

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN OXIGENACIÓN HIPERBÁRICA Y SUBACUÁTICA



## TRABAJO DE GRADO

# **IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**

Trabajo de Grado para optar al título de Magíster Scientiarum en  
Oxigenación Hiperbárica y Subacuática

**Autora:** PTTE. Dra. Paola Morales

**Tutor:** Dr. Adolfo González

Caracas, Noviembre 2025

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN OXIGENACIÓN HIPERBÁRICA Y SUBACUÁTICA



## TRABAJO DE GRADO

# IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA

Trabajo de Grado para optar al título de Magíster Scientiarum en  
Oxigenación Hiperbárica y Subacuática

**Autora:** PTTE. Dra. Paola Morales

**Tutor:** Dr. Adolfo González

**Asesor Metodológico:** CC. Dr. Jesús Melero

Caracas, Noviembre 2025



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD



CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

CIUDADANO:

**CORONEL ALEX OCTAVIO VERENZUELA GANDICA**  
**DIRECTOR DEL INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

Yo, **Dr. Adolfo González**, titular de la cedula de identidad **Nº V-5.531.932** . Me dirijo muy respetuosamente a Usted, en la oportunidad de notificarle mi aceptación de la responsabilidad como tutor de contenido del Trabajo de Grado titulado: **IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**, elaborado por la participante **Paola Thalía Morales Oropeza**, Titular de la Cédula de Identidad **Nº V- 25.579.679**, como requisito parcial para optar al título de **Magister Scientiarium** en: **Oxigenación hiperbárica y subacuática**

Atentamente:

---

**Adolfo González**  
**C.I. V-5.531.932**

**Datos del Tutor de Contenido:**

**Grado:** Doctor

**Apellidos y Nombres:** Adolfo Gonzalez Barrios

**C.I.** V-5.531.932.

**Ubicación actual:** Distrito Capital-Venezuela.

**Teléfonos:** 0424-1598212.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD



### APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi carácter de tutor del Trabajo de Grado, titulado **IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**, presentado por la Ciudadana **Paola Thalía Morales Oropeza**, Titular de la Cédula de Identidad **Nº V-25.579.679**, para optar al título de **Magister Scientiarum** en: **Oxigenación hiperbárica y subacuática**, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En la ciudad de Caracas, a los doce días del mes de noviembre de dos mil veinticinco.

Atentamente:

---

**Dr. Adolfo González**  
**C.I. V-5.531.932**



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD



### APROBACIÓN DEL ASESOR METODOLÓGICO

En mi carácter de Asesor Metodológico del Trabajo de Grado, titulado **IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**, presentado por la Ciudadana **Paola Thalía Morales Oropeza**, Titular de la Cédula de Identidad **Nº V-25.579.679**, para optar al título de **Magister Scientiarum en Oxigenación hiperbárica y subacuática**, apruebo el presente trabajo y certifico que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación ante el jurado examinador que se designe.

En la ciudad de Caracas, a los doce días del mes de noviembre de dos mil veinticinco.

Atentamente:

---

**Dr. Jesús Melero  
C.I. V-13.405.702**



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD



## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Quien suscribe, **Paola Thalía Morales Oropeza**, portadora de la cédula de identidad N°: **25.579.679**, hace constar que es la autora de la investigación titulada: **IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**, la cual constituye una elaboración personal realizada únicamente con la dirección del tutor de dicho trabajo: **Adolfo González Barrios** portador de la cédula de identidad N°: **5.531.932**. En tal sentido, manifiesto total originalidad de la conceptualización del trabajo, dejando establecido que, aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto del trabajo.

Firma

---

C.I:



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD



### ACTA DE EVALUACIÓN DE TRABAJO DE GRADO

Quienes suscriben Miembros del Jurado designado por el Consejo Académico del Instituto de Postgrado de Ciencias de la Salud, para examinar el Trabajo de Grado titulado: “**IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA**”, presentado por la **Ciudadana Paola Thalía Morales Oropeza**, Titular de la Cédula de Identidad Nº V-25.579.679, a los fines de cumplir con el requisito formal para optar al título de **Magister Scientiarium en Oxigenación hiperbárica y subacuática**.

Dejan constancia de lo siguiente:

- 1) Leído, como fue dicho trabajo y respondidas las preguntas que le fueron formuladas por todo el jurado; todo ello conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Evaluación de Postgrado y Reglamento para los Trabajos Conducentes a Títulos Académicos de Postgrado (Reg-Tratac-Vac-UMBV-0005 marzo 2018) de la UMBV.
- 2) Finalizada la defensa pública del trabajo, modalidad a distancia, entorno virtual, el jurado decidió **APROBARLO**, sin hacerse solidario de las ideas expuestas por el autor.
- 3) En atención a los méritos del trabajo presentado, el jurado evaluador decidió por unanimidad y en forma razonada otorgar la mención **HONOR AL MÉRITO, PUBLICACIÓN Y MEJOR TRABAJO PRESENTADO EN LA JORNADA**.

En fecha de lo cual se firma la presente Acta, en la ciudad de Caracas a los once días del mes de Noviembre del año dos mil veinticinco.

El jurado examinador:

TUTOR

JURADO PRINCIPAL

PRESIDENTE DEL JURADO

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por ser guía constante en cada paso de este recorrido, por fortalecer mi espíritu en los momentos de incertidumbre y por brindarme la luz necesaria para avanzar con fe y propósito.

A mi familia, por su amor incondicional, paciencia y apoyo silencioso pero firme. En especial a mis padres, pilares fundamentales en mi formación profesional, y por enseñarme que la vocación de servicio comienza en casa, a mi amado esposo por impulsarme cada día a ser mejor y no dejarme sola en este trayecto.

A mis tutores el Dr. Adolfo González y Dra Adriana Amado por sus enseñanzas y su gran dedicación hacia conmigo, la Dra. Amado Oncóloga clínico quien me brindo sus conocimientos y su mano amiga para guiarme en el desarrollo de este trabajo, al CC. Jesús Melero por su gran apoyo a lo largo de mis estudios, y ayudarme en la metodología de este trabajo de investigación. Al Cnel. Verenzuela por permitirme ser participante de este gran proyecto, y por impulsarme a continuar con mis estudios. A todos los profesores de la Maestría en Oxigenación Hiperbárica y Subacuática, por compartir su conocimiento con generosidad, por fomentar el pensamiento crítico y por inspirarme a mirar más allá de lo evidente. Su guía ha sido esencial para consolidar este trabajo.

A mis colegas y compañeros de estudio, por las conversaciones enriquecedoras, los debates éticos y científicos, y por demostrar que la medicina también se construye en comunidad.

A los pacientes, fuente viva de aprendizaje, resiliencia y humanidad. Este trabajo está dedicado a ellos, como testimonio de que la ciencia puede y debe estar al servicio de la dignidad humana.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a quienes han sido luz en mi camino, inspiración en los momentos de duda y fuerza en los desafíos.

A mis padres Sixto y Theresa, por enseñarme que el conocimiento sin valores es vacío, y que la verdadera medicina comienza con la escucha, la compasión y el respeto por la vida, por ser quienes me impulsan junto con mis hermanas Andreina y Paolina y ahora mi hermosa sobrina Isabella por ser cada día mejor, porque ellos siempre serán mi motor y mi refugio en esos días oscuros. A Ellos especialmente va dedicado este trabajo.

A mi esposo Rhoyer Brito, por caminar a mi lado con paciencia, comprensión y amor. Por impulsarme a continuar cuando el cansancio amenazaba con detenerme, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, y por ser refugio en medio del rigor académico. Este logro también es suyo.

A los pacientes oncológicos, cuya valentía y dignidad me han marcado profundamente. Este estudio es un tributo a su lucha silenciosa, a su esperanza persistente, y a la posibilidad de ofrecerles terapias que alivien, acompañen y dignifiquen su tránsito.

A los maestros que me han formado con rigor y humanidad, y a quienes me han retado a pensar más allá de lo técnico, hacia lo ético, lo justo y lo verdaderamente humano.

Y a mí misma, por no rendirme cuando el diagnóstico de mi patología puso a prueba mi cuerpo, mi mente y mi vocación. Por seguir adelante cuando la renuncia parecía más fácil, y por encontrar en la medicina y en mis pacientes la fuerza para continuar. Este trabajo es testimonio de que la determinación, cuando nace del amor por lo que se hace, puede transformar el dolor en propósito y la adversidad en logro.

## ÍNDICE GENERAL

	p.
<b>Aceptación del Tutor de Contenido</b> .....	III
<b>Aprobación del Tutor de Contenido</b> .....	IV
<b>Aprobación del Asesor Metodológico</b> .....	V
<b>Declaración de Autoría</b> .....	VI
<b>Acta de Evaluación del Trabajo de Grado</b> .....	VII
<b>Agradecimiento</b> .....	VIII
<b>Dedicatoria</b> .....	IX
<b>Índice de Tablas</b> .....	XII
<b>Abreviaturas</b> .....	XIII
<b>RESUMEN</b> .....	XIV
<b>ABSTRACT</b> .....	XV
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
Planteamiento del Problema.....	3
Interrogantes de la investigación.....	4
Justificación .....	5
Limitación .....	6
Antecedentes de la investigación.....	6
Bases teóricas.....	12
Bases legales.....	23
Definición de términos.....	26
<b>OBJETIVOS</b>	29
Objetivo General .....	29
Objetivos Específicos.....	29
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	30
Paradigma de la investigación.....	30
Enfoque de la investigación.....	31
Diseño de la investigación .....	31

Nivel de la investigación .....	32
Tipo y Modalidad de Investigación .....	33
Población y Muestra .....	33
Criterios de Inclusión y Exclusión .....	34
Técnicas e Instrumentos de recolección de información .....	35
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>86</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>99</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	p.
1 Matriz de efectividad de OHB en diferentes tipos de cáncer...	20
2 Matriz de fármacos quimioterapéuticos y TOHB.....	21
3 Articulo científico numero 1 .....	37
4 Articulo científico numero 2 .....	39
5 Articulo científico numero 3 .....	41
6 Articulo científico numero 4 .....	43
7 Articulo científico numero 5 .....	45
8 Articulo científico numero 6 .....	47
9 Articulo científico numero 7 .....	49
10 Articulo científico numero 8 .....	51
11 Articulo científico numero 9 .....	53
12 Articulo científico numero 10 .....	55
13 Articulo científico numero 11 .....	57
14 Articulo científico numero 12 .....	59
15 Articulo científico numero 13 .....	61
16 Articulo científico numero 14 .....	63
17 Articulo científico numero 15 .....	65
18 Articulo científico numero 16 .....	67
19 Articulo científico numero 17 .....	68
20 Articulo científico numero 18 .....	70
21 Articulo científico numero 19 .....	72
22 Articulo científico numero 20 .....	73
23 Articulo científico numero 21 .....	75
24 Matriz de resultados de la Revisión Sistemática de Literatura.	77

## ABREVIATURAS

- TOHB:** Terapia de oxigenación hiperbárica  
**OHB:** Oxigenación hiperbárica  
**RT:** Radioterapia  
**QT:** Quimioterapia  
**HIF-1 $\alpha$ :** Factor inducible por hipoxia  
**ATA:** Atmosferas absolutas  
**pO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno  
**ECA:** Ensayos Clínicos Aleatorizados  
**MET:** Transición mesenquimal a epitelial  
**CIPN:** Neuropatía periférica inducida por quimioterapia  
**CPNM:** cáncer de Pulmón de Células Pequeñas  
**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular  
**ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno  
**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico  
**Mpa:** Megapascal  
**HCC:** Carcinoma Hepatocelular  
**NSCLC:** Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas  
**PDAC:** Adenocarcinoma Ductal Pancreático  
**TNBC:** Cáncer de Mama Triple Negativo  
**ECM:** Matriz extracelular  
**TGF-  $\beta$ :** Factor de Crecimiento Transformador Beta  
**EORTC:** Organización Europea para la Investigación y tratamiento del cáncer  
**QLQ-C30:** Cuestionario de Calidad de Vida  
**MRT:** Mayor Tiempo de Residencia Medio  
**cGy:** Centrigray  
**UHMS:** Undersea and Hyperbaric Medical Society  
**SOD:** Superóxido Dismutasa  
**ECOG:** Escala de Estado Funcional  
**HT:** Hipertermia  
**GBM:** Glioblastoma Multiforme  
**GLUT-1:** Transportador de Glucosa  
**TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral  
**IL:** Interleuquinas



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN OXIGENACIÓN HIPERBÁRICA Y SUBACUÁTICA



## IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO COADYUVANTE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA CIENTÍFICA

**Autora:** PTTe. Med. Paola Morales

**Tutor:** Dr. Adolfo Gonzalez

**Fecha:** Noviembre, 2025

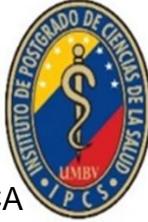
### Resumen

El propósito de la investigación fue evaluar mediante una revisión sistemática de la literatura científica, el impacto terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer, identificando mecanismos fisiológicos, beneficios clínicos, efectos adversos y limitaciones existentes para su uso en oncología. Se realizó una revisión siguiendo las directrices PRISMA. La búsqueda se llevó a cabo en bases de datos como PubMed, Cochrane Library y Scopus, la muestra final incluyó 21 estudios, clasificados desde investigaciones *in vitro*, modelos animales, estudios clínicos pequeños, hasta revisiones narrativas, con evaluación crítica de calidad mediante escalas estándar (Jadad, STROBE). Se analizaron datos relacionados con protocolos de OHB (presión, duración, número de sesiones), resultados en eficacia, seguridad y mecanismos fisiopatológicos, además de considerar sesgos y limitaciones metodológicas. Los hallazgos encontrados revelaron que la OHB presenta un potencial prometedor como terapia complementaria en oncología, favoreciendo la sensibilización a tratamientos convencionales, reduciendo efectos secundarios y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible aún es limitada en calidad metodológica, con predominio de estudios preclínicos y ensayos clínicos pequeños y heterogéneos. Se requiere realizar ensayos controlados, multicéntricos y con protocolos estandarizados para confirmar la seguridad, determinar dosis óptimas y definir indicaciones concretas. Además, es fundamental evaluar la relación costo-beneficio y la factibilidad en contextos con recursos limitados, como Venezuela, donde la infraestructura y formación especializada aún son insuficientes para una implementación generalizada.

