



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**EFFECTOS DE LA TERAPIA CON OXÍGENO HIPERBARICO EN  
EL MANEJO DE ALGUNAS AFECCIONES EN PIEL Y  
TEJIDOS BLANDOS EN HUMANOS**

**SEBASTIÁN DUQUE RAMÍREZ**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2020

# **EFFECTOS DE LA TERAPIA CON OXÍGENO HIPERBARICO EN EL MANEJO DE ALGUNAS AFECCIONES EN PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN HUMANOS**

**Sebastián Duque Ramírez**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Medicina Aeroespacial**

Director:

Dr. Yamil Antonio Diab Forero MD.

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2020**

# **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre; con su adecuado balance entre altas presiones y oxigenación, sentó las bases de quien soy ahora y su apoyo fue fundamental para hacer posible la culminación de esta meta.

# RESUMEN

La Sociedad de medicina Submarina e Hiperbárica de Norteamérica (Undersea and Hyperbaric Medical Society) define a la oxigenoterapia hiperbárica (HBOT, por sus siglas en inglés) como una intervención en la cual se le administra a un individuo, oxígeno al 100% de concentración, intermitentemente mientras está en una cámara a presiones mayores a una atmósfera y tiene 14 usos aceptados para dicha terapia, entre estos el tratamiento de quemaduras térmicas, gangrena gaseosa y posterior a realización de injertos y colgajos. Se realizó una revisión sistemática que comprendiera la evidencia para su uso en estas 3 indicaciones a partir del año 2000, se identificaron 234 artículos que inicialmente de los cuales al final solo 10 cumplieron los criterios de inclusión. Se evaluó la calidad de la evidencia usando la metodología Grade con la herramienta Grade Pro, obteniendo como resultado una evidencia moderada con recomendación a favor para el uso de la HBOT para la prevención de necrosis en colgajos y supervivencia de injertos, calidad de evidencia alta sin beneficio adicional a favor de la HBOT para el tratamiento de quemaduras térmicas y evidencia muy baja para algún tipo de recomendación en el manejo de gangrena gaseosa. Se concluye que la evidencia en la cual está soportada el uso de la HBOT proviene mayoritariamente de estudios previos a las fechas seleccionadas para la presente revisión sistemática, se requieren nuevos estudios metodológicamente adecuados para actualizar la evidencia y las recomendaciones de la HBOT como terapia coadyuvante en los 3 escenarios clínicos planteados en la presente revisión.

**PALABRAS CLAVE:** Oxigenoterapia Hiperbárica ; Oxígeno Hiperbárico ; Medicina Hiperbárica ; Hiperbaria ; Gangrena Gaseosa ; Quemaduras ; Injertos; Colgajos;, Cámara Hiperbárica.

# ABSTRACT

The Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) defines hyperbaric oxygen therapy (HBOT) as an intervention in which an individual is administered oxygen at 100% concentration, intermittently while in a chamber at pressures greater than 1.0 atmospheres and there are 14 accepted uses for such therapy, including the treatment of thermal burns, gas gangrene, and skin grafts and free flaps. A systematic review was conducted that included the evidence for its use in these 3 indications from the year 2000, 234 articles were identified initially, only 10 of them met the inclusion criteria at the end. The quality of the evidence was evaluated using the Grade methodology with the Grade Pro tool, obtaining as a result moderate evidence with a favorable recommendation for the use of HBOT in the prevention of necrosis in free flaps and skin grafts survival, high quality of evidence without additional benefit in favor of HBOT for the treatment of thermal burns and very low evidence for any type of recommendation in the management of gas gangrene. It is concluded that the evidence in which the use of HBOT is supported comes mostly from studies prior to the dates selected for this systematic review, new adequate methodologically studies are needed to update the evidence and grade of recommendation of HBOT as adjuvant therapy in the 3 clinical scenarios proposed in this review.

**KEYWORDS:** Gas Gangrene ; Flaps ; Skin Grafts ; Hyperbaric Medicine ; HBOT ; Thermal Burns ; Hyperbaric Oxygen Therapy; Hyperbaric Chamber

# Contenido

<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
1.1 Oxigenoterapia hiperbárica.....	11
1.1.1 Concepto.....	11
1.1.2 Indicaciones .....	11
1.1.3 Bases físicas .....	12
1.1.4 Mecanismo de acción - generalidades.....	12
1.1.5 Efectos adversos y contraindicaciones .....	14
1.2 Gangrena gaseosa .....	15
1.2.1 Descripción y etiología .....	15
1.2.2 Tratamiento .....	15
1.3 Injertos y colgajos.....	16
1.3.1 Generalidades.....	16
1.3.2 Supervivencia de colgajos e injertos.....	16
1.3.3 Tratamiento con HBOT .....	17
1.4 Quemaduras térmicas .....	17
1.4.1 Generalidades.....	17
1.4.2 Tratamiento.....	18
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
3.1 General.....	21
3.2 Específicos.....	21
<b>4. MÉTODO</b> .....	<b>22</b>
4.1 Pregunta de investigación.....	22
4.2 Criterios de elegibilidad.....	23
4.2.1 Tipos de estudio.....	23
4.2.2 Población objeto.....	23
4.2.3 Tipo de intervención.....	23
4.2.4 Tipo de medición de resultados.....	23
4.3 Estrategias de búsqueda para identificación de estudios.....	23
4.3.1 Bases de datos de búsqueda.....	23
4.3.2 Palabras clave y ecuación de búsqueda.....	24
4.3.3 Identificación de estudios primarios.....	24
4.3.4 Evaluación de la calidad.....	24
4.3.5 Recomendaciones .....	25
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>26</b>
5.1 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS.....	26
5.2 ARTÍCULOS INCLUIDOS.....	28
5.2.1 TRASPLANTE DE PIEL TIPO INJERTOS Y COLGAJOS .....	28
5.2.2 GANGRENA GASEOSA .....	29
5.2.3 QUEMADURAS TÉRMICAS .....	29
5.2.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	30
5.3 DISCUSIÓN.....	31
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>33</b>

7.	LIMITACIONES.....	34
8.	RECOMENDACIONES .....	35
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	36

# Lista de tablas

Tabla 1. Componentes de las preguntas de investigación según modelo PICO .....	22
Tabla 2. Clasificación GRADE de grado de evidencia de estudios en humanos. ....	25
Tabla 3. Clasificación ECHM de nivel de evidencia de estudios en humanos. ....	25
Tabla 4. Clasificación de artículos encontrados.....	26
Tabla 5. Tabla de resumen de la evidencia según metodología GRADE. ....	30
Tabla 6. Nivel y grado de evidencia del uso de HBOT en las tres indicaciones .....	30

# Lista de gráficos

Gráfico 1. Diagrama de flujo de selección de estudios. ....	27
Gráfico 2. Cantidad de artículos encontrados con la ecuación de búsqueda en PubMed desde 1963. ....	31

# INTRODUCCIÓN

La medicina hiperbárica nació como una terapia protocientífica cerca al año 1662, cuando el físico inglés, Nathaniel Henshaw, construyó cámaras de aire presurizado para tratar a personas con tejidos purulentos, mediante la inhalación de aire “puro”. Estas cámaras fueron apodadas como Domicilium. [1], [2]. También sugirió que el escorbuto, la artritis y el raquitismo podían ser tratados con este método. [3] El oxígeno sería descubierto por Carl Wilhelm Scheele en 1772, bautizándolo como “aire de fuego” [4]. Ese mismo año, Rutherford descubrió el nitrógeno. La primera cámara cerrada herméticamente quizás fuera idea de Cochrane en 1830 [2]. Los usos terapéuticos de la HBOT científicamente comprobados sólo llegarían hasta 1937 cuando Behnke y Shaw trataron la enfermedad por descompresión y en 1952, Cunningham la intoxicación con monóxido de carbono. Entre 1969 y 1977 la cirugía a corazón abierto era la única indicación aprobada de la HBOT. En 1970 se formó la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), con el fin de estandarizar el uso de la terapia hiperbárica y a 2014 contaba con varias indicaciones aprobadas entre las que se encuentran la gangrena gaseosa, la recuperación de colgajos e injertos y, el tratamiento de quemaduras térmicas entre otras. [2], [5].

Respecto al uso en tejidos y colgajos usados en el trasplante cutáneo, desde 1967, Perrins et al ya demostraban utilidad de la HBOT en la supervivencia de injertos en el ámbito clínico [6]. Hacia 1982, Marx et al reportaron mejora en los procesos de angiogénesis, curación y supervivencia de colgajos. [7]. Cinco años después, Nemiroff et al encontraron en un estudio con animales, un incremento significativo en el microvasculatura de sujetos sometidos a HBOT con colgajos. [8]. Para 2002, Renner et al, mediante un estudio aleatorizado, encontraron que conejos en tratamiento con oxígeno hiperbárico tenían un mejor pronóstico de supervivencia de injertos estadísticamente significativo frente a aquellos sin esta intervención. [9]

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Oxigenoterapia hiperbárica

### 1.1.1 Concepto

La Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) define a la oxigenoterapia hiperbárica (HBOT, por sus siglas en inglés) como una intervención en la cual se le administra a un individuo, oxígeno al 100% de concentración, intermitentemente mientras está en una cámara a presiones mayores a una atmósfera (101.325 Pascales o aprox. 14,70 psi). [5] Reglamentariamente, el oxígeno debe cumplir las características concebidas por la Farmacopea de los Estados Unidos – USP, conteniendo no menos del 99.0% de oxígeno (O<sub>2</sub>) en volumen. [10].

### 1.1.2 Indicaciones

Las indicaciones donde se ha encontrado evidencia científica, aunque aún por comprobar totalmente, del uso de la HBOT, son:

- Embolismo gaseoso, [5], [11], [12], [13],
- Oclusión de arteria retiniana central, [5], [14], [15].
- Intoxicación por monóxido de carbono, [5], [16], [17].
- Gangrena gaseosa por Clostridium, [5], [18], [19].
- Colgajos e injertos comprometidos, [5], [20], [21].
- Síndrome de descompresión, [5], [22], [23].
- Lesiones generadas por radiación de tejidos blandos y necrosis ósea, [5], [24], [25]
- Pérdida auditiva sensorineural idiopática repentina. [5], [26], [27].
- Abscesos intracraneanos, [5], [28], [29].
- Infecciones necrotizantes de tejidos blandos. [5], [30], [31].
- Osteomielitis refractaria. [5], [32], [33], [34]
- Anemia severa, [5], [35], [36].
- Quemaduras térmicas, [5], [37], [38].

### 1.1.3 Bases físicas

Fisiológicamente la HBOT está basada en la elevación de la presión parcial del oxígeno inspirado y de la presión hidrostática. [39], cumpliéndose tres leyes de los gases: la de Boyle-Mariotte, la de Dalton y la de Henry. [40]. Estas leyes son especialmente importantes para tratar condiciones donde las burbujas de gas están presentes en el cuerpo y son las causantes de la enfermedad. [39].

- Ley de Boyle de los gases.

Esta ley enuncia que a una temperatura constante, la presión y el volumen de un gas son inversamente proporcionales. Su definición matemática es  $P_1V_1 = P_2V_2$ . Donde P es la presión del gas en un estado inicial y final y V son los volúmenes en estos mismos estados. [41], [42].

- Ley de Dalton.

También llamada ley de las presiones parciales, esta ley fue formulada por el científico británico John Dalton en 1802 y expresa que la presión de una mezcla es igual a la suma de las presiones parciales de los componentes. Su expresión matemática es  $P = \sum_{i=1}^n P_i x_i$ , donde P es la presión de gas y x es la fracción molar de ese gas en la mezcla. [41], [43].

- Ley de Henry

Establece que la cantidad de un gas disuelto en un líquido es proporcional a la presión parcial que ejerce este gas en contacto con el líquido. Su expresión matemática es  $C_i = P_i k_H$ , donde  $C_i$  es la concentración del gas en el líquido,  $P_i$  es la presión del gas sobre el líquido y  $k_H$  es la constante de Henry. [41]. Esta es la base para el incremento de las presiones tisulares de oxígeno con HBOT. Adicionalmente también es importante a la hora de llevar una descompresión en cámaras, ya que no solamente las concentraciones de oxígeno se ven elevadas, sino la de otros gases como el nitrógeno, el cual se disolverá en la sangre y luego de la descompresión puede formar embolias arteriales. [40]

### 1.1.4 Mecanismo de acción - generalidades

- Efecto solumétrico:

El oxígeno sanguíneo es transportado principalmente por la hemoglobina, que a presiones al nivel del mar, puede estar saturada hasta en un 97%. Otra parte mucho más pequeña es solubilizada a nivel plasmático,

debido principalmente al cumplimiento de la ley de Henry [40]. La presión aproximada de oxígeno arterial es de 100 mmHg, mientras que la tisular es de 55 mmHg. En un entorno hiperbárico, estos valores pueden verse aumentados hasta a 2000 y 500 mmHg respectivamente. Entre estos dos entornos el volumen de oxígeno disuelto aumenta hasta 200 veces y el suministro de oxígeno pasa de 3 ml/L de sangre a 60, sin necesidad de hemoglobina. [40], [44]. Al estar en solución, el oxígeno puede llegar a áreas donde los hematíes están impedidos estéricamente o cuando la hemoglobina está deteriorada o comprometida químicamente. [39], [44].

- Efecto volumétrico:

La elevación de la presión ambiental disminuye el volumen del gas contenido en todas las cavidades aéreas del cuerpo no respiratorias, según la ley de Boyle-Mariotte. [44], [45].

- Efecto bioquímico:

El efecto primario de la HBOT intracelularmente es el de aumentar los niveles de oxígeno. Esto conlleva al incremento de las especies reactivas de oxígeno, al igual que las de nitrógeno (ROS y RNS respectivamente por sus siglas en inglés). Estas entidades químicas, a concentraciones normales sirven como señalizadores en cascadas de transducción o de vías metabólicas para factores de crecimiento, citoquinas y hormonas. Las ROS suelen ser resultado metabólico de diferentes organelos celulares como las mitocondrias o los peroxisomas. [45].

Un aumento de ROS y RNS puede generar diferentes caminos bioquímicos y celulares. Los más sobresalientes y donde se encuentra la mayor utilidad de la HBOT son los siguientes:

- a. Incremento de la síntesis de factores de crecimiento que lleva a la elevación tisular de factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), angiopontina, factor de crecimiento (GF) de fibroblastos, GF  $\beta$ 1 y GF vascular endotelial. Todas estas macromoléculas mejoran la neovascularización.
- b. Movilización de células stem o progenitoras (SPC) desde la médula ósea, incrementando el contenido de sitios periféricos de factor inducible por hipoxia en SPC, que también induce la vascularización.
- c. S-nitrosilación de  $\beta$ -actina en neutrófilos.
- d. Disminución de síntesis de citosinas quimiotácticas de monocitos.
- e. Cambios isquémicos preconditionantes en heme-oxigenasa-1, proteínas de shock térmico y factor inducible por hipoxia.

Estos dos últimos disminuyen la respuesta inflamatoria, que a su vez mejoran la supervivencia tisular post isquémica [45].

Adicionalmente, las ROS oxidan proteínas y lípidos de membrana, deterioran el ADN e inhiben funciones metabólicas bacterianas, siendo particularmente efectivas contra anaerobios y facilitando los sistemas de peroxidasas dependientes de oxígeno por medio de los cuales, los leucocitos pueden matar bacterias [46].

La hiperoxia en tejidos normales puede causar una rápida y significativa vasoconstricción. [47], lo cual tiene una compensación por el incremento de la carga de oxígeno. Adicionalmente a un incremento en el flujo sanguíneo microvascular en tejidos isquémicos. [40], [48].

### **1.1.5 Efectos adversos y contraindicaciones**

Los eventos adversos (EA) más comunes en el uso de la HBOT pueden clasificarse en aquellos directamente relacionados a la tecnología física usada y los producidos por el oxígeno. Dentro de la primera categoría se encuentra el barotrauma timpánico, de senos paranasales, y pulmonares. Todos son EA prevenibles. Otros efectos inherentes a la técnica pueden ser la claustrofobia y riesgo de fuego e incendios durante la operación de los equipos hiperbáricos [44], [40].

Respecto a los efectos del oxígeno, a su vez se pueden dividir en dos: el estrés oxidativo y la toxicidad del O<sub>2</sub>. El estrés oxidativo se debe a la generación en exceso de radicales libres y otros ROS, lo cual conlleva a la oxidación de compuestos endógenos. Suele ser de impacto local y temporal y no suele dejar secuelas evidentes al largo plazo [40]. Respecto a la toxicidad por oxígeno, se han descrito cuadros como la irritación cortical, con posible crisis epiléptica focal transitoria [40]. Algunos pacientes pueden experimentar miopía hiperbárica temporal. También puede acelerar la progresión de cataratas en pacientes ancianos. [44]. La HBOT podría no estar contraindicada en pacientes con antecedentes de malignidad, ni tampoco se indica que pueda estimularla de nuevo, en parte, porque los tumores están más propensos a generar metástasis en ambientes hipóxicos, incluso cuando la angiogénesis se ve favorecida [49]. La única contraindicación absoluta conocida de la HBOT es el neumotórax a tensión no tratado. [40]

## 1.2 Gangrena gaseosa

### 1.2.1 Descripción y etiología

La gangrena gaseosa (GG) o mionecrosis por *Clostridium* es una infección aguda anaeróbica de tejidos blandos, causada por germinación de esporas de *Clostridium* dentro de un tejido desvitalizado e hipóxico. [40]. Es una de las enfermedades infecciosas más graves, representada por una fuerte y expedita progresión de la destrucción del tejido y la producción de gas. Es causada principalmente por heridas abiertas traumáticas. [50]. Representa hasta el 10% de la patología quirúrgica urgente. [51]. El periodo de incubación, especialmente en traumatismos, suele ser de 1 a 4 días, incluso con tiempos tan cortos como 3 horas. Comienza con síntomas como dolor fuerte en el área de afección, seguido al poco tiempo de edematización de la piel, que pasa de un color pálido a marrón brillante, ampollas hemorrágicas y enfisema subcutáneo. Luego de ello puede producirse exudado marrón sanguinolento de olor dulce. [52]

*Clostridium* comprende más de 60 especies, muchas de las cuales son integrantes normales de la flora intestinal, o pueden generar infecciones en diferentes especies animales, incluyendo la humana. *C. tetani* y *C. botulinum* producen toxinas específicas de gran importancia clínica como lo son las toxinas tetánica y botulínica respectivamente, las cuales ejercen una gran acción a muy bajas concentraciones. Otras más, como *C. perfringens* y *C. septicum* son las causantes de infecciones necrotisantes devastadoras a través de múltiples toxinas, como proteasas, fosfolipasas y citotoxinas. [53]. En su gran mayoría, las especies de *Clostridium* son bacilos, anaerobias completas y grampositivas. *Clostridium perfringens* es el causante de cerca del 80% de los casos de gangrena gaseosa postraumática. [52] Adicional a las causas por trauma, también se puede encontrar gangrena gaseosa en pacientes con pié diabético, úlceras por presión, quemaduras, amputaciones y complicaciones por inyecciones de morfina (en pacientes con abuso de esta sustancia). Infecciones donde la bacteria ingresa por otras vías, especialmente por la gastrointestinal son causadas en aquellos pacientes con carcinoma de colon, diverticulitis, cirugías y leucemia. [52].

### 1.2.2 Tratamiento

Al ser una infección aguda de alta morbimortalidad, la gangrena gaseosa debe tratarse muy rápido. Las terapéuticas convencionales incluyen el uso de antibióticos y desbridamiento quirúrgico. [40]

La HBOT ha sido efectiva como coadyuvante en el tratamiento de gangrena gaseosa, especialmente por sus propiedades antibacteriales y moduladoras de los efectos de las toxinas, especialmente en el bloqueo de toxina

alfa [40] y al inhibir su replicación y migración al ser Clostridium un grupo de bacterias anaerobias obligadas [3]. Según las recomendaciones de la UHMS, se debe hacer 90 minutos de tratamiento a 3.0 atmosferas en las primeras 24 horas, seguido del mismo esquema de tratamiento por día por 4 a 5 días. [54], [3].

## **1.3 Injertos y colgajos.**

### **1.3.1 Generalidades**

Se define como colgajo, aquel tejido cutáneo vascularizado que se moviliza de un sitio portador y se transfiere a otra ubicación, con fines de reconstrucción. Puede ser manteniendo su conexión vascular en el sitio de origen, cuando son trasplantes locales o, con la interrupción del flujo sanguíneo para luego reconectar con técnicas microquirúrgicas. Los injertos por su parte no poseen un pedículo vascularizado y su flujo sanguíneo es obtenido a partir de la revascularización del sitio receptor. [55], [56].

Las principales causas por las cuales un injerto podría estar comprometido de tal manera que pueda haber rechazo son: hematomas, infecciones, seromas, mala inmovilización, exceso de presión, traumatismo del injerto, zona receptora isquémica o sucia, anemia, desnutrición, enfermedades del mesénquima, diabetes o isquemia crónica. [56]

Los colgajos están indicados cuando no es posible generar un cierre primario y el injerto no sea adecuado. En cirugías de cara, si se desea cubrir huesos, tendones y articulaciones. En úlceras por presión, reconstrucción oncológica; si se piensa trasplantar en regiones de poca vascularización o de índole prostético [56].

### **1.3.2 Supervivencia de colgajos e injertos.**

Para determinar la supervivencia de un colgajo se deben tener en cuenta ciertos patrones, como el tipo de irrigación, encontrándose que las partes distales del tejido trasplantado suelen tener irrigación aleatoria frente a sus partes proximales que tiene irrigación directa. [56]

Los factores pronósticos que influyen en el éxito de un colgajo se pueden clasificar en dos: intrínseco y extrínsecos. Los primeros dependen de la irrigación vascular misma del colgajo. Depende mucho del conocimiento y experticia del cirujano. También se incluye el tiempo de isquemia que presente el tejido. Dentro de los factores extrínsecos, se enumeran los asociados a la curación, la posición del colgajo, la tensión en el cierre de la herida, la torsión del pedículo vascular, la presencia de hematomas e infecciones y problemas en la anastomosis vascular. [56]

Las fallas suelen ser principalmente causadas en el borde distal del tejido, especialmente para los colgajos con tejido local; mientras que en los libres, la falla suele ser total e inmediata. Existen diferentes elementos que pueden disminuir la presencia de fallas: los preoperatorios, donde se destacan el juicio de cirujano, las características idiosincráticas y específicas del paciente, momento de la cirugía en relación a la evolución del área y tejido afectado; la selección del área donante. Los elementos durante la cirugía como el plan operatorio y la técnica quirúrgica. Y los posoperatorios, incluyéndose la evolución del paciente, la presencia de hematomas, infecciones o falta de movilización y el uso o no de anticoagulantes profilácticos. [56]

Se pueden modificar ciertos aspectos o utilizar diferentes técnicas para mejorar la supervivencia del colgajo, como controlar la humedad, la temperatura o el uso de HBOT. También se hace uso de sanguijuelas o medicamentos. [56]

### **1.3.3 Tratamiento con HBOT**

La UHMS también recomienda el uso de HBOT para injertos y colgajos comprometidos. [5]. Su mecanismo de acción específico se debe a la mejoría de la cicatrización o la reperfusión del tejido, pues en su mayoría el tratamiento para el mantenimiento de estos trasplantes se focaliza en estos aspectos. En la práctica clínica puede que una herida no pueda cubrirse con un injerto hasta que la neovascularización y granulación tisular estén en niveles óptimos, procesos que pueden ser acelerados según los mecanismos mencionados anteriormente.[40], [45]. Es especialmente efectiva en colgajos e injertos con mal pronóstico por déficit vascular. [3].

La UHMS sugiere que se debe usar HBOT con presiones de 2 a 2,5 atmósferas todos los días dos veces al día, con 20 sesiones antes del trasplante y 20 después [3].

## **1.4 Quemaduras térmicas**

### **1.4.1 Generalidades**

Una quemadura es una lesión de los tejidos vivos, a causa de agente químicos, físicos, o biológicos, que pueden originar desequilibrios locales o sistémicos, reversibles o irreversibles [56]. Los agentes físicos más comunes para producir quemaduras son: térmicos como escaldaduras, ígneos y contacto con objetos calientes. También se pueden generar quemaduras por agentes eléctricos y radiantes, como el sol o la radioterapia. Los agentes químicos pueden ser por acción oxido-reductora, corrosiva, desecante entre otros [56].

Las quemaduras también se pueden clasificar por su profundidad o grado. El primer grado corresponde a quemaduras que manifiestan eritema sin vesículas o ampollas, con dolor y sin pérdida de líquidos. Pueden curar en 3 a 7 días sin dejar cicatriz. El segundo grado superficial es generado por escaldaduras, con destrucción de la epidermis y menos del 50% de la dermis. Puede presentar eritema claro o rojo brillante, produce dolor y formación de flictenas. Se curan entre 7 y 10 días y pueden dejar cicatriz o no [57]. Las quemaduras de segundo grado profundas o dérmico-profundas, en la cual se evidencia destrucción de la epidermis y más del 50% de la dermis, presencia de flictenas, de color blanca o gris, con poco exudado y pérdida de los folículos pilosebáceos, sin dolor, con gran pérdida de líquidos. Su tratamiento puede incluir injertos y un tiempo total de recuperación de 2 a 3 semanas. [57], [58]. El último grado y más grave de todos es el tercero o quemaduras subdérmicas, en el cual hay destrucción total de todo el espesor de la piel e incluso zonas más profundas. Las heridas suelen ser negruzcas o blancas perladas y con vasos sanguíneos trombosados, con pérdida de sensibilidad y anestesia. Siempre necesitan tratamiento quirúrgico, injertos y dejan secuelas importantes [58].

## **1.4.2 Tratamiento**

Muchas quemaduras tienen un área central de coagulación, la cual suele presentar rápido deterioro debido a la hipoxia y desnutrición regional. Un tratamiento integral de estos eventos conlleva el uso de cuidado respiratorio, antibióticos, desbridamiento e incluso nutrición parenteral, adicional al cuidado de enfermería cuidadoso y especializado. Lo anterior con el objetivo de reducir el edema, preservar el tejido sano circundante y mejorar el proceso inmunológico [40].

Se sugieren sesiones de HBOT de 90 minutos por día hasta por 10 a 45 días a 2 a 2,5 atmosferas de presión [40], [59], [3]. La evidencia sugiere que la HBOT reduce la hemoconcentración, coagulación y el daño vascular en quemaduras térmicas. Los mecanismos presentes serían: la vasoconstricción hiperóxica puede disminuir el edema presente y puede aumentar la formación de colágeno y la angiogénesis; también se ve mejorada la actividad fagocítica sobre bacterias, así como la inhibición de la adherencia endotelial de células blancas, previniendo el daño capilar [40].

## 2. JUSTIFICACIÓN

La gangrena gaseosa es una condición clínica que afecta los tejidos blandos y que, debido a su estrecho margen subclínico y a su rápida progresión, tiene una alta tasa de mortalidad. Su tratamiento está basado en terapia antimicrobiana, soporte vital e intervenciones quirúrgicas para remover el tejido afectado y retener y parar su progresión [51]. *C. perfringens* es el principal causante de las infecciones y según algunos estudios en muestras de heces fecales, más del 34% de los especímenes tenían multiresistentes a antibióticos (imipenem, metronidazol, ceftriaxona, clindamicina, cloranfenicol y penicilina) [83], lo que podría ser traducido a resistencia cruzada en fármacos de los mismo grupos terapéuticos usados en la práctica clínica habitual.

Las pacientes con quemaduras térmicas y tratados con injertos y colgajos, también se ven comprometidos por las infecciones. Morales et al. en un estudio desarrollado en un hospital de referencia de la ciudad de Medellín, Colombia, encontraron que cerca del 13% de los pacientes hospitalizados con quemaduras de segundo y tercer grado, tuvieron compromiso infeccioso, especialmente aquellos que sufrieron mayor compromiso sistémico, estancias hospitalarias prolongadas y mayor número de procedimientos quirúrgicos. Las bacterias más frecuentes en dicho estudio fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii* [84], todas conocidas por su alta resistencia a antibióticos, especialmente las variantes intrahospitalarias. En ambas indicaciones se sugiere que el aumento en la vascularización del tejido, la presencia de especies reactivas de oxígeno y la ausencia de ambientes anaerobios mejora los resultados clínicos específicos.

La HBOT está indicada para estas tres condiciones clínicas, aprobadas por la FDA, sustentadas en las revisiones de la UHMS y otras organizaciones médicas y científicas. En Colombia, mediante la resolución 5521 de 2013 del Ministerio de Salud y de la Protección Social, la oxigenación hiperbárica entró a ser parte del plan de beneficios en salud. Dentro de las indicaciones aprobadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA para la cámaras de HBOT se encuentran: 1. Burbujas de aire en los vasos sanguíneos (embolia gaseosa arterial) 2. Intoxicación con monóxido de carbono 3. Gangrena gaseosa (mionecrosis y miositis clostridial). 4. Lesión por aplastamiento 5. Enfermedad por descompresión 6. Insuficiencias arteriales. 7. Anemia grave 8. Absceso cerebral 9. Infección de tejido blando necrotizante. 10. Osteomielitis (refractaria) 11. Lesión por radiación 12. Injerto de piel o colgajos de piel con riesgo 13. Quemadura 14. Sordera súbita. Además, en tratamiento preventivo y correctivo, para deportistas de alto rendimiento, preparación prequirúrgica y recuperación postquirúrgica.

Por lo tanto, se plantea evaluar, por medio de una revisión sistemática, si el uso de HBOT en gangrena gaseosa, en injertos y colgajos de piel y en quemaduras térmicas, tiene sustento científico dentro de la medicina basada en la evidencia, específicamente desde el año 2000. Esto con el fin de contribuir y afianzar el conocimiento médico en condiciones no convencionales y de altas presiones y abrir espacios dentro de la región de una alternativa terapéutica que no ha sido abordada profundamente en el país y ha sido relegada a la observación investigativa y no al quehacer profesional diario.



## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 General**

Realizar una revisión sistemática sobre el efecto de la oxigenoterapia hiperbárica en tres indicaciones clínicas: quemaduras térmicas, gangrena gaseosa e injertos y colgajos.

### **3.2 Específicos.**

- a. Calificar el nivel de evidencia y grado de recomendación de la oxigenoterapia hiperbárica sobre la supervivencia de injertos y colgajos de piel.
- b. Calificar el nivel de evidencia y grado de recomendación de la oxigenoterapia hiperbárica en la recuperación de los tejidos en gangrena gaseosa.
- c. Calificar el nivel de evidencia y grado de recomendación de la oxigenoterapia hiperbárica en la recuperación del tejido afectado por quemaduras térmicas.

## 4. MÉTODO

### 4.1 Pregunta de investigación.

Se planteó la pregunta de investigación según el modelo PICO, donde P es el paciente o problema; I la intervención; C el comparador y O el *outcome* o resultado. Cada una de las indicaciones clínicas a verificar tuvo una pregunta independiente, como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Componentes de las preguntas de investigación según modelo PICO

Componente	Descripción		
	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 2
Población/problema	Pacientes con injertos y/o colgajos de piel	Pacientes con gangrena gaseosa	Pacientes en postratamiento de quemadura térmicas
Intervención	Oxigenoterapia hiperbárica		
Comparador	Sin oxigenoterapia hiperbárica		
Resultado	Supervivencia del tejido trasplantado	Recuperación del tejido gangrenado	Recuperación del tejido quemado

Las preguntas, en dialéctica convencional, fueron:

- a. Pregunta 1: En pacientes sometidos a trasplante cutáneo tipo injerto o colgajo, ¿el uso de oxigenoterapia hiperbárica afecta la supervivencia del tejido?
- b. Pregunta 2: En pacientes diagnosticados con gangrena gaseosa, ¿el uso de oxigenoterapia hiperbárica afecta el pronóstico de supervivencia?
- c. Pregunta 3: En paciente en postratamiento de quemadura térmica, ¿el uso de oxigenoterapia hiperbárica afecta la recuperación del tejido?

## **4.2 Criterios de elegibilidad.**

### **4.2.1 Tipos de estudio.**

Revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, estudios cuasi experimentales, estudios prospectivos y estudios retrospectivos, literatura gris y publicaciones no indexadas, en idioma español o inglés, de textos publicados entre los años 2000 y 2019.

### **4.2.2 Población objeto.**

Para cada pregunta se estableció una población objeto respectivamente: 1) Pacientes sometidos a trasplante de piel tipo injertos o colgajos. 2) Pacientes con presencia de gangrena gaseosa. 3) Pacientes con quemaduras térmicas.

### **4.2.3 Tipo de intervención**

Estudios donde los pacientes fueron tratados con oxigenoterapia hiperbárica para cada uno de las indicaciones clínicas planteadas.

### **4.2.4 Tipo de medición de resultados.**

Los resultados considerados para cada pregunta fueron respectivamente: 1) Supervivencia del tejido trasplantado. 2) mortalidad por gangrena gaseosa 3) complicaciones del tejido quemado.

## **4.3 Estrategias de búsqueda para identificación de estudios.**

### **4.3.1 Bases de datos de búsqueda.**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura siguiendo la declaración PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó en inglés y abarcó el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2000 y el 01 de mayo de 2019. Las bases de datos empleadas para la identificación de artículos elegibles fueron Medline (PubMed), Embase® (OVID), Cochrane, Scielo, Science Direct y Lilacs (BVS).

### **4.3.2 Palabras clave y ecuación de búsqueda.**

Las palabras clave utilizadas fueron: «hyperbaric oxygenation», «hyperbaric oxygen therapy», «gas gangrene», «skin flap», «skin graft», «skin transplantation» y «burns».

La ecuación de búsqueda empleada en Medline (PubMed) incluyó una combinación de términos MeSH y palabras del texto, la cual fue:

("Hyperbaric Oxygenation"[Mesh] OR "hyperbaric oxygen therapy"[tw]) AND (("Gas Gangrene"[Mesh] OR "Clostridial myonecrosis"[tw] OR "Myonecrosis"[tw]) OR ("Burns"[Mesh] OR "Thermal Burns"[tw]) OR ("Skin Transplantation"[Mesh] OR "Skin flap"[tw] OR "Skin graft"[tw]))

La búsqueda en Embase® (OVID), Cochrane, Scielo, Science Direct y Lilacs (BVS) se realizó con las palabras clave.

("Hyperbaric Oxygenation" OR "hyperbaric oxygen therapy") AND ("Gas Gangrene" OR "Clostridial myonecrosis" OR "Myonecrosis" OR "Burns" OR "Thermal Burns" OR "Skin Transplantation" OR "Skin flap" OR "Skin graft")

### **4.3.3 Identificación de estudios primarios.**

Efectuada una primera revisión de los estudios encontrados fueron eliminados los duplicados, y aquellos a los que no se logró acceder a su resumen. Evaluados los títulos y resúmenes de los artículos recuperados se procedió a obtener los artículos primarios o tamizados, los cuales fueron examinados con los criterios de elegibilidad.

### **4.3.4 Evaluación de la calidad.**

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó mediante la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). En el sistema GRADE la calidad de la evidencia se clasifica, inicialmente, en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales; posteriormente, según una serie de consideraciones, la evidencia queda en alta, moderada, baja y muy baja. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costes. Para este trabajo, se hizo uso del aplicativo web

Gradepro®, del Grade Working Group, GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (desarrollado por Evidence Prime, Inc.) y disponible en [grade.pro.org](https://grade.pro.org) y según las indicaciones del Handbook de Gradepro disponible en <https://grade.pro.org/cite/guidelinedevelopment.org/handbook>. [60].

### 4.3.5 Recomendaciones

Para dar las recomendaciones en este trabajo, se utilizó el sistema de Medicina Basada en la Evidencia (EBM por sus siglas en inglés) del GRADE Group. [61], [62] y por el Comité Europeo de Medicina Hiperbárica (ECHM) [63][59][64].

La clasificación del nivel y grado de evidencia para estudios en humanos y su definición se pueden apreciar en la tabla 2 y 3

Tabla 2. Clasificación GRADE de grado de evidencia de estudios en humanos.

Grado de evidencia (GRADE)	Definición
A	Alto nivel de evidencia: El verdadero efecto se encuentra cerca de nuestra estimación de efecto.
B	Nivel de evidencia moderado: Es probable que el verdadero efecto esté cerca de nuestra estimación de efecto.
C	Bajo nivel de evidencia: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a nuestra estimación.
D	Muy bajo nivel de evidencia: Nuestra estimación del efecto es solo una suposición y es muy probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de nuestra estimación del efecto.

Tabla 3. Clasificación ECHM de nivel de evidencia de estudios en humanos.

Nivel de evidencia (ECHM)	Definición
1	Evidencia fuerte de acción benéfica basada en por lo menos dos estudios controlados aleatorizados (ECA) concordantes, grandes y doble ciegos con o sin sesgo metodológico débil.
2	Evidencia de acción benéfica basado en un ECA doble ciego, pero con algún sesgo metodológico, o concerniente a pequeñas muestras, o sólo a un único estudio.
3	Evidencia débil de acciones beneficiosas basada solo en estudios no controlados (grupos de control histórico, estudios de cohorte).
4	No hay evidencia de acción beneficiosa (informes de casos solamente o el sesgo metodológico o de interpretación impide cualquier conclusión).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Durante la búsqueda mediante las palabras claves y con sus respectivas ecuaciones, se identificaron 245 artículos (ver gráfico 1), de los cuales 47 fueron eliminados por no poseer resumen o estar duplicados en relación a diferentes bases de datos. 152 se descartaron por calidad, temática no relacionada a la HBOT o alguna de las tres indicaciones de estudio, quedando 46 artículos, que se revisaron completamente. Para la primera pregunta clínica (indicación trasplante cutáneo tipo injerto o colgajo), se obtuvo un total de 19 artículos, de los cuales 14 fueron eliminados, los cuales no contaban con la información suficiente para lograr indagar sobre ellos o no cumplía los criterios de inclusión. Para la segunda pregunta clínica (gangrena gaseosa) se hallaron 18 artículos, de los cuales se excluyeron 16 por no cumplir criterios de exclusión, específicamente, ser estudios o reportes de caso. Para la pregunta sobre la indicación de la HBOT en quemaduras térmicas inicialmente se contaba con 9 artículos, pero de los cuales solo 3 cumplían criterios de inclusión. Esto se resume en la tabla No. 4.

Tabla 4. Clasificación de artículos encontrados.

Indicación	Base de datos	Tipo de estudio	Artículos encontrados	Artículos retenidos	Total retenidos
Gangrena gaseosa	PubMed	Estudio observacional	4	2	2
		Estudio y/o reporte de caso	14	0	
Trasplante cutáneo tipo injerto o colgajo		Estudio observacional	3	3	5
		Estudio de cohortes	2	2	
Estudio y/o reporte de caso		14	0		
Quemaduras térmicas		Estudio clínico	1	1	3
		Estudio de cohortes	1	1	
		Estudio experimental	1	0	
		Estudio retrospectivo	1	0	
		Estudio y/o reporte de caso	3	0	
	Estudio controlado aleatorizado	2	1		

Total	10
-------	----

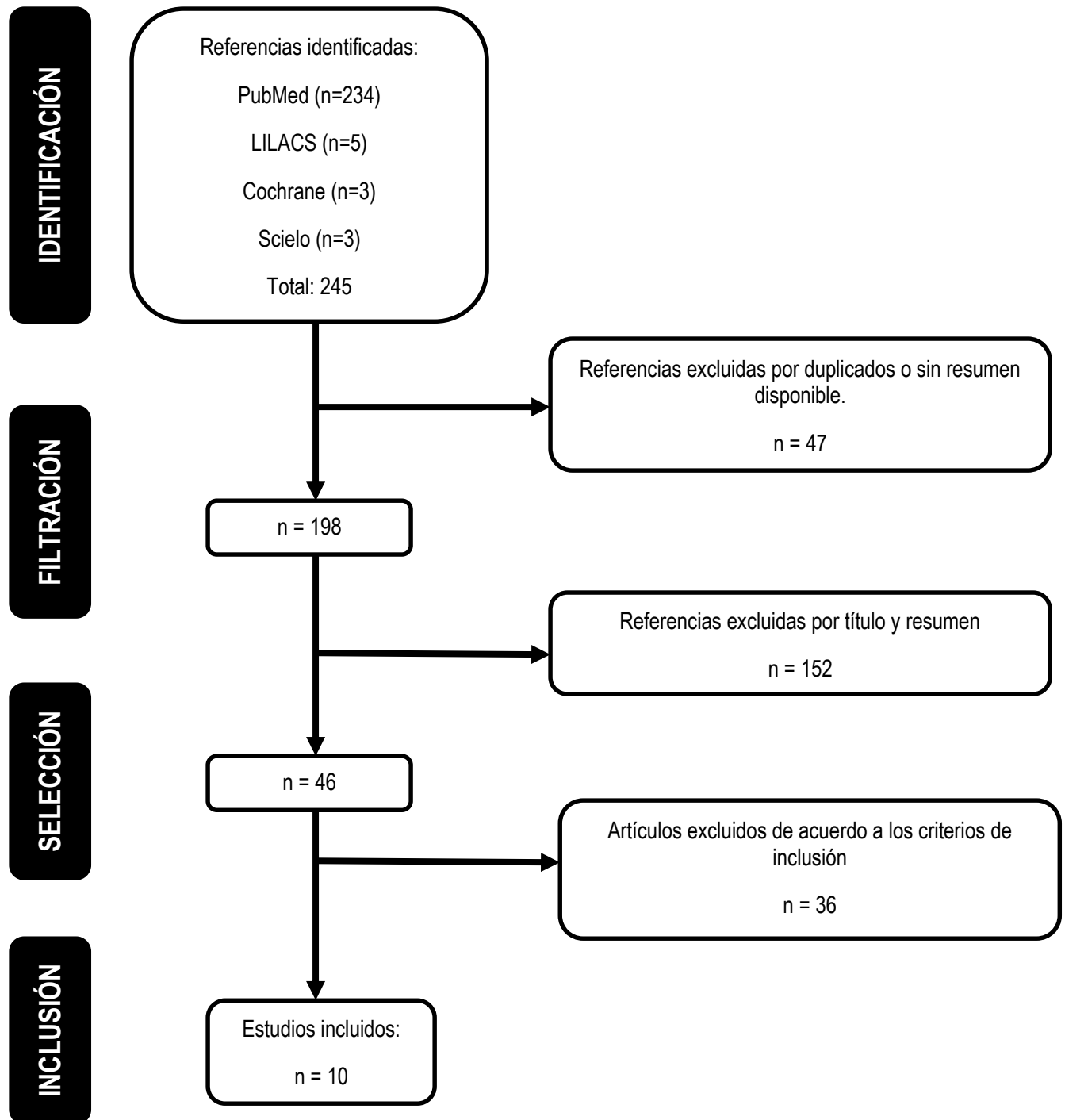


Gráfico 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

## 5.2 ARTÍCULOS INCLUIDOS

### 5.2.1 TRASPLANTE DE PIEL TIPO INJERTOS Y COLGAJOS

Dos reportes de caso han mostrado la posible efectividad del HBOT en pacientes trasplantados de piel, con el fin de acelerar la regeneración y fijación del tejido en el proceso de curación. Araujo et al [65], reportaron que la HBOT tendría un papel positivo en esta acción, en un paciente masculino de 50 años con pioderma gangrenoso. La terapia hiperbárica fue iniciada luego de 20 días de haberse realizado el trasplante como opción única. En los días anteriores el paciente recibió terapia inmunomoduladora y antibióticos. Akcali et al [66], hicieron reporte del uso de HBOT de manera repetida, y en comparación a Araujo, relacionan las condiciones de trabajo. Usaron la terapia en una paciente femenina de 38 años de edad, la cual presentaba un historial de ulceración por vasculitis refractaria, recibiendo sesiones de 90 minutos a 2,4 atmósferas, 5 días a la semana por una semana, después de lo cual se le aplicó sustituto de piel sintética, precedido de injerto de piel y otras 28 sesiones de HBOT. Después de 8 meses de seguimiento, no se encontró recurrencia de la ulcera, ni fracaso en el trasplante.

Hirsch et al [67] realizaron un estudio en el cual intentaron medir el efecto de la HBOT en pacientes a los cuales se les efectuó trasplante de piel tipo injerto como parte del tratamiento de reconstrucción de osteoradionecrosis mandibular. De una muestra de 21 pacientes, 14 recibieron HBOT como parte del proceso pre quirúrgico, encontrándose que, aparentemente, no había relación entre la aparición o progresión de necrosis del tejido trasplantado y el uso de dicha alternativa terapéutica.

Metseelar et al [68] en un estudio observacional prospectivo, intervinieron a 5 pacientes con trasplante de piel para reconstrucción de canal auditivo lesionado por radiación, a 30 sesiones pre operativas de HBOT y 10 después del procedimiento. Las condiciones de cada sesión fueron de 2,5 atmósferas, de 80 minutos por sesión. No encontraron un efecto contundente comparado con estudios similares, aunque sugieren que, aunque no esté comprobado totalmente desde la ciencia, sí hay indicios de que la HBOT mejora la supervivencia del tejido trasplantado.

Roje et al [69] en un estudio retrospectivo realizado en pacientes con heridas en extremidades superiores e inferiores y a los que se les hizo algunos procedimientos, entre los que se encontraban injertos y colgajos de piel, intervenidos con HBOT entre 1991 y 1995, se les comparó con aquellos sin la oxigenoterapia en el impacto sobre algunas variables. Para el caso concreto verificó el efecto sobre la lisis del injerto y en la necrosis de los colgajos. Para el primer desenlace se obtuvo que 289 pacientes sin HBOT 147 tuvieron fracaso en el injerto, frente a 15 lisis de 99 que recibieron HBOT (OR: 6,2; IC 95%: 3,4-11,2; P<0,001). Para la necrosis del colgajo

se encontró, con la misma población intervenida, 151 fracasos sin HBOT, frente a 23 con la intervención (OR: 3,8; IC 95%: 2,2-6,49; P<0,001).

## **5.2.2 GANGRENA GASEOSA**

Kawashima et al [70] trataron 32 casos de gangrena gaseosa. Veintinueve (90,6%) pacientes tuvieron buenos resultados y 3 (9,4%) tuvieron malos resultados. Tuvieron una amputación y dos casos fueron fatales. En su estudio no tuvieron caso control, por lo que no se pudo correlacionar si realmente los buenos o malos resultados se debían específicamente a la HBOT.

Salo et al [71] publican un artículo de series de casos, donde reporta dos casos de gangrena gaseosa debida a perforaciones de esófago, los cuales, con tratamiento inmediato de HBOT a 2,5 atmósferas, lograron sobrevivir a dicha condición.

## **5.2.3 QUEMADURAS TÉRMICAS**

Mediante un estudio controlado aleatorizado, Chong et al, [72], estudiaron el impacto de la HBOT sobre algunos marcadores moleculares (interleukina (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 e interferón- $\gamma$ ), en pacientes con quemaduras térmicas tempranas. El estudio constó de 8 pacientes tratados frente a un control de 8 individuos. Encontraron que la HBOT no tenía efecto aparente sobre estas macromoléculas.

En otro estudio controlado aleatorizado, realizado en pacientes con quemaduras severas, todos víctimas de un desastre por explosión en Taiwán [73], se encontró que no había diferencias en la prevención de complicaciones por las quemaduras, entre el grupo de pacientes sometidos a HBOT y el control. Estas complicaciones fueron: realización de traqueostomía, realización de hemodiálisis, rechazo de injerto de piel, un nuevo trasplante de piel, el número de cirugías de trasplante, el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos y el tiempo total de estancia hospitalaria.

Jones et al [74] evaluaron el efecto de la HBOT en pacientes diabéticos con quemaduras en sus pies, . Los desenlaces estudiados fueron el tiempo de estancia hospitalaria (TEH) y los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Para el primer factor encontraron que había diferencia estadísticamente significativa entre grupos de pacientes con y sin tratamiento con HBOT, siendo más largo el TEH en aquellos que recibieron HBOT. Respecto a la HbA1c, hallando que este paraclínico podría no ser útil como factor predictor para el uso de HBOT o para la respuesta del tratamiento. Ningún parámetro dermatológico, quirúrgico o infeccioso fue evaluado.

## 5.2.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 5. Tabla de resumen de la evidencia según metodología GRADE.

	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios )	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con No HBOT	Riesgo con HBOT			
Prevención de lisis de injerto [69]	799 por 1000	<b>938 por 1000</b> (893 a 960)	<b>OR 3.8</b> (2.1 a 6.1)	338 (1 estudio observacional )	⊕⊕⊕○ MODERADO
Prevención de necrosis de colgajo [69]	255 por 1000	<b>680 por 1000</b> (538 a 793)	<b>OR 6.2</b> (3.4 a 11.2)	388 (1 estudio observacional )	⊕⊕⊕○ MODERADO
Recuperación del injerto [67]	-	-	-	14 (1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia de injerto [75]	-	-	-	27 (1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia de injertos [76]	-	-	-	23 (1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia de injerto [68]	-	-	-	5 (1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia del tejido en gangrena gaseosa [70]	0 por 1000	<b>0 por 1000</b> (0 a 0)	no estimable	32 (1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Supervivencia del tejido en gangrena gaseosa [77]	-	-	-	(1 estudio observacional )	⊕○○○ MUY BAJA
Prevención de complicaciones por quemaduras térmicas [73]	27 por 1000	<b>0 por 1000</b> (0 a 0)	no estimable	606 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ ALTA

En la tabla No. 5 se pueden observar los resultados de certeza de evidencia encontrada para los artículos recolectados y filtrados en la revisión. Se encontró que 1 artículo reflejaba certeza de evidencia moderada para dos desenlaces clínicos (prevención de la lisis de injerto y de la necrosis del colgajo de piel).

Respecto al desenlace de prevención de complicaciones en pacientes con quemaduras térmicas, se halló un artículo con certeza de evidencia alta.

Tabla 6. Nivel y grado de evidencia del uso de HBOT en las tres indicaciones

Indicación	Nivel de evidencia	Grado de evidencia
Injertos y colgajos	Tipo 3	Grado C
Gangrena gaseosa	Tipo 4	Grado D
Quemaduras térmicas	Tipo 4	Grado B

El nivel y grado de evidencia del uso de HBOT se puede observar en la tabla 6, según las definiciones de ECHM y GRADE respectivamente.

## 5.3 DISCUSIÓN

La Undersea and Hyperbaric Medical Society [5], refiere 14 diferentes indicaciones para la HBOT, entre las que se encuentran complicaciones por gases (tóxico y no tóxicos); infecciones, complicaciones y tratamientos quirúrgicos de piel (entre los que se incluye los injertos, colgajos y quemaduras) y otro tipo de infecciones como la gangrena gaseosa, abscesos intracraneanos y osteomielitis. Para la gangrena gaseosa reporta 56 artículos como evidencia para esta indicación. Mientras que para injertos y colgajos de piel 75 y para la indicación de quemaduras térmicas, referencia 109 documentos científicos. La mayor parte de la literatura citada por esta publicación refiere a artículos fuera del rango temporal o a textos que no cumplen los criterios de inclusión de la presente revisión.

Mediante búsqueda en PubMed (usando las mismas palabras clave usadas en esta investigación), sin restricción en las fechas de inclusión, se encuentran 706 artículos, siendo los relacionados en el presente trabajo (2000 a 2019) el 33.1% del total. La década donde más se produjo información relacionada, fue en el periodo de 1970 a 1979 (véase gráfico 2).

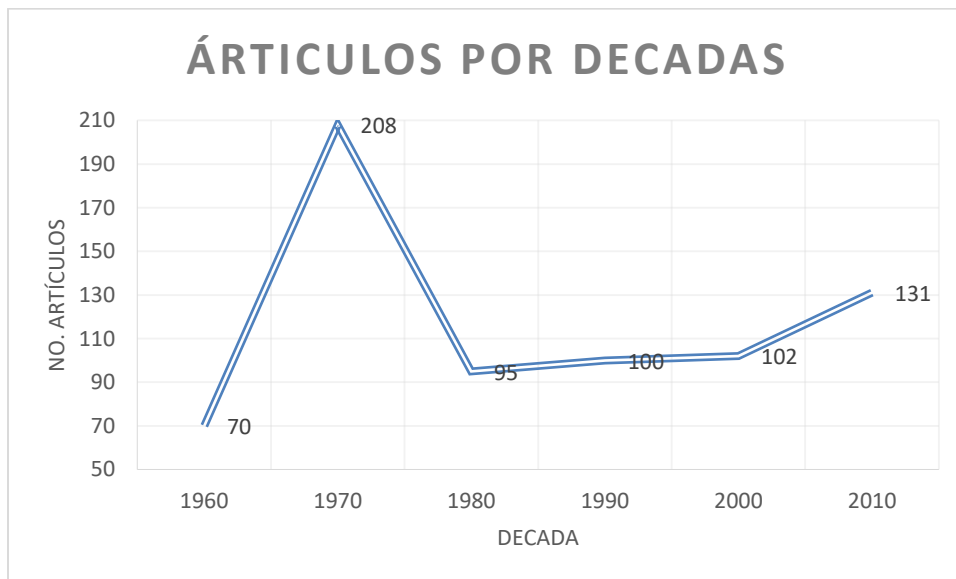


Gráfico 2. Cantidad de artículos encontrados con la ecuación de búsqueda en PubMed desde 1963.

En el año 2017, en el Décimo Consenso Europeo sobre Medicina Hiperbárica, mediante una revisión sistemática de la literatura [59], se encontró que la HBOT está indicada para colgajos e injertos con recomendación tipo 2 y nivel C de evidencia. Para quemaduras térmicas sugieren que la HBOT puede ser usada en quemaduras de segundo grado mayor a 20 del área de superficie corporal (ASC), comenzando la terapia dentro de las 6-8 horas después de la generada la herida, en dos sesiones diarias por tres días por lo menos, a 2,5 atmósferas (recomendación tipo 2, nivel de evidencia C). No refieren el marco temporal o los parámetros de búsqueda. Mientras este consenso recomienda la HBOT en quemaduras térmicas, los resultados de la presente revisión sugieren que no hay diferencia entre usarla o no en esta indicación, por lo que no se recomienda hasta que haya mejor evidencia para ello. No hacen reporte directo al uso de HBOT en gangrena gaseosa.

Yang et al, en una revisión sistémica, [78] refieren que las condiciones recomendadas para la HBOT en gangrena gaseosa es de 2 a 3 atmosferas , con tiempos de exposición de 90 minutos con oxígeno al 100%, sugiriendo que presiones de 3 atmosferas tienen mayores beneficios frente a menores valores barométricos. Estos beneficios podrían ser la necesidad de cirugías más conservadoras y menor número de amputaciones. Aunque estas recomendaciones no cuentan con la suficiente evidencia clínica, mostrando una certeza de evidencia muy baja usando la metodología GRADE. En este mismo estudio, encontraron que no había diferencias clínicas entre la administración de HBOT de manera tópica/localizada y la administración sistémica de la misma terapia (RR 1.10; IC 95%: 0.25-4.84), sin embargo no lleva a cabo un análisis frente a gangrena sin HBOT.

Wang et al, [79] por su parte, hallaron que el uso de HBOT en injertos de piel comprometido mejora la supervivencia del trasplante , la infección de la herida y la completa sanación del tejido, basado en 2 estudios controlados aleatorizados. En la misma revisión de la literatura, encontraron que HBOT en gangrena gaseosa podría ser beneficiosa en la disminución de la mortalidad, disminución de la infección y reducción de las amputaciones. Las tasas de mortalidad reportadas se encontraron entre un 11 a un 52% de los paciente intervenidos. Sin embargo, aclaran también que la evidencia no es de calidad, debido a que los principales reportes eran estudios no comparativos.

Saunders [80], en 2003, realizó una revisión sistemática de la literatura (artículos de 1968 a 2003), donde describió, sin dar recomendaciones puntuales, que HBOT podría reducir el tiempo de curación de heridas. También halló que la terapia podría traer beneficios al corto plazo en relación a la presentación menos frecuente de hipotermia, disminución del tamaño de la herida y reducción de la exudación relacionada. También hizo revisión en la indicación de injertos y colgajos, describiendo que HBOT podría igualmente disminuir el tiempo de sanación y reducir la infección. La calidad de la evidencia en ambas indicaciones también fue baja, aunque no refiere que método de revisión usaron.

Villanueva et al, [38], en 2004, realizan una revisión sobre el uso de HBOT en quemaduras térmicas. En su investigación concluyen, al igual que en nuestra revisión, que no hay evidencia hasta ese momento para refutar o recomendar el uso de la terapia en esta indicación clínica. Eskes et al [81] encontraron por su parte, en cuatro documentos (1967, 1996, 2007 y 2011), datos diversos sobre el efecto de HBOT sobre injertos y colgajos. Vishwanath, [82] encontró que no había diferencias estadísticamente significativas entre grupos de pacientes con y sin HBOT para la disminución del edema del injerto, la congestión venosa asociada y pérdida de colgajo. Por otra parte, Perris et al [6], en un estudio de 1967, encontró que la HBOT mejora la supervivencia total de los colgajos; sin embargo, se trata de un estudio con un riesgo de sesgo desconocido o alto por lo que no se logra una plena confianza de el efecto real de HBOT en la indicación. En general, Eskes et al., concluyen que los efectos potencialmente beneficiosos de HBOT no pueden compararse con el costo y dificultades logísticas que el tratamiento tiene debido a la falta de datos suficientes.

## 6. CONCLUSIONES

Según la revisión sistemática de la literatura en el periodo de 1 de enero de 2000 al 1 de mayo de 2019, se encuentra evidencia con certeza moderada para recomendación positiva de uso de HBOT en pacientes con injertos y colgajos de piel en heridas, para prevenir complicaciones tempranas de lisis de injerto y necrosis de colgajo.

También se encontró que la evidencia para recomendar el uso de HBOT para el manejo de gangrena gaseosa es muy baja.

Para el caso de uso de la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes con quemaduras térmicas se encuentra que esta opción terapéutica no trae beneficios adicionales frente a programas de manejo sin HBOT, con un nivel de evidencia alto, aunque sujeto a una sola fuente de información.

## **7. LIMITACIONES**

La principal limitación en este estudio estuvo en la restringida cantidad de información disponible en el rango de tiempo establecido para las indicaciones problema. La cantidad de información y la heterogeneidad de los datos disponibles reducen las posibilidades de dar una recomendación concluyente frente al uso de HBOT.

Al observar la información disponible de fechas anteriores a los marcos temporales establecidos en este trabajo, se encontró que la mayor parte de los estudios corresponde a la década de los 70 y de los 80. Particularmente se trata de estudios pequeños y con limitaciones metodológicas y diferencias relevantes en tipos de tratamientos y desenlaces de los estudios, por lo tanto tienen una capacidad limitada de aportar a la calidad de la evidencia en las intervenciones específicas de interés de esta revisión.

## **8. RECOMENDACIONES**

Se recomienda realizar más investigación, metodológicamente adecuada, del uso de HBOT como terapia coadyuvante en gangrena gaseosa, colgajos e injertos de piel y en quemaduras térmicas. Aún con el bajo grado de evidencia encontrado, estudios preclínicos, reportes de caso y estudios observacionales muestran resultados promisorios de la misma en el aumento de la probabilidad de mejoría de los pacientes intervenidos en cada una de las indicaciones revisadas.

Tomando en cuenta la baja cantidad de casos que un centro puede acumular en un periodo de tiempo se recomienda la asociación de centros de medicina hiperbárica a nivel nacional y regional para realizar investigación multicéntrica que permita elevar el nivel de la evidencia disponible en estas indicaciones.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Centro de Medicina Hiperbárica, "HISTORIA DE LA MEDICINA HIPERBÁRICA".
- [2] O. Huchim, F. Rivas-Sosa, N. Rivera-Canul, y N. Méndez-Domínguez, "350 años de la medicina hiperbárica: aspectos históricos, fisiopatogénicos y terapéuticos", *Gac. México*, vol. 153, núm. 7, dic. 2017.
- [3] E. Salas, P. J. M. García-Cubillana De La Cruz, y F. Samalea Pérez, "MANUAL DE MEDICINA SUBACUÁTICA E HIPERBÁRICA", 2007.
- [4] C. A. Hampel, *The encyclopedia of the chemical elements*. Reinhold Book Corp, 1968.
- [5] Lindell K. Weaver, *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. 13th Edition*. 2014.
- [6] D. J. D. Perrins, "INFLUENCE OF HYPERBARIC OXYGEN ON THE SURVIVAL OF SPLIT SKIN GRAFTS", *Lancet*, vol. 289, núm. 7495, pp. 868–871, abr. 1967.
- [7] R. E. Marx y J. R. Ames, "The use of hyperbaric oxygen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue-deficient patient.", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 40, núm. 7, pp. 412–20, jul. 1982.
- [8] P. Nemiroff y A. Lungu, "THE INFLUENCE OF HYPERBARIC OXYGEN AND IRRADIATION ON VASCULARITY IN SKIN FLAPS: A CONTROLLED STUDY.", 1987.
- [9] G. Renner, S. D. McClane, E. Early, P. Bell, y B. Shaw, "Enhancement of auricular composite graft survival with hyperbaric oxygen therapy.", *Arch. facial Plast. Surg. Off. Publ. Am. Acad. Facial Plast. Reconstr. Surgery, Inc. Int. Fed. Facial Plast. Surg. Soc.*, vol. 4, núm. 2, pp. 102–104, 2002.
- [10] U. S. P. Convention, *United States Pharmacopeia - USP 45; National Formulary 37*, 42a ed. Twinbrook Parkway, Rockville, Maryland, 2019.
- [11] H. A. Brownlow y C. Edibam, "Systemic Air Embolism after Intercostal Chest Drain Insertion and Positive Pressure Ventilation in Chest Trauma", *Anaesth. Intensive Care*, vol. 30, núm. 5, pp. 660–664, oct. 2002.

- [12] U. I. Balldin, A. A. Pilmanis, y J. T. Webb, "Central nervous system decompression sickness and venous gas emboli in hypobaric conditions.", *Aviat. Space. Environ. Med.*, vol. 75, núm. 11, pp. 969–72, nov. 2004.
- [13] U. and H. M. Society, "Diving Medicine and Recompression Chamber Operations".
- [14] A. Patz, "Oxygen inhalation in retinal arterial occlusion; a preliminary report.", *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 40, núm. 6, pp. 789–95, dic. 1955.
- [15] H. Murphy-Lavoie, F. Butler, y C. Hagan, "Central retinal artery occlusion treated with oxygen: a literature review and treatment algorithm.", *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 39, núm. 5, pp. 943–53.
- [16] World Health Organization Regional Office for Europe, *Carbon Monoxide. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants*. Copenhagen, Denmark, 2010.
- [17] D. Annane, K. Chadda, P. Gajdos, M.-C. Jars-Guincestre, S. Chevret, y J.-C. Raphael, "Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials", *Intensive Care Med.*, vol. 37, núm. 3, pp. 486–492, mar. 2011.
- [18] D. L. Stevens, A. E. Bryant, K. Adams, y J. T. Mader, "Evaluation of Therapy with Hyperbaric Oxygen for Experimental Infection with *Clostridium perfringens*", *Clin. Infect. Dis.*, vol. 17, núm. 2, pp. 231–237, ago. 1993.
- [19] M. Hirn, "Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. A clinical and experimental study.", *Eur. J. Surg. Suppl.*, núm. 570, pp. 1–36, 1993.
- [20] E. N. Li *et al.*, "The effect of hyperbaric oxygen therapy on composite graft survival.", *Ann. Plast. Surg.*, vol. 53, núm. 2, pp. 141–5, ago. 2004.
- [21] R. J. Stewart, T. Moore, B. Bennett, M. Easton, G. W. Newton, y K. T. Yamaguchi, "Effect of free-radical scavengers and hyperbaric oxygen on random-pattern skin flaps.", *Arch. Surg.*, vol. 129, núm. 9, pp. 982–7; discussion 987-8, sep. 1994.
- [22] L. Weaver y LK, "Monoplace hyperbaric chamber use of U.S. Navy Table 6: a 20-year experience.", 2006.
- [23] W. Xu, W. Liu, G. Huang, Z. Zou, Z. Cai, y W. Xu, "Decompression illness: clinical aspects of 5278 consecutive cases treated in a single hyperbaric unit.", *PLoS One*, vol. 7, núm. 11, p. e50079, 2012.
- [24] U. M. Carl y K. A. Hartmann, "Hyperbaric oxygen treatment for symptomatic breast edema after

- radiation therapy.”, *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 25, núm. 4, pp. 233–4, 1998.
- [25] R. E. Clarke *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.*, vol. 72, núm. 1, pp. 134-143.e15, sep. 2008.
- [26] T. J. Haberkamp y H. M. Tanyeri, “Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss.”, *Am. J. Otol.*, vol. 20, núm. 5, pp. 587–92; discussion 593-5, sep. 1999.
- [27] H. Murphy-Lavoie, S. Piper, R. E. Moon, y T. Legros, “Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss.”, *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 39, núm. 3, pp. 777–92.
- [28] J. Bartek *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study”, *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 158, núm. 7, pp. 1259–1267, jul. 2016.
- [29] M. A. Tommeraasen y J. S. Cooper, *Hyperbaric Evaluation and Treatment Of Intracranial Abscess*. StatPearls Publishing, 2019.
- [30] P. R. Massey *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections”, *J. Surg. Res.*, vol. 177, núm. 1, pp. 146–151, sep. 2012.
- [31] T. Steiner, A. Seiffart, J. Schumann, y M. Bucher, “Hyperbaric Oxygen Therapy in Necrotizing Soft Tissue Infections: A Retrospective Study”, en *Advances in experimental medicine and biology*, vol. 1072, 2018, pp. 263–267.
- [32] E. Latham, “What is the role of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the treatment of refractory osteomyelitis?” [En línea]. Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/1464149-105473/what-is-the-role-of-hyperbaric-oxygen-therapy-hbot-in-the-treatment-of-refractory-osteomyelitis>. [Consultado: 01-jul-2019].
- [33] C.-E. Chen, S.-T. Shih, T.-H. Fu, J.-W. Wang, y C.-J. Wang, “Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report.”, *Chang Gung Med. J.*, vol. 26, núm. 2, pp. 114–21, feb. 2003.
- [34] M. E. Hanley y J. S. Cooper, *Hyperbaric, Chronic Refractory Osteomyelitis*. StatPearls Publishing, 2019.
- [35] K. Johnson-Arbor y J. S. Cooper, *Hyperbaric Therapy In Blood Loss Anemia*. StatPearls Publishing, 2019.

- [36] K. W. Van Meter, "The effect of hyperbaric oxygen on severe anemia.", *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 39, núm. 5, pp. 937–42.
- [37] J. Wasiak, M. Bennett, y J. Lehm, "Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns", en *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, núm. 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- [38] Villanueva E, B. Mh, Wasiak J, y L. Jp, "Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns". en *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, núm. 2, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004
- [39] E. M. Camporesi y G. Bosco, "Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy.", *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 41, núm. 3, pp. 247–52.
- [40] A. L. Gill y C. N. A. Bell, "Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes", *QJM*, vol. 97, núm. 7, pp. 385–395, jul. 2004.
- [41] J. Morcillo Rubio, *Temas básicos de química*. Alhambra, 1984.
- [42] L. Miralles Conesa, "Compleja historia de la formulación de la Ley de Boyle".
- [43] A. Thackray, *John Dalton; critical assessments of his life and science*. Harvard University Press, 1972.
- [44] J. Desola, "BASES Y FUNDAMENTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA", *Rev. VIRTUAL Med. Hiperbar.*, 2000.
- [45] S. R. Thom, "Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy.", *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 127 Suppl 1, núm. Suppl 1, pp. 131S-141S, ene. 2011.
- [46] D. R. Knighton, B. Halliday, y T. K. Hunt, "Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection.", *Arch. Surg.*, vol. 119, núm. 2, pp. 199–204, feb. 1984.
- [47] S. Villanucci, G. Di Marzio, M. Scholl, C. Pivorine, C. D'Adamo, y F. Settimi, "CARDIOVASCULAR CHANGES INDUCED BY HYPERBARIC OXYGEN THERAPY.", 1990.
- [48] W. A. Zamboni, A. C. Roth, R. C. Russell, B. Graham, H. Suchy, y J. O. Kucan, "Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen.", *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 91, núm. 6, pp. 1110–23, may 1993.
- [49] J. Feldmeier, U. Carl, K. Hartmann, y P. Sminia, "Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?", *Undersea Hyperb. Med.*, vol. 30, núm. 1, pp. 1–18, 2003.
- [50] E. Héctor Hernández González *et al.*, "Gangrena gaseosa", en *Revista Cubana de Ortopedia y*

Traumatología, [S.l.], v. 30, n. 1, ago. 2016.

- [51] K. C. Durán, "GANGRENA GASEOSA", *Rev. MEDICA COSTA RICA Y Centroam.*, vol. LXX, pp. 347–350, 2013.
- [52] M. M. Dolores y C. Rojo, "Clostridium perfringens: INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS", 2013.
- [53] A. E. Bryant y D. L. Stevens, "Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios", en *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, y J. Loscalzo, Eds. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2018.
- [54] HAMPSON y N. B., "Hyperbaric Oxygen Therapy : 1999 committee report", *Undersea Hyperb. Med. Soc.*, 1999.
- [55] O. A. Bolaños, "Generalidades de colgajos y su importancia en la relación con la reparación del daño corporal", *Medicina Legal de Costa Rica*, 49-56 vol. 31, núm. 1, 2014.
- [56] S. Sepúlveda y P. Andrades, *APUNTES DE CIRUGÍA PLÁSTICA*, 1a ed. Santiago de Chile: Universidad de Chile, 2011.
- [57] A. P. Citores y R. M. Pardillo, "Tratamiento de las quemaduras en urgencias".
- [58] R. P. Campos, *Enfermería médico-quirúrgica: Quemaduras*. Barcelona, España, 2004.
- [59] D. Mathieu, A. Marroni, y J. Kot, "Consensus Conference Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment", 2017.
- [60] Grade Group, "Grade pro", 2019. [En línea]. Disponible en: <https://gradepro.org/>. [Consultado: 04-abr-2019].
- [61] S. E. Straus, P. Glasziou, W. S. (Warren S. Richardson, y R. B. Haynes, *Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM*. .
- [62] G. H. Guyatt *et al.*, "GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations", *Chinese J. Evidence-Based Med.*, vol. 9, núm. 1, pp. 8–11, 2009.
- [63] European Committee for Hyperbaric Medicine, "7th EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE ON HYPERBARIC MEDICINE", *Conn. Med.*, 2004.

- [64] A. Marroni, D. Mathieu, y F. Wattel, *The ECHM collection, volume 1*. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, 2005.
- [65] F. M. Araújo, R. N. Kondo, y L. Minelli, "Pyoderma gangrenosum: skin grafting and hyperbaric oxygen as adjuvants in the treatment of a deep and extensive ulcer", *An. Bras. Dermatol.*, vol. 88, núm. 6 suppl 1, pp. 176–178, 2013.
- [66] K. Yapici, "Sequential Use of Hyperbaric Oxygen , Synthetic Skin Substitute and Skin Grafting in the Treatment of a Refractory Vasculitic Ulcer", *The journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. pp. 58–60, 2015.
- [67] D. L. Hirsch, R. B. Bell, y B. E. Potter, "Analysis of Microvascular Free Flaps for Reconstruction of Advanced Mandibular Osteoradionecrosis : A Retrospective Cohort Study", *YJOMS*, vol. 66, núm. 12, pp. 2545–2556, 2008.
- [68] M. METSELAAR, A. G. DUMANS, y M. P. C. VAN DER HULS, "Osteoradionecrosis of tympanic bone : reconstruction of outer ear canal with pedicled skin flap , combined with hyperbaric oxygen therapy , in five patients", *The Journal of Laryngology & Otology*, 123(10), pp. 1114–1119, 2009.
- [69] Z. Roje *et al.*, "Influence of adjuvant hyperbaric oxygen therapy on short-term complications during surgical reconstruction of upper and lower extremity war injuries: Retrospective cohort study", *Croat. Med. J.*, vol. 49, núm. 2, pp. 224–232, 2008.
- [70] M. Kawashima, H. Tamura, I. Nagayoshi, K. Takao, K. Yoshida, y T. Yamaguchi, "HBO 2 in orthopedic conditions", *Undersea Hyperb. Med. J.*, vol. 31, núm. 1, pp. 155–162, 2004.
- [71] J. A. Salo *et al.*, "Successful treatment of mediastinal gas gangrene due to esophageal perforation", *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 70, núm. 6, pp. 2143–2145, 2000.
- [72] S. J. Chong, E. M. Kan, C. Song, C. R. Soh, y J. Lu, "Characterization of early thermal burns and the effects of hyperbaric oxygen treatment: A pilot study", *Diving Hyperb. Med.*, vol. 43, núm. 3, pp. 157–161, sep. 2013.
- [73] I. H. Chiang, S. G. Chen, K. L. Huang, Y. C. Chou, N. T. Dai, y C. K. Peng, "Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in severe burns: Experience in Taiwan Formosa Water Park dust explosion disaster", *Burns*, vol. 43, núm. 4, pp. 852–857, 2017.
- [74] L. M. Jones, C. Rubadue, N. V. Brown, S. Khandelwal, y R. A. Coffey, "Evaluation of TCOM/HBOT practice guideline for the treatment of foot burns occurring in diabetic patients", *Burns*, vol. 41, núm. 3,

pp. 536–541, 2015.

- [75] A. A. Saber *et al.*, “A new approach in the management of chronic nonhealing leg ulcers”, *J. Investig. Surg.*, vol. 18, núm. 6, pp. 321–323, 2005.
- [76] R. M. Fearmonti, “Efficacy of epidermal skin grafts over complex, chronic wounds in patients with multiple comorbidities”, *Wounds*, vol. 28, núm. 7, pp. 226–232, jul. 2016.
- [77] N. Takahira, M. Shindo, K. Tanaka, K. Soma, T. Ohwada, y M. Itoman, “Treatment outcome of nonclostridial gas gangrene at a level 1 trauma center”, *J. Orthop. Trauma*, vol. 16, núm. 1, pp. 12–17, 2002.
- [78] Z. Yang *et al.*, “Interventions for treating gas gangrene ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON”, núm. 12, 2015.
- [79] C. Wang, “Hyperbaric Oxygen for Treating Wounds”, *Arch. Surg.*, vol. 138, núm. 3, p. 272, 2003.
- [80] P. J. Saunders, “Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury”. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 19(3), 521-525. 2003
- [81] A. Eskes, H. Vermeulen, C. Lucas, y D. T. Ubbink, “Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds”, *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2013, núm. 12, 2013.
- [82] G. Vishwanath, “Hyperbaric oxygen therapy in free flap surgery: Is it meaningful?”, *Med. J. Armed Forces India*, vol. 67, núm. 3, pp. 253–256, 2011.
- [83] Akhi, M. T., Bidar Asl, S., Pirzadeh, T., Naghili, B., Yeganeh, F., Memar, Y., & Mohammadzadeh, Y. Antibiotic Sensitivity of *Clostridium perfringens* Isolated From Faeces in Tabriz, Iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(7), e20863. 2015.
- [84] MORALES, CARLOS H., & GÓMEZ, ANDRÉS FELIPE, & OVIDIO HERRERA, JOSÉ, & GALLEGO, MICHEL CAMILO, & USUGA, YURI ALEXANDER, & HOYOS, MARCO ANTONIO, & ARENAS, CAROLINA. Infección en pacientes quemados del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía*, 25(4),267-275. 2010.