestra, C.; Germonpré, P.; Poortmans, J.R.; Marroni, A. Niveles de Eritropoyetina en Suero en Humanos Saludables después de un Corto Período de Respiración de Oxígeno Normobárico e Hiperbárico: La “Paradoja del Oxígeno Normobárico”. *J. Appl. Physiol.* **2006**, *100*, 512–518. [CrossRef] [PubMed]
27. Nisa, B.U.; Nakanishi, R.; Tanaka, M.; Lin, H.; Hirabayashi, T.; Maeshige, N.; Kondo, H.; Fujino, H. La exposición a oxígeno hiperbárico suave mejora las células asesinas naturales circulatorias periféricas en mujeres jóvenes sanas. *Life* **2023**, *13*, 408. [CrossRef] [PubMed]
28. LL TA—Terapia de Oxígeno Hiperbárico en el Tratamiento de Heridas Hipóxicas. Disponible en línea: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/technology-assessments.aspx?taid=12> (accedido el 20 de septiembre de 2023).
29. Choudhury, R. Hipoxia y Terapia de Oxígeno Hiperbárico: Una Revisión. *Int. J. Gen. Med.* **2018**, *11*, 431–442. [CrossRef] [PubMed]
30. Oliaei, S.; SeyedAlinaghi, S.; Mehrtak, M.; Karimi, A.; Noori, T.; Mirzapour, P.; Shojaei, A.; MohsseniPour, M.; Mirghaderi, S.P.; Alilou, S.; et al. Los efectos de la terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT) en la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19): una revisión sistemática. *Eur. J. Med. Res.* **2021**, *26*, 96. [CrossRef]
31. Cannellotto, M.; Duarte, M.; Keller, G.; Larrea, R.; Cunto, E.; Chediack, V.; Mansur, M.; Brito, D.M.; García, E.; Di Salvo, H.E.; et al. El oxígeno hiperbárico como tratamiento adyuvante para pacientes con hipoxemia severa por COVID-19: un ensayo controlado aleatorizado. *Emerg. Med. J.* **2022**, *39*, 88–93. [CrossRef]
32. Schipke, J.D.; Muth, T.; Pepper, C.; Schnependahl, J.; Hoffmanns, M.; Dreyer, S. Hiperoxia y el Sistema Cardiovascular: Experiencias con la Terapia de Oxígeno Hiperbárico. *Med. Gas Res.* **2022**, *12*, 153–157. [CrossRef]
33. Whalen, R.E.; Saltzman, H.A.; Holloway, D.H.; McIntosh, H.D.; Sieker, H.O.; Brown, I.W. Respuestas cardiovasculares y de gases en sangre a la oxigenación hiperbárica. *Am. J. Cardiol.* **1965**, *15*, 638–646. [CrossRef]
34. Sunkari, V.G.; Lind, F.; Botusan, I.R.; Kashif, A.; Liu, Z.-J.; Ylä-Herttuala, S.; Brismar, K.; Velazquez, O.; Catrina, S.-B. La Terapia de Oxígeno Hiperbárico Activa el Factor Inducible por Hipoxia 1 (HIF-1), lo que Contribuye a una Mejor Cicatrización de Heridas en Ratones Diabéticos. *Wound Repair Regen.* **2015**, *23*, 98–103. [CrossRef]
35. Buckley, C.J.; Cooper, J.S. Efectos del Oxígeno Hiperbárico en la Angiogénesis. En *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, EE.UU., 2023.