**Palabras clave:** Oxigenoterapia Hiperbárica, Pacientes Oncológicos, Literatura Científica.



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA DEFENSA  
UNIVERSIDAD MILITAR BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD  
INSTITUTO DE POSTGRADO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN OXIGENACIÓN HIPERBÁRICA Y SUBACUÁTICA



## **THERAPEUTIC IMPACT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AS AN ADJUVANT IN ONCOLOGIC PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW OF THE SCIENTIFIC LITERATURE**

**Author:** PTTe. Med. Paola Morales  
**Supervisor:** Dr. Adolfo Gonzalez  
**Date:** November 2025

### **Abstract**

The purpose of this research was to evaluate, through a systematic review of the scientific literature, the therapeutic impact of hyperbaric oxygen therapy (HBO) as an adjuvant treatment for cancer patients. The review was conducted following PRISMA guidelines. The search was carried out in databases such as PubMed, the Cochrane Library, and Scopus. The final sample included 21 studies, classified as in vitro studies, animal models, small clinical studies, and narrative reviews, with critical quality assessment using standard scales (Jadad, STROBE). Data related to HBO protocols (pressure, duration, number of sessions), efficacy, safety, and pathophysiological mechanisms were analyzed, and methodological biases and limitations were considered. The findings revealed that HBO has promising potential as a complementary therapy in oncology, promoting awareness of conventional treatments, reducing side effects, and improving patient quality of life. However, the available evidence is still limited in methodological quality, with a predominance of preclinical studies and small, heterogeneous clinical trials. Controlled, multicenter trials with standardized protocols are needed to confirm safety, determine optimal doses, and define specific indications. Furthermore, it is essential to evaluate the cost-benefit ratio and feasibility in resource-limited settings, such as Venezuela, where infrastructure and specialized training are still insufficient for widespread implementation.

**Keywords:** Hyperbaric oxygen therapy, cancer patients, scientific literature.

## INTRODUCCIÓN

La oncología es una rama de la medicina dedicada al estudio, diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer, una enfermedad caracterizada por la proliferación descontrolada de células con capacidad de invadir tejidos y metastatizar a otros órganos<sup>1</sup>. Esta disciplina abarca múltiples enfoques terapéuticos, como cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas<sup>2</sup>. Sin embargo, a pesar de los avances científicos, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes estimadas en 2020<sup>3</sup>.

A nivel global, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, con millones de nuevos casos diagnosticados cada año. La quimioterapia, aunque efectiva, está asociada con efectos secundarios significativos que afectan la calidad de vida de los pacientes <sup>4, 5, 6</sup>, por tanto, la búsqueda de terapias complementarias que puedan mitigar estos efectos y mejorar la eficacia del tratamiento es una prioridad en la investigación oncológica, en este sentido, la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) ha mostrado potencial en estudios preliminares, pero se necesita más investigación para establecer criterios claros y protocolos de uso. En Estados Unidos y Europa: Mayo Clinic y otras instituciones médicas de renombre han estado investigando y aplicando la OHB en diversas patologías, incluyendo su uso potencial en pacientes oncológicos<sup>7</sup>.

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) es una modalidad terapéutica que consiste en la administración de oxígeno puro a presiones superiores a la atmosférica dentro de una cámara hiperbárica<sup>8</sup>. Esta técnica ha demostrado beneficios en diversas patologías, incluyendo aquellas relacionadas con el cáncer. La Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) ha establecido indicaciones específicas para el uso de la OHB, aunque su aplicación en oncología requiere más estudios para ser ampliamente aceptada<sup>9</sup>. Mientras

tanto, en Asia y Australia, países como Japón y Australia también han estado explorando el uso de la OHB en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades crónicas<sup>10</sup>.

En América Latina, por su parte, el cáncer representa una situación difícil para cualquier persona, y sus familiares, sobre todo en cuanto a gastos, insumos médicos, los tratamientos requeridos y las posibilidades de supervivencia, considerando que los sistemas de salud enfrentan desafíos significativos para proporcionar tratamientos efectivos y accesibles. En este orden de ideas, la implementación de terapias complementarias como la OHB podría ofrecer una solución viable para mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. En los países latinoamericanos, la adopción de la OHB está en crecimiento, con países como Brasil, México, Cuba y Argentina liderando investigaciones y aplicaciones clínicas en diversas áreas médicas<sup>10</sup>. Sin embargo, la integración de la OHB en tratamientos oncológicos específicos aún es limitada y requiere más estudios para establecer protocolos claros, basados en evidencia.

En Venezuela, la situación es aún más crítica debido a la crisis sanitaria que afecta al país. Los pacientes oncológicos enfrentan dificultades adicionales para acceder a tratamientos adecuados y soportar los efectos secundarios de la quimioterapia. La OHB podría representar una opción terapéutica complementaria valiosa, pero la falta de recursos, infraestructura y estudios locales sobre su eficacia y seguridad en el contexto venezolano plantea desafíos significativos. No obstante, algunos centros médicos están comenzando a explorar su uso en tratamientos complementarios, aunque la investigación aun no sea publicada (Brijwani 2016)<sup>11</sup>.

Por tal motivo esta investigación propone la aplicación de la terapia de oxigenación hiperbárica a través de la administración de oxígeno puro en pacientes oncológicos, planteándolo como una opción de tratamiento complementario, con el fin de mejorar la calidad de vida de dichos pacientes,

fortalecer el sistema inmunológico y disminuir los efectos adversos del tratamiento del cáncer, en el caso de la quimioterapia efectos como fatiga, inflamación, dolor, mucositis; la TOHB ofrece un potencial prometedor como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos.

### **Planteamiento Del Problema**

La quimioterapia sigue siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento oncológico sistémico, especialmente en neoplasias sólidas y hematológicas. Sin embargo, su eficacia terapéutica puede verse comprometida por factores intrínsecos del microambiente tumoral, entre los cuales destaca la hipoxia tumoral. Esta condición se caracteriza por niveles reducidos de oxígeno tisular debido a una vascularización inadecuada, lo que induce la activación del factor inducible por hipoxia-1α (HIF-1α), regulador central de procesos como angiogénesis, metabolismo celular, resistencia a fármacos y metástasis<sup>12</sup>.

En este contexto, la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) emerge como una estrategia complementaria prometedora, capaz de revertir parcialmente la hipoxia mediante la administración de oxígeno al 100% a presiones superiores a la atmosférica entre 1.45 y 3 atmósferas absolutas (ATA), lo cual incrementa significativamente la presión parcial de oxígeno en tejidos peritumorales y potencia la acción de agentes citotóxicos y radioterapia<sup>13</sup>. No obstante, su uso combinado con ciertos fármacos oncológicos como bleomicina, doxorrubicina o cisplatino, requiere evaluación cuidadosa debido a posibles efectos sinérgicos adversos, tales como aumento de toxicidad pulmonar, cardiotoxicidad o daño renal<sup>14</sup>.

Es así como TOHB se plantea en diferentes escenarios en el paciente oncológico. El oxígeno en tratamiento de tumores aumenta el estrés oxidativo en células tumorales, frena su desarrollo y crecimiento e impide la replicación y metabolismo descontrolados, potenciando la acción de RT y QT<sup>15, 16</sup>, impide el desarrollo de mecanismos de radio y quimio-resistencia y posibilitaría

eventualmente disminuir dosis/frecuencia, ya que podría evitar las secuelas protegiendo al tejido sano circundante de radiolesiones secundarias a la inflamación producida por las radiaciones<sup>17</sup>. En el caso de tratamientos quirúrgicos del tumor, la TOHB es un excelente coadyuvante y participa de la acción de acondicionamiento del tejido y disminución de infecciones asociadas promoviendo la acción bacteriana, la cicatrización y disminución de inflamación y dolor.

El efecto analgésico de TOHB en distintas enfermedades inflamatorias se logra con la oxigenación y perfusión tisular<sup>10</sup>. El oxígeno hiperbárico estimula la producción de sistemas antioxidantes, inhibe la producción de moléculas proinflamatorias, favorece la regeneración de axones periféricos<sup>18, 19</sup>, revierte la necrosis y los efectos deletéreos de la radiación y favorece la recuperación de la función del tejido u órgano afectado, aliviando la sensación de dolor<sup>17,19</sup>. El oxígeno hiperbárico podría aliviar el dolor neuropático post quimioterapia por aumentar la mitofobia de mitocondrias dañadas, por lo que puede ser una excelente opción ante el dolor post tratamiento oncológico<sup>17,18</sup>.

A pesar de las evidencias emergentes sobre la utilidad de la OHB en oncología, persisten vacíos importantes en cuanto a procedimientos, criterios claros de inclusión/exclusión, análisis costo-beneficio y adaptabilidad a contextos de recursos limitados, como es el caso de Venezuela. En este país, la infraestructura médica para la implementación de tecnologías avanzadas es escasa, y existe poca formación especializada en medicina hiperbárica aplicada a pacientes oncológicos, lo que limita su acceso equitativo y aplicación segura.

### **Interrogantes**

Debido a la problemática antes mencionada se genera las siguientes interrogantes: ¿Cuáles efectos adversos se han reportados en pacientes oncológico? ¿Qué beneficios clínicos ofrece la oxigenoterapia como

coadyuvante en pacientes con cáncer? ¿Existen limitaciones o sesgos en investigaciones realizadas sobre la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes oncológicos?

### **Justificación e importancia**

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como adyuvante en pacientes oncológicos ofrece una vía innovadora para contrarrestar la hipoxia tumoral, un fenómeno bien documentado que promueve la resistencia a terapias, angiogénesis y metástasis en cánceres como los de cabeza y cuello, mama, pulmón y gliomas<sup>20, 21</sup>. La hipoxia tumoral altera la respuesta a radioterapia y quimioterapia, contribuyendo a resultados clínicos subóptimos<sup>22</sup>. A pesar de los avances en tratamientos sistémicos, persisten efectos adversos significativos, incluyendo toxicidad acumulativa, secuelas crónicas y una calidad de vida deteriorada<sup>23</sup>. Estudios preliminares indican que la OHB, al incrementar la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en tejidos hipóticos, puede potenciar la eficacia de la quimioterapia y radioterapia al revertir microambientes tumorales desfavorables<sup>24, 25</sup>. Adicionalmente, se ha observado que la OHB mitiga efectos secundarios como fatiga y dolor neuropático, lo que podría reducir la dependencia de dosis elevadas de fármacos citotóxicos<sup>26, 27</sup>.

Sin embargo, la existencia de vacíos en cuanto a protocolos estandarizados, criterios claros de selección de pacientes y estudios costo-beneficio limita su incorporación clínica, especialmente en contextos con recursos restringidos como el venezolano. La Universidad Militar, pionera en medicina hiperbárica en el país, dispone de infraestructura y experiencia para dar el primer paso en cuanto a una revisión sistematizada de los estudios que hasta el momento se han realizado en torno al uso de la OHB en pacientes oncológicos. Este estudio busca generar evidencia teórica sólida que establezca las bases para consolidar en futuras investigaciones pautas de dosificación y criterios de inclusión/exclusión, para evaluar la viabilidad operativa y económica de la OHB.

como terapia coadyuvante en pacientes oncológicos, con el objetivo de optimizar resultados y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

### **Limitación**

En cuanto a la limitación de la evidencia actual, la evaluación de la combinación OHB-pacientes oncológicos se limita por:

- Predominio de datos preclínicos: la mayoría de la evidencia proviene de estudios *in vitro* o en animales.
- Estudios clínicos pequeños y heterogéneos: los estudios clínicos son pequeños y varían en protocolos de OHB, regímenes de quimioterapia y poblaciones.
- Factores de confusión: la OHB a menudo se administra con otras terapias, complicando la atribución de efectos.
- Escasez de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA): faltan ECAs de alta calidad para comparar OHB-pacientes oncológicos vs. Pacientes oncológicos sin OHB.
- Enfoque en complicaciones: gran parte de la investigación se centran en el manejo de efectos tardíos de la radioterapia, no en potenciar la quimioterapia.
- No existe evidencia documentada en cuanto a la aplicación de oxigenoterapia hiperbárica en paciente oncológico en la geografía venezolana.

### **Antecedentes de la Investigación**

Con respecto a los antecedentes de Investigación, después de una exhaustiva revisión se encontraron los estudios que constituyen un marco de referencia para el tema que se aborda en la actual investigación:

Cannellotto et al. (2018) en su trabajo de investigación titulado: Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación<sup>28</sup>, explora la eficacia de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como coadyuvante en el tratamiento de tumores. Analiza como la efectividad de la OHB depende de factores que van desde la entidad tumoral, el grado de hipoxia, el sitio de crecimiento, hasta el nivel de vascularización del tumor. También aborda su papel en la potenciación de tratamientos convencionales como la radioterapia y la quimioterapia, y su uso en el manejo de secuelas post-radioterapia. El estudio, sintetiza y analiza los hallazgos de múltiples estudios previos que involucraron pacientes con cáncer (principalmente cánceres de cabeza y cuello, mama, osteosarcomas, ovario, pulmón y gliomas) o modelos preclínicos, así como pacientes con lesiones inducidas por radioterapia (necrosis de tejidos óseos y blandos, heridas). El estudio concluyó que la OHB tiene un papel potencialmente significativo como coadyuvante en el tratamiento oncológico, tanto para favorecer la eficacia de la radioterapia y la quimioterapia (al resolver la resistencia y aumentar la sensibilidad celular, especialmente en tumores hipóticos) como para mitigar las complicaciones y secuelas de estos tratamientos.

Este estudio proporciona datos clave sobre cómo la OHB puede influir en la respuesta terapéutica en diferentes tipos de cáncer y su papel en la reducción de secuelas post-radioterapia, lo que contribuye a la evaluación global del impacto de esta terapia. Además, al basarse en una revisión de estudios previos (tanto clínicos como preclínicos), el trabajo de Cannellotto et al. permite identificar variabilidad en los resultados según el tipo de tumor y las condiciones de aplicación, lo que puede orientar sobre posibles sesgos o limitaciones metodológicas en la literatura existente.

Suzuki et al. (2009), en su trabajo de investigación titulado: Investigación farmacocinética de la mayor eficacia contra gliomas malignos combinado con carboplatino y oxigenación hiperbárica<sup>29</sup>, tuvo como objetivo evaluar la eficacia

de la administración intravenosa de carboplatino ( $400 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal durante 60 minutos) en combinación con oxigenación hiperbárica (OHB) (0.2 MPa durante 60 minutos) en pacientes con gliomas malignos o del tronco encefálico. El estudio analizó muestras de ultrafiltrado plasmático mediante cromatografía líquida de alta resolución para investigar la relación entre la eficacia del tratamiento y la farmacocinética del carboplatino. La respuesta del tumor cerebral se evaluó mediante resonancia magnética. El estudio incluyó a 6 pacientes japoneses con gliomas malignos o del tronco encefálico, con edades comprendidas entre los 36 y los 67 años. Al finalizar, el estudio estableció que la terapia con OHB prolonga el tiempo de residencia biológica (MRT - Mean Residence Time) del carboplatino en el plasma. Se observó que el MRT del carboplatino en el grupo de respuesta completa o parcial fue significativamente más largo que en el grupo con progresión de la enfermedad.

El antecedente de Suzuki et al. apoya directamente los objetivos de la investigación, proporcionando evidencia sobre mecanismos farmacocinéticos y aportes clínicos de la OHB en oncología, pero también exemplifica limitaciones metodológicas que refuerzan la necesidad de más estudios. Su inclusión en la revisión sistemática sería valiosa para contextualizar los beneficios y desafíos de la OHB como terapia coadyuvante.

Kawasoe et al. (2009), en su investigación titulada: Oxígeno hiperbárico como adyuvante de la quimioterapia en el tratamiento del osteosarcoma<sup>30</sup>, evaluó el efecto de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) en combinación con carboplatino para el tratamiento del osteosarcoma. El estudio se realizó tanto en modelos *in vitro* (cultivos celulares) como *in vivo* (modelos animales). Además, investigó la combinación de OHB y cisplatino en un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano. Este estudio utilizó modelos preclínicos, es decir, no se trató directamente a pacientes humanos. El estudio concluyó que la OHB mejoró el efecto quimioterapéutico del carboplatino en

osteosarcomas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, la combinación de OHB y cisplatino redujo significativamente el volumen del tumor en el modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario humano. Estos hallazgos sugieren que la OHB puede llegar a potenciar la quimioterapia en ciertos tipos de cáncer además que refuerzan la hipótesis de que la OHB puede superar la resistencia a los fármacos y mejorar la captación de los agentes quimioterapéuticos en el microambiente tumoral, abriendo nuevas vías para terapias combinadas más efectivas.

El estudio antes mencionado fundamenta la hipótesis de que la OHB puede ser un coadyuvante eficaz en oncología, especialmente en combinación con quimioterapia. Sin embargo, su naturaleza preclínica resalta la importancia de incluir en la revisión sistemática estudios clínicos que evalúen su seguridad y eficacia en humanos, así como investigaciones que exploren los mecanismos propuestos. Este antecedente refuerza la relevancia de la investigación propuesta y aporta una base científica para explorar el potencial de la OHB en el tratamiento del cáncer.

Mayer et al. (2005), en su investigación titulada: Oxígeno hiperbárico y radioterapia<sup>31</sup>, realiza una revisión que explora la relación entre la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) y la radioterapia. Se centra en la enumeración de agentes quimioterapéuticos cuya combinación con OHB podría potenciar la toxicidad, así como en la discusión de los riesgos y precauciones asociados a esta interacción, identificaron y enumeraron cinco agentes quimioterapéuticos doxorrubicina, bleomicina, disulfiram, cisplatino y acetato de mafenida, cuya combinación con la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) se considera fuertemente contraindicada. Dado que este es un artículo de revisión, no describe el tratamiento de un grupo específico de pacientes en una intervención propia. En su lugar, sintetiza y analiza la literatura existente sobre las interacciones entre la OHB y ciertos agentes quimioterapéuticos y radioterapia, basándose en estudios previos que sí involucraron pacientes o

modelos preclínicos. Las conclusiones se centraron en la advertencia sobre la potencialización de la toxicidad cuando la OHB se combina con ciertos agentes quimioterapéuticos específicos, como doxorrubicina, bleomicina, disulfiram, cisplatino y acetato de mafenida. El estudio también enfatiza la necesidad de extrema precaución y, en algunos casos, la contraindicación de la administración concurrente debido al riesgo de efectos adversos graves y potencialmente fatales (fibrosis pulmonar con bleomicina, cardiotoxicidad con doxorrubicina).

El estudio de Mayer et al. representa un aporte relevante y guarda una relación directa con la investigación propuesta sobre el impacto terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica como coadyuvante en pacientes oncológicos, ya que aborda aspectos clave que se alinean con los objetivos específicos planteados. Asimismo, sustenta la necesidad de evaluar riesgos asociados a la OHB en oncología y provee evidencia sobre mecanismos de toxicidad relevante para un análisis fisiológico, resaltando vacíos que justifican la revisión sistemática propuesta, especialmente en la identificación de poblaciones y protocolos seguros.

Al-Waili et al. (2005), en su investigación titulada: Oxígeno hiperbárico y malignidades: un papel potencial en radioterapia, quimioterapia, cirugía tumoral y fototerapia<sup>32</sup>, realizó una revisión exhaustiva de literatura científica con el objetivo de explorar y sintetizar la evidencia disponible sobre el papel potencial de la oxigenoterapia como complemento en diversas modalidades de tratamiento oncológico. La revisión aborda los mecanismos por los cuales la OHB podría influir en la eficacia de estos tratamientos, así como en la superación de la resistencia tumoral. Al tratarse de un artículo de revisión, no involucró directamente el tratamiento de pacientes. En su lugar, analizó y sintetizó los hallazgos de múltiples investigaciones previas (estudios in vitro, modelos animales y ensayos clínicos) que sí trataron a pacientes o utilizaron modelos biológicos para evaluar la OHB en combinación con radioterapia,

quimioterapia, cirugía tumoral y fototerapia. La investigación reveló el valor significativo y multifacético de la OHB como coadyuvante en el manejo de pacientes con cáncer. El estudio sugiere que la OHB es una terapia relativamente benigna con pocas contraindicaciones, incluso para pacientes con cáncer activo, y que merece una investigación clínica y de laboratorio más extensa para explotar plenamente su potencial.

Los hallazgos de Al-Waili et al. son de suma relevancia para el presente trabajo, ya que se alinean directamente con el objetivo de evaluar los beneficios clínicos de la oxigenoterapia hiperbárica como coadyuvante de la quimioterapia. Este estudio proporciona una base teórica sólida sobre cómo la OHB puede ampliar la eficacia de la quimioterapia, al abordar la resistencia tumoral y mejorar la entrega de fármacos. Comprender estos mecanismos es fundamental para justificar la inclusión de la OHB en un esquema terapéutico combinado.

Arteaga et al. (2004), en el estudio sobre: Oxígeno hiperbárico en pacientes con xerostomía radioinducida<sup>33</sup> realizado en la Universidad Central de Venezuela, fue un estudio realizado para determinar el efecto de la OHB sobre la tasa de flujo salival, el metabolismo de las glándulas salivales y sus repercusiones clínicas en pacientes que habían recibido radioterapia. Los pacientes fueron evaluados mediante examen clínico, sialometría, cuestionario de autoevaluación, sialocintigrafía con tecnecio 99 y biopsia de glándulas salivales labiales. Se incluyó un grupo de 14 pacientes provenientes de consultas de control en tres centros oncológicos de Caracas, entre noviembre de 2003 y febrero de 2004. Estos pacientes habían recibido dosis de radioterapia, con un tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento de entre 2 y 22 meses. Los hallazgos revelaron que la OHB produjo una mejoría significativa tanto clínica como subjetiva en el grupo de pacientes estudiados con xerostomía radioinducida; la OHB fue capaz de producir un incremento tanto en la tasa de flujo salival no estimulado como en la tasa de

flujo salival estimulado, así como una reducción de los síntomas de la xerostomía y una mejoría del metabolismo glandular.

Este antecedente es particularmente relevante para el presente estudio, ya que no solo refuerza el objetivo de evaluar los beneficios clínicos de la oxigenoterapia hiperbárica como coadyuvante, al demostrar su eficacia en la mitigación de una complicación producida por el tratamiento oncológico, sino que también ofrece una base práctica para evaluar el impacto terapéutico de la OHB como coadyuvante en pacientes oncológicos. En pacientes oncológicos, la OHB se ha explorado como coadyuvante en el tratamiento del cáncer debido a sus efectos en la hipoxia tumoral, la radiación y la quimioterapia, así como en la reducción de complicaciones postquirúrgicas o postradioterapia<sup>34</sup>.

### **Bases Teóricas**

La hipoxia tumoral se define como una disminución crítica en la disponibilidad de oxígeno en el microambiente tumoral, consecuencia directa de una angiogénesis anormal y una perfusión sanguínea deficiente. Este fenómeno promueve la activación de HIF-1α, el cual regula la expresión de genes como VEGF, GLUT-1 y EPO, favoreciendo la progresión tumoral y la resistencia a tratamientos<sup>34</sup>.

La hipoxia tumoral es un factor clave en la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, ya que las células cancerosas en ambientes hipóticos presentan menor sensibilidad a estos tratamientos<sup>35</sup>. La OHB incrementa la oxigenación tisular, lo que puede mejorar la eficacia de la radioterapia al sensibilizar las células tumorales a los radicales libres de oxígeno generados por la radiación<sup>36</sup>. Los tumores hipóticos son más resistentes a la radiación, al aumentar la oxigenación tumoral, la medicina hiperbárica hace que las células cancerosas sean más vulnerables a la radioterapia<sup>37</sup>. Se ha observado que la medicina hiperbárica mejora el control local y reduce la recurrencia en tumores

de cabeza y cuello, así como en cáncer de cuello de útero, los cuales son altamente hipóticos y responden bien a la RT<sup>38</sup>.

El cáncer continúa presentando uno de los mayores desafíos en la salud global. En este contexto, algunas personas pueden experimentar lesión tisular por radiación tardía (LRTI), la cual puede manifestarse meses o años después de recibir radioterapia. En este marco, la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) ha emergido como una estrategia terapéutica para la LRTI, al potenciar la neovascularización en los tejidos dañados de pacientes sometidos a radiación<sup>39, 40</sup>. Se ha observado que la OHB contrarresta la hipoxia celular asociada a tumores y ha sido utilizada en combinación con radioterapia<sup>41, 42</sup>. De este modo, la OHB se ha vinculado con una incidencia local de recurrencia tumoral más controlada y reducida<sup>43</sup>. Una hipótesis sugiere que mejorar la oxigenación mediante OHB en tumores hipoxiales podría inhibir la activación de STAT3, contribuyendo así a frenar el crecimiento tumoral<sup>44</sup>.

En tejidos dañados por radioterapia, como necrosis ósea o lesiones cutáneas, la OHB favorece la angiogénesis al inducir la liberación de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la participación de células progenitoras endoteliales, lo que facilita la reparación de los tejidos afectados por tratamientos oncológicos intensos<sup>42</sup>. A nivel sistémico, la OHB ha mostrado capacidad para estimular la vascularización en diversos órganos<sup>39</sup>, y su efecto beneficioso sobre la lesión tisular por radiación tardía ha sido ampliamente documentado en múltiples tipos de tejido<sup>38</sup>. Adicionalmente, se ha observado que la OHB podría contribuir a impedir la progresión de manifestaciones autoinmunes con bases genéticas específicas<sup>40</sup>.

La OHB reduce la inflamación crónica y modula la respuesta inmune al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-α y la IL-6. Además, promueve la actividad de macrófagos y neutrófilos, mejorando la capacidad de defensa contra infecciones en pacientes inmunocomprometidos<sup>37</sup>.

## **Beneficios clínicos de la OHB en pacientes oncológicos**

La integración de la medicina hiperbárica en el plan de tratamiento oncológico ofrece múltiples ventajas, respaldadas por la evidencia:

**a) Efecto adyuvante en radioterapia:** Estudios clínicos han demostrado

que la OHB mejora la respuesta a la radioterapia en tumores hipóticos, como gliomas y carcinomas de cabeza y cuello, aumentando la supervivencia libre de enfermedad<sup>36</sup>. La radioterapia puede causar daños en tejidos sanos. La medicina hiperbárica es altamente efectiva en la recuperación de estas lesiones:

- Tratamiento de la radionecrosis: estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y acelera la cicatrización, fundamental para tratar daños irreversibles en huesos (osteorradiacionecrosis, como en mandíbula y pelvis) y tejidos blandos (vejiga, recto, piel, laringe, intestino, entre otros), incluso en lesiones de años de evolución<sup>26</sup>.
- Reducción de fibrosis y linfedema: disminuye el tejido cicatricial y la inflamación crónica post-radiación, mejorando la movilidad y el bienestar<sup>29</sup>.

**b. Reducción de complicaciones postratamiento:** La OHB ha mostrado eficacia en el manejo de complicaciones como:

- Osteorradiacionecrosis mandibular: Disminuye la progresión de la necrosis y promueve la cicatrización<sup>23</sup>.
- Proctitis por radiación: Reduce la inflamación y el sangrado rectal<sup>25</sup>.
- Linfedema postmastectomía: Mejora el drenaje linfático y reduce la fibrosis<sup>26</sup>.

**c. Efecto sinérgico con quimioterapia:** Algunas investigaciones sugieren que la OHB puede incrementar la penetración de ciertos agentes quimioterapéuticos (como cisplatino) en tejidos hipóxicos, mejorando su eficacia<sup>23</sup>.

- Mayor eficacia de algunos quimioterápicos: Ciertos fármacos citostáticos funcionan mejor en ambientes con alta concentración de oxígeno<sup>23</sup>.
- Protección del tejido sano: Al reducir la inflamación, la OHB puede disminuir algunos efectos secundarios de la quimioterapia, como la mucositis o neuropatías<sup>23</sup>.
- Alivio del dolor: La medicina hiperbárica posee un efecto analgésico que se logra con la oxigenación y perfusión tisular, mejorando el dolor neuropático post-quimioterapia y el dolor asociado a lesiones por radiación<sup>24</sup>.
- Mejora de la calidad de vida: Contribuye a reducir la fatiga crónica, acelerar la cicatrización post-quirúrgica y mejorar el bienestar general, aspectos cruciales para pacientes bajo tratamiento oncológico<sup>23</sup>.

### Efectos adversos

La oxigenación hiperbárica terapéutica representa una intervención que, al igual que otras terapias alternativas, puede conllevar complicaciones y debe evaluarse cuando el tratamiento habitual resulta insuficiente<sup>46</sup>. Entre los efectos adversos asociados a la OHB figuran alteraciones auditivas, de senos paranasales y pulmonares vinculadas a cambios de presión, así como una posible exacerbación transitoria de la miopía, un avance de cataratas preexistentes, claustrofobia y toxicidad por oxígeno. Existen también contraindicaciones relevantes, como el neumotórax no tratado. Aunque los eventos graves son poco frecuentes, la OHBT no es exenta de riesgos; sin embargo, en manos de un profesional capacitado, la probabilidad de efectos

adversos se minimiza<sup>47</sup>. En determinadas situaciones, la toxicidad por oxígeno puede intensificarse, provocando convulsiones y toxicidad pulmonar en la concomitancia con disulfiram, dado que este último bloquea la superóxido dismutasa; además, la bleomicina puede inducir neumonitis intersticial y fibrosis, constituyendo una contraindicación para la TOHB<sup>48</sup>. A pesar de ello, los efectos secundarios suelen ser leves, y la mayor complicación potencial, son las convulsiones por oxígeno, esta se observa en aproximadamente 1 de cada 10.000 pacientes en series de casos grandes<sup>49</sup>.

Diversos estudios de cohorte y ensayos controlados aleatorizados en contextos quirúrgicos variados, como la abdominoplastia y la pancreatoduodenectomía, han mostrado menores tasas de complicaciones postoperatorias y estancias más breves en la unidad de cuidados intensivos cuando se aplica TOHB preoperatoria; sin embargo, se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo para evaluar posibles efectos duraderos de la OHB<sup>50</sup>. La evidencia anecdótica sugiere que pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida podrían presentar un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca aguda durante la OHB<sup>51</sup>.

### **Riesgos asociados a la OHB**

Durante la aplicación de TOHB, se han identificado algunos efectos adversos<sup>52</sup>:

- Barotrauma (lesiones en oídos o senos paranasales).
- Toxicidad por oxígeno (convulsiones en casos raros).
- Claustrofobia en cámaras cerradas.

Si bien el tratamiento a presiones menores de 3 ATA se considera seguro, la mayoría de los estudios publicados sobre seguridad se han enfocado en presiones mayores a 2 ATA, donde el barotrauma de oído medio, seno craneal y dientes son los efectos adversos más comunes<sup>52</sup>. Sin embargo, aún faltan revisiones sistemáticas y metaanálisis de los efectos adversos de TOHB, ya

que la aparición de estos efectos adversos mencionados anteriormente podría influir en la aplicación y promoción de TOHB.

### **Sesgos en la evidencia científica**

La investigación sobre la aplicación de OHB en pacientes oncológicos enfrenta sesgos importantes debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala y la heterogeneidad en los protocolos de tratamiento, lo que dificulta la interpretación de la evidencia sobre el impacto de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) en pacientes oncológicos. Adicionalmente, aunque no se ha confirmado en humanos, la OHB podría estimular metástasis en modelos experimentales<sup>53</sup>.

### **Oxigenoterapia hiperbárica en pacientes oncológicos**

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) es una intervención terapéutica que consiste en administrar oxígeno al 100% dentro de una cámara presurizada a una presión superior a la atmosférica (aproximadamente 1.5–3 ATA)<sup>7</sup>. Este enfoque eleva de forma notable la presión parcial de oxígeno en sangre y tejidos, lo que potencia procesos fisiológicos como la angiogénesis, la regeneración celular y la modulación de la respuesta inflamatoria. Dado que el oxígeno se considera crucial para las principales etapas de la cicatrización de heridas, incluida la resistencia a la infección, la activación de fibroblastos, la deposición de colágeno, la angiogénesis y la epitelización, existe inquietud sobre si la OHB pudiera inducir proliferación tumoral y favorecer la progresión de cánceres<sup>54</sup>. En 1966, investigadores señalan la posibilidad de que la oxigenoterapia hiperbárica pudiera influir en la metástasis, aunque el tamaño de la muestra inicial no permitió detectar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de metástasis a distancia<sup>55</sup>; aun así, este enfoque proviene de indicios tempranos de que el oxígeno podría afectar la diseminación tumoral en su fase metastásica<sup>56</sup>.

La metástasis implica una serie de etapas, que abarcan la invasión local de células cancerosas, la intravasación en vasos sanguíneos o linfáticos, y la repenetración y colonización en sitios distantes, todo ello acompañado por la angiogénesis necesaria para sostener las colonias metastásicas<sup>57</sup>. A la fecha, la evidencia disponible proviene principalmente de estudios observacionales y aún se requieren investigaciones que analicen el efecto de la OHB en etapas específicas del proceso metastásico<sup>56</sup>. En revisiones de la literatura, ninguno de los trabajos analizados ha mostrado inducción de metástasis por OHB; sin embargo, estudios recientes sugieren que la OHB podría favorecer una transición mesenquimal a epitelial (MET) en tumores mamarios inducidos por DMBA, lo que se asocia con un fenotipo tumoral menos agresivo, lo que propone que el oxígeno pudiese actuar como regulador de MET y, en consecuencia, de la invasividad y la capacidad metastásica<sup>58</sup>.

Por otra parte, análisis de microarrays han permitido clasificar tumores de mama a nivel molecular y vincular firmas genéticas con comportamiento metastásico y pronóstico, subrayando la necesidad de una subtipificación tumoral para el desarrollo de terapias dirigidas<sup>59, 60</sup>. En modelos mamarios, se observaron diferencias en la captación de fármacos entre diferentes tipos de tumores tras OHB: por ejemplo, 5-fluorouracilo mostró mayor captación en tumores inducidos por DMBA, en contraste con un modelo 4T1 donde no se replicó esa relación; esto resalta la influencia del subtipo tumoral en la respuesta a la OHB<sup>61</sup>.

La combinación de OHB y quimioterapia también se ha explorado en otros tumores. En gliomas, se ha planteado que la OHB podría prolongar la permanencia del carboplatino y favorecer su captación mediante cambios en la permeabilidad vascular<sup>62</sup>, aunque estos hallazgos son preliminares y requieren ensayos clínicos más rigurosos. En osteosarcoma, la asociación OHB-carboplatino ha mostrado mejoras en la respuesta quimioterapéutica en entornos *in vitro* e *in vivo*, y en un modelo de cáncer de ovario humano

xenoinjertado, la inclusión de OHB junto con cisplatino redujo significativamente el volumen tumoral<sup>63</sup>. No obstante, expertos señalan que ciertos fármacos como doxorrubicina, bleomicina, disulfiram, cisplatino y acetato de mafenida podrían aumentar la toxicidad cuando se usan junto con OHB, lo que aconseja precaución y la necesidad de estudios adicionales antes de su adopción clínica general<sup>63, 64</sup>.

En las últimas décadas, la evidencia ha mostrado que las alteraciones de la hipoxia pueden mejorar el impacto de la radioterapia, y entre las estrategias evaluadas, la OHB ha destacado en ciertos cánceres, particularmente de cabeza y cuello; no obstante, los resultados son inconsistentes y dependen del régimen de fraccionamiento y del diseño de los ensayos<sup>65</sup>. Además, la combinación de OHB y radioterapia puede acarrear efectos adversos como intoxicación por oxígeno y daño tisular por radiación; la sincronización entre OHB y radiación (especialmente el momento de la exposición) resulta crítica para mitigar riesgos<sup>63, 65, 66</sup>.

En la tabla 1, se aprecia el estado actual de la evidencia sobre OHB en oncología, destacando áreas donde podría ser beneficiosa y aquellas donde se requiere precaución.

**Tabla 1.** Matriz de efectividad de OHB en diferentes tipos de cáncer

<b>Tipo Cáncer</b>	<b>de Efecto en crecimiento tumoral</b>	<b>Evidencia Clínica</b>	<b>Potencial uso de OHB</b>	<b>Referencias</b>
<b>Cáncer de Mama</b>	Efecto inhibitorio en modelos animales (MET en tumores DMBA). Perfil menos invasivo.	Evidencia clínica escasa y confusa.	Possible adyuvante en subtipos específicos, pero requiere más investigación.	[ 59, 60, 61]
<b>Cabeza y Cuello</b>	No se observa beneficio claro en crecimiento tumoral.	Datos clínicos limitados y no concluyentes.	No se recomienda como adyuvante de forma generalizada.	[62, 68,69]
<b>Colorrectal</b>	Potencia quimioterapia/terapia fotodinámica (contextos in vitro/in vivo).	Evidencia clínica no consolidada.	Rol como adyuvante en combinación (no como monoterapia).	[63, 67]
<b>Gliomas</b>	Posibles beneficios al combinarse con radioterapia/quimioterapia.	Ensayos tempranos, sin confirmación.	Requiere estudios más amplios para confirmar eficacia clínica.	[63, 66, 70]
<b>Leucemias</b>	Datos preliminares sin beneficios consistentes.	Evidencia insuficiente.	No se recomienda sin más investigación.	[71]
<b>Cérvix/Vejiga</b>	Sin demostrados. beneficios	Evidencia limitada preliminar.	No debe considerarse de forma generalizada.	[55]

### Interacciones farmacológicas

A continuación, en la tabla 2 se analiza la evidencia disponible para cada uno de los fármacos quimioterapéuticos especificados en combinación con TOHB:

**Tabla 2.** Matriz de fármacos quimioterapéuticos y TOHB

Fármaco / Principio activo	Mecanismo de acción	Toxicidades	Evidencia con TOHB	Evaluación general
<b>Cisplatin</b> / Cis-diaminodicitrópato (II) (compuesto de platino).	Agente alquilante (platino)	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía, mielosupresión, deterioro de cicatrización	Preclínica: modulación de toxicidad (ej. ototoxicidad). No evidencia de sinergia antitumoral.	<b>Precaución/Cont raindicación relativa</b> (especial en cicatrización). Beneficio en ototoxicidad no confirmado.
<b>Carboplatin</b> / Diamino (1,1-ciclobutano-dicarboxilato) platino (II).	Análogo de platino (similar cisplatino)	Mielosupresión (trombocitopenia), menor nefro/ototoxicidad vs. Cisplatino	Sinergia preclínica y clínica (especial con hipertermia). Mejora eficacia en CPNM.	<b>Relativamente seguro</b> (datos limitados). Potencial para mejorar eficacia sin aumentar toxicidad.
<b>Paclitaxel</b> / Taxol (derivado del tejo del Pacífico, <i>Taxus brevifolia</i> ).	Taxano (estabiliza microtúbulos)	Neutropenia, neuropatía periférica (CIPN), reacciones de hipersensibilidad	TOHB reduce CIPN en modelos preclínicos. Combinación con carboplatino/hipertermia muestra viabilidad.	<b>Beneficio potencial (CIPN)</b> . Seguro en combinación, pero datos limitados.
<b>Doxorrubicin</b> / 14-hidroxidaunorubicina (antraciclina).	Antraciclina (genera radicales libres de oxígeno ROS, intercala en el ADN)	Cardiotoxicidad (dosis-dependiente), mielosupresión, mucositis	Riesgo teórico de cardiotoxicidad exacerbada por ROS aditivos. Datos preclínicos contradictorios.	<b>Contraindicado/ Alto Riesgo</b> . Posible toxicidad fatal.
<b>Bevacizumab</b> / Anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular).	Anti-VEGF (inhibe angiogénesis)	Hipertensión, hemorragias, retraso en cicatrización, tromboembolismo	Possible antagonismo farmacodinámico (TOHB promueve angiogénesis en tejidos sanos).	<b>Datos insuficientes/Preocupaciones teóricas</b> . No recomendado fuera de ensayos.
<b>Docetaxel</b> / Taxoide semisintético (derivado del tejo europeo, <i>Taxus baccata</i> ).	Taxano (similar paclitaxel)	Neutropenia, retención de líquidos, neuropatía	Sin estudios directos.	<b>Datos insuficientes</b> . No se puede evaluar seguridad/eficacia.
<b>Trastuzumab</b> / Anticuerpo monoclonal anti-HER2 (Receptor 2 del Factor de	Anti-HER2 en células tumorales	Cardiotoxicidad (disminución de FEVI), toxicidad pulmonar	Sin estudios directos. Preocupación por toxicidad cardíaca aditiva.	<b>Precaución (toxicidad aditiva)</b> . No recomendado sin evidencia.

Crecimiento Epidérmico Humano).				
<b>Bleomycin</b> / Glicopéptido citotóxico producido por Streptomyces verticillus.	Antibiótico (genera ROS, daña ADN)	Fibrosis pulmonar (dosis-dependiente), reacciones cutáneas	TOHB exacerba toxicidad pulmonar. Riesgo de fibrosis fatal.	<b>Contraindicado.</b> Esperar 3-6 meses post-tratamiento.
<b>Mitomycin C</b> / Aziridina-alquilante derivado de Streptomyces caespitosus.	Agente alquilante (activado en hipoxia)	Mielosupresión, síndrome hemolítico urémico, toxicidad pulmonar	Possible antagonismo (TOHB reduce hipoxia, clave para activación del fármaco).	<b>Datos insuficientes/Pre ocupaciones teóricas.</b> Riesgo de toxicidad pulmonar.
Temozolomide / TMZ / Imidazotetrazina (derivado de la dacarbazine).	Alquilante (metila el ADN)	Mielosupresión, náuseas	Datos preclínicos contradictorios: algunos muestran sinergia, otros no.	<b>Evidencia insuficiente/contradicторia.</b> No recomendado clínicamente.
<b>Oxaliplatin</b> / Diaminociclohexano-oxalato de platino (II).	Compuesto de platino (similar a cisplatin) con menor nefrotoxicidad y perfil de neurotoxicidad único.	Neuropatía periférica, mielosupresión	Estudio en cáncer gástrico sugiere reducción de toxicidad y recurrencia con TOHB.	<b>Potencial beneficio en toxicidad.</b> Datos limitados.

Nota: Adaptación realizada de la información tomada de Castro et al.<sup>72</sup>

Los datos farmacológicos descritos en la tabla 2, en resumen, muestran la relación entre los fármacos y el uso de la OHB, los beneficios más claros son en neuropatía (paclitaxel) y ototoxicidad (cisplatino), pero requieren validación clínica; por otro lado, la combinación con doxorrubicina o bleomicina es peligrosa por exacerbación de cardiotoxicidad/fibrosis pulmonar; el Carboplatino y el paclitaxel muestran potencial en combinación con hipertermia y OHB; y finalmente, las terapias dirigidas (bevacizumab, trastuzumab) y taxanos (docetaxel) carecen de evidencia sólida. Esta matriz resume las interacciones clave y guía las decisiones clínicas basadas en el perfil de riesgo-beneficio.

### **Bases Legales**

En lo que respecta al marco legal, en Venezuela, no existe una normativa específica para la regulación de la práctica de la OHB, pero existen leyes generales que rigen la práctica médica y el uso de nuevas tecnologías en salud:

Constitución de la República Bolivariana de Venezuela<sup>73</sup>.

El marco legal venezolano, específicamente la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, establece las bases jurídicas que pueden utilizarse como fundamentación para la regulación y aplicación de terapias médicas como la oxigenoterapia hiperbárica. Los artículos 83 y 84 garantizan que el Estado venezolano asuma la responsabilidad de proteger la salud de los ciudadanos y regular los procedimientos médicos, lo cual es relevante para la presente investigación.

Artículo 83: La salud es un derecho social fundamental, obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. El Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios. Todas las personas tienen derecho a la

protección de la salud, así como el deber de participar activamente en su promoción y defensa...

Este artículo justifica la importancia de evaluar terapias complementarias como la OHB, ya que el Estado debe garantizar que los tratamientos médicos sean seguros, efectivos y accesibles. La investigación contribuye a validar científicamente su uso en pacientes oncológicos, asegurando que cumpla con estándares de calidad.

Artículo 84: Para garantizar el derecho a la salud, el Estado creará, ejercerá la rectoría y gestionará un sistema público nacional de salud, de carácter intersectorial, descentralizado y participativo, integrado al sistema de seguridad social... La comunidad organizada tiene el derecho y el deber de participar en la toma de decisiones sobre la planificación, ejecución y control de la política específica en las instituciones públicas de salud.

Este artículo establece que el Ministerio del Poder Popular para la Salud es el ente rector encargado de supervisar y regular los centros médicos que aplican OHB. La investigación aporta evidencia científica para reforzar la regulación de esta terapia, asegurando que su uso en pacientes oncológicos sea supervisado y basado en estudios sistemáticos.

Ley Orgánica de Salud (2010) Artículo 43<sup>74</sup>.

La Ley Orgánica de Salud de la República Bolivariana de Venezuela es la legislación que regula todo lo relacionado con la salud en Venezuela. En el contexto de la investigación sobre el impacto terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como coadyuvante en pacientes oncológicos, el artículo 43 de la Ley Orgánica de Salud se establece la obligación del Estado de garantizar el acceso a tratamientos médicos:

Artículo 43. El Estado garantizará el acceso equitativo a los tratamientos médicos innovadores, siempre que estos cuenten con el respaldo de evidencia científica y hayan sido aprobados por el Ministerio del Poder Popular para la

Salud, asegurando su disponibilidad en los servicios de salud públicos y privados, conforme a las políticas sanitarias establecidas.

Este artículo resulta clave para justificar la revisión sistemática de la OHB en pacientes con cáncer, ya que exige rigor científico antes de su implementación, promueve la equidad en el acceso a terapias innovadoras y obliga a las instituciones a regular su uso basado en evidencia.

Ley Del Ejercicio De La Medicina <sup>75</sup>.

La Ley del Ejercicio de la Medicina establece las bases éticas, científicas y humanísticas que deben regir cualquier intervención médica, incluyendo terapias coadyuvantes como la OHB:

El artículo 2: “El ejercicio de la medicina es una actividad profesional basada en conocimientos científicos, técnicos y humanísticos, orientada a preservar, mantener, recuperar y rehabilitar la salud individual y colectiva.”

El artículo analizado sustenta que cualquier práctica médica, incluida la oxigenoterapia hiperbárica, debe estar respaldada por evidencia científica y aplicarse con enfoque integral, por lo tanto, la ley exige que los entes encargados de administrar la práctica de la OHB, como coadyuvante en oncología, demuestre evidencia científica que respalde su eficacia y seguridad. Al definir la medicina como una actividad holística (individual y colectiva), el marco legal refuerza la necesidad de estudiar la OHB no solo en su efecto biológico, sino también en su interacción con otros tratamientos y la calidad de vida del paciente.

Código de Ética Médica Venezolano (2018) <sup>76</sup>.

Este código emite principios éticos sobre el uso de nuevas terapias, enfatizando el consentimiento informado, la seguridad del paciente y la responsabilidad profesional.

Artículo 27. Cuando se empleen nuevas terapias o procedimientos no convencionales, el médico debe:

- Obtener el consentimiento informado del paciente o su representante, explicando su naturaleza, riesgos, beneficios y alternativas.
- Garantizar que su aplicación cumpla con estándares de seguridad y evidencia científica disponible.
- Asumir la responsabilidad profesional de su uso, evitando la experimentación innecesaria y protegiendo la dignidad del paciente.

Este marco legal valida la rigurosidad ética de la investigación y su alineación con las normas venezolanas en la práctica médica. La práctica de las terapias alternativas, al no estar reguladas por una ley específica, debe apegarse a la ética profesional y a los principios bioéticos, para asegurar la calidad del servicio y el respeto por los derechos del paciente.

### **Definición de Términos**

**Cáncer:** enfermedad caracterizada por la proliferación descontrolada de células con capacidad de invadir tejidos y metastatizar a otros órganos<sup>1</sup>.

**Hipoxia tumoral:** se refiere al estado de disminución significativa de oxígeno en el microambiente tumoral, consecuencia de una vascularización anormal y una perfusión sanguínea inadecuada, lo cual favorece la resistencia a tratamientos oncológicos<sup>12</sup>. La hipoxia promueve la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1α), regulador de procesos como angiogénesis, invasión celular y resistencia a fármacos y radioterapia<sup>13</sup>.

**Factor inducible por hipoxia (HIF-1α):** es una proteína de tipo transcripcional que se estabiliza bajo condiciones de hipoxia y regula la expresión de genes implicados en angiogénesis (VEGF), metabolismo glucídico (GLUT-1) y supervivencia celular<sup>12</sup>. Su activación permite a las células tumorales adaptarse al estrés hipóxico, facilitando su progresión y metástasis.

**Oxigenoterapia hiperbárica (OHB):** se trata de una terapia médica que consiste en la inhalación de oxígeno al 100% dentro de una cámara presurizada (entre 1.5 y 3 atmósferas absolutas - ATA), con el objetivo de aumentar la presión parcial de oxígeno en sangre y tejidos<sup>9</sup>. Mejora la eficacia de la quimioterapia y radioterapia, estimula la angiogénesis y reduce la inflamación en tejidos dañados.

**Quimioterapia:** Modalidad terapéutica basada en el uso de fármacos citotóxicos o citostáticos dirigidos a inhibir el crecimiento o destruir células neoplásicas, generalmente utilizada en cánceres sólidos y hematológicos<sup>23</sup>.

**Cámara hiperbárica:** es un espacio o lugar hermético diseñado para administrar oxígeno medicinal a alta presión, permitiendo el aumento de la solubilidad del oxígeno en plasma y su difusión a tejidos hipóticos<sup>8</sup>.

**Toxicidad pulmonar:** lesión aguda o crónica del tejido pulmonar causada por agentes farmacológicos o terapias, que puede manifestarse como neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, especialmente cuando se combinan ciertos fármacos con altas concentraciones de oxígeno<sup>35</sup>. La bleomicina tiene un riesgo incrementado de toxicidad pulmonar cuando se usa junto con OHB.

**Microambiente tumoral:** Entorno físico y biológico donde se desarrolla el tumor, compuesto por células cancerosas, células estromales, vasculatura anormal, matriz extracelular y factores solubles, cuya composición afecta la respuesta a tratamientos<sup>37</sup>.

**Resistencia a fármacos antineoplásicos:** fenómeno mediante el cual las células tumorales dejan de responder a los efectos citotóxicos de un medicamento, debido a mecanismos intrínsecos o adquiridos, como sobreexpresión de proteínas transportadoras (P-glicoproteína) o activación de vías de reparación del ADN<sup>72</sup>.

**Terapia complementaria:** Intervención médica que se añade al tratamiento convencional sin sustituirlo, con el objetivo de mejorar sus resultados, reducir efectos secundarios o potenciar la calidad de vida del paciente<sup>8</sup>.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General**

Evaluar el impacto terapéutico de la OHB como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos mediante una revisión sistemática de la literatura científica.

### **Objetivos Específicos**

1. Sintetizar los mecanismos fisiológicos de la OHB aplicables a la oncología.
2. Analizar los beneficios clínicos y los efectos adversos reportados en pacientes oncológicos sometidos a oxigenoterapia hiperbárica.
3. Identificar limitaciones y sesgos en los estudios sistematizados como base para recomendaciones a futuras investigaciones o aplicaciones clínicas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Paradigma de la Investigación**

La presente investigación se inscribe dentro del paradigma positivista, el cual se fundamenta en la búsqueda de conocimiento objetivo, verificable y sistemático a través del análisis riguroso de evidencia empírica. Este enfoque resulta pertinente dado que el estudio se estructura como una revisión sistemática de literatura científica, orientada a evaluar el impacto terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos.

Desde una perspectiva metodológica, el paradigma positivista permite abordar el fenómeno clínico bajo criterios de reproducibilidad, causalidad y generalización, elementos esenciales en el campo de la medicina basada en la evidencia. La investigación se apoya en estudios previamente publicados, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y series de casos que han documentado resultados medibles sobre la eficacia de la OHB en el manejo de complicaciones radioinducidas, dolor crónico, cicatrización tisular y mejora de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico oncológico.

Si bien el estudio no contempla intervención directa sobre sujetos humanos, su orientación clínica y terapéutica exige una lectura ética del conocimiento producido, reconociendo la responsabilidad del investigador en la interpretación prudente y contextualizada de los hallazgos. En este sentido, el paradigma positivista se complementa con una postura bioética que reconoce la dignidad del paciente oncológico como eje central de toda práctica terapéutica.

## **Enfoque de la investigación**

La presente investigación adopta un enfoque mixto, integrando elementos cuantitativos y cualitativos en el marco de una revisión sistemática documental<sup>77</sup>. Este enfoque permite recopilar, analizar y sintetizar evidencia científica de manera estructurada, mediante búsquedas exhaustivas en bases de datos biomédicas reconocidas. El componente cuantitativo se manifiesta en la evaluación de resultados numéricos relacionados con la eficacia terapéutica de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como intervención coadyuvante en pacientes oncológicos, mientras que el componente cualitativo se refleja en la interpretación crítica de los hallazgos, el análisis contextual de los estudios y la valoración ética de su aplicabilidad clínica.

La posibilidad de realizar un metaanálisis se contempla como una extensión del estudio, siempre que se identifique un número suficiente de ensayos clínicos homogéneos en cuanto a población, intervención, comparador y desenlaces. En tal caso, se aplicaría la técnica del gráfico de embudo, herramienta estadística que permite detectar la presencia de sesgo de publicación<sup>78</sup>. Este gráfico representa la magnitud del efecto de cada estudio frente a su precisión (medida por el tamaño muestral, el error estándar o la varianza), generando una figura simétrica en ausencia de sesgo. Su aplicación contribuiría a fortalecer la validez interna de los resultados agregados y a ofrecer una conclusión más robusta sobre el impacto terapéutico de la OHB en oncología clínica.

## **Diseño de Investigación**

El presente estudio adopta un diseño documental de tipo descriptivo-explicativo, centrado en el análisis crítico y sistemático de resultados provenientes de investigaciones previamente publicadas<sup>79</sup>. Se trabaja exclusivamente con datos secundarios, sin intervención directa sobre las

variables clínicas, lo que permite una aproximación rigurosa y ética al fenómeno estudiado<sup>77</sup>.

La investigación se basa en la revisión de ensayos clínicos, estudios observacionales (cohortes, casos y controles) y revisiones sistemáticas que abordan el uso de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como intervención coadyuvante en pacientes oncológicos. Este diseño permite integrar, comparar y explicar los hallazgos disponibles en la literatura científica, con el propósito de dilucidar el impacto terapéutico de la OHB en contextos oncológicos, considerando tanto sus beneficios clínicos como sus implicaciones en la calidad de vida del paciente.

### **Nivel de la investigación**

El presente estudio se clasifica dentro del nivel documental, descriptivo y explicativo, en concordancia con su naturaleza metodológica como revisión sistemática de literatura científica<sup>77</sup>. Al trabajar exclusivamente con fuentes secundarias ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas previamente publicados, se configura como una investigación documental, orientada a la recopilación, análisis crítico y síntesis de evidencia empírica sobre el uso de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como intervención coadyuvante en pacientes oncológicos.

Desde el enfoque descriptivo, el estudio permite caracterizar los protocolos terapéuticos, tipos de cáncer abordados, desenlaces clínicos y criterios de inclusión utilizados en los estudios analizados, así mismo, la presente describe una realidad evidenciada a partir de la observación directa de la misma. En su dimensión explicativa, busca comprender el impacto terapéutico de la OHB, identificando patrones de respuesta clínica, mecanismos fisiopatológicos involucrados y condiciones de aplicabilidad en contextos oncológicos.

## **Tipo y Modalidad de la Investigación**

La investigación desarrollada corresponde al tipo documental, aplicada, descriptiva y explicativa, enmarcada en la modalidad de revisión sistemática no experimental, con enfoque predominantemente cuantitativo<sup>78</sup>. Se fundamenta en el análisis riguroso de fuentes secundarias, sin intervención directa sobre sujetos humanos, y busca integrar evidencia científica sobre la eficacia terapéutica de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos. Esta modalidad permite caracterizar protocolos clínicos, evaluar desenlaces terapéuticos y explicar mecanismos fisiopatológicos, con el propósito de aportar conocimiento útil para la práctica médica especializada

## **Población y Muestra**

### **Población**

La población objeto de estudio estuvo conformada por documentos científicos de investigación primaria y secundaria que abordaran el uso de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como intervención coadyuvante en pacientes oncológicos. Esta población incluyó ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios observacionales (cohorte, casos y controles), revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas y reportes de caso relevantes. Todos los documentos debían contener evidencia empírica sobre la aplicación de la OHB en contextos oncológicos, ya fuera como parte del tratamiento complementario, paliativo o rehabilitador. La selección se orientó a estudios publicados en inglés o español durante los últimos 25 años, con abordajes que integraran explícitamente la relación entre OHB y pacientes con diagnóstico de cáncer.

## **Muestra**

Se seleccionó una muestra intencional y sistemática mediante criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Para la revisión sistemática, el proceso siguió las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) <sup>77</sup>, para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar estudios científicos relevantes. Se establecieron estándares para garantizar la transparencia y reproducibilidad de las revisiones sistemáticas<sup>79</sup>.

La búsqueda de literatura se realizó en bases de datos científicos de alta calidad, como PubMed, Cochrane Library y Scopus, utilizando términos controlados y palabras clave relacionadas con "oxigenoterapia hiperbárica", "quimioterapia", "terapia complementaria" y "cáncer". Inicialmente, se identificaron 1000 estudios en PubMed, Cochrane Library y Scopus.

- Criterios de inclusión:
  - Estudios con pacientes oncológicos (cualquier tipo de cáncer).
  - OHB como coadyuvante (con o sin comparador).
  - Estudios en humanos, in vitro o en animales (idioma inglés o español de los últimos 25 años).
  - El abordaje del estudio debe combinar oxigenoterapia hiperbárica y pacientes oncológicos.
- Criterios de exclusión:
  - Artículos sin acceso a texto completo.
  - Reportes de caso aislados (a menos que aporten datos únicos).
  - Estudios que no evaluaban específicamente la OHB como terapia complementaria.

Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, la muestra se redujo a 700, que fueron evaluados críticamente con la escala de Jadad y la lista STROBE<sup>79</sup>. Finalmente, quedaron seleccionadas 21 investigaciones que cumplían los criterios de calidad y relevancia.

### **Técnica e Instrumento De Recolección De Información**

Para la sistematización de datos de los documentos seleccionados, se utilizó un formulario de extracción estandarizado (tabla de datos) de componentes PICO<sup>78</sup> para información de artículo (autor, año, país, tipo de estudio), P: población (tipo de cáncer, estadio, comorbilidades), I: intervención OHB (presión, tiempo por sesión, número de sesiones, protocolo), C: comparadores, desenlaces reportados (eficacia, seguridad, eventos adversos), O: resultados y medidas de efecto.

La revisión sistemática utiliza datos de publicaciones ya existentes, no requiere consentimiento informado de pacientes. Sin embargo, se debe asegurar la integridad, la correcta citación y el manejo responsable de datos, así como el protocolo registrado y adherencia a normas de declaración (PRISMA).

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Dando cumplimiento a las fases del diagrama de flujo PRISMA 2020 para la Revisión Sistemática de Literatura planteada en el presente estudio, se realizó la selección exhaustiva de la literatura que cumpliera con los criterios de inclusión para ser considerados en este análisis con el fin de lograr los objetivos planteados para evaluar el impacto terapéutico de la OHB como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos. En el anexo Nº 1, se muestra el proceso mediante el cual se filtraron todos los documentos encontrados justificando la selección de los 21 estudios, balanceando evidencia clínica y preclínica, con transparencia en las exclusiones:

### **Análisis de literatura**

A continuación, se presenta la matriz de análisis sistemático de literatura científica, en un formulario estandarizado de componentes PICO<sup>78</sup> para desglosar la información de cada artículo, de acuerdo a los indicadores PICO: título, autor, año, país, tipo de estudio, P: población (tipo de cáncer, estadio, comorbilidades), I: intervención OHB (presión, tiempo por sesión, número de sesiones, protocolo), C: comparadores, desenlaces reportados (eficacia, seguridad, eventos adversos), O: resultados; complementado con criterios de calidad metodológica y relevancia temática.

## Identificación artículo 1

**Título:** *Hyperbaric oxygen therapy and cancer a review.* (Revisión sobre OHB y cáncer).

**Autores:** Moen I., Stuhr L.E.B.

**Año/País:** 2012, Noruega

**Tipo de estudio:** Revisión sistemática narrativa

**Nivel de evidencia:** Nivel 3 (revisión de estudios preclínicos y clínicos)

Tabla Nº 3

Componente	Indicadores extraídos	Detalles relevantes
<i>P: Población</i>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Varios (mama, próstata, colorrectal, glioma, osteosarcoma, pulmón, etc.)	Énfasis en tumores sólidos hipóxicos.
- <b>Estadio</b>	No especificado en revisión (estudios varían).	
<i>I: Intervención (OHB)</i>		
- <b>Presión</b>	0.15–0.35 MPa (1.5–3.5 ATA)	Protocolos variables entre estudios.
- <b>Tiempo/Sesión</b>	45–90 minutos	
- <b>Número de Sesiones</b>	1–25 sesiones (dependiendo del estudio)	
- <b>Protocolo</b>	Uso adyuvante con quimioterapia/radioterapia o como monoterapia.	
<i>C: Comparadores</i>		
- <b>Grupo Control</b>	Tratamiento estándar (quimio/radioterapia) o placebo.	En estudios clínicos.
<i>O: Resultados</i>		
- <b>Eficacia</b>	- <b>Inhibición tumoral:</b> En modelos de cáncer de mama y glioma.	- Reducción de proliferación celular y aumento de apoptosis (estudios preclínicos).
	- <b>Seguridad:</b> No evidencia de promoción tumoral o metástasis.	
- <b>Mecanismos</b>	- Reducción de HIF-1α, angiogénesis y resistencia a terapia.	
- <b>Efectos Adversos</b>	Raros (toxicidad por oxígeno en protocolos agresivos).	
<i>Calidad Metodológica</i>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Moderado (heterogeneidad en diseños de estudios incluidos).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	No reportado.	
<i>Relevancia</i>		
- <b>Para Objetivos</b>	- <b>Objetivo 1:</b> Mecanismos fisiológicos (hipoxia, angiogénesis). - <b>Objetivo 3:</b> Identifica limitaciones (falta de ECA grandes).	- <b>Objetivo 2:</b> Efectos clínicos y seguridad.
- <b>Limitaciones</b>	Heterogeneidad en protocolos de OHB; pocos estudios clínicos controlados.	

## Comentarios

- **Fortalezas:** Síntesis exhaustiva de mecanismos y seguridad de OHB en oncología.
- **Debilidades:** Falta de meta-análisis cuantitativo y predominio de estudios preclínicos.
- **Recomendaciones:** Necesidad de ECA para validar efectos en subtipos específicos de cáncer.

Este artículo respalda la seguridad de la OHB en pacientes oncológicos y su potencial efecto inhibitorio en ciertos tumores, pero destaca la necesidad de más investigación clínica.

---

## Identificación artículo 2

**Título:** *Hyperbaric Oxygen-Facilitated Cancer Treatment: A Minireview*  
(Tratamiento del cáncer facilitado por oxígeno hiperbárico: una minirevisión).

**Autores:** Zi-Heng Li, Xinpeng Zhang, Fu-Gen Wu

**Año/País:** 2024 / China

**Tipo de estudio:** Revisión narrativa (minirrevisión)

**Nivel de evidencia:** V (revisión de literatura)

Tabla N° 4

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Pacientes con cáncer (ej. HCC, cáncer de esófago, glioblastoma, NSCLC, PDAC, TNBC).	- Se enfoca en tumores sólidos con hipoxia tumoral.
- <b>Estadio</b>	- Estadios avanzados (ej. ensayos clínicos en cáncer gástrico avanzado, NSCLC etapa IV).	- Hipoxia como factor clave en resistencia terapéutica.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	- Presión: >1 atmósfera (detalles varían por estudio).	- Protocolos variables: 2–3 atm, sesiones de 60–90 min, frecuencia diaria/semanal.
- <b>Tiempo/Sesión</b>	- Tiempo/Sesión: 60–90 min.	- Combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, o nanomedicinas.
- <b>Número de Sesiones</b>	- Número de Sesiones: 10–30 sesiones (según protocolo).	- Mecanismo: aumento de oxígeno disuelto en plasma, reducción de HIF-1α, degradación de ECM.
- <b>Protocolo</b>		
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Terapia estándar (quimioterapia, radioterapia) vs. terapia estándar + OHB.	- Algunos estudios no incluyen grupo control (revisión narrativa).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- Eficacia: Mejora sinérgica en supervivencia, reducción tumoral (ej. HCC, PDAC).	- Aumento de la penetración de fármacos (ej. Doxil, Abraxane).
- <b>Mecanismos</b>	- Mecanismos: Disminución de HIF-1α, normalización vascular, reducción de CAFs/CSCs.	- Efectos inmunomoduladores ( $\uparrow$ infiltración de linfocitos T, $\downarrow$ TGF-β).
- <b>Efectos Adversos</b>	- Efectos Adversos: Barotrauma, toxicidad por oxígeno (raros en estudios revisados).	- Seguridad reportada en combinación con nanomedicinas.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Moderado (revisión narrativa sin metodología sistemática estricta).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado sin conflictos (financiado por Southeast University, China).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1:</b> Explica mecanismos fisiológicos ( $\uparrow$ oxigenación, $\downarrow$ HIF-1α, modulación de ECM).	
	<b>Objetivo 2:</b> Sintetiza beneficios ( $\uparrow$ eficacia terapéutica) y efectos adversos (limitados).	
	<b>Objetivo 3</b> Identifica limitaciones (heterogeneidad en protocolos, falta de ECA robustos).	
- <b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de estandarización en protocolos de OHB.</li> <li>- Estudios clínicos pequeños y heterogéneos.</li> <li>- Posibles sesgos de publicación en estudios revisados.</li> </ul>	

## Comentarios

### 1. Contribución a la pregunta de investigación:

- La revisión respalda el rol de la OHB como coadyuvante, pero evidencia clínica es limitada (ensayos pequeños, sin metaanálisis).
- Destaca mecanismos prometedores (degradación de ECM, inmunomodulación) que justifican investigación futura.

### 2. Brechas identificadas:

- Necesidad de ECA multicéntricos para validar protocolos óptimos (presión, frecuencia).
- Falta de datos sobre efectos a largo plazo y en subtipos de cáncer específicos.

---

## Identificación del artículo 3

- **Título:** *Hyperbaric Oxygen Potentiates Doxil Antitumor Efficacy by Promoting Tumor Penetration and Sensitizing Cancer Cells.* (El oxígeno hiperbárico potencia la eficacia antitumoral de Doxil al promover la penetración tumoral y sensibilizar a las células cancerosas).
- **Autores:** Xian Wu, Yanhong Zhu, Wei Huang, Jingqiu Li, Bixiang Zhang, Zifu Li, Xiangliang Yang
- **Año/País:** 2018 / China
- **Tipo de Estudio:** Estudio experimental *in vitro* e *in vivo* (modelo murino).
- **Nivel de Evidencia:** II (estudio controlado experimental).

Tabla Nº 5

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Tipo de cáncer: Cáncer hepático (H22, Bel-7402, HepG2).	- Modelo de tumores sólidos hipóxicos con alta deposición de matriz extracelular (MEC).
- <b>Estadio</b>	- Estadio: No especificado (modelo preclínico).	- Células y ratones con xenoinjertos subcutáneos.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	- Presión: 2.5 ATA (atmósferas absolutas).	- Protocolo clínico estándar para OHB.
- <b>Tiempo/Sesión</b>	- Tiempo/Sesión: 2 horas (15 min de presurización, 1.5 h a 2.5 ATA, 15 min despresurización).	- Sesiones diarias.
- <b>Número de Sesiones</b>	- Número de Sesiones: Variable según experimento (1 a 10 sesiones).	- Efecto acumulativo observado.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Grupo Control: Sin OHB	- Comparación con Doxil (liposomas de doxorrubicina) y DOX libre.
	- Otros grupos: DOX, DOX+ OHB Doxil, Doxil+ OHB.	- Evalúa sinergia entre OHB y nanomedicina.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- Eficacia: Tasa de inhibición tumoral del 91.5% (Doxil+ OHB vs. 74.7% con Doxil solo).	- Sinergia significativa ( $p < 0.05$ ).
- <b>Mecanismos</b>	1. Reducción de hipoxia ( $\downarrow$ HIF-1 $\alpha$ , $\downarrow$ colágeno). 2. Mayor penetración de Doxil en tumor ( $\uparrow$ 80.12 $\mu$ m vs. 46.3 $\mu$ m sin HBO). 3. Sensibilización de células tumorales ( $\downarrow$ arresto en G0/G1).	
- <b>Efectos Adversos</b>	- Cardiotoxicidad con DOX+ OHB, pero no con Doxil+HBO. - Sin metástasis promovida por OHB.	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Bajo (grupos controlados, aleatorización en modelos animales).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado sin conflictos (financiado por instituciones académicas chinas).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Mecanismos fisiológicos de la OHB en oncología:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>OHB reduce HIF-1<math>\alpha</math> y colágeno, mejorando la penetración de nanomedicinas y sensibilizando células tumorales.</li> </ul> </li> <li><b>Beneficios/efectos adversos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eficacia antitumoral sinérgica sin toxicidad adicional con Doxil.</li> </ul> </li> </ol>	
- <b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modelo preclínico (necesidad de ensayos clínicos).</li> <li>Efecto dependiente del tipo de tumor (ej.: OHB no inhibió LM3 in vitro).</li> </ul>	

## Comentarios

El estudio demuestra que la OHB (2.5 ATA) potencia la eficacia de Doxil en cáncer hepático hipóxico mediante mecanismos fisiológicos claros (modulación de MEC y ciclo celular), sin efectos adversos significativos. La combinación es segura y trasladable a ensayos clínicos, aunque se requieren estudios en otros tipos tumorales.

### Identificación del artículo 4

- **Título:** *Prospective Pilot study of Quality of Life in patients with severe late-radiation-toxicity treated by Low hyperbaric-oxygen-therapy.* (Estudio piloto prospectivo de calidad de vida en pacientes con toxicidad tardía grave por radiación tratados con terapia de oxígeno hiperbárico de baja intensidad).
- **Autores:** A. Vera- Rosasa, D. Aguiara, A. Domínguez, A. Cabrera-Vicentea, P. Martín- Barrientosa, R. Cabreraa, B.G. Salas-Salasa, L. Ferrera- Alay' ona, I. Ribeiroa, R. Chicas-Setta, P.C. Larac,d,e, M. Lloret
- **Año/País:** 2023 / España
- **Tipo de Estudio:** Estudio piloto prospectivo
- **Nivel de Evidencia:** IV (estudio observacional sin grupo control)

Tabla Nº 6

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Tipos de cáncer: rectal (29.7%), anal (27%), vejiga/próstata (13.5%), H&N (10.8%).	- Síntomas principales: dolor (65%), sangrado (54%).
- <b>Estadio</b>	- Pacientes oncológicos con toxicidad tardía grado 3 (CTCAE 4.0) por radioterapia.	- Edad media: 59.8 años (37-80). 62% hombres.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	- Presión: 1.45 ATA (cámara hiperbárica individual).	- Protocolo: 40 sesiones.
- <b>Tiempo/Sesión</b>	- 1 sesión/día, 60 min/sesión, 100% O <sub>2</sub> a 10 L/min	- Sesiones diarias.
- <b>Número de Sesiones</b>	40 sesiones	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	-No hubo grupo control. Comparación intra-sujeto (pre/post OHB y seguimiento).	- Se evaluó evolución mediante cuestionario EORTC-QLQ-C30.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- Mejoría significativa en calidad de vida (QLQ-C30) en dominios:	- Dominios mejorados: Función física ( $p=0.002$ ), actividades diarias ( $p=0.008$ ), síntomas ( $p<0.001$ ), salud general ( $p<0.001$ ). - Seguridad: 1 caso de barotrauma (2.7%). Tasa de abandono: 23% (principalmente por falta de mejoría subjetiva o progresión de cáncer).
- <b>Mecanismos</b>	Angiogénesis, reducción de hipoxia tisular y fibrosis.	- No mejoró: Función cognitiva ( $p=0.106$ ). - Efectos sostenidos durante 22 meses de seguimiento.
- <b>Efectos Adversos</b>		
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	- Limitaciones: Ausencia de grupo control, muestra pequeña (n=37), heterogeneidad en tipos de toxicidad. - Fortalezas: Diseño prospectivo, uso de PROs (EORTC-QLQ-C30), seguimiento a largo plazo.	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declaran no tener conflictos.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<p><b>1. Objetivo General (Evaluar impacto terapéutico):</b>            El estudio aporta evidencia sobre la <b>mejora en calidad de vida</b> con OHB a baja presión (1.45 ATA), aunque no evalúa impacto directo en supervivencia o respuesta tumoral.</p> <p><b>2. Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mecanismos fisiológicos: Sugiere que la OHB mejora la oxigenación tisular y reduce fibrosis, pero no profundiza en biomarcadores.</li> <li>-Beneficios/efectos adversos: Efectos positivos en síntomas y función física; baja toxicidad vs. OHB a <math>\geq 2</math> ATA.</li> <li>-Limitaciones: Destaca la necesidad de estudios controlados y con mayor n para validar resultados.</li> </ul>	
- <b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modelo preclínico (necesidad de ensayos clínicos).</li> <li>- Efecto dependiente del tipo de tumor (ej.: OHB no inhibió LM3 in vitro).</li> </ul>	

## **Comentarios**

La OHB a 1.45 ATA es segura y mejora la calidad de vida en toxicidad tardía por radiación, con menor riesgo de barotrauma vs. protocolos tradicionales.

Brechas identificadas: Falta de estandarización en protocolos y necesidad de evaluar impacto en subgrupos específicos (ej. necrosis cerebral).

---

## **Identificación artículo 5**

- **Título:** Estrógenos y Oxigenación Hiperbárica en el Tratamiento del Cáncer de Próstata en Etapas Avanzadas. Informe Preliminar
- **Autores:** Vicente Osorio-Acosta, Alfredo Gómez-Sampera, Rafael Castellanos-Gutiérrez, María Coralina Gálvez-Álvarez, Solerme Morales-Cudello, Boris L. García Delgado
- **Año/País:** 1990, Cuba
- **Tipo de Estudio:** Estudio clínico no aleatorizado (serie de casos)
- **Nivel de Evidencia:** III (según la escala de Oxford)

Tabla Nº 7

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Adenocarcinoma de próstata (histológicamente confirmado).	
- <b>Estadio</b>	Etapas avanzadas (con metástasis óseas y/o síntomas graves: dolor, limitación motora, pérdida de peso).	
<b>Comorbilidades:</b> Pacientes previamente tratados con terapia hormonal convencional sin respuesta.		
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2 ATA (atmósferas absolutas).	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	50–60 minutos de isopresión.	
- <b>Número de Sesiones</b>	1 sesión diaria durante 10 días (concomitante con estrógenos).	<b>Protocolo:</b> - OHB: Cámara monoplaza - Farmacoterapia coadyuvante: Cytonal (estrógeno sintético), 1 g/día IV + glucosa al 5% durante 10 días.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	<b>Grupo Control:</b> No se describe un grupo control formal, pero se compara con la evolución histórica de pacientes tratados solo con terapia hormonal.	
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de metástasis óseas: 75% (25/33 pacientes).</li> <li>- Mejora sintomática: Dolor: 92.5% (37/40), Movilidad: 94% (34/36), Disuria: 75% (18/24).</li> <li>- Supervivencia: 40% a 36 meses (vs. esperanza de vida previa &lt;12 meses en estadios avanzados).</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguridad: 1 caso de barotrauma (2.7%). Tasa de abandono: 23% (principalmente por falta de mejoría subjetiva o progresión de cáncer).</li> </ul>	
- <b>Mecanismos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rehabilitación de receptores hormonales.</li> <li>- Efecto citotóxico indirecto por radicales libres de oxígeno.</li> </ul>	
- <b>Efectos Adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18% de abandono (13/60 pacientes no toleraron/abandonaron).</li> <li>- No se detallan eventos adversos específicos de la OHB.</li> </ul>	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto: Ausencia de aleatorización, grupo control no concurrente, pérdida de seguimiento (7 pacientes).</li> <li>- Factores de confusión: Uso combinado de estrógenos (efecto sinérgico no aislado).</li> </ul>	
- <b>Conflictos de Interés</b>	No declarado.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Objetivos</b>	<b>Mecanismos fisiológicos de la OHB en oncología:</b> Apoya la hipótesis de modulación hormonal y efecto antitumoral indirecto.	
	<b>Beneficios clínicos y seguridad:</b> Evidencia mejora sintomática y supervivencia, pero sin datos robustos de seguridad.	
- <b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de estandarización en protocolos de OHB.</li> <li>- Sesgo de selección (pacientes refractarios a terapia convencional).</li> </ul>	

## Comentarios

- **Fortalezas:** Resultados prometedores en calidad de vida y reducción de metástasis óseas.
- **Limitaciones:** Diseño no controlado, muestra pequeña, falta de seguimiento a largo plazo.
- **Recomendaciones:**
  - Replicar el estudio con grupos control y OHB como monoterapia.
  - Investigar efectos adversos específicos (ej. toxicidad por estrógenos).

## Identificación artículo 6

**Título:** *Pharmacokinetic Investigation of Increased Efficacy Against Malignant Gliomas of Carboplatin Combined With Hyperbaric Oxygenation.* (Investigación farmacocinética de la mayor eficacia del carboplatino combinado con oxigenación hiperbárica contra gliomas malignos).

**Autores:** Yu Suzuki, Katsuyuki Tanaka, Daisuke Negishi, Makiko Shimizu, Yasuyuki Yoshida, Takuo Hashimoto, Hiroshi Yamazaki

**Año/País:** 2009 / Japón

**Tipo de estudio:** Estudio clínico prospectivo (fase II, sin aleatorización)

**Nivel de evidencia:** IV (serie de casos), según la escala Oxford CEBM.

Tabla Nº 8

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Gliomas malignos (anaplásico, glioblastoma multiforme) y de tronco encefálico.	
- <b>Estadio</b>	Recurrente/resistente a tratamientos previos (cirugía, quimioterapia, radioterapia).	Todos recibieron terapias previas sin respuesta completa.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	0.2 MPa (2 ATA)	Protocolo estandarizado.
- <b>Tiempo/Sesión</b>	60 minutos (más 15 min de compresión/descompresión).	2 sesiones: durante y 24 h después de la infusión de carboplatino.
- <b>Número de Sesiones</b>	Variable (1-3 cursos cada 6-8 semanas).	Dependiendo de la respuesta.
	Carboplatino (400 mg/m <sup>2</sup> ) + OHB sincronizada.	Cámara hiperbárica Sechrist 2500B.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	No hay grupo control formal.	Comparación interna: respuestas completas/parciales vs. enfermedad progresiva.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	3/6 pacientes mostraron respuesta completa/parcial (reducción tumoral en RM).	
- <b>Mecanismos</b>	Mayor Tiempo de Residencia Medio (MRT) de carboplatino en respondedores ( $4.3 \pm 1.7$ h).	Correlación significativa ( $p \leq 0.05$ ) entre MRT y respuesta.
- <b>Efectos Adversos</b>	Mayor Tiempo de Residencia Medio (MRT) de carboplatino en respondedores ( $4.3 \pm 1.7$ h).	Correlación significativa ( $p \leq 0.05$ ) entre MRT y respuesta.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Moderado: muestra pequeña, sin aleatorización ni cegamiento. Sesgo de selección y reporte.	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Financiado por agencias gubernamentales japonesas. Sin conflicto declarado.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 2:</b> Efectos clínicos positivos en subgrupo.	
	<b>Objetivo 3:</b> MRT como predictor.	
	Sugiere mecanismo farmacocinético (prolongación MRT).	
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño muestral mínimo, heterogeneidad tumoral, falta de control.</li> <li>- Estudio no generalizable; requiere replicación en estudios mayores.</li> </ul>	

## Comentarios

### 1. Contribución a los objetivos:

- **Mecanismos fisiológicos (Obj. 1):** La OHB podría prolongar la exposición tumoral al carboplatino ( $\uparrow$  MRT), potenciando su efecto.
- **Beneficios/seguridad (Obj. 2):** Respuesta en 50% de los casos, sin eventos adversos reportados.
- **Limitaciones (Obj. 3):** Falta de estandarización en protocolos OHB y sesgos metodológicos.

### 2. Implicaciones clínicas:

- El MRT podría usarse como biomarcador predictivo, pero se necesitan ensayos controlados para validar la eficacia y seguridad de la OHB en oncología.

### 3. Brechas identificadas:

- No se evalúan efectos adversos de la OHB (ej.: toxicidad por oxígeno, barotrauma).
- Ausencia de datos de supervivencia global o calidad de vida.

---

## Identificación del artículo 7

- **Título:** Efecto analgésico de la oxigenación hiperbárica (OHB)
- **Autores:** Korrodi Arroyo AA III, Sánchez Rodríguez EC, Fung Arroyo JA, Abreu Ramos OA, Merino GL, Gamboa Barragán ME, Gudiño Celis Y.
- **Año/País:** 2012, México.
- **Tipo de Estudio:** Estudio prospectivo, descriptivo, no controlado.
- **Nivel de Evidencia:** IV (según la clasificación de la *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*).

Tabla N° 9

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Pacientes con diversas condiciones clínicas cursando con dolor (algias),	- 60 pacientes (40 hombres, 20 mujeres). - Edad: 7–78 años.
- <b>Estadio</b>	No específicamente oncológicos.	Condiciones tratadas: isquemias traumáticas, quemaduras, lesiones nerviosas, pie diabético, etc.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	- Presión: 1.5–2.0 atmósferas absolutas (ATA).	
<b>Tiempo/Sesión</b>	Duración/sesión: 60–90 minutos.	
- <b>Número de Sesiones</b>	- No se especifica número total de sesiones.	
	Protocolo: Cámara monoplaza (Perry modelo 34).	Evaluación pre/post con Escala Visual Análoga (EVA).
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- No hubo grupo control. - Comparación pre/post en mismos pacientes.	Limitación: Falta de aleatorización y grupo placebo.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Reducción significativa del dolor ( $p < 0.001$ ). - 75% de pacientes reportaron EVA 0–1 post-OHB (vs. 60% con EVA 7–10 pre-OHB).	- Resultados alineados con mecanismos fisiológicos de OHB (reducción de hipoxia e inflamación).
- <b>Mecanismos</b>	Reducción de mediadores inflamatorios (NFκB, TNFα, COX-2), mejora de oxigenación tisular y regeneración nerviosa.	Limitación: No se midieron biomarcadores inflamatorios.
- <b>Efectos Adversos</b>	No reportados.	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Alto (estudio no controlado, sin aleatorización, muestra heterogénea).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	No declarado. Afiliación institucional: Hospital Ángeles Pedregal (Méjico).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Objetivo 2 (beneficios clínicos):</b> Apoya el efecto analgésico de OHB, aunque no en población oncológica.</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Objetivo 3 (limitaciones):</b> Destaca necesidad de estudios controlados.</li> </ul>	
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Población no oncológica.</li> <li>- Falta de seguimiento a largo plazo.</li> <li>- No evalúa interacción con tratamientos antineoplásicos.</li> </ul>	

## Comentarios

- **Fortalezas:** Demuestra reducción significativa del dolor con OHB, respaldada por mecanismos fisiológicos plausibles (antiinflamación, neuroprotección).
- **Debilidades:** No aborda población oncológica (objetivo principal de la revisión sistemática solicitada) y carece de rigor metodológico (sin grupo control).
- **Recomendación:** Incluirlo con cautela en la revisión sistemática como evidencia indirecta de mecanismos de OHB aplicables a dolor crónico, pero priorizar estudios en cáncer.

Para cumplir con el objetivo general, se requieren artículos que evalúen específicamente OHB en pacientes oncológicos (con estadio, tipo de tumor y protocolos estandarizados). Este estudio aporta datos sobre analgesia y seguridad, pero no es directamente transferible a oncología.

---

## Identificación artículo 8

- **Título:** *Phase II Trial of Radiotherapy After Hyperbaric Oxygenation with Chemotherapy for High-Grade Gliomas.* (Ensayo de fase II de radioterapia tras oxigenación hiperbárica con quimioterapia para gliomas de alto grado).
- **Autores:** Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O, Toita T, Saito A, Kakinohana Y, Adachi G, Iraha S, Tamaki W, Sugimoto K, Hyodo A, Murayama S.
- **Año/País:** 2006 / Japón
- **Tipo de estudio:** Ensayo clínico fase II, diseño prospectivo monocéntrico sin grupo control.
- **Nivel de evidencia:** Nivel II (según Oxford Centre for Evidence-Based Medicine). Estudio de cohorte o ensayo clínico con limitaciones metodológicas.

Tabla N° 10

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Gliomas de alto grado (glioblastoma multiforme y gliomas grado 3).	31 pacientes con glioblastoma y 10 con gliomas grado 3 (anaplásicos).
- <b>Estadio</b>	No especificado (enfoque en histología WHO).	Pacientes recién diagnosticados, sin tratamiento previo.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.8 atmósferas absolutas (ATA)	Uso de cámara hiperbárica multiplaza
- <b>Tiempo/Sesión</b>	30–60 min de oxígeno al 100% + 18 min compresión/descompresión.	Total: 66–96 min por sesión.
- <b>Número de Sesiones</b>	30 sesiones (5/semana durante 6 semanas).	Aplicadas inmediatamente antes de cada fracción de radioterapia.
	RT (60 Gy en 30 fracciones) + quimioterapia (ACNU, procarbazina, vincristina).	Quimioterapia concurrente y adyuvante (hasta 4 ciclos).
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	No hubo grupo control externo.	Comparación implícita con datos históricos de supervivencia (RTOG 90-06).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	57% respuesta objetiva (4 CR, 13 PR). Mediana SG: 17.3 meses (glioblastoma).	Supervivencia superior a datos históricos (RTOG: 11.5–17.5 meses).
- <b>Mecanismos</b>	Mejora de hipoxia tumoral.	Basado en estudios previos que muestran aumento de pO <sub>2</sub> en tejido tumoral post-OHB.
- <b>Efectos Adversos</b>	17% barotrauma ótico; 44% leucopenia G3-4; 48% trombocitopenia G3-4.	Toxicidad hematológica atribuible a quimioterapia. No toxicidad tardía grave.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Moderado (falta de aleatorización, muestra pequeña, comparador histórico). Posible sesgo de selección (KPS ≥50%).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	No declarado. Financiamiento institucional (Universidad de Ryukyus).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	Evalúa impacto terapéutico de OHB como coadyuvante en gliomas. Respaldan potencial de OHB para mejorar radiosensibilidad.	
<b>Limitaciones</b>	Falta de grupo control, heterogeneidad histológica, toxicidad hematológica relevante. Necesidad de ensayos fase III aleatorizados.	

## Comentarios

### 1. Fortalezas:

- Protocolo estandarizado de OHB + RT + QT.
- Datos de supervivencia alentadores vs. históricos.
- Evaluación detallada de toxicidad.

### 2. Debilidades:

- Ausencia de aleatorización limita causalidad.
- Muestra pequeña (n=41), especialmente para subgrupos (gliomas grado 3: n=10).

### 3. Implicaciones:

- La OHB podría ser segura y mejorar resultados en gliomas, pero se requieren estudios con mayor rigor metodológico.

---

## Identificación del artículo 9

- **Título:** *Hyperbaric oxygen relieves neuropathic pain through AKT/TSC2/mTOR pathway activity to induce autophagy.* (El oxígeno hiperbárico alivia el dolor neuropático a través de la actividad de la vía AKT/TSC2/mTOR para inducir la autofagia).
- **Autores:** Yong-Da Liu, Zhi-Bin Wang, Guang Han, Li Jin, Ping Zhao
- **Año/País:** 2019 / China y EE.UU.
- **Tipo de Estudio:** Estudio experimental en animales (modelo de rata con lesión del nervio espinal - SNL).
- **Nivel de Evidencia:** IV (evidencia preclínica en modelos animales).

Tabla N° 11

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Modelo de rata Sprague Dawley (200–220 g) con neuropatía por ligadura del nervio espinal (SNL).	
- <b>Estadio</b>	- No se especifica cáncer humano, pero el modelo de dolor neuropático es relevante para efectos secundarios de quimioterapia (ej. oxaliplatino).	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	- Presión: 2.0 ATA.	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	- Tiempo/sesión: 60 min (más 15 min de compresión/descompresión).  - Protocolo: 60 min de exposición diaria a OHB (100% O <sub>2</sub> ) durante 7 días post-SNL.	- No se usaron adyuvantes farmacológicos adicionales.
- <b>Número de Sesiones</b>	7 sesiones	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Grupo Sham (cirugía sin ligadura).  - Grupo SNL + vehículo (DMSO 3%).	- Grupo SNL sin tratamiento.  - Grupo SNL + inhibidor de AKT (control positivo).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	OHB redujