

TRATAMIENTO CON OXIGENO HIPERBARICO

Índice

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN: CONTEXTO Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS.....	5
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA PARA REALIZAR LA EVALUACIÓN.....	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR.....	6
RESULTADOS DE ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS	7
RESULTADOS DE EVALUACIONES, RECOMENDACIONES, GUÍAS DE USO Y POLITICAS DE COBERTURA.....	18
IMPLICANCIAS Y CONCLUSIONES.....	24
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMEN

TRATAMIENTO CON OXIGENO HIPERBARICO

INTRODUCCIÓN: CONTEXTO Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El oxígeno administrado a una presión mayor a la atmosférica (terapia con oxígeno hiperbárica, [TOH]) se utiliza para aumentar las concentraciones de oxígeno en los tejidos de los pacientes. La TOH ha sido utilizada para tratar diversas condiciones durante los últimos 40 años sin tener en cuenta en general la calidad de la evidencia para su utilización. Esto ha llevado a una considerable controversia acerca de su uso e indicaciones. Este reporte evalúa la eficacia y seguridad de la TOH para las posibles indicaciones.

OBJETIVOS

El objetivo del presente reporte es evaluar la evidencia existente para el uso y posibles indicaciones de la TOH. Se describe la evidencia existente para las distintas indicaciones y sus comparadores cuando corresponda.

IMPLICANCIAS Y CONCLUSIONES

Indicaciones con amplio consenso

Enfermedad por descompresión, gangrena gaseosa, y embolia gaseosa o aérea: Para estas condiciones que amenazan la vida la TOH está ampliamente aceptada como el cuidado estándar. A su vez existen pocos tratamientos alternativos.

Indicaciones Donde Hay Desacuerdo Entre las Recomendaciones o las Indicaciones son Controvertidas

- Lesiones en pie diabético. Existe cierta evidencia que la TOH promueve la curación, reduce los días de internación y las amputaciones mayores. De todos modos, el tratamiento comparador era un tratamiento agresivo multidisciplinario que se aleja del cuidado habitual del pie diabético en nuestro país. En dicho estudio no se observó beneficio en lesiones Wagner grados I a III. El grupo que mostró beneficio es el de los pacientes con lesiones de pie diabético grado IV de Wagner (aquellas con gangrena).

Se precisan más estudios para delinear las posibles indicaciones.

- Infecciones necrotizantes de partes blandas como la fascitis necrotizante y la gangrena de Fournier; y la prevención y tratamiento de la osteoradionecrosis. En estas condiciones serias la TOH es una opción terapéutica más que podría ser beneficiosa. Se requieren más estudios para valorar mejor sus efectos, aunque es difícil por temas éticos y prácticos.

Indicaciones en las que NO están recomendados (por evidencia insuficiente o adecuada evidencia de no beneficio)

Intoxicación por monóxido de carbono, intoxicación por cianuro, quemaduras térmicas, heridas en pacientes no diabéticos y úlceras por decúbito (escaras), aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, radionecrosis de partes blandas, osteomielitis, supervivencia de injertos cutáneos, esclerosis múltiple y parálisis cerebral, condiciones cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, lesiones de partes blandas incluyendo esguinces de tobillo, injurias por aplastamiento, parálisis facial (de Bell), cefalea en acúminos y migraña, enfermedad de Legg-Calve-Perthes (necrosis de la cabeza femoral, observada principalmente en niños), sordera súbita y trauma acústico, enfermedad de Crohn, osteoporosis, cáncer, traumatismo de cráneo, edema cerebral, lesión cerebral adquirida, alteración cognitiva, demencia senil, glaucoma, queratoendoteliosis, infección por VIH, anemia

por pérdida de sangre excepcional, diabetes mellitus insulino dependiente, neuritis facial, artritis, injuria espinal, y fracturas no unionales.

1. INTRODUCCIÓN: CONTEXTO Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El oxígeno administrado a una presión mayor a la atmosférica (terapia con oxígeno hiperbárica, [TOH]) se utiliza para aumentar las concentraciones de oxígeno en los tejidos de los pacientes. Se coloca al individuo en una cámara sellada y se administra el oxígeno al 100% a una presión superior a la normal, por vía inhalatoria intermitente. Al administrar el oxígeno a presiones elevadas se logra que el mismo ingrese a los tejidos.

La TOH ha sido utilizada para tratar diversas condiciones durante los últimos 40 años sin tener en cuenta en general la calidad de la evidencia para su utilización. Esto ha llevado a una considerable controversia acerca de su uso e indicaciones.

Algunas indicaciones de la TOH se hallan ampliamente difundidas y tienen amplio consenso en la comunidad internacional. Los trabajos que establecieron dichas indicaciones no son recientes, y no existen claros tratamientos alternativos para las mismas. Estas indicaciones con amplio consenso son la enfermedad por descompresión, la gangrena gaseosa, y la embolia aérea o gaseosa.

Este reporte evalúa la eficacia y seguridad de la TOH para las indicaciones arriba mencionadas y para las siguientes indicaciones adicionales: Intoxicación por monóxido de carbono, quemaduras térmicas, heridas diabéticas que incluyen la gangrena y las úlceras en el pie diabético, heridas en pacientes no diabéticos, infecciones de partes blandas que incluyen fascitis necrotizante y gangrena de Fournier, osteomielitis, osteoradionecrosis, supervivencia de injertos cutáneos, ateriopatía periférica e injurias por aplastamiento.

Se reportarán también las conclusiones de una reciente revisión sistemática realizada en Australia para las siguientes indicaciones: úlceras por decúbito (escaras), aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, esclerosis múltiple y parálisis cerebral, condiciones cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, parálisis facial (de Bell), cefalea en acúminos y migraña, enfermedad de Legg-Calve-Perthes (necrosis de la cabeza femoral, observada principalmente en niños), sordera súbita y trauma acústico, enfermedad de Crohn, osteoporosis, y cáncer.

El presente reporte se basa en gran medida en recientes revisiones sistemáticas de la literatura (una revisión sistemática realizada en Noviembre de 2000 por el Medicare Service Advisory Committee © Commonwealth Australia 2001, otra de 2000 realizada por Saunders para el West Midlands Development and Evaluation Service, y una tercera de abril de 1998 de Alberta Heritage Foundation for Medical Research).

Breve descripción de la tecnología en evaluación, su nivel de desarrollo y extensión de su uso

La TOH ha sido definida por la Sociedad de Medicina Hiperbárica Submarina (UHMS en inglés) como la aplicación de oxígeno al 100% a presiones mayores de 1.4 atmósferas absolutas (ATM ABS). La cámara hiperbárica puede tener lugar para una persona o más. En la monocámara, un

paciente individual yace acostado y se tiene un acceso limitado al paciente. Sin embargo, este tipo de cámara es más económica y de mayor portabilidad que la multicámara, en la que el oxígeno es administrado a los pacientes en grandes tanques presurizados en los que caben de dos a 14 personas, a través de máscaras, toldos, o tubos endotraqueales. El espacio adicional en este tipo de cámara permite al personal tratar al paciente por otros problemas.

La cámara más difundida en el mundo es la monoplaza, pero existen marcadas diferencias regionales.

La duración de cada sesión es variable, oscilando entre 45 y 300 minutos (la mayoría mayor a 90 minutos), durante un número variable de sesiones.

Al no haber estudios que comparen la efectividad de la TOH monoplaza vs. la multiplaza, esta evaluación no distingue entre ambas formas de administración de la TOH.

2. OBJETIVOS

Existen múltiples indicaciones posibles de la TOH evaluadas en estudios en humanos. Se excluyen del presente trabajo las indicaciones con poca aceptación. El objetivo del presente reporte es evaluar la evidencia existente para el uso y posibles indicaciones de la TOH. Se describe la evidencia existente para las distintas indicaciones y sus comparadores cuando corresponda.

Las indicaciones a evaluar son: la enfermedad por descompresión, la gangrena gaseosa, y la embolia aérea o gaseosa, intoxicación por monóxido de carbono, quemaduras térmicas, heridas diabéticas que incluyen la gangrena y las úlceras en el pie diabético, heridas en pacientes no diabéticos, infecciones de partes blandas que incluyen fascitis necrotizante y gangrena de Fournier, osteomielitis, osteoradionecrosis, supervivencia de injertos cutáneos, aterosclerosis periférica e injurias por aplastamiento.

Se reportarán también las conclusiones de una reciente revisión sistemática realizada en Australia y otras fuentes para las siguientes indicaciones: úlceras por decúbito (escaras), aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, esclerosis múltiple y parálisis cerebral, condiciones cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, parálisis facial (de Bell), cefalea en acúminos y migraña, enfermedad de Legg-Calve-Perthes (necrosis de la cabeza femoral, observada principalmente en niños), sordera súbita y trauma acústico, enfermedad de Crohn, osteoporosis, y cáncer.

El resto de las siguientes indicaciones no fueron consideradas por falta de aceptación y consenso clínico o por reportes insuficientes: intoxicación por cianuro, traumatismo cerebral, edema cerebral, lesión cerebral adquirida, alteración cognitiva, demencia senil, glaucoma, queratoendoteliosis, infección por VIH, anemia por pérdida de sangre excepcional. Diabetes mellitus insulino-dependiente, neuritis facial, artritis, injuria espinal, y fracturas no unionales.

3. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA PARA REALIZAR LA EVALUACIÓN

Fuentes de Información

La búsqueda adicional a las revisiones halladas fue realizada en bases de dato electrónicas durante el período 1980-oct 2001. Se consultó también la bibliografía de artículos relacionados de estudios relevantes. Se revisaron las siguientes bases de datos: MEDLINE (1993-oct 2001); Healthstar (1995-oct 2001); CINAHL 7(1982- oct 2001); Embase (1988-oct 2001), y LILACS (1998-2001).

Se evaluaron revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) acerca de la efectividad (la mayoría de pobre calidad), estudios de costo-efectividad (ninguno argentino), revisiones de buena calidad (acerca de la efectividad y costo-efectividad de la TOH), y guías de práctica clínica. También se incluyeron evaluaciones de tecnología de otras agencias internacionales, y políticas de cobertura de distintos sistemas de salud. En el caso de no hallar ECCAs se describen los estudios con las limitaciones que correspondan.

Estrategia de Búsqueda Empleadas

Se realizó la búsqueda como término MeSH y como texto libre en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Colaboración COCHRANE, diversas agencias de evaluación de tecnologías, y sistemas de salud.

Se combinó los términos utilizados para detectar estudios de TOH con los de las indicaciones a evaluar con operadores booleanos.

Criterios Utilizados en la Selección de las Publicaciones

Se incluyeron los siguientes estudios: revisiones sistemáticas, meta-análisis o ECCAs que compararan TOH con el tratamiento convencional. De no hallarse ECCAs, se incluyen también otros diseños de menor calidad metodológica. Se evaluaron también distintas guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología y políticas de cobertura. Para la valoración crítica del material obtenido, se observaron los principios generales recomendados por el National Health Service Centre for Reviews and Dissemination de Gran Brtetaña.

Descripción de las Estrategias Contra las que se Comparará la Tecnología Analizada

En esta revisión, la TOH se compara a procedimientos que no utilizan TOH. Los mismos incluyen tratamiento estándar o habitual, oxígeno normobárico, o intervenciones placebo. No se comparan las efectividades de distintos protocolos de TOH.

Resultados utilizados en el análisis

Se evaluarán la eficacia/efectividad, la seguridad, y el impacto económico.

4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La presión dentro de la cámara se aumenta hasta 2.2 a 2.8 atmósferas (equivalente a estar sumergido a una profundidad de 14 a 18 m), aunque en algunas condiciones como la enfermedad por descompresión o embolismo gaseoso se comienza con presiones mayores.

Las sesiones de tratamiento varían en su duración (de 45 a 300 minutos) y los pacientes pueden recibir hasta 40 sesiones según la condición.

Los efectos físicos de la TOH en los gases explican su uso en la enfermedad por descompresión o en la embolia grasa (a través de dos leyes físicas principales, la de Boyle y la de Henry).

La TOH logra aumentar el nivel de oxígeno disuelto en el plasma sanguíneo. A tres atmósferas de presión, el oxígeno disuelto en la sangre es de aproximadamente de 60 ml/min, lo que provee adecuadamente de oxígeno a las necesidades en reposo sin utilizar la hemoglobina. Los beneficios celulares de la TOH pueden incluir, entre otros, la promoción de la angiogénesis y la curación de heridas, la destrucción de algunos gérmenes anaeróbicos, la prevención del crecimiento de algunos organismos como el *C. Perfringens*, la prevención de la producción de la toxina clostridia alfa, y la restauración de destrucción bacteriana mediada por neutrófilos en tejidos hipóxicos.

La disponibilidad de cámaras hiperbáricas es muy variable en distintos países. Por ejemplo, existen 25 cámaras identificadas en Gran Bretaña, y 30 en Canadá. Son pocas las existentes en Argentina.

5. RESULTADOS DE ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

Efectividad

1. Enfermedad por descompresión y embolia aérea o gaseosa

La TOH se utiliza para el tratamiento de estas patologías desde hace mucho tiempo. En la literatura no se hallaron ensayos clínicos o información con buen nivel de evidencia. Una serie de casos de 14 embolia arterial gaseosa, respondieron en forma positiva a la TOH (Pelaia, 1992). Otra serie de casos (Kol, 1993) mostró que la TOH fue efectiva en los seis pacientes tratados. Varias revisiones reportan que la TOH es un tratamiento efectivo para la enfermedad por descompresión y la embolia arterial gaseosa (Dutka, 1985; Melamed 1992; Tibbles, 1996)

A pesar de la falta de estudios de buena calidad, las consideraciones teóricas, fisiológicas, y su amplio y aceptado uso para estas indicaciones en todo el mundo indican que la TOH es el tratamiento de elección para estas condiciones.

En algunas ocasiones, el tiempo hasta la realización del tratamiento puede ser crítico. En los casos en que el transporta se hace necesario, la vía aérea podría ser utilizada. Si la TOH no se insta para la embolia arterial gaseosa, esta enfermedad es probablemente fatal.

El tratamiento en estas indicaciones es en general de una sola sesión de TOH.

A pesar de la falta de evidencia de buena calidad acerca del beneficio de la TOH para la enfermedad por descompresión y embolia aérea o gaseosa, dicho tratamiento se acepta actualmente como el de elección para estas patologías.

2. Gangrena gaseosa

No existen ensayos clínicos de buena calidad metodológica en la literatura. Tampoco se detectaron ensayos en la extensión de la búsqueda desde 1998 a 2001. (de siete referencias arrojadas, ninguna era un ensayo clínico controlado).

A pesar de la falta de buena evidencia, existe una fuerte base racional para su utilización, y la mayoría de los estudios reportados en las revisiones (en su mayoría series de casos) sugieren que la TOH tendría efectos beneficiosos. Estos estudios sugieren que los tratamientos que incluyen TOH mejorarían la mortalidad y la morbilidad al compararse con cirugía y tratamiento antibiótico exclusivos. También parece aumentar el beneficio si la TOH es instaurada precozmente.

El número de sesiones esperado para esta indicación es de entre 10 y 15.

A pesar de la falta de evidencia de buena calidad acerca del beneficio de la TOH para la gangrena gaseosa, reducciones significativas de la morbimortalidad han sido reportadas al agregar TOH al tratamiento quirúrgico y antimicrobiano. Por otro lado hay amplio consenso para su uso y pocos tratamiento alternativos.

1. Intoxicación por monóxido de carbono

La intoxicación por monóxido de carbono (CO) es una causa importante de injurias accidentales o intencionales en todo el mundo. Diversos estudios no aleatorizados ni enmascarados sugirieron que la TOH podría ser beneficiosa en la prevención de secuelas neurológicas. Esto llevó a difundir el uso de la TOH para esta indicación.

Debido a los importantes sesgos que pueden tener los estudios no aleatorizados, la Colaboración Cochrane (Volumen 3, 2001) llevó a cabo una revisión sistemática del uso de TOH para la intoxicación por CO.

A través de la metodología de búsqueda de la Colaboración, localizaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) que comparaban la TOH con la terapia con oxígeno normobárica (TON) y su efectividad para prevenir secuelas neurológicas el mes de seguimiento.

Incluyeron ECCAs de adultos no embarazados con intoxicación por CO, sin importar la severidad. Sólo incluyeron en la revisión sistemática a ECCAs que cumplieran con un puntaje de calidad de Jadad de 3 o mayor.

Se identificaron seis ECCAs de calidad variable, y sólo tres se incluyeron para los cálculos de los efectos de la TOH vs. La TON.

Al mes de seguimiento, 81 de 237 pacientes (34.2%) tratados con TOH tuvieron síntomas posiblemente relacionados a la intoxicación por CO, mientras que 81 de 218 pacientes (37.2%) de los tratados con TON los presentaron. El odds ratio combinado para la presencia de secuelas neurológicas al mes de la TOH fue de 0.82 (IC95% 0.41 a 1.66).

Los revisores concluyen que no hay evidencia de que el uso de TOH en la intoxicación por CO reduzca las secuelas neurológicas al mes de tratamiento. La evidencia existente proveniente de ECCAs, resulta insuficiente para dictar guías claras.

La intoxicación por CO es un problema importante de salud pública. Hacen falta más estudios de mejor calidad para definir más precisamente el rol de la TOH en la intoxicación por CO (si es que tiene alguno).

Otra revisión sistemática llevada a cabo por Saunders en 2000, que no limitó la búsqueda al idioma inglés, incluyó seis ECCAs de intoxicación por CO. Reporta que aquellos de mejor calidad no reportaron beneficios. Uno reportó un efecto perjudicial. Tres estudios, dos de ellos no enmascarados, reportaron un efecto beneficioso.

La evaluación de tecnología de Alberta tiene conclusiones similares a las anteriores para esta indicación.

Una revisión narrativa previa, de menor calidad metodológica (Tibbles, 1994), tiene una conclusión similar. Refiere que ningún ECCA demuestra una clara ventaja de la TOH en el tratamiento de la intoxicación por CO en relación al oxígeno normobárico para prevenir la morbilidad.

4. Diabetes

Se buscó literatura que evalúe el uso de TOH en cualquier tipo de lesiones diabéticas. Sin embargo, las revisiones sistemáticas y la búsqueda de bibliografía más reciente solo detectó estudios realizados en úlceras de pie diabético.

La revisión de Australia de 2000 detectó cinco estudios de la literatura (Faglia 1998, Zamboni 1997, Faglia 1996, Doctor 1992, Baroni 1987). La mayoría fueron realizados en Italia. Los pacientes incluidos oscilaron entre 10 y 115. Sólo dos de ellos eran ECCAs, el resto eran estudios comparativos. Incluso ambos ECCAs tuvieron un método poco claro de aleatorización y enmascaramiento, lo que se sabe puede llevar a la sobreestimación de los efectos del tratamiento.

La mayoría de los estudios enroló pacientes consecutivos. Los protocolos de administración de la TOH variaron según el trabajo.

El único estudio que mostró beneficios estadísticamente significativo por sí solo fue el de Faglia 1996. Dicho estudio siguió a los pacientes hasta el alta hospitalaria (alrededor de 47 días promedio). Se carecen de datos acerca de la evolución luego de la internación. Otro dato a destacar es que incluso el tratamiento comparador consistió en un protocolo terapéutico agresivo multidisciplinario que incluyó antibióticos; control estricto de la diabetes con insulina parenteral; debridación, curetaje, y limpieza por cirujano consultor; vendajes oclusivos cambiados según estado de la úlcera; prostaciolina si había malos índices de perfusión; detección de vasculopatía y eventual intervención para la misma. Todos los pacientes recibieron durante la internación aparatos ortopédicos para reducir el stress mecánico y la presión en la zona de la lesión mientras mantenían la ambulación. La ortesis estaba realizada con un material Alkaform moldeado en un yeso plástico y un zapato especial extra-profundo con una suela rígida (Buratto, Itaila) que permitía la inserción de un pie vendado. Aunque ese tratamiento utilizado en las dos ramas no invalida los resultados, es importante señalar que este no es el tratamiento habitual en el mundo, y en el país, del pie diabético.

En la revisión sistemática australiana se agruparon los resultados de los cinco estudios (ya que no se detectó heterogeneidad importante clínica, epidemiológica o estadística):

- Amputaciones Mayores (definidas como a las que se realizan por arriba del tobillo)

En 251 sujetos incluidos en el análisis combinado, el riesgo relativo se redujo en todos los estudios, pero solo en el de Faglia fue estadísticamente significativo. Los resultados combinados muestran una reducción del riesgo del 75% (OR 0.25, IC 95% 0.13 a 0.50, $p < 0.001$) de TOH vs. comparadores. Se excluyó de este cálculo el estudio de Zamboni ya que no reportó amputaciones.

En cuanto a la reducción absoluta de amputaciones mayores, el análisis combinado reporta una reducción del 20% (IC 95% 11 a 30, $p < 0.0001$) del número de amputaciones mayores.

Se previene una amputación mayor por cada cinco pacientes tratados con TOH (IC 95% 3.3 a 9.1).

Un análisis de sensibilidad que tomó en cuenta el tipo de diseño, los protocolos de TOH, y la fecha de publicación, no arrojó resultados distintos.

- Amputaciones Menores (definidas como a las que se realizan por debajo del tobillo)

Sólo tres de los estudios reportaron estas amputaciones, con un total de 155 pacientes. Excluyendo el estudio de Zamboni que no reportó amputaciones, en todos los demás se observó un aumento de las amputaciones menores con TOH vs. los comparadores, aunque individualmente ninguno alcanzó la significancia estadística.

El análisis combinado reporta un aumento del 76% de las amputaciones menores en los sujetos expuestos a TOH (OR 1.76, IC 95% 0.68 a 4.59, $p 0.245$).

Todos los estudios, excepto el de Zamboni en el que no reportan amputaciones, reportan un aumento absoluto del riesgo de amputaciones menores luego de la TOH. La diferencia absoluta combinada indica un aumento del 9% en el número de amputaciones menores en sujetos que reciben TOH (IC 95% -8 a 25%).

De cada 11 sujetos expuestos a TOH, se produciría una amputación menor extra en uno en relación a los que no la reciben.

Aunque los estudios identificados demuestran que la TOH reduce el número de amputaciones mayores, el efecto del tratamiento es en la dirección contraria para las amputaciones menores (aunque no llegó a ser estadísticamente significativo). La explicación más probable es que al tener menos riesgo de amputaciones mayores, están expuestos a mayor riesgo de las menores.

Una revisión sistemática (Mason 1999) buscó estudios entre 1983 to 1998 en Cochrane Trials Register, MEDLINE, EMBASE/Excerpta Medica, CINAHL, HealthStar, PsycLIT, Science Citation Index, Social Science Citation Index, Index to Scientific and Technical Conference Proceedings, the HMIC database, y SIGLE.

Detectó dos ensayos de TOH, uno sólo no incluido en la revisión anterior (Leslie). En dicho estudio se aleatorizaron 28 pacientes a TOH (sesiones de 90 min. bisemanales por dos semanas) o al manejo clínico habitual. Todos los pacientes tenían úlceras bien demarcadas sin gangrena. La TOH se aplicó en forma tópica utilizando una cámara de pierna con presión cíclica

(hasta 1.04 ATM ABS cada 20 segs). Ambos grupos tuvieron una mejoría de las úlceras, pero no hubo diferencias significativas entre ambos.

Se detectaron dos estudios publicados con posterioridad a las revisiones sistemáticas.

Uno de ellos era un ensayo aleatorizado de TOH tópica (a 1.004-1.0013 ATM ABS) vs. cuidado usual de la herida (Heng 2000). Incluyó 40 pacientes, y el resultado primario consistía en la angiogénesis y la curación de la úlcera. La tasa de curación de las úlceras fue del 90% en el grupo TOH vs. el 22% en el cuidado usual. También reportan mayor angiogénesis en el grupo TOH. No se reporta tasa de amputaciones ni mortalidad.

El otro era un estudio abierto (Landau 2001) en el cual se administraba TOH en forma tópica asociada a laser de baja energía. No fue aleatorizado y se trató a 100 pacientes en forma consecutiva. Aunque los pacientes tuvieron una buena evolución no hubo grupo control por lo que no se pueden sacar conclusiones.

Una revisión sistemática de pie diabético realizada en el National Health Service Center for Reviews and Dissemination de la Universidad de York en Gran Bretaña de 2000, que incluyó estudios reportados hasta 1998, detectó dos ECCAs para úlceras en pie diabético (Faglia 1996 y Leslie 1998, ambos ya evaluados anteriormente). La conclusión de dicha revisión fue: “un solo estudio de TOH sistémica reportó un aumento significativo en la conservación de los miembros. Sin embargo, sin datos de calidad de vida, funcionamiento de los miembros, o costo-efectividad, es imposible sacar conclusiones firmes para la práctica.”

Un consenso europeo de 1999 del Comité Europeo de Medicina Hiperbárica (Hamilton Farrell 1999) concluye que hay poca evidencia a favor de la TOH excepto un estudio controlado de Italia y alguna evidencia anecdótica. Se necesitan más ensayos clínicos controlados antes de difundir el uso de la TOH para esta indicación.

Otra reciente revisión narrativa (Wunderlich 2000), llega a una conclusión similar luego de una búsqueda amplia de la bibliografía. De los siete ensayos detectados en humanos, cinco (dos de ellos aleatorizados) incluyeron grupo control. Los ensayos controlados incluyeron un promedio de 28 sujetos en el grupo TOH y 16.2 en el grupo control. La mayoría de ellos tienen importantes problemas metodológicos. Cuatro de ellos fueron publicados por el mismo grupo médico de la Universidad de Milán, Italia. El estudio de mayor calidad metodológica (Faglia 1996) concluye que la TOH puede reducir el número de amputaciones mayores en pacientes con heridas Wagner grado IV. Se requieren estudios controlados de adecuado tamaño muestral en una amplia población de diabéticos para aportar mayor evidencia que la TOH mejora los resultados en este grupo. Incluso los resultados de Faglia deben reevaluarse en un ensayo multicéntrico para confirmar sus resultados.

Un dato de potencial interés es si existe algún predictor que pueda servir para seleccionar aquellos pacientes que tengan más probabilidad de beneficiarse con la TOH. Aunque en muchos centros se utiliza la respuesta de la presión tisular de oxígeno a una exposición a O₂ al 100% para determinar si la herida obtendrá beneficio con TOH, sólo un pequeño estudio fue hallado en la literatura que pudiera apoyar esta práctica (Wattel, 1990). No parece haber criterios basados en la evidencia que sean útiles a la hora de decidir que paciente obtendrían mayores beneficios con TOH.

En resumen, un solo estudio de TOH sistémica reportó un aumento significativo en la conservación de los miembros, aunque no resulta fácil trasladarlo a otros ámbitos por el tratamiento intensivo realizado en ambos grupos (Faglia 1996). En dicho estudio, con

seguimiento promedio de 47 días, la TOH resultó ser efectiva para las lesiones por pie diabético Wagner IV, pero no así para las grado I a III (ver Apéndice 1). Los otros estudios, aunque sugieren cierto efecto, fueron de menor calidad metodológica, y muchos de ellos fueron realizados por el mismo grupo de investigadores que el anterior. Varias razones indican ser cautos en esta indicación: se carece de datos de calidad de vida, de funcionamiento de los miembros, de seguimiento a largo plazo, de costo-efectividad, y de replicación en otros ámbitos. Esto hace que sea difícil sacar conclusiones firmes para la práctica. Se requieren estudios controlados de adecuado tamaño muestral en una amplia población de diabéticos para aportar mayor evidencia que la TOH mejora los resultados en este grupo. Incluso los resultados de Faglia deben reevaluarse en un ensayo multicéntrico para confirmar sus resultados.

5. Infecciones Necrotizantes de Partes Blandas

La revisión sistemática de Australia detectó seis estudios que cumplieron los criterios de inclusión.

Describe el uso de TOH para:

- Infecciones necrotizantes de partes blandas en general
 - Fascitis Necrotizante
 - Gangrena de Fournier
-
- Infecciones necrotizantes de partes blandas en general

Se detectaron dos estudios para esta indicación (Brown, 1994; Riseman 1990). Ninguno fue aleatorizado. Incluyeron hombres, en su mayoría mayores de 50 años. Las poblaciones incluídas eran diferentes. Ambos mostraron mejoría de la supervivencia con TOH, pero solo el de Riseman tuvo significancia estadística.

Esta evidencia es insuficiente para sacar conclusiones generalizables de los efectos de la TOH en este grupo de pacientes.

- Fascitis Necrotizante

Se identificaron tres estudios en la revisión sistemática de Australia, y no se identificaron ensayos posteriores.

Dos de los estudios fueron realizados en Israel, y los tamaños muestrales oscilaron entre siete y 37 pacientes. Ninguno de ellos fue aleatorizado, y la mayoría de los pacientes era de sexo masculino. Un estudio (Sawin 1994) incluía una población totalmente diferente (neonatos).

La calidad de los estudios fue pobre (no aleatorizados, reporte de enmascaramiento poco claro, criterios de inclusión no estandarizados).

Todos los comparadores incluían debridación quirúrgica, antibióticos de amplio espectro y vendajes. La TOH no fue descrita con el suficiente detalle en dos estudios.

El estudio de Sawin en neonatos con fascitis necrotizante abdominal. Dos de los 4 neonatos que recibieron TOH fallecieron, mientras ninguno de los tres que recibieron tratamiento convencional falleció.

De los dos estudios en adultos, el de Shupak sobrevivieron 16 de 25 pacientes con TOH (64%, IC95% 43 a 82%) comparado a 9 de 12 (75%, IC95% 43 a 95%) con el tratamiento comparador. El estudio de Braziali incluyó muchos menos pacientes, y encontró resultados similares.

En uno de los estudios (Shupak 1984) también se observó que el grupo comparador tuvo menor necesidad de debridamiento quirúrgico en relación a los que recibieron TOH promedio 1.5 +/- 0.8 vs. 3.3 +/- 2.2; $p=0.0004$). La estadía hospitalaria fue similar en ambos grupos.

Los estudios identificados incuyen poblaciones diferentes, con pequeños tamaños muestrales, e inadecuada información acerca de la forma de administración de la TOH.

En resumen existe poca evidencia de estudios de buena calidad que apoyen el uso de la TOH para la fascitis necrotizante.

- Gangrena de Fournier

Se identificó un solo estudio (Hollabaugh 1998). El mismo fue una cohorte retrospectiva que revisó las historias clínicas de los pacientes tratados por gangrena de Fournier antes de 1990. Se incluyeron 26 pacientes. La decisión de administrar TOH se realizaba exclusivamente según la disponibilidad en ese momento. No quedan claros los métodos de enmascaramiento. De los 26 pacientes, 14 recibieron TOH y 12 el tratamiento comparador (debridamiento quirúrgico, diversión urinario-fecal, lavajes, vendajes, antibióticos).

El tratamiento consistió en la TOH a 2.4 ATM ABS por 90 min. durante siete días, luego en forma diaria hasta la aparición de tejido de granulación o hasta que el injerto cutáneo sea tomado.

La sobrevida de los pacientes fue mejor si se administraba la TOH. De los 14 pacientes con TOH, 13 (92.9%, IC 95% 79.4 a 100%) sobrevivieron. De los 12 pacientes con TOH 7 (58%, IC95% 30.4 a 86.2%) sobrevivieron. La diferencia de 34.5% en la sobrevida (IC 95% 3.5 a 65.5%, $p=0.037$), fue estadísticamente significativa, aunque basada en un pequeño número de pacientes.

Este estudio provee evidencia acerca de un beneficio de la TOH en pacientes con gangrena de Fournier. Sin embargo, fue un estudio retrospectivo, no aleatorizado, en el que existen las posibilidades de diferencias sistemáticas que afecten los resultados. Hacen falta estudios más rigurosos para definir la utilización de la TOH en la gangrena de Fournier.

6. Quemaduras térmicas

La revisión de Australia incluyó ocho estudios de la literatura. El tamaño muestral de los mismos osciló entre nueve y 875 pacientes. Tres de ellos fueron aleatorizados (ninguno de ellos detalló en forma suficiente el proceso de aleatorización).

Las poblaciones incluidas eran muy variables. Dos estudios incluyeron voluntarios sanos con quemaduras experimentales, dos especificaban la extensión de la injuria (del 10 al 75% de la

superficie corporal total), y otros dos estudios incluyeron solo a pacientes dentro de las 24 hs. de producida la quemadura. Tres estudios no describieron los criterios de inclusión.

La forma de administración de TOH fue distinta en cada uno de los estudios. Las presiones, por ejemplo, oscilaron entre 2.0 y 3.0 ATM ABS. También los comparadores fueron muy heterogéneos.

Los estudios experimentales de Niezgoda y Hammarlund mostraron un beneficio estadísticamente significativo de la TOH en quemaduras pequeñas, creadas artificialmente en el antebrazo. La exudación fue menor en los pacientes con TOH, pero la interpretación es poco clara debido a los diferentes momentos en que fue evaluado el resultado final. Mientras esta evidencia apoya la plausibilidad biológica de la TOH, su significado clínico es incierto.

La utilización de TOH no mejoró la mortalidad en ninguno de los cuatro estudios que la evaluarán. La estadía hospitalaria fue medida en tres estudios, uno de ellos mostró una reducción estadísticamente significativa (promedio \pm DS 28.4 \pm 16.1 vs. 43.2 \pm 19.4).

Varios estudios evaluaron distintos aspectos de la curación, aunque cada uno de forma diferente.

Los estudios evaluados fueron muy dispares en sus diseños, con poblaciones muy variadas, administraciones de TOH inconsistente, y conclusiones y resultados conflictivos. En general, existe poca evidencia de buena calidad y una falta de estudios bien diseñados que apoye el tratamiento con TOH en las quemaduras termales.

7. Heridas en pacientes no diabéticos

Un solo estudio fue localizado para esta indicación (Hammarlund 1994). el mismo fue un ensayo aleatorizado doble ciego realizado en Suecia. Incluyó a 16 pacientes con una edad mediana de 67 años. Los pacientes padecían úlceras de más de un año de duración que no hubieran mejorado en los dos meses previos al estudio, que tuvieran presiones de miembros inferiores normales y que no fumaran ni fueran diabéticos. El método de aleatorización no fue descrito adecuadamente.

El tratamiento del grupo activo se realizó a 2.5 ATM ABS por 90 min. cinco veces por semana por un total de 30 sesiones.

El resultado evaluado era el cambio promedio del área de la herida durante el tratamiento. A las cuatro y seis semanas, hubo una reducción del área de la herida en el grupo TOH que fue estadísticamente significativa. Reducción el área a cuatro semanas: 22% \pm 13 TOH vs. 3.7 % \pm 11 TON, p 0.0088. Reducción el área a seis semanas: 35.7% \pm 17 TOH vs. 2.7 % \pm 11 TON, p 0.0004.

Este estudio aporta algún indicio que la TOH de hasta un mes de duración se asocia a una reducción del área de heridas crónicas no relacionadas a la diabetes. Sin embargo, el estudio incluyó a muy pocos pacientes, muy seleccionados, y evaluó un solo resultado clínico. Hacen falta más estudios en ámbitos diferentes y que examinen resultados más variados para aportar una evidencia más generalizable del efecto de la TOH para esta indicación.

8. Osteomielitis

Se incluyó un estudio comparativo (Esterhai 1987), que evaluó a 28 pacientes consecutivos con edades de entre 15 y 74 años (media = 40) que padecieran una osteomielitis crónica refractaria no complicada por falta de unión de fractura, ni artritis séptica, artroplastia articular total o enfermedad sistémica importante.

El comparador consistió en debridamiento, y antibióticas en base a resultados microbiológicos. la TOH se administró a " ATM ABS, durante dos horas diarias, seis veces por semana.

El grupo expuesto a TOH no obtuvo ninguna mejoría estadísticamente significativa en la estadía hospitalaria, el resultado clínico, o en la recurrencia de la infección.

La TOH no parece beneficiosa en pacientes con osteomielitis en términos de la estadía hospitalaria, el éxito terapéutico, y el riesgo de recurrencia luego del tratamiento. Sin embargo, es de hacer notar que el régimen evaluado en el estudio difiere en varios aspectos a los regímenes de TOH utilizados para otras indicaciones, poniendo en tela de juicio el grado de generalizabilidad de estos resultados.

9. Osteoradionecrosis

La osteonecrosis consiste en una lesión ósea luego de haber recibido dosis importantes de tratamiento radiante.

Se evaluarán dos aspectos acerca de esta condición: prevención y tratamiento.

- Prevención

Un ECCA (Marx 1985) con 74 pacientes con indicación de remoción de una o más piezas dentarias que habían recibido una dosis mayor o igual a 6000 rads. Se aleatorizó a los pacientes a dos grupos, el grupo comparador (n=37) recibió un millón de unidades de penicilina G intravenosa antes de la cirugía y 500 mg de fenoximetilpenicilina cuatro veces al día los diez días posteriores. El grupo intervención se utilizó TOH a 2.4 ATM ABS por 90 minutos, 20 sesiones preoperatorias y 10 sesiones postoperatorias. El resultado principal a evaluar era el diagnóstico de osteoradionecrosis durante el seguimiento a seis meses.

Se diagnosticó osteoradionecrosis en dos sujetos del grupo TOH vs. en 11 del grupo comparador (p 0.0060).

Este estudio provee evidencia que el uso de TOH es más eficaz que la penicilina en la prevención de osteoradionecrosis en una población con riesgo aumentado de padecerla.

- Tratamiento

Un estudio comparativo (Granstrom 1999) caso-control evaluó el efecto de la TOH en la tasa de fallas a la osteointegración de implantes luego de la radiación. Enroló a 78 pacientes. Todos tuvieron rehabilitación luego de cirugía oncológica de cabeza y cuello. No fue un ensayo aleatorizado, y tampoco se describen las pérdidas al seguimiento y el enmascaramiento.

Se dividió a los pacientes en cuatro grupos. Tres grupos relacionados con la evaluación incluyeron uno de 32 pacientes (grupo irradiado, con irradiación previa a la cirugía). El

seguimiento fue de 5.8 años. El segundo grupo, de 20 pacientes (grupo TOH, administrada en cámara monoplasma a 2.5 ATM ABS por 90 min. luego de la radiación). Se realizó cirugía luego de 20 sesiones de TOH, y 10 sesiones post-operatorias. El efecto de la TOH en los reimplantes fue evaluado en un grupo de 10 pacientes (grupo reimplante) utilizando un protocolo de TOH similar al anterior.

El grupo TOH mostró una menor proporción de falla de implantes (estadísticamente significativa, $p < 0.00010$) sin cambios en la mortalidad.

A pesar del diseño no ideal del estudio, los resultados proveen cierta evidencia acerca de la eficacia de la TOH en el tratamiento de la oseeoradionecrosis. Es importante la generación de evidencia proveniente de ECCAs.

10. Tratamiento de injertos de piel comprometidos

Dos estudios se identificaron de dos procedimientos distintos (ambos pobremente descritos). Ambos estudios mostraron un beneficio en el resultado evaluado de la TOH.

Debido a la pobre descripción de los métodos, la población, los comparadores, etc. es difícil interpretar la evidencia aportada por estos estudios. A pesar de que existe la posibilidad de que la TOH mejore la supervivencia de los injertos de piel y miocutáneos, las deficiencias antes descritas impiden su generalización.

11. Enfermedad arterial obstructiva periférica

Un único estudio fue incluido para su evaluación, un ECCA realizado en Italia con 30 pacientes con arteriopatía obstructiva grados II a IV (Verrazzo 1995). La metodología fue pobremente descrita. Los resultados a evaluar fueron muy fisiológicos (hematocrito, viscosidad sanguínea, fibrinógeno, etc.) y no evaluaron resultados clínicos. No hubo diferencias entre los grupos (TOH vs. reinfusión de 100 ml de sangre autóloga expuesta a O₂-O₃).

Este estudio provee poca evidencia acerca de la eficacia de la TOH. El uso de resultados fisiológicos de relación incierta con los resultados clínicos, y el efecto incierto del comparador no permiten sacar conclusiones relevantes. No hay evidencia de que la TOH sea beneficiosa en la arteriopatía periférica obstructiva.

12. Injurias por aplastamiento

Se evaluó un estudio de 36 pacientes con injuria aguda de miembro inferior tipo II o III (Bouachor 1996). Los pacientes no tenían antecedentes de arteriopatía periférica, y habían sido operados dentro de las seis horas post-injuria. A todos se les dio antibióticos. Fue un ECCA con enmascaramiento adecuado. La mitad de los pacientes recibió TOH en una cámara multiplaza a 2.5 ATM ABS dos veces al día por seis días. El grupo comparador se expuso a aire en la misma cámara a 1.1 ATM ABS.

Del grupo TOH, 17/18 tuvieron curación completa, mientras que 10/18 del comparador tuvieron el mismo resultado. Recibieron nuevos procedimientos quirúrgicos 1/18 de TOG vs. 6/18 del comparador. El tiempo a la curación no fue distinto entre los grupos.

En resumen, este estudio halló que la TOH fue beneficiosa para pacientes con injurias por aplastamiento de miembro inferior. El beneficio principal reportado fue la reducción de

reintervenciones quirúrgicas más que el tiempo de curación. Hacen falta más estudios que examinen una gama más variada de resultados en una población más grande para lograr conclusiones más firmes y generalizables.

A continuación se detallan brevemente las conclusiones de la revisión sistemática de Australia y del NICE, y otras fuentes para otras indicaciones:

Escaras (Úlceras por decúbito)

Los estudios no proveen evidencia suficiente para recomendar TOH

Parálisis cerebral

Un ECCA multicéntrico de 111 niños publicado recientemente (Collet 2001), de buena calidad metodológica, concluye que la TOH no es mejor que el aire levemente presurizado. Ambos grupos de niños mejoraron funcionalmente, sin hallar resultados favorables al a TOH (administrada a 1.75 ATM ABS). Este estudio provee adecuada evidencia para no utilizar TOH en esta indicación.

Esclerosis Múltiple

Los estudios no demuestran en forma consistente un efecto beneficioso en los resultados clínicos. Hay poca evidencia para apoyar el uso de TOH

Enfermedades Cardiovasculares: Infarto Agudo de Miocardio

No existe evidencia firme que avale el uso de TOH para esta indicación. Los estudios no encuentran beneficios y son de pobre calidad metodológica.

Enfermedades Cardiovasculares: Accidente Cerebrovascular

La evidencia evalúa un grupo restringido de resultados. La efectividad de la TOH en estos resultados es conflictiva, por lo que no se puede recomendar su uso por el momento.

Lesiones de partes blandas: esguinces de tobillo

Un estudio no muestra beneficios de la TOH.

Cefaleas en racimos o acúminos (Cluster headache)

Existe alguna evidencia de alivio del dolor y mejoría fisiológicas, pero la pobre calidad de los estudios limita su generalización. Hacen falta estudios más rigurosos que evalúen resultados clínicos variados para evaluar mejor su posible rol. La evidencia actual es insuficiente para recomendar la TOH.

Migraña

La TOH parece mejorar el dolor en la migraña, pero son necesarios más estudios en distintos ámbitos para sacar conclusiones firmes.

Parálisis facial

Un único estudio reporta beneficios en pacientes con parálisis facial moderada o severa de menos de una semana de duración. Se requiere la replicación de sus resultados en otros ámbitos y con más resultados clínicos para sacar una conclusión generalizable.

Sordera súbita y trauma acústico

Los estudios proveen evidencia conflictiva en estas patologías y tienen importantes problemas metodológicos. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: cabeza y cuello

No existen estudios de buena calidad que apoyen el uso de TOH. Un ensayo aleatorizado (Haffty 1999) sugiere mejor respuesta y mayor toxicidad de la TOH a 4 ATM ABS.

Cáncer: cuello uterino

Los estudios no proveen evidencia suficiente para recomendar TOH

Cáncer: vejiga

Hay resultados conflictivos.

Cáncer: linfomas

Un único estudio reporta beneficios de la TOH, pero la validez de resultados es incierta. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: pulmón

Un único estudio reporta cierta evidencia de beneficios de la TOH, pero la validez de resultados es incierta. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: neuroblastoma

No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Evidencia no disponible

No se halló evidencia suficiente para poder evaluar las siguientes indicaciones: aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, radionecrosis de partes blandas, enfermedad de Crohn, Legg-Calve-Perthes, y osteoporosis.

Las siguientes indicaciones no fueron evaluadas por falta de aceptación y consenso clínico o por reportes insuficientes: intoxicación por cianuro, traumatismo cerebral, edema cerebral, lesión cerebral adquirida, alteración cognitiva, demencia senil, glaucoma, queratoendoteliosis, infección por VIH, anemia por pérdida de sangre excepcional. Diabetes mellitus insulino dependiente, neuritis facial, artritis, injuria espinal, y fracturas no unionales.

Seguridad Global

Los riesgos potenciales de la TOH son la miopía, el barotrauma, la claustrofobia y la toxicidad por oxígeno. Más rara es el incendio por las altas concentraciones de oxígeno. Las estimaciones de su incidencia son imprecisas, aunque la mayoría de estos efectos son autolimitados y resuelven al finalizar el tratamiento. Los efectos adversos serios son raros.

Consideraciones económicas

Para evaluar la costoefectividad de un tratamiento hacen falta tener bien precisados tanto los costos como la efectividad del mismo. Es muy difícil evaluar la costoefectividad de la TOH debido a la incertidumbre existente sobre la efectividad de la misma en las distintas indicaciones.

El costo del tratamiento en Argentina es muy variable. Un dato aproximado acerca del precio de la sesión que pagan los financiadores es de \$120. El costo de la cámara monoplasa es de alrededor de \$80.000 y las multiplazas entre \$300.000 y \$2.5 millones

De estar la TOH disponible, algunos datos de otros países sugieren que ahorraría costos en enfermedad por descompresión (principalmente por la prevención de muerte y secuelas neurológicas de costoso tratamiento posterior).

Una evaluación australiana que se basa en un costo por tratamiento de U\$S 6941 y la evidencia acerca de su efectividad, parecería que la TOH monoplasa sería costo-efectiva en el tratamiento de úlceras diabéticas e infecciones de partes blandas, y podría ahorrar recursos en dichas indicaciones. Para la osteoradionecrosis, el cálculo fue de U\$S 28.480 por caso evitado. Los valores son muy variables y dependen en gran medida de cómo esté equipada y operada la TOH, y también de la incertidumbre existente acerca de su efectividad. En la tabla se presentan los principales resultados.

Tabla. Resumen de costoefectividad en cuatro indicaciones (Australia)

Heridas diabéticas - costo incremental por amputación evitada	\$22.054
Heridas no diabéticas	Costo de \$6941 por paciente para reducir un tercio el área afectada
Infecciones de tejidos blandos* Costo incremental por muerte evitada	\$16.105 (\$5.368-\$71.557)
Costo incremental por caso evitado de osteoradionecrosis	\$28.480 (\$10.081-\$66.187)

Los estudios eran muy dispares, resultado muy incierto.

Estos resultados variaban mucho al cambiar los parámetros de efectividad y los costos, lo que refleja la importante incertidumbre que existe en este tema.

Es imposible trasladar estos resultados a la Argentina sin realizar una evaluación económica formal.

6. RESULTADOS DE EVALUACIONES, RECOMENDACIONES, GUÍAS DE USO Y POLÍTICAS DE COBERTURA.

Las recomendaciones de West Midlands Regional Evaluation Panel Recommendation, Marzo de 2000. Gran Bretaña

- Intoxicación por monóxido de carbono: No sostenida por la literatura
- Osteoradionecrosis: No probado
- Quemaduras: No probado
- Injertos de piel: Evidencia Borderline (límitrofe)
- Crush injuries: Evidencia Borderline (límitrofe)

El comité Europeo de Medicina Hiperbárica aconseja le TOH como **primera línea** en las siguientes condiciones

- Embolia gaseosa o aérea
- Enfermedad por descompresión
- Intoxicación por monóxido de carbono
- Gangrena gaseosa
- Fascitis necrotizante
- Daño tisular post-radioterapia
- Preparación prequirúrgica en tejido previamente irradiado

La Sociedad de Medicina Hiperbárica Submarina (UHMS en inglés) también recomienda la TOH para las siguientes indicaciones adicionales:

- Injuria por aplastamiento
- Anemia hemorrágica severa
- Heridas selectivas de difícil resolución
- Injertos cutáneos comprometidos
- Osteomielitis refractaria
- Osteoradionecrosis
- Quemaduras termales

El sistema de cobertura MEDICARE de EE.UU **cubre** el TOH en las siguientes situaciones:

- Enfermedad por descompresión
- Embolia gaseosa
- Gangrena gaseosa
- Intoxicación por monóxido de carbono
- Isquemia periférica traumática aguda. La TOH puede utilizarse como tratamiento adjunto del tratamiento estándar cuando la pérdida de función, de un miembro, o la vida se encuentran amenazados.
- Injurias por aplastamiento o sutura de miembros muy dañados. Como en la situación anterior, la TOH puede utilizarse como tratamiento adjunto del tratamiento estándar cuando la pérdida de función, de un miembro, o la vida se encuentran amenazados.
- Infecciones necrotizantes progresivas (fascitis necrotizante)
- Insuficiencia arterial periférica aguda
- Preparación o preservación de trasplantes de piel comprometidos (NO para el manejo inicial de heridas)
- Osteomielitis refractaria crónica que no responde a tratamiento médico o quirúrgico convencional
- Osteoradionecrosis como tratamiento adyuvante al tratamiento convencional
- Radionecrosis de tejidos blandos como tratamiento adyuvante al tratamiento convencional
- Intoxicación por cianuro
- Actinomicosis, solo como tratamiento adyuvante al tratamiento convencional cuando la enfermedad es refractaria al tratamiento antibiótico o quirúrgico.

El sistema de cobertura MEDICARE de EE.UU **no cubre** el TOH en TODAS las otras situaciones no mencionadas anteriormente.

- Ulceras cutáneas por estasis o decúbito (escaras)
- Insuficiencia vascular periférica crónica

- Septicemia o infecciones por gérmenes anaeróbicos que no sean Clostridium
- Quemaduras cutáneas (termales)
- Senilidad
- Infarto agudo de miocardio
- Shock cardiogénico
- Anemia drepanocítica
- Daño pulmonar agudo térmico o químico (por ej. Inhalaciones de humo con insuficiencia pulmonar)
- Insuficiencia vascular cerebral aguda o crónica
- Necrosis hepática
- Septicemia por gérmenes aeróbicos
- Causas no novavasculares de síndrome cerebral crónico (enfermedad de Pick, Alzheimer, Korsakoff)
- Tétanos
- Infección aeróbica sistémica
- Transplante de órganos
- Almacenamiento de órganos
- Enfisema pulmonar
- Anemia con gran pérdida de sangre
- Esclerosis múltiple
- Edema cerebral agudo

Parámetros razonables de utilización

La TOH no debe ser un reemplazo de otros tratamientos estándares exitosos para las patologías. La duración del tratamiento depende del problema del paciente individual, y puede oscilar entre menos de una semana a varios meses de tratamiento.

La aplicación tópica de oxígeno no cumple con la definición de TOH. Tampoco se encuentra establecida su eficacia terapéutica. MEDICARE no cubre ningún tratamiento tópico de oxígeno.

Para los fines de reembolso en Australia, se define a un lugar completo de medicina hiperbárica a lo siguiente (solo cubre cámaras multiplaza por preocupaciones acerca de los estándares de las monoplasas):

Un área específica del hospital, disponible las 24hs, que:

a.

- Esté equipada para proveer al paciente oxígeno hiperbárico a una presión de por lo menos 2.8 presión atmosférica absoluta (180 kilopascales), y
- Disponga de equipos de ventilación mecánica y monitoreo invasivo cardiovascular dentro de una cámara multiplaza mientras dure el tratamiento

b. Cuente con

- Por lo menos un anestesista, médico consultor diplomado en medicina hiperbárica, que esté disponible inmediatamente durante el horario laboral,
- Un médico que este disponible en el hospital siempre que se realice algún tratamiento, y
- Una enfermera con entrenamiento específico en el cuidado hiperbárico del paciente.

c. Tenga políticas de admisión y alta bien definidas.

También se publicó recientemente un código de práctica basado en la industria, las guías de la industria de instalaciones de terapia con oxígeno hiperbárico (HOTFIG en inglés) que evalúa los protocolos de tratamiento, e personal, estándares de seguridad, entrenamiento y certificación. .

Resumen de resultados por indicación

1. Enfermedad por descompresión y embolia aérea o gaseosa

A pesar de la falta de evidencia de buena calidad acerca del beneficio de la TOH para la enfermedad por descompresión y embolia aérea o gaseosa, dicho tratamiento se acepta actualmente como el de elección para estas patologías. Algunos pacientes en estado demasiado crítico requerirían transporte aéreo de emergencia a la cámara hiperbárica más cercana.

2. Gangrena gaseosa

A pesar de la falta de evidencia de buena calidad acerca del beneficio de la TOH para la gangrena gaseosa, reducciones significativas de la morbimortalidad han sido reportadas al agregar TOH al tratamiento quirúrgico y antimicrobiano. Por otro lado hay amplio consenso para su uso y pocos tratamiento alternativos.

2. Intoxicación por monóxido de carbono

La intoxicación por CO es un problema importante de salud pública. Hacen falta más estudios de mejor calidad para definir más precisamente el rol de la TOH en la intoxicación por CO (si es que tiene alguno).

4. Diabetes

Un solo estudio de TOH sistémica reportó un aumento significativo en la conservación de los miembros, aunque no resulta fácil trasladarlo a otros ámbitos por el tratamiento intensivo realizado en ambos grupos (Faglia 1996). En dicho estudio, con seguimiento promedio de 47 días, la TOH resultó ser efectiva para las lesiones por pie diabético Wagner IV, pero no así para las grado I a III (ver Apéndice 1). Los otros estudios, aunque sugieren cierto efecto, fueron de menor calidad metodológica, y muchos de ellos fueron realizados por el mismo grupo de investigadores que el anterior. Varias razones indican ser cautos en esta indicación: se carece de datos de calidad de vida, de funcionamiento de los miembros, de seguimiento a largo plazo, de costo-efectividad, y de replicación en otros ámbitos. Esto hace que sea difícil sacar conclusiones firmes para la práctica. Se requieren estudios controlados de adecuado tamaño muestral en una amplia población de diabéticos para aportar mayor evidencia que la TOH mejora los resultados en este grupo. Incluso los resultados de Faglia deben reevaluarse en un ensayo multicéntrico para confirmar sus resultados.

5. Infecciones Necrotizantes de Partes Blandas

- Infecciones necrotizantes de partes blandas en general

Evidencia es insuficiente para sacar conclusiones generalizables de los efectos de la TOH en este grupo de pacientes.

- Fascitis Necrotizante

Los estudios identificados incluyen poblaciones diferentes, con pequeños tamaños muestrales, e inadecuada información acerca de la forma de administración de la TOH.

En resumen existe poca evidencia de estudios de buena calidad que apoyen el uso de la TOH para la fascitis necrotizante.

- Gangrena de Fournier

Un estudio provee evidencia acerca de un beneficio de la TOH en pacientes con gangrena de Fournier. Sin embargo, fue un estudio retrospectivo, no aleatorizado, en el que existen las posibilidades de diferencias sistemáticas que afecten los resultados. Hacen falta estudios más rigurosos para definir la utilización de la TOH en la gangrena de Fournier.

6. Quemaduras térmicas

En general, existe poca evidencia de buena calidad y una falta de estudios bien diseñados que apoye el tratamiento con TOH en las quemaduras termales.

7. Heridas en pacientes no diabéticos

Un estudio aporta algún indicio que la TOH de hasta un mes de duración se asocia a una reducción del área de heridas crónicas no relacionadas a la diabetes. Sin embargo, el estudio incluyó a muy pocos pacientes, muy seleccionados, y evaluó un solo resultado clínico. Hacen falta más estudios en ámbitos diferentes y que examinen resultados más variados para aportar una evidencia más generalizable del efecto de la TOH para esta indicación.

8. Osteomielitis

La TOH no parece beneficiosa en pacientes con osteomielitis en términos de la estadía hospitalaria, el éxito terapéutico, y el riesgo de recurrencia luego del tratamiento. Sin embargo, es de hacer notar que el régimen evaluado en el estudio difiere en varios aspectos a los regímenes de TOH utilizados para otras indicaciones, poniendo en tela de juicio el grado de generalizabilidad de estos resultados.

9. Osteoradionecrosis

- Prevención

Un estudio provee evidencia que el uso de TOH es más eficaz que la penicilina en la prevención de osteoradionecrosis en una población con riesgo aumentado de padecerla. Sería necesario su replicación en otros ámbitos.

- Tratamiento

A pesar del diseño no ideal del estudio evaluado, los resultados proveen cierta evidencia acerca de la eficacia de la TOH en el tratamiento de la osteoradionecrosis. Es importante la generación de evidencia proveniente de ECCAs.

10. Tratamiento de injertos de piel comprometidos

Debido a la pobre descripción de los métodos, la población, los comparadores, etc. es difícil interpretar la evidencia aportada por estos estudios. A pesar de que existe la posibilidad de que la TOH mejore la supervivencia de los injertos de piel y miocutáneos, las deficiencias antes descritas impiden su generalización.

11. Enfermedad arterial obstructiva periférica

Un estudio provee poca evidencia acerca de la eficacia de la TOH. El uso de resultados fisiológicos de relación incierta con los resultados clínicos, y el efecto incierto del comparador no permiten sacar conclusiones relevantes. No hay evidencia de que la TOH sea beneficiosa en la arteriopatía periférica obstructiva.

12. Injurias por aplastamiento

Un estudio halló que la TOH fue beneficiosa para pacientes con injurias por aplastamiento de miembro inferior. El beneficio principal reportado fue la reducción de reintervenciones quirúrgicas más que el tiempo de curación. Hacen falta más estudios que examinen una gama más variada de resultados en una población más grande para lograr conclusiones más firmes y generalizables.

A continuación se detallan brevemente las conclusiones de la revisión sistemática de Australia y del NICE, y otras fuentes para otras indicaciones:

Escaras (Úlceras por decúbito)

Los estudios no proveen evidencia suficiente para recomendar TOH

Parálisis cerebral

Un ECCA multicéntrico de 111 niños publicado recientemente (Collet 2001), de buena calidad metodológica, concluye que la TOH no es mejor que el aire levemente presurizado. Ambos grupos de niños mejoraron funcionalmente, sin hallar resultados favorables al a TOH (administrada a 1.75 ATM ABS). Este estudio provee adecuada evidencia para no utilizar TOH en esta indicación.

Esclerosis Múltiple

Los estudios no demuestran en forma consistente un efecto beneficioso en los resultados clínicos. Hay poca evidencia para apoyar el uso de TOH

Enfermedades Cardiovasculares: Infarto Agudo de Miocardio

No existe evidencia firme que avale el uso de TOH para esta indicación. Los estudios no encuentran beneficios y son de pobre calidad metodológica.

Enfermedades Cardiovasculares: Accidente Cerebrovascular

La evidencia evalúa un grupo restringido de resultados. La efectividad de la TOH en estos resultados es conflictiva, por lo que no se puede recomendar su uso opr el momento.

Lesiones de partes blandas: esguinces de tobillo

Un estudio no muestra beneficios de la TOH.

Cefaleas en racimos o acúminos (Cluster headache)

Existe alguna evidencia de alivio del dolor y mejoría fisiológicas, pero la pobre calidad de los estudios limita su generalización. Hacen falta estudios más rigurosos que evalúen resultados clínicos variados para evaluar mejor su posible rol. La evidencia actual es insuficiente para recomendar la TOH.

Migraña

La TOH parece mejorar el dolor en la migraña, pero son necesarios más estudios en distintos ámbitos para sacar conclusiones firmes.

Parálisis facial

Un único estudio reporta beneficios en pacientes con parálisis facial moderada o severa de menos de una semana de duración. Se requiere la replicación de sus resultados en otros ámbitos y con más resultados clínicos para sacar una conclusión generalizable.

Sordera súbita y trauma acústico

Los estudios proveen evidencia conflictiva en estas patologías y tienen importantes problemas metodológicos. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: cabeza y cuello

No existen estudios de buena calidad que apoyen el uso de TOH. Un ensayo aleatorizado (Haffty 1999) sugiere mejor respuesta y mayor toxicidad de la TOH a 4 ATM ABS.

Cáncer: cuello uterino

Los estudios no proveen evidencia suficiente para recomendar TOH

Cáncer: vejiga

Hay resultados conflictivos.

Cáncer: linfomas

Un único estudio reporta beneficios de la TOH, pero la validez de resultados es incierta. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: pulmón

Un único estudio reporta cierta evidencia de beneficios de la TOH, pero la validez de resultados es incierta. No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Cáncer: neuroblastoma

No se puede recomendar su utilización hasta que existan estudios más rigurosos.

Evidencia no disponible

No se halló evidencia suficiente para poder evaluar las siguientes indicaciones: aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, radionecrosis de partes blandas, enfermedad de Crohn, Legg-Calve-Perthes, y osteoporosis.

Las siguientes indicaciones no fueron evaluadas por falta de aceptación y consenso clínico o por reportes insuficientes: intoxicación por cianuro, traumatismo cerebral, edema cerebral, lesión cerebral adquirida, alteración cognitiva, demencia senil, glaucoma, queratoendoteliosis, infección por VIH, anemia por pérdida de sangre excepcional. Diabetes mellitus insulino dependiente, neuritis facial, artritis, injuria espinal, y fracturas no unionales.

7. IMPLICANCIAS Y CONCLUSIONES

Para poder sacar conclusiones aplicables a nuestra población de de un estudio se deben cumplir dos requisitos fundamentales: 1- la validez interna, que se refiere a la calidad del estudio que permite concluir que realmente los resultados se deben a la intervención evaluada y no a otras posibles razones; 2- la validez externa, que se refiere a cuan generalizables son los resultados a la población en que se piensan aplicar los resultados.

La revisión de la literatura de la TOH identificó un número importante de problemas metodológicos, que hacen muchas veces difícil sacar conclusiones válidas. De los estudios evaluados, más de la mitad adoptaron un diseño subóptimo. Existen numerosas razones que hacen que se deba ser cauto al sacar conclusiones de diseños cuasi-experimentales o no aleatorizados.

Tomando esto en consideración, resumimos a continuación las recomendaciones para las distintas indicaciones:

Indicaciones con amplio consenso

Enfermedad por descompresión, gangrena gaseosa, y embolia gaseosa o aérea: Para estas condiciones que amenazan la vida la TOH está ampliamente aceptada como el cuidado estándar. A su vez existen pocos tratamientos alternativos.

Indicaciones Donde Hay Desacuerdo Entre las Recomendaciones o las Indicaciones son Controvertidas

- Lesiones en pie diabético. Existe cierta evidencia que la TOH promueve la curación, reduce los días de internación y las amputaciones mayores. De todos modos, el tratamiento comparador era un tratamiento agresivo multidisciplinario que se aleja del cuidado habitual del pie diabético en nuestro país. En dicho estudio no se observó beneficio en lesiones Wagner grados I a III. El grupo que mostró beneficio es el de los pacientes con lesiones de pie diabético grado IV de Wagner (aquellas con gangrena).

Se precisan más estudios para delinear las posibles indicaciones.

- Infecciones necrotizantes de partes blandas como la fascitis necrotizante y la gangrena de Fournier; y la prevención y tratamiento de la osteoradionecrosis. En estas condiciones serias la TOH es una opción terapéutica más que podría ser beneficiosa. Se requieren más estudios para valorar mejor sus efectos, aunque es difícil por temas éticos y prácticos.

Indicaciones en las que NO están recomendados (por evidencia insuficiente o adecuada evidencia de no beneficio)

Intoxicación por monóxido de carbono, intoxicación por cianuro, quemaduras térmicas, heridas en pacientes no diabéticos y úlceras por decúbito (escaras), aracnoidismo necrotizante, actinomicosis, radionecrosis de partes blandas, osteomielitis, supervivencia de injertos cutáneos, esclerosis múltiple y parálisis cerebral, condiciones cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, lesiones de partes blandas incluyendo esguinces de tobillo, injurias por aplastamiento, parálisis facial (de Bell), cefalea en acúminos y migraña, enfermedad de Legg-Calve-Perthes (necrosis de la cabeza femoral, observada principalmente en niños), sordera súbita y trauma acústico, enfermedad de Crohn, osteoporosis, cáncer, traumatismo de cráneo, edema cerebral, lesión cerebral adquirida, alteración cognitiva, demencia senil, glaucoma, queratoendoteliosis, infección por VIH, anemia por pérdida de sangre excepcional, diabetes mellitus insulino dependiente, neuritis facial, artritis, injuria espinal, y fracturas no unionales.

8. CITAS BIBLIOGRÁFICAS

Bennett, M. Heard, R. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis Group Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue Issue 3, 2001.*

Berg E, Barth E, Clarke D, Dooley L: The use of adjunctive hyperbaric oxygen in treatment of orthopedic infections and problem wounds: an overview and case reports. *J Invest Surg* 2:409-421, 1989

Brannen AL, Still J, Haynes M, Orlet H, Rosenblum F, Law E, Thompson WO. A randomized prospective trial of hyperbaric oxygen in a referral burn center population. *Am Surg* 1997 Mar;63(3):205-8

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* 41:333-339, 1996

Brakora MJ, Sheffield PJ: Hyperbaric oxygen therapy for diabetic wounds. *Clin Pod Med Surg* 12:105-117, 1995

Brown DR, Davis NL, Lepawsky M, Cunningham J, Kortbeek J. A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy. *Am J Surg.* 1994 May;167(5):485-9.

Brown RB, Sands M: Infectious disease indications for hyperbaric oxygen therapy. *Compr Ther* 21:663-667, 1995

Brummelkamp WH, Hogendijk J, Boerema I: Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 49:299-302, 1960

Brummelkamp WH: Considerations on hyperbaric oxygen therapy at three atmospheres absolute for clostridial infections type welchii. *Ann N Y Acad Sci* 117:688-699, 1965

Camporesi EM, Ed.: *Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report.* Kensington, MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1996

Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):647-54..

Cianci P: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assn* 84:448-455, 1994

Claravino ME, Friedell ML, Kammerlocher TC: Is hyperbaric oxygen a useful adjunct in the management of problem lower-extremity wounds? *Ann Vasc Surg* 10:558-562, 1996

Clark LA, Moon RE.. Hyperbaric oxygen in the treatment of life-threatening soft-tissue infections. *Respir Care Clin N Am.* 1999 Jun;5(2):203-19. Review.

Collet J-P. Vanasse M. Marois P. Amar M. Goldberg J. Lambert J. Lasonde M. Hardy P. Fortin J. Tremblay SD. Montgomery D. Lacroix J. Robinson A. Majnemer A. Basseur Y. Co[spacing

circumflex]te[spacing acute] M. Dugas M. Lacroix V. Lambert Y. Montgomery DL. Sylvain M. Tremblay SD. Ducruet T. DeLeo C. Lupien N. B[spacing acute]land M. Rosenblatt B. Sorel L. Wilson JH. Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: A randomised multicentre trial. *Lancet. Vol 357(9256) (pp 582-586), 2001*

Collins TM, Caimi R, Lynch PR, Sheffield J, Mitra A, Stueber K, Smith YR: The effects of nicotinamide and hyperbaric oxygen on skin flap survival. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 25:5-7, 1991

Davis JC, Landeen JM, Levine RA: Pyoderma gangrenosum: skin grafting after preparation with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 79:200-206, 1987

Davis JC: The use of adjuvant hyperbaric oxygen in treatment of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 4:429-437, 1987

Desola J, Escola E, Galofre M. Necrotizing infections of soft tissues. Multidisciplinary perspective.

Med Clin (Barc). 1998 Mar 28;110(11):431-6.

Diamond E, Forst MB, Hyman SA, Rand SA: The effect of hyperbaric oxygen on lower-extremity ulcerations. *J Am Pod Med Assn* 72:180-185, 1982

Dische S, Saunders MI, Sealy R, Werner ID, Verma N, Foy C, Bentzen SM Carcinoma of the cervix and the use of hyperbaric oxygen with radiotherapy: a report of a randomised controlled trial. *Radiotherapy & Oncology*. 53(2):93-8, 1999 Nov

Doctor N, Pandya S, Supe A: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 38:112-114, 1992

Dutka AJ. A review of the pathophysiology and potential application of experimental therapies for cerebral ischemia to the treatment of cerebral arterial gas embolism. *Undersea Biomed Res*. 1985 Dec;12(4):403-21.

Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *British Journal of Surgery*. 87(6):718-28, 2000 Jun.

Elliot DC, Kufera JA, Myers RAM: Necrotizing soft tissue infections: risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg* 224:672-683, 1996

Esterhai JL, Pisarello J, Brighton CT, Heppenstall RB, Gellman H, Goldstein G: Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis. *J Trauma* 27:763-768, 1987

Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A: Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 19:1338-1343, 1996

Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: A controlled study. *Ear, Nose, & Throat Journal*. Vol 80(9) (pp 655-660), 2001.

Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear, Nose, & Throat Journal*. 80(9):655-60, 2001 Sep

Granstrom G, Tjellstrom A, Branemark PI.. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999 May;57(5):493-9.

Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E: Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 263:2216-2220, 1990

Grossman AR: Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Ann Plast Surg* 1:163-171, 1978

Haffty BG, Hurley R, Peters LJ. Radiation therapy with hyperbaric oxygen at 4 atmospheres pressure in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a randomized clinical trial. *Cancer Journal From Scientific American*. 5(6):341-7, 1999 Nov-Dec.

Halm M, Zearley C: Assessment and follow-up of problem wounds in the hyperbaric oxygen setting. *Ostomy Wound Manage* 37:51-59, 1991

Hamilton-Farell MR, Brunetti P, Vermigli C. Fourth Consensus Conference of the European Committee on Hyperbaric Medicine, London, United Kingdom, December 4-5 1998: Hyperbaric oxygen in the management of foot lesions in diabetic patients. *Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental*. Vol 12(1) (pp 47-48), 1999

Hammarlund C, Svedman C, Svedman P. Hyperbaric oxygen treatment of healthy volunteers with u.v.-irradiated blister wounds. *Burns*. 1991 Aug;17(4):296-301.

Hammarlund C, Sundberg T: Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plas Reconstr Surg* 93:829-833, 1994

Hart GB, Broussard ND, Goodman DB, Yanda RL: Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surg Gyn Obst* 139:693-696, 1974

Heng MC, Harker J, Csathy G, Marshall C, Brazier J, Sumampong S, Paterno Gomez E. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. *Ostomy Wound Manage* 2000 Sep;46(9):18-28, 30-2.

Hirn M, Niinikoski J, Lehtonen OP: Effect of hyperbaric oxygen and surgery on experimental multimicrobial gas gangrene. *Eur Surg Res* 25:256-269, 1993

Hobbs GD: Brown recluse spider envenomation: is hyperbaric oxygen the answer? *Acad Emerg Med* 4:165-166, 1997

Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Hickerson WL, Cox CE. Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1998 Jan;101(1):94-100.

Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK: Oxygen and healing. *Am J Surg* 118:521-525, 1969

Hyperbaric Oxygen Therapy. November 2000. MSAC applications 1018-1020. Assessment Report. © Commonwealth Australia 2001. ISSN 1443-7120

Hyperbaric oxygenotherapy in Quebec - systematic review. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante. (AETMIS) 2000.

Israeli Center for Technology Assessment in Health Care (ICTAHC). Hyperbaric oxygen chambers (project).

Juurlink, DN. Stanbrook, MB. McGuigan, MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Injuries Group *Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue Issue 3, 2001.*

Ketchum SA, Zubrin JR, Thomas AN, Hall AD: Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns. *Surg Forum* 18:65-67, 1967

Kindwall EP: Uses of hyperbaric oxygen therapy in the 1990s. *Cleve Clin J Med* 59:517-528, 1992

Kleijnen J, Knipschild P. Hyperbaric oxygen for multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; 91: 330-334.

Knighton DR, Silver IA, Hunt TK: Regulation of wound-healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 90:262-270, 1981

Kol S, Ammar R, Weisz G, Melamed Y. Hyperbaric oxygenation for arterial air embolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):401-3.

Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 2000;(214):7-36.

Korhonen K.. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections. With a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol.* 2000;89 Suppl 214:7-36.

Korn HN, Wheeler ES, Miller TA: Effect of hyperbaric oxygen on second-degree burn wound healing. *Arch Surg* 112:732-737, 1977 [Medline Link] [Context Link]

Kuhne HH, Ullmann U, Kuhne FW: New aspects on the pathophysiology of wound infection and wound healing: the problem of lowered oxygen pressure in the tissue. *Infection* 13:52-56, 1985

Landau Z. Schattner A. Topical hyperbaric oxygen and low energy laser therapy for chronic diabetic foot ulcers resistant to conventional treatment. *Yale Journal of Biology & Medicine. Vol 74(2) (pp 95-100), 2001*

LaVan FB, Hunt TK: Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 17:463-472, 1990

Magnant CM, Milzman DP, Dhindsa H: Hyperbaric medicine for outpatient wound care. *Emerg Med Clin North Am* 10:847-860, 1992

Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985 Jul;111(1):49-54.

Mason J, O'Keeffe C, Hutchinson A, et al. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. II: Treatment. *Diabet Med.* 1999 Nov;16:889-909.

Maynor ML, Abt JL, Osborne PD: Brown recluse spider bites: beneficial effects of hyperbaric oxygen. *J Hyperbaric Med* 7:89-102, 1992

Melamed Y, Shupak A, Bitterman H. Medical problems associated with underwater diving. *N Engl J Med*. 1992 Jan 2;326(1):30-5

Mitton C, Hailey D. Hyperbaric oxygen treatment in Alberta. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 1998 (HTA 8): 39.

Morykwas MJ, Argenta LC: Nonsurgical modalities to enhance healing and care of soft tissue wounds. *J South Ortho Assn* 6:279-288, 1997

National Institute for Clinical Excellence. NHS. Pressure ulcer risk assessment and prevention. Inherited Clinical Guideline B. April 2001.

Niccole MW, Thornton JW, Danet RT, Bartlett RH, Travis MJ: Hyperbaric oxygen in burn management: a controlled study. *Surgery* 82:727-733, 1977

Niezgoda JA, Cianci P, Folden BW, Ortega RL, Slade JB, Storrow AB. The effect of hyperbaric oxygen therapy on a burn wound model in human volunteers. *Plast Reconstr Surg*. 1997 May;99(6):1620-5.

O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 2000: 237.

Oriani G, Meazza D, Favales F, Pizzi GL, Aldeghi A, Faglia E: Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *J Hyperb Med* 5:171-175, 1990

Oriani G, Michael M, Meazza D, Sacchi C, Ronzio A, Montino O, Sala G, Campagnoli P: Diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy: a ten-year experience. *J Hyperb Med* 7:213-221, 1992

Pelaia P, Rocco M, Tritapepe L, Bortone C. The treatment of arterial gas embolism with hyperbaric oxygenation. *Minerva Anesthesiol*. 1992 Oct;58(10):827-30.

Baroni G, Porro T, Faglia E, Pizzi G, Mastropasqua A, Oriani G, Pedesini G, Favales F: Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care* 10:81-86, 1987

Perrins DJD: Influence of hyperbaric oxygen on the survival of split skin grafts. *Lancet* i:868-871, 1967

Quirinia A, Viidik A: The effect of hyperbaric oxygen on different phases of healing of ischaemic flap wounds and incisional wounds in skin. *Br J Plast Surg* 48:583-589, 1995

Quirinia A, Viidik A: The impact of ischemia on wound healing is increased in old age but can be countered by hyperbaric oxygen therapy. *Mech Ageing Dev* 91:131-144, 1996

Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS.. Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery*. 1990 Nov;108(5):847-50.

Roth RN, Weiss LD: Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Derm* 12:141-156, 1994

Sanchez Porto A. Soft tissue necrotizing infections: rapid diagnosis, early surgical treatment and less hyperbaric oxygen. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996 Dec;14(10):627.

Saunders P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts and crush injury. Birmingham: West Midlands Development and Evaluation Service Report 2000, 1-52.

Sawin RS, Schaller RT, Tapper D, Morgan A, Cahill J. Early recognition of neonatal abdominal wall necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1994 May;167(5):481-4.

Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Aust*. 1999 Mar 1;170:203-10.

Scweigel JF, Shim SS: A comparison of the treatment of gas gangrene with and without hyperbaric oxygen. *Surg Gyn Obst* 136:969-970, 1973

Shulman AG, Krohn HL: Influence of hyperbaric oxygen and multiple skin allografts on the healing of skin wounds. *Surgery* 62:1051-1058, 1967

Shupak A, Halpern P, Ziser A, Melamed Y. Hyperbaric oxygen therapy for gas gangrene casualties in the Lebanon War, 1982. *Isr J Med Sci*. 1984 Apr;20(4):323-6.

Slack WK, Thomas DA, Perrins D: Hyperbaric oxygenation in chronic osteomyelitis. *Lancet* 1093-1094, 1965

Sourifman HA, Thomas MP, Epstein DL: Hyperbaric oxygenation and ulcer treatment: a case report. *J Am Podiatry Assn* 71:381-384, 1981

Stavitsky Y, Shandling AH, Ellestad MH, Hart GB, Van Natta B, Messenger JC, Strauss M, Dekleva MN, Alexander JM, Mattice M, Clarke D. Hyperbaric oxygen and thrombolysis in myocardial infarction: the 'HOT MI' randomized multicenter study. *Cardiology*. 90(2):131-6, 1998 Oct.

Svendsen FJ: Treatment of clinically diagnosed brown recluse spider bites with hyperbaric oxygen: a clinical observation. *J Ark Med Soc* 83:199-204, 1986

Tan CM, Im MJ, Myers AM, Hoopes JE: Effects of hyperbaric oxygen and hyperbaric air on the survival of island skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 73:27-30, 1984

Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 48(7):822-8, 2000 Jul

Tibbles P M, Perrotta P L. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Annals of Emergency Medicine* 1994, 24 (2), 269-276.

Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1642-8.)

Uhl E, Sirsjo A, Haapaniemi T, Nilsson G, Nylander G: Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. *Plast Reconstr Surg* 93:835-841, 1994

Unger HD, Lucca M: The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and refractory osteomyelitis. *Clin Podiatr Med Surg* 7:483-492, 1990

Valente G, Ferri S, Veneziani A, Costanzo C. Role of hyperbaric oxygen in the treatment of necrotizing infections of the soft tissues. *G Chir.* 1997 Oct;18(10):745-51.

Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, Sammartino A, Giunta R, Grassia A, Ragone R, Tirelli A. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea Hyperb Med.* 1995 Mar;22(1):17-22.

Waisbren BA, Schutz D, Collentine G, Banaszak E, Stern M: Hyperbaric oxygen in severe burns. *Burns Incl Therm Inj* 8:176-179, 1982

Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard V: Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology* 41:59-65, 1990

Wattel FE, Mathieu DM, Fossati P, Neviere RR, Coget JM: Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions: search for healing predictive factors. *J Hyperbar Med* 6:263-267, 1991

Weaver LK. Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. *BMJ* 1999;319:1083-1084.

Williams RL: Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assn* 87:279-292, 1997

Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache.* 38(2):112-5, 1998 Feb.

Wiseman DH, Grossman AR: Hyperbaric oxygen in the treatment of burns. *Crit Care Clin* 1:129-145, 1985

Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA. Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care.* 23(10):1551-5, 2000 Oct

Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Nemiroff PM, Casas L, Smoot EC: The effect of acute hyperbaric oxygen therapy on axial pattern skin flap survival when administered during and after total ischemia. *J Reconstr Microsurg* 5:343-346, 1989

Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA: Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 24:175-179, 1997

Zhao LL, Davidson JD, Wee SC, Roth SI, Mustoe TA: Effect of hyperbaric oxygen and growth factors on rabbit ear ischemic ulcers. *Arch Surg* 129:1043-1049, 1999

Apéndice 1.

Sistema de clasificación de pie diabético de Wagner.

Grado	Lesión
0	Sin úlceras abiertas, pero deformidades óseas y/o hiperqueratosis que aumentan el riesgo de formación de úlceras.
1	Ulceración que se extiende a dermis, o úlcera superficial
2	Ulceración que penetra la dermis y se extiende a tendón o cápsula articular.
3	Ulceración que se extiende a hueso, con o sin osteomielitis.
4	Gangrena localizada (empeine o talón)
5	Gangrena que involucra una superficie mayor de la pierna

Apéndice 2: Estrategia de búsqueda

- 1 hyperbaric oxygen.mp. [mp=ti, tc, ab, rw, sh, it, tn, ot, dm, mf, kw], 3616
2. limit 1 to yr=1999-2001, 1246
3. HBO.mp. [mp=ti, tc, ab, rw, sh, it, tn, ot, dm, mf, kw], 1117
4. limit to yr=1999-2001, 305
3. 4 OR 2, 1321

Luego se combinó con las indicaciones particulares,
Estrategia de búsqueda 1998-2001

Por ej. AND "gas gangrene" AND (randomized controlled trial [PTYP] OR drug therapy [SH] OR therapeutic use [SH:NOEXP] OR random* [WORD])

AND "Soft Tissue Infections"[TW or MESH] AND (necrot* OR necros*) OR (gangren*)

EMBASE

4. hyperbar* (in ti, ab, kwds)
5. HBO (in ti, ab, kwds)
6. or /4-5
7. 3 and 6
8. controlled trial (in kmajor,kminor)

