

Efectos biológicos de la exposición a distintas concentraciones de oxígeno: desde la hipoxia hipobárica al oxígeno hiperbárico

RODRIGO L. CASTILLO^{1,2}, YURY SALINAS³, DANIEL RAMOS^{1,4}

Biological effects due to exposure to different concentrations of oxygen from hypo to hyperoxemia

The systemic effects of oxygen deficiency or excess are not thoroughly described. Knowledge is evolving towards the description of beneficial and detrimental effects of both extremes of partial pressure of oxygen (PaO₂). The cellular and tissue mediators derived from the modulation of the oxidative tone and the production of reactive oxygen species (ROS) are widely characterized biochemically, but the pathophysiological characterization is lacking. Preclinical models support the use of hypobaric hypoxia preconditioning, based on its beneficial effects on ventricular function or its reduction in infarct size. A very important use of oxygen today is in commercial diving. However, novel clinical indications for oxygen such as the healing of diabetic foot ulcers and bone injury caused by radiotherapy are increasingly used. On the other hand, the modulation of the hypoxic response associated with exposure to high altitude environments (hypobaric), favors Chile and its highlands as a natural laboratory to determine certain cardiovascular, cerebral and metabolic responses in the resident population. Also, the consequences of the intermittent exposure to high altitudes in workers also deserves attention. This review discusses the physiopathological response to hypo and hyperoxemia, associated with environments with different oxygen concentrations, and brings back the concept of oxygen as a pharmacological mediator in extreme environments such as high altitudes and hyperbaric medicine in divers, decompression sickness, osteonecrosis associated with radiotherapy and sudden sensorineural hearing loss.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1351-1360)

Key words: Oxygen; Hypoxia; Hyperbaric Oxygenation; Osteonecrosis.

La medicina ha experimentado recientemente un cambio de “más es mejor” a “menos es más”, a medida que se ha aprendido más sobre la capacidad del organismo humano para adaptarse a condiciones fisiológicas extremas y sobre el uso inadecuado de diversas terapias. En los últimos años, la atención se ha centrado en los posibles daños asociados con el exceso de oxigenoterapia¹. Sin embargo, la terapia con oxígeno está lejos de perder relevancia. Así lo

ha confirmado la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los dos años transcurridos de la pandemia por COVID-19, al afirmar “el oxígeno salva vidas” impulsando a todos los países del mundo a redoblar sus esfuerzos para garantizar el suministro y distribución del oxígeno medicinal, el medicamento estrella de la primera gran pandemia del siglo 21, sin embargo, puede presentar también efectos adversos que es necesario conocer².

¹Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Paciente Crítico, Hospital Salvador. Santiago, Chile.

³Centro de Medicina Hiperbárica, Barox Chile. Santiago, Chile.

⁴Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 4 de marzo de 2022, aceptado el 17 de octubre de 2022.

Correspondencia a:
Rodrigo L. Castillo
Departamento de Medicina Interna Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Av. Salvador 364, Providencia. Santiago, Chile.
rodrigouch@gmail.com
rodrigouch@uchile.cl

Los efectos sistémicos del exceso de oxígeno (es decir, hiperoxemia) no se describen típicamente hasta que los umbrales de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) superan los 100 mm Hg, momento en el que la saturación de oxihemoglobina es casi completa y aumenta el oxígeno disuelto³. Un uso muy importante hoy del oxígeno en el ámbito laboral, con implicancias para la salud humana, lo encontramos en el buceo comercial y concretamente en el buceo con Nitrox que se basa en el empleo de aire comprimido enriquecido con niveles de oxígeno superiores a lo normal (Castagna et al., 2019)⁴. Además, en los últimos años se ha visto utilidad del oxígeno hiperbárico en la curación de heridas, con mayores evidencias de curación en los pacientes con úlceras debidas a pie diabético, sin embargo, la evidencia en ensayos fase III es limitada⁵. En el mismo sentido, la utilidad en el tratamiento de la osteonecrosis de mandíbula secundaria a radioterapia o el dolor secundario a la injuria ósea es limitado, pero parece justificado en base a las evidencias experimentales, reduciendo la rigidez de los parámetros mecánicos del hueso junto con un efecto antiinflamatorio⁶.

En este sentido, un valioso esfuerzo para atender los problemas de salud laboral en ambientes hiperbáricos ha sido realizado en Chile por el Ministerio de Salud, con la aprobación en 2018 del “Protocolo de vigilancia para trabajadores y trabajadoras expuestos a condiciones hiperbáricas”⁷.

Es un esfuerzo inicial que otorga importancia al cuidado de la salud de este tipo de trabajadores tanto en el buceo como en cámaras hiperbáricas de alta presión.

Por otra parte, la hipobaría o disminución de la presión barométrica a medida que se asciende en altura, respecto del nivel del mar, determina respuestas fisiopatológicas clínicamente evidentes a alturas superiores a 2.500 metros sobre el nivel del mar (snm)⁸. En Chile, la fuerza laboral de la minería en tierras altas (≥ 2.500 snm) es la que experimenta esta condición de exposición de manera intermitente con períodos de normobaría (presión barométrica a nivel mar) y, en una población menor, los trabajadores de aduana, control fronterizo, miembros del ejército, guías de turismo y montañistas. Estudios previos de nuestro grupo de investigación muestran, por ejemplo, efectos cardioprotectores de un modelo de hipoxia hipobárica intermitente (HHI) de 4 ciclos de 4 días de alternancia hipoxia/normoxia e inducida por hipobaría simulada (Figura 1)⁹⁻¹¹. Esto ha sido corroborado por el mismo modelo animal y humano, por otros autores en Chile^{12,13}.

Por lo anterior expuesto, la distribución geográfica de Chile lo hace atractivo como un laboratorio natural para evaluar ambos tipos de respuestas, a la hipobaría y a la hiperbaría, que se caracterizarán en esta revisión, además de algunos blancos moleculares y farmacológicos nuevos.

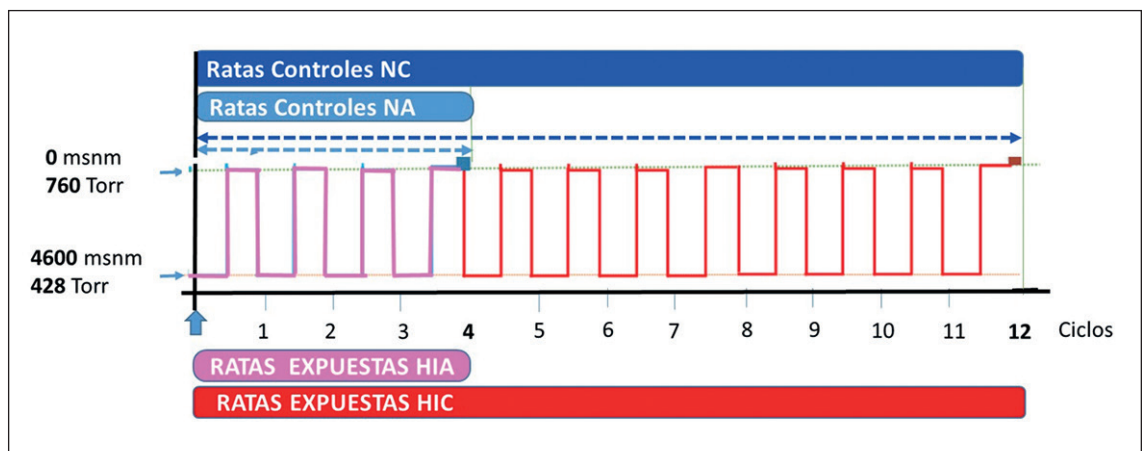


Figura 1. Modelo experimental utilizado en hipoxia hipobárica intermitente (HHI). El esquema representa 2 estudios realizados en paralelo: exposición HHI aguda (4 ciclos) y crónica (12 ciclos). Se utilizaron cuatro grupos de ratas, 2 controles en normobaría: NA (barra celeste) por 4 ciclos y NC, (barra azul) por 12 ciclos; y 2 grupos expuestos a hipobaría: HIA (barra rosada) por 4 ciclos y HIC (barra roja) por 12 ciclos. Cada ciclo de HHI consta de 4 d en cámara hipobárica, 428 Torr y 4 d fuera de ella, normobaría, ~ 750 Torr.

El paradigma de la medicina hipobárica: el modelo chileno

Se estima que la actividad laboral a altas alturas en Chile aumentó desde 60.000 a 120.000 mineros en el año 2020¹⁴. El corto tiempo de desplazamiento entre ambas zonas permite que los mineros nativos de zonas de baja altura trabajen a gran altitud, alternado con períodos de descanso a nivel del mar, que son generalmente de días de duración¹⁵. Este modelo de exposición recibe el nombre de hipoxia hipobárica intermitente crónica (HHIC). El modelo chileno se diferencia de otros modelos de exposición a hipoxia hipobárica, debido a que existen períodos de exposición a altitud que son intermitentes –de días a semanas de duración– con traslados a nivel del mar, realizándose ciclos repetidos de exposición intermitente de meses o años¹⁶. Este modelo se diferencia de otros modelos como el de hipoxia crónica, en el cual la exposición a altitud es continua o el de hipoxia aguda, como el alpinismo, el cual es de horas a días de exposición^{8,15}. Desde el punto de vista fisiológico, las clásicas respuestas ventilatorias y cardiovasculares a la hipoxia hipobárica son distintas en esta población, lo que puede en algunas ventanas de exposición hipóxica, por ejemplo, el sistema de turnos mineros. Esto permite medir variables homeostáticas con respecto a la presión arterial sistémica y pulmonar, frecuencia cardíaca y remodelación ventricular, como lo han hecho algunos grupos de estudio en el norte de Chile, principalmente en Tarapacá y Antofagasta^{16,17}.

¿En qué consiste el modelo de hipoxia hipobárica intermitente (HHI)?

Desde hace 15 años, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se realizan estudios en animales que modelan el efecto de la exposición a hipoxia hipobárica aguda intermitente, inicialmente buscando efectos perjudiciales sobre la espermatogénesis y marcadores de daño testicular¹⁸, y luego efectos sobre el precondicionamiento cardiovascular^{11,19}, este concepto es relativamente nuevo, y fue demostrado inicialmente en población minera, donde se describieron eventos de vasodilatación coronaria¹⁷.

Nuestro grupo basa la variación en la exposición a hipoxia hipobárica en 2 grupos comparativos en ratas, un grupo se denomina hipóxicos

intermitentes agudos (HIA), que son expuestos durante 4 ciclos y el grupo hipóxicos intermitentes crónicos (HIC), expuestos por 12 ciclos. Cada ciclo consta de 4 días dentro de la cámara hipobárica, a 428 Torr equivalente a 4.600 msnm, y cuatro días fuera de ella en normobaría, ~750 Torr (Figura 1). Esto nos ha permitido diferenciar una respuesta cardiovascular aguda compensatoria o precondicionante y otra crónica, o deletérea²⁰. Ambos modelos de hipoxia han sido sustentados por el trabajo del Programa de Fisiopatología del Instituto de Ciencias Biomédicas, a cargo de los doctores Emilio Herrera, Rodrigo Castillo y Alejandro González-Candia del Laboratorio de Función y Reactividad Vascular, más el apoyo de los doctores Aníbal Llanos, Roberto Reyes y Germán Ebensperger del Laboratorio de Fisiología y Fisiopatología del Desarrollo²¹; hasta el momento nuestra principal variable de observación en los experimentos *ex vivo* ha sido el tamaño de infarto cardíaco (posterior a una isquemia global) y la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo²². Existen variaciones en la duración de la hipoxia y su intensidad, lo que hace a veces difícil comparar los resultados, pero en general la mayoría identifica a la HHI aguda como inductora de respuestas protectoras y la crónica superaría estos factores llevando a alteraciones funcionales y estructurales^{23,24}.

Manifestaciones cardiovasculares

Hipertensión pulmonar

Existen resultados controversiales respecto a la HHIC y el desarrollo de hipertensión pulmonar, no obstante, es una constante el aumento de presión en la arteria pulmonar (PAP) en residentes de altura (sometidos a HH no intermitente)²⁵. En un estudio prospectivo realizado a mineros chilenos sometidos HHIC por 2 años, se evidenció que existe aumento solo en los primeros ciclos de exposición a HH de la presión arterial sistólica sistémica y de arteria pulmonar, sin embargo, a 31 meses de seguimiento ambas presiones son más bajas que el nivel basal, incluso comparables con residentes a nivel del mar, en el mismo período de seguimiento²⁴. Además, se ha establecido que morfológica, fisiológica y funcionalmente, los cambios relacionados a HHIC son similares a aquellos obtenidos en modelos de hipoxia crónica, no obstante, en magnitudes mucho menores²⁶.

En otro estudio realizado a 120 mineros chilenos sometidos a HHIC se evidenció que efectivamente existe mayor presión arterial pulmonar y mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, no obstante, con mínima o nula repercusión clínica^{27,28}.

Preacondicionamiento cardíaco y cerebral

La exposición a HHIC tiene efectos protectores cardiovasculares conocidos. Protege al corazón ante la injuria hipóxica, induciendo una reducción del tamaño del infarto en corazones expuestos a isquemia aguda, y mejorando la tolerancia al daño inducido por isquemia/reperfusión, término denominado preacondicionamiento isquémico^{11,29}. Hay múltiples mecanismos involucrados en este tipo de cardioprotección, entre ellos la mantención de la contractilidad miocárdica postisquémica, la disminución de la apoptosis de los cardiomiocitos, y un aumento del flujo coronario^{17,30,31}.

En un estudio en mineros expuestos a HHIC en Kirguistán durante un año no hubo aumento en los valores de presión arterial (PA)³². En otro estudio realizado en mineros chilenos expuestos durante 31 meses, se observó un aumento de los valores de PA al inicio de la exposición, pero luego disminuyeron a valores normales, similares a la preaclimatación¹⁴. Se asume que el cambio en la variabilidad de la presión arterial estaría asociado a un efecto adaptativo del sistema adrenérgico entre otros de tipo autonómico³³.

Por otra parte, la hipoxia intermitente subletal induce protección contra hipoxias letales, como en modelos de preacondicionamiento isquémico cerebral. El modelo incluye la exposición a HHI por 4 días, luego la oclusión de las arterias vertebrales 1 vez al día por 4 días. Las variables estructurales mostraron menor daño neuronal por apoptosis y mayor efecto vías neuronales de regeneración, asociado a efectos funcionales como reducción de déficit de aprendizaje de tareas nuevas^{34,35}.

Metabólicos

La hipoxia inducida por altura altera la regulación del metabolismo de los carbohidratos, generando condiciones similares a la resistencia insulínica¹⁷. En mineros chilenos expuestos a un modelo de HHIC se encontró que hubo aumento de triglicéridos y colesterol VLDL. El colesterol tota, de alta densidad (HDL) y de baja densidad aterogénico (LDL) se mantuvieron en rango normal^{28,36}. Estos cambios en el perfil de lípidos se han

observado también en modelos de rata sometidas a HHIC y se postula que se debe a cambios hepáticos en su metabolismo, con *up-regulation* de la síntesis de triglicéridos. Se ha visto, además, que en modelos de ratas en que se induce diabetes mellitus, posteriormente sometidas a HHIC existe un efecto antidiabético, con disminución de la resistencia a la insulina y esteatosis hepática³⁷.

La hiperoxia en Chile: Oxigenoterapia hiperbárica y buceo con mezcla de aire enriquecido con oxígeno

El oxígeno hiperbárico por sí mismo es sinónimo de hiperoxia, pero se trata de una hiperoxia controlada, con niveles de oxígeno por sobre lo habitual a nivel pulmonar, en sangre, en tejidos corporales y a nivel celular. Niveles de oxígeno que por cierto superan el umbral de PaO₂ por sobre los 100 mmHg, pero su uso en ciertos ámbitos suele estar permitido. Se estima que en Chile, a lo largo de toda su costa, existen cerca de 27.000 a 30.000 profesionales del buceo divididos en diversas categorías. Unos 7.000 de esos buzos trabajarían en los 1.300 centros de cultivo que la industria exportadora del salmón mantiene en las regiones de Los Lagos, Aysén y Magallanes. Según el registro pesquero artesanal de SERNAPESCA, existen 14.822 hombres y 5.273 mujeres vinculados a la actividad submarina, pero las cifras completas no se conocen y podrían ser mayores³⁸.

El buceo profesional es una actividad peligrosa y, con el objetivo de reducir la peligrosidad, las empresas de buceo comercial en Chile están introduciendo nuevas tecnologías como son el uso de equipamiento de buceo y sistemas capaces de modificar la composición de los gases usados para el buceo, uno de ellos es el que usa gases enriquecidos con oxígeno o sistema Nitrox⁴. En este ámbito del buceo, por lo tanto, encontramos en nuestro país al primer grupo de personas que por razones laborales se pueden exponer a hiperoxia, al usar mezclas de gases enriquecidos con oxígeno, al hacer descompresión en superficie o cuando sufren accidentes de buceo³⁹.

El oxígeno hiperbárico en cámaras hiperbáricas de alta presión también se utiliza en Chile en el tratamiento de otras patologías no relacionadas con el buceo y es aquí donde se encuentra el mayor contingente de pacientes que se somete a hiperoxia

hiperbárica en Chile. Un registro de la Cámara Hiperbárica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Sede Sur, Santiago de Chile) da cuenta de más de 3.000 sesiones/pacientes realizadas entre los años 2017 y 2019 con pacientes no relacionados con el buceo (comunicación personal, Yury Salinas, datos no publicados)⁴⁰.

Efectos fisiológicos del oxígeno hiperbárico

Al nivel del mar, el aire ambiente se compone de aproximadamente 21% de oxígeno, lo que supone una presión alveolar de oxígeno (PAO₂) de unos 100 mmHg. Aquí, la hemoglobina plasmática está casi completamente saturada con oxígeno gaseoso y hay un mínimo de oxígeno plasmático líquido disuelto en sangre. Por lo tanto, en condiciones normales o normobáricas a nivel del mar, en una persona normal con una concentración de hemoglobina de 12 g/dL, la suma del oxígeno gaseoso y líquido disuelto sería de 16,2 mL O₂/dL. En condiciones hiperbáricas, respirando oxígeno a 100% a 3 atmósferas absolutas (ATA), el valor de PAO₂ aumenta hasta alrededor de 2.280 mmHg y, de acuerdo con la ley de Henry, el contenido combinado de oxígeno en la sangre total aumenta hasta 23,0 ml de O₂/dL. Este aumento de 42% con respecto al valor inicial se debe casi en su totalidad a un aumento del oxígeno líquido disuelto en el plasma. El aumento en el suministro de oxígeno y la tensión arterial de oxígeno forma la base del efecto fisiológico del oxígeno hiperbárico⁴¹.

Otro efecto fisiológico principal del oxígeno se relaciona con la vasoconstricción. Los niveles elevados de oxígeno provocan una disminución en la producción local de óxido nítrico (NO) por parte de las células endoteliales, lo que conduce a la vasoconstricción⁴². Esto es especialmente importante en lo que respecta al flujo sanguíneo cerebral, ya que la hiperoxia a corto plazo provoca vasoconstricción cerebral y reducción del flujo sanguíneo.

Úlceras y pie diabético

Con respecto a la curación de úlceras, la revisión Cochrane de Kranke et al. (2015) concluyó que hubo una mejora significativa en la cicatrización de heridas entre los pacientes tratados con terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB), medido por reducción del área de la úlcera a las 6 semanas⁵. Considerando que, en una reciente revisión sistemática y metaanálisis de Brouwer et al. (2020)⁴³, informaron que TOHB reduce la

tasa de amputación mayor, pero es ineficaz en la cicatrización de heridas; sin embargo, estos investigadores no incluyeron cinco ensayos Fase III, por lo que las inferencias basadas en estas revisiones no se sustentan en todas las evidencias disponibles y pueden carecer de solidez⁴⁴. Por todo lo anterior, el efecto mayormente es a corto plazo, y seguir investigando el uso de TOHB en este tipo de pacientes es una tarea vigente, debido a la complejidad en el seguimiento crónico de los pacientes diabéticos.

Lesiones inducidas por radioterapia

Con respecto a las lesiones inducidas por radioterapia, algunos ensayos clínicos fase II, con un número reducido de pacientes, sugieren que para las personas con lesiones en la cabeza, el cuello, el ano y el recto, la aplicación de TOHB tendría un papel analgésico asociado. La TOHB también parece reducir la posibilidad de osteonecrosis después de la extracción dental en un campo irradiado⁴⁵.

Aplicaciones clínicas del oxígeno hiperbárico

El décimo Consenso Europeo de Medicina Hiperbárica, realizado en el año 2016, nos permite sistematizar la evidencia respecto a las diferentes aplicaciones clínicas del oxígeno hiperbárico⁴⁰. Categoriza a las indicaciones en tipo 1 (fuertemente recomendado), tipo 2 (recomendado) y tipo 3 (opcional). En la Tabla 1 se resumen las principales indicaciones y en la Tabla 2 se describen los principales estudios de las indicaciones fuertemente recomendadas.

La pandemia actual por coronavirus (COVID-19) ha motivado investigaciones respecto al posible papel de la TOHB en esta patología. Un estudio clínico retrospectivo realizado por Quintar y col.⁵⁶ reporta la evolución de los primeros 100 pacientes que requirieron hospitalización en el pico epidemiológico de la pandemia entre julio y septiembre de 2020, previo a la aparición de las vacunas contra SARS-CoV-2. En el estudio fueron sometidos a la oxigenoterapia los pacientes con un puntaje NEWS2 > 5 (*The National Early Warning Score, Royal College of Physicians*) y saturación de oxígeno < 93%, que recibieron oxigenoterapia además del tratamiento convencional. Todos los pacientes fueron sometidos a sesiones diarias de oxigenoterapia a la presión de 2,2 atmósferas absolutas en una cámara multiplaza de alta pre-

Tabla 1. Recomendaciones de oxígeno hiperbárico según el décimo consenso Europeo de Medicina Hiperbárica

Tipo 1 (fuertemente recomendado)	Tipo 2 (recomendado)	Tipo 3 (opcional)
- Intoxicación por monóxido de carbono	- Lesiones de pie diabético	- Lesiones cerebrales en pacientes seleccionados (lesión cerebral traumática aguda, encefalopatía postanóxica)
- Fracturas abiertas con aplastamiento	- Necrosis de cabeza femoral	- Lesiones radioinducidas de laringe
- Prevención de osteoradionecrosis de mandíbula posterior a extracción dental	- Compromiso de injertos cutáneos o colgajos musculocutáneos	- Lesiones radioinducidas del sistema nervioso central
- Osteoradionecrosis de mandíbula	- Oclusión de arteria central de la retina	- Síndrome de reperfusión posterior a procedimiento vascular
- Radionecrosis de tejidos blandos (cistitis y proctitis)	- Lesión por aplastamiento sin fractura	- Reimplantación de extremidades
- Enfermedad por descompresión	- Osteoradionecrosis (huesos distintos de la mandíbula)	- Heridas secundarias a procesos sistémicos que no cicatrizan
- Embolia gaseosa	- Lesiones inducidas por radiación en tejidos blandos (distintos a cistitis y proctitis)	- Anemia de células falciformes
- Infecciones bacterianas anaerobias o mixtas	- Tratamiento preventivo en cirugía e implante en tejidos irradiados	- Cistitis intersticial
- Sordera súbita	- Úlceras isquémicas	
	- Osteomielitis crónica refractaria	
	- Quemaduras, de segundo grado mayor al 20% de superficie corporal	
	- Pneumatosis quística intestinal	
	- Neuroblastoma estadio IV	

sión con oxígeno al 100% durante 45 minutos de isopresión. La tasa de letalidad reportada en el estudio retrospectivo fue de 11%. Todos los pacientes con comorbilidades respiratorias y diabetes mellitus sobrevivieron, la letalidad fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial. Recientemente, otros estudios en pacientes COVID-19 prolongado han mostrado mejorías en calidad de sueño, funciones cognitivas y parámetros imagenológicos cerebrales^{57,58}.

Conclusiones

Con fecha 17 de febrero de 2021, el Ministerio de Salud en Chile publicó a través de resolución 220 exenta un cambio de grupo arancelario para la prestación "Día estada en cámara hiperbárica", que hasta el año 2020 se encontraba en el grupo "Atención Cerrada" para el año 2021, pasando al grupo "Atención Abierta"⁵⁹. Lo que al materializarse representará un gran avance el país en la política de cobertura para la oxigenoterapia hi-

perbárica en cámaras hiperbáricas de alta presión. Es de esperar que en los próximos años tengamos resultados en conocimientos más acabados de la clínica y fisiopatología del daño por hipoxia e hiperoxia, y como Chile desde su geografía aporta como un laboratorio natural para optimizar investigaciones desde una mirada de la traslación básico-clínica.

Referencias

1. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24: 2015: CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.
2. Paganini M, Bosco G, Perozzo FA, Kohlscheen E, Sonda R, Bassetto F, et al.. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1289: 27-35. doi: 10.1007/5584_2020_568.
3. Ottolenghi S, Sabbatini G, Brizzolari A, Samaja M, Chiu-mello D. Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia

Tabla 2. Principales estudios de indicaciones fuertemente recomendadas de oxígeno hiperbárico (según décimo Consenso Europeo de Medicina Hiperbárica)

Indicación	Autor	Tipo estudio	Intervención	Control	Resultado
Intoxicación por monóxido de carbono	Weaver et al. ⁴⁶	Clínico prospectivo	O ₂ al 100%, 1 ciclo de 3 ATM x 1 h, 2 ATM x 1 h, luego 2 ciclos 2 ATM x 90 min	O ₂ 100%, 1 ATM	Reducción de secuelas cognitivas a 6 semanas y 12 meses
Fracturas abiertas con aplastamiento	Bouachour et al. ⁴⁷	Clínico prospectivo	2,5 ATM por 90 minutos 2 veces al día por 6 días	O ₂ 100%, 1,1 ATM por 90 min 2 veces al día por 6 días	Mayor curación de lesión y disminución de cirugías posteriores
Prevención de osteoradionecrosis de mandíbula posterior a extracción dental	Marx et al. ⁴⁸	Clínico prospectivo	2,4 ATM por 90 min. 20 sesiones pre extracción dental y 10 sesiones post extracción dental	Antibiótico	Disminución de tasa osteoradionecrosis post extracción dental
Osteoradionecrosis de mandíbula	Dieleman et al. ⁴⁹	Observacional retrospectivo	30 sesiones pre quirúrgicas, 10 sesiones post quirúrgicas. No se describen ATM	-	Curación de osteoradionecrosis leve a moderada
Radionecrosis de tejidos blandos (cistitis)	Ribeiro de Oliveira et al. ⁵⁰	Observacional retrospectivo	20 sesiones de 90 min de O ₂ 100% a 2,5 ATM	-	89,8% de los casos con resolución de hematuria y disminución de requerimientos de transfusiones
Radionecrosis de tejidos blandos (proctitis)	Clarke et al. ⁵¹	Clínico prospectivo	O ₂ 100% a 2 ATM	O ₂ 100% a 1,1 ATM	Mejoría en curación de proctitis actínica y mejoría calidad de vida
Enfermedad por descompresión	Xu et al. ⁵²	Observacional retrospectivo	Diferentes pautas de recompresión	-	La recompresión debe realizarse lo antes posible, y no desechar la terapia si existe retraso en la derivación del paciente
Embolia gaseosa	Blanc et al. ⁵³	Observacional retrospectivo	O ₂ 100% a 6 ATM por 10 min, luego 2 ATM por 60 min	-	Pacientes tratados dentro de las 6 h tienen mejor pronóstico que aquellos con tratamiento tardío
Infecciones bacterianas anaeróbicas o mixtas	Chen et al. ⁵⁴	Caso control	O ₂ 100% 2,5 ATM por 2 h, > 10 sesiones	O ₂ 100% 2,5 ATM por 2 h, < 10 sesiones	Mayor tasa de curación frente a mayor número de sesiones de oxígeno hiperbárico
Sordera súbita	Joshua et al. ⁵⁵	Metaanálisis	Oxígeno hiperbárico solo o en combinación a otras terapias	Corticoides intratimpánicos o placebo	La ganancia de audición favorece a oxígeno hiperbárico en comparación a terapias controles

ATM: Atmósfera.

- and critical care medicine. *Minerva Anestesiol* 2020; 86: 64-75. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13906-5.
4. Castagna O, Bergmann C, Blatteau JE. Is a 12-h Nitrox dive hazardous for pulmonary function?. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119: 2723-31. doi: 10.1007/s00421-019-04248-w.
 5. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst. Rev* 2015; 6: CD004123.
 6. Ferreira Júnior LH, Justino Oliveira PH, Soares PB, Dechichi P, Castro Filice LS, Quagliatto P, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on bone macroscopy, composition and biomechanical properties after ionizing radiation injury. *Radiat Oncol.* 2020 6;15: 95. doi: 10.1186/s13014-020-01542-2.
 7. Aprueba protocolo de vigilancia para trabajadores y trabajadoras expuestos a condiciones hiperbáricas. Núm. 1.497 exenta.- Santiago, 27 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1112067>. [Consultado el 21 de febrero de 2022].
 8. Pedreros-Lobos A, Calderón-Jofré R, Moraga D, Moraga FA. Cardiovascular Risk Is Increased in Miner's Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure From 0 to 2,500 m? *Front Physiol* 2021; 26: 647976. doi: 10.3389/fphys.2021.647976.
 9. González-Candia A, Candia AA, Ebensperger G, Reyes RV, Llanos AJ, Herrera EA. The newborn sheep translational model for pulmonary arterial hypertension of the neonate at high altitude. *J Dev Orig Health Dis* 2020; 11: 452-63. doi: 10.1017/S2040174420000616.
 10. Herrera EA, Farías JG, González-Candia A, Short SE, Carrasco-Pozo C, Castillo RL. Ω 3 Supplementation and intermittent hypobaric hypoxia induce cardioprotection enhancing antioxidant mechanisms in adult rats. *Mar Drugs* 2015; 13: 838-60. doi: 10.3390/md13020838.
 11. Aguilar M, González-Candia A, Rodríguez J, Carrasco-Pozo C, Cañas D, García-Herrera C, et al. Mechanisms of Cardiovascular Protection Associated with Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposure in a Rat Model: Role of Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2018; 26: 366. doi: 10.3390/ijms19020366.
 12. Lüneburg N, Siques P, Brito J, De La Cruz J, León-Velarde F, Hannemann J, et al. Long-Term Intermittent Exposure to High Altitude Elevates Asymmetric Dimethylarginine in First Exposed Young Adults. *High Alt Med Biol* 2017; 18: 226-233. doi: 10.1089/ham.2016.0123.
 13. Pizarro-Montaner C, Cancino-Lopez J, Reyes-Ponce A, Flores-Opazo M. Interplay between rotational work shift and high altitude-related chronic intermittent hypobaric hypoxia on cardiovascular health and sleep quality in Chilean miners. *Ergonomics* 2020; 63: 1281-92. doi: 10.1080/00140139.2020.1774079.
 14. Moraga FA, Osorio J, Calderón-Jofré R, Pedreros A. Hemoconcentration During Maximum Exercise in Miners with Chronic Intermittent Exposure to Hypobaric Hypoxia (3800 m). *High Alt Med Biol* 2018; 19: 15-20. doi: 10.1089/ham.2017.0011.
 15. Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol* 2007; 8: 236-44. doi: 10.1089/ham.2007.8310.
 16. Pena E, El Alam S, Siques P, Brito J. Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:267. doi: 10.3390/antiox11020267.
 17. Farías JG, Jimenez D, Osorio J, Zepeda AB, Figueroa CA, Pulgar VM. Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res* 2013; 46: 59-67. doi: 10.4067/S0716-97602013000100009.
 18. Castillo RL, Zepeda AB, Short SE, Figueroa E, Bustos-Obregon E, Farías JG. Protective effects of polyunsaturated fatty acids supplementation against testicular damage induced by intermittent hypobaric hypoxia in rats. *J Biomed Sci* 2015;22:8. doi: 10.1186/s12929-015-0112-8.
 19. González-Candia A, Candia A, Paz A, Mobarec F, Urbina-Varela R, Del Campo A, et al. Cardioprotective Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms Induced by Intermittent Hypobaric Hypoxia. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11: 1043. doi: 10.3390/antiox11061043.
 20. Herrera EA, Farías JG, González-Candia A, Short SE, Carrasco-Pozo C, Castillo RL. Ω 3 Supplementation and intermittent hypobaric hypoxia induce cardioprotection enhancing antioxidant mechanisms in adult rats. *Mar Drugs* 2015; 13: 838-60. doi: 10.3390/md13020838.
 21. Herrera EA, Farías JG, Ebensperger G, Reyes RV, Llanos AJ, Castillo RL. Pharmacological approaches in either intermittent or permanent hypoxia: A tale of two exposures. *Pharmacol Res* 2015; 101: 94-101. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.011.
 22. Castillo RL, Arias C, Farías JG. Omega 3 chronic supplementation attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury through reinforcement of antioxidant defense system in rats. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 274-81. doi: 10.1002/cbf.3012.
 23. Wan Y, Huang L, Liu Y, Ji W, Li Ch, Ge R. Preconditioning With Intermittent Hypobaric Hypoxia Attenuates Stroke Damage and Modulates Endocytosis in Residual

- Neurons. *Front Neurol* 2021; 12: 750908. doi: 10.3389/fneur.2021.750908.
24. Richalet JP, Vargas-Donoso M, Jiménez D, Antezana AM, Hudson C, Cortés G, et al. Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol* 2002; 3: 159-66. doi: 10.1089/15270290260131894.
 25. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, Velarde FL, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998; 12: 1181-5. doi: 10.1183/09031936.98.12051181.
 26. Brito J, Siqués P, León-Velarde F, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol* 2007; 8: 236-44. doi: 10.1089/ham.2007.8310.
 27. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
 28. Brito J, Siqués P, López R, Romero R, León-Velarde F, Flores K, et al. Long-Term Intermittent Work at High Altitude: Right Heart Functional and Morphological Status and Associated Cardiometabolic Factors. *Front Physiol* 2018; 22; 9: 248. doi: 10.3389/fphys.2018.00248.
 29. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 2015; 116: 674-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.
 30. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas S, Caffrey JL, Downey HF. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315: H216-H232. doi: 10.1152/ajpheart.00060.2018.
 31. Yuan F, Zhang L, Li Y-Q, Teng X, Tian S-Y, Wang X-R, et al. Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Improves Cardiac Function through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress. *Sci Rep* 2017; 7: 7922. doi: 10.1038/s41598-017-08388-x.
 32. Vinnikov D, Brimkulov N, Krasotski V. Chronic Intermittent Hypoxia and Blood Pressure: Is There Risk for Hypertension in Healthy Individuals?. *High Alt Med Biol* 2016; 17: 5-10. doi: 10.1089/ham.2015.0067.
 33. Khan SA, Nanduri J, Yuan G, Kinsman B, Kumar GK, Joseph J, et al. NADPH oxidase 2 mediates intermittent hypoxia-induced mitochondrial complex I inhibition: relevance to blood pressure changes in rats. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 533-42. doi: 10.1089/ars.2010.3213.
 34. Yue W, Cunlin G, Lu H, Yuanqing Z, Yanjun T, Qiong W. Neuroprotective effect of intermittent hypobaric hypoxia preconditioning on cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13: 2860-9.
 35. Zhang S, Guo Z, Yang S, Ma H, Fu C, Wang S, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia protects against cerebral ischemia via modulation of mitoK ATP. *Neurosci Lett* 2016; 635: 8-16. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.025.
 36. Siques P, Brito J, Ordenes S, Pena E. Involvement of overweight and lipid metabolism in the development of pulmonary hypertension under conditions of chronic intermittent hypoxia. *Pulm Circ* 2020; 10(1 Suppl): 42-49. doi: 10.1177/2045894020930626.
 37. Tian Y-M, Liu Y, Wang S, Dong Y, Su T, Ma H-J, et al. Anti-diabetes effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia through improving liver insulin resistance in diabetic rats. *Life Sci* 2016; 150:1-7. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.053.
 38. Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura (2018), Mapa del género del sector pesquero chileno. Disponible: http://www.sernapesca.cl/sites/default/files/mapa_de_genero_sernapesca_2018.pdf. [Consultado el 21 de Febrero 2022].
 39. Moon R E, Mitchell S. Hyperbaric oxygen for decompression sickness. *Undersea Hyperb Med Second-Quarter* 2021; 48: 195-203.
 40. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017; 47: 24-32. doi: 10.28920/dhm47.1.24-32.
 41. Rothfuss A, Speit G. Investigations on the mechanism of hyperbaric oxygen (HBO)-induced adaptive protection against oxidative stress. *Mutat Res* 2002; 31; 508: 157-65.
 42. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80: 264-75. doi: 10.1007/s004210050592.
 43. Brouwer R J, Lalieu RC, Hoencamp R, van Hulst RA, Ubbink DT. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2020; 71, 682-92. doi: 10.1016/j.jvs.2019.07.082.
 44. Sharma R, Sharma SK, Mudgal SK, Jelly P, Thakur K. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Sci Rep.* 2021; 11: 2189. doi: 10.1038/s41598-021-81886-1. doi 10.1038/s41598-021-81886-1.

45. Ferreira Júnior LH, Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD005005. doi: 10.1002/14651858.CD005005.pub4.
46. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1057-67. doi: 10.1056/NEJMoa013121. PMID: 12362006.
47. Bouachour G, Cronier P, Gouello JP, Toulemonde JL, Talha A, Alquier P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma*. 1996; 41: 333-9. doi: 10.1097/00005373-199608000-00023.
48. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc*. 1985; 111: 49-54. doi: 10.14219/jada.archive.1985.0074.
49. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merckx MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 46: 428-33. doi: 10.1016/j.ijom.2016.12.004.
50. Ribeiro de Oliveira TM, Carmelo Romão AJ, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol*. 2015; 22: 962-6. doi: 10.1111/iju.12857.
51. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 134-43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.048.
52. Xu W, Liu W, Huang G, Zou Z, Cai Z, Xu W. Decompression illness: clinical aspects of 5278 consecutive cases treated in a single hyperbaric unit. *PLoS One*. 2012; 7: e50079. doi: 10.1371/journal.pone.0050079.
53. Blanc P, Boussuges A, Henriette K, Sainty JM, Deleflie M. Iatrogenic cerebral air embolism: importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 559-63. doi: 10.1007/s00134-002-1255-0.
54. Chen CE, Ko JY, Fong CY, Juhn RJ. Treatment of diabetic foot infection with hyperbaric oxygen therapy. *Foot Ankle Surg*. 2010; 16(2): 91-5. doi: 10.1016/j.fas.2009.06.002.
55. Joshua TG, Ayub A, Wijesinghe P, Nunez DA. Hyperbaric Oxygen Therapy for Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 148: 5-11. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2685.
56. Quintar G, Berón JA, Román RO, Quintar JG, Quintar HA. Resultados de la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes con COVID-19 y distintos grados de severidad clínica. *RATI 2021*; 38:e770. 29062021.
57. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022; 12: 11252 doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0.
58. Bhaiyat AM, Sasson E, Wang Z, Khairy S, Ginzarly M, Qureshi U, et al. Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. *J Med Case Rep* 2022; 16: 80. doi: 10.1186/s13256-022-03287-w.
59. Minsal. Modifica resolución N° 176 exenta, de 1999, del Ministerio de Salud, que aprueba el arancel de prestaciones de salud del libro II del DFL N° 01/2005 del Ministerio de Salud. (220). Disponible: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1157501> [Consultado el 21 de febrero de 2022].