36. Liu, Z.-J.; Velazquez, O.C. Hiperoxia, Movilización de Células Progenitoras Endoteliales y Cicatrización de Heridas Diabéticas. *Antioxid. Redox Signal.* **2008**, *10*, 1869–1882. [CrossRef] [PubMed]
37. Thom, S.R.; Bhopale, V.M.; Velazquez, O.C.; Goldstein, L.J.; Thom, L.H.; Buerk, D.G. Movilización de Células Madre por Oxígeno Hiperbárico. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2006**, *290*, H1378–H1386. [CrossRef] [PubMed]
38. Goldstein, L.J.; Gallagher, K.A.; Bauer, S.M.; Bauer, R.J.; Baireddy, V.; Liu, Z.-J.; Buerk, D.G.; Thom, S.R.; Velazquez, O.C. La liberación de células progenitoras endoteliales en la circulación es desencadenada por aumentos de óxido nítrico en la médula ósea inducidos por hiperoxia. *Stem Cells* **2006**, *24*, 2309–2318. [CrossRef] [PubMed]
39. Chen, C.; Yang, Y.; Yao, Y. La HBO promueve la diferenciación de células madre neurales a través de interacciones entre las vías de señalización Wnt3/ β -Catenina y BMP2. *Cell Transpl.* **2019**, *28*, 1686–1699. [CrossRef]
40. Ishii, Y.; Miyanaga, Y.; Shimojo, H.; Ushida, T.; Tateishi, T. Efectos del oxígeno hiperbárico sobre los niveles de ARN mensajero de procolágeno y la síntesis de colágeno en la cicatrización de la laceración del tendón en ratas. *Tissue Eng.* **1999**, *5*, 279–286. [CrossRef]
41. Gajendrareddy, P.K.; Junges, R.; Cygan, G.; Zhao, Y.; Marucha, P.T.; Engeland, C.G. La exposición aumentada al oxígeno altera la expresión de colágeno y la arquitectura del tejido durante la periodontitis inducida por ligadura. *J. Periodontol. Res.* **2017**, *52*, 644–649. [CrossRef] [PubMed]

42. Wu, D.; Malda, J.; Crawford, R.; Xiao, Y. Effects of Hyperbaric Oxygen on Proliferation and Differentiation of Osteoblasts from Human Alveolar Bone. *Connect. Tissue Res.* **2007**, *48*, 206–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Al Hadi, H.; Smerdon, G.R.; Fox, S.W. Hyperbaric Oxygen Therapy Accelerates Osteoblast Differentiation and Promotes Bone Formation. *J. Dent.* **2015**, *43*, 382–388. [[CrossRef](#)]
44. Wang, J.; Zhao, B.; Che, J.; Shang, P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 3129. [[CrossRef](#)]
45. Lima, F.L.; Joazeiro, P.P.; Lancellotti, M.; de Hollanda, L.M.; de Araújo Lima, B.; Linares, E.; Augusto, O.; Brocchi, M.; Giorgio, S. Effects of Hyperbaric Oxygen on *Pseudomonas Aeruginosa* Susceptibility to Imipenem and Macrophages. *Future Microbiol.* **2015**, *10*, 179–189. [[CrossRef](#)]
46. Memar, M.Y.; Yekani, M.; Alizadeh, N.; Baghi, H.B. Hyperbaric Oxygen Therapy: Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application for Infections. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *109*, 440–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Sun, L.; Marti, H.H.; Veltkamp, R. Hyperbaric Oxygen Reduces Tissue Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha Expression in Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* **2008**, *39*, 1000–1006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Gu, G.-J.; Li, Y.-P.; Peng, Z.-Y.; Xu, J.-J.; Kang, Z.-M.; Xu, W.-G.; Tao, H.-Y.; Ostrowski, R.P.; Zhang, J.H.; Sun, X.-J. Mechanism of Ischemic Tolerance Induced by Hyperbaric Oxygen Preconditioning Involves Upregulation of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and Erythropoietin in Rats. *J. Appl. Physiol.* **2008**, *104*, 1185–1191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Yang, C.; Yang, Q.; Xiang, Y.; Zeng, X.-R.; Xiao, J.; Le, W.-D. The Neuroprotective Effects of Oxygen Therapy in Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Neural Regen. Res.* **2022**, *18*, 57–63. [[CrossRef](#)]
50. Tezgin, D.; Giardina, C.; Perdrizet, G.A.; Hightower, L.E. The Effect of Hyperbaric Oxygen on Mitochondrial and Glycolytic Energy Metabolism: The Caloristasis Concept. *Cell Stress Chaperones* **2020**, *25*, 667–677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Han, G.; Liu, K.; Li, L.; Li, X.; Zhao, P. The Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Neuropathic Pain via Mitophagy in Microglia. *Mol. Pain* **2017**, *13*, 1744806917710862. [[CrossRef](#)]
52. Kun, L.; Lu, L.; Yongda, L.; Xingyue, L.; Guang, H. Hyperbaric Oxygen Promotes Mitophagy by Activating CaMKK β /AMPK Signal Pathway in Rats of Neuropathic Pain. *Mol. Pain* **2019**, *15*, 1744806919871381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Godman, C.A.; Joshi, R.; Giardina, C.; Perdrizet, G.; Hightower, L.E. Hyperbaric Oxygen Treatment Induces Antioxidant Gene Expression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1197*, 178–183. [[CrossRef](#)]
54. Schottlender, N.; Gottfried, I.; Ashery, U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1827. [[CrossRef](#)]
55. de Wolde, S.D.; Hulskes, R.H.; de Jonge, S.W.; Hollmann, M.W.; van Hulst, R.A.; Weenink, R.P.; Kox, M. The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Markers of Oxidative Stress and the Immune Response in Healthy Volunteers. *Front. Physiol.* **2022**, *13*, 826163. [[CrossRef](#)]
56. Capó, X.; Monserrat-Mesquida, M.; Quetglas-Llabrés, M.; Batle, J.M.; Tur, J.A.; Pons, A.; Sureda, A.; Tejada, S. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Lindenmann, J.; Kamolz, L.; Graier, W.; Smolle, J.; Smolle-Juettner, F.-M. Hyperbaric Oxygen Therapy and Tissue Regeneration: A Literature Survey. *Biomedicines* **2022**, *10*, 3145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Zhang, Y.; Zhou, Y.; Jia, Y.; Wang, T.; Meng, D. Adverse Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1160774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Gawdi, R.; Cooper, J.S. Hyperbaric Contraindications. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
60. Monge, G.; Otto, M.; Norambuena, N.; Martínez, V.; Retamales, D.; Torres-Castro, R. Safety of Hyperbaric Oxygenation Treatment and Evaluation of Associated Clinical Parameters: A Single-Institutional Prospective Cohort Study. *Int. J. Transl. Med. Res. Public Health* **2023**, *7*. [[CrossRef](#)]
61. Ilmi, M.I.; Yunus, F.; Guritno, M.; Damayanti, T.; Samoedro, E.; Nazaruddin, A.M.; Nurwidya, F. Comparison of Lung Function Values of Trained Divers in 1.5 ATA Hyperbaric Chamber after Inhaling 100% Oxygen and Regular Air: A Crossover Study. *Adv. Respir. Med.* **2017**, *85*, 233–238. [[CrossRef](#)]
62. Daly, S.; Thorpe, M.; Rockswold, S.; Hubbard, M.; Bergman, T.; Samadani, U.; Rockswold, G. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Acute Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J. Neurotrauma* **2018**, *35*, 623–629. [[CrossRef](#)]
63. Jordá-Vargas, L.; Cannellotto, M. Terapia de oxigenación hiperbárica en individuos sanos: Efecto en algunos parámetros bioquímicos. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* **2019**, *53*, 15–23.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

42. Wu, D.; Malda, J.; Crawford, R.; Xiao, Y. Efectos del oxígeno hiperbárico sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos del hueso alveolar humano. *Connect. Tissue Res.* **2007**, *48*, 206–213. [CrossRef] [PubMed]
43. Al Hadi, H.; Smerdon, G.R.; Fox, S.W. La terapia de oxígeno hiperbárico acelera la diferenciación de osteoblastos y promueve la formación ósea. *J. Dent.* **2015**, *43*, 382–388. [CrossRef]
44. Wang, J.; Zhao, B.; Che, J.; Shang, P. Vía de Hipoxia en la Osteoporosis: Datos de Laboratorio para Perspectivas Clínicas. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 3129. [CrossRef]
45. Lima, F.L.; Joazeiro, P.P.; Lancellotti, M.; de Hollanda, L.M.; de Araújo Lima, B.; Linares, E.; Augusto, O.; Brocchi, M.; Giorgio, S. Efectos del Oxígeno Hiperbárico en la Susceptibilidad de *Pseudomonas Aeruginosa* al Imipenem y los Macrófagos. *Future Microbiol.* **2015**, *10*, 179–189. [CrossRef]
46. Memar, M.Y.; Yekani, M.; Alizadeh, N.; Baghi, H.B. Terapia de Oxígeno Hiperbárico: Mecanismos Antimicrobianos y Aplicación Clínica para Infecciones. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *109*, 440–447. [CrossRef] [PubMed]
47. Sun, L.; Marti, H.H.; Veltkamp, R. El oxígeno hiperbárico reduce la hipoxia tisular y la expresión del factor inducible por hipoxia-1 alfa en la isquemia cerebral focal. *Stroke* **2008**, *39*, 1000–1006. [CrossRef] [PubMed]
48. Gu, G.-J.; Li, Y.-P.; Peng, Z.-Y.; Xu, J.-J.; Kang, Z.-M.; Xu, W.-G.; Tao, H.-Y.; Ostrowski, R.P.; Zhang, J.H.; Sun, X.-J. El mecanismo de la tolerancia isquémica inducida por el precondicionamiento con oxígeno hiperbárico implica la regulación al alza del factor inducible por hipoxia-1 alfa y la eritropoyetina en ratas. *J. Appl. Physiol.* **2008**, *104*, 1185–1191. [CrossRef] [PubMed]
49. Yang, C.; Yang, Q.; Xiang, Y.; Zeng, X.-R.; Xiao, J.; Le, W.-D. Los efectos neuroprotectores de la terapia de oxígeno en la enfermedad de Alzheimer: una revisión narrativa. *Neural Regen. Res.* **2022**, *18*, 57–63. [CrossRef]
50. Tezgin, D.; Giardina, C.; Perdrizet, G.A.; Hightower, L.E. El efecto del oxígeno hiperbárico en el metabolismo energético mitocondrial y glucolítico: el concepto de caloristasis. *Cell Stress Chaperones* **2020**, *25*, 667–677. [CrossRef] [PubMed]
51. Han, G.; Liu, K.; Li, L.; Li, X.; Zhao, P. Los efectos de la terapia de oxígeno hiperbárico en el dolor neuropático a través de la mitofagia en la microglía. *Mol. Pain* **2017**, *13*, 1744806917710862. [CrossRef]
52. Kun, L.; Lu, L.; Yongda, L.; Xingyue, L.; Guang, H. El oxígeno hiperbárico promueve la mitofagia activando la vía de señalización CaMKK β /AMPK en ratas con dolor neuropático. *Mol. Pain* **2019**, *15*, 1744806919871381. [CrossRef] [PubMed]
53. Godman, C.A.; Joshi, R.; Giardina, C.; Perdrizet, G.; Hightower, L.E. El tratamiento con oxígeno hiperbárico induce la expresión de genes antioxidantes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1197*, 178–183. [CrossRef]
54. Schottlender, N.; Gottfried, I.; Ashery, U. Tratamiento con oxígeno hiperbárico: efectos sobre la función mitocondrial y el estrés oxidativo. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1827. [CrossRef]
55. de Wolde, S.D.; Hulskes, R.H.; de Jonge, S.W.; Hollmann, M.W.; van Hulst, R.A.; Weenink, R.P.; Kox, M. El efecto de la terapia de oxígeno hiperbárico en los marcadores de estrés oxidativo y la respuesta inmune en voluntarios sanos. *Front. Physiol.* **2022**, *13*, 826163. [CrossRef]
56. Capó, X.; Monserrat-Mesquida, M.; Quetglas-Llabrés, M.; Batle, J.M.; Tur, J.A.; Pons, A.; Sureda, A.; Tejada, S. La terapia de oxígeno hiperbárico reduce el estrés oxidativo y la inflamación, y aumenta los factores de crecimiento que favorecen el proceso de cicatrización de las heridas diabéticas. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7040. [CrossRef] [PubMed]
57. Lindenmann, J.; Kamolz, L.; Graier, W.; Smolle, J.; Smolle-Juettner, F.-M. Terapia de Oxígeno Hiperbárico y Regeneración de Tejidos: Una Revisión de la Literatura. *Biomedicines* **2022**, *10*, 3145. [CrossRef] [PubMed]
58. Zhang, Y.; Zhou, Y.; Jia, Y.; Wang, T.; Meng, D. Efectos Adversos de la Terapia de Oxígeno Hiperbárico: Una Revisión Sistemática y Meta-Análisis. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1160774. [CrossRef] [PubMed]
59. Gawdi, R.; Cooper, J.S. Contraindicaciones Hiperbáricas. En *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
60. Monge, G.; Otto, M.; Norambuena, N.; Martínez, V.; Retamales, D.; Torres-Castro, R. Seguridad del Tratamiento de Oxigenación Hiperbárica y Evaluación de Parámetros Clínicos Asociados: Un Estudio Prospectivo de Cohorte en una Sola Institución. *Int. J. Transl. Med. Res. Public Health* **2023**, *7*. [CrossRef]
61. Ilmi, M.I.; Yunus, F.; Guritno, M.; Damayanti, T.; Samoedro, E.; Nazaruddin, A.M.; Nurwidya, F. Comparación de los valores de la función pulmonar de buceadores entrenados en una cámara hiperbárica de 1.5 ATA después de inhalar oxígeno al 100% y aire regular: Un estudio cruzado. *Adv. Respir. Med.* **2017**, *85*, 233–238. [CrossRef]
62. Daly, S.; Thorpe, M.; Rockswold, S.; Hubbard, M.; Bergman, T.; Samadani, U.; Rockswold, G. Terapia de oxígeno hiperbárico en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas agudas severas: Una revisión sistemática. *J. Neurotrauma* **2018**, *35*, 623–629. [CrossRef]
63. Jordá-Vargas, L.; Cannellotto, M. Terapia de oxigenación hiperbárica en individuos sanos: Efecto en algunos parámetros bioquímicos. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* **2019**, *53*, 15–23.

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores individuales y colaboradores y no de MDPI y/o los editores. MDPI y/o los editores declinan cualquier responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedades que resulte de cualquier idea, método, instrucciones o productos mencionados en el contenido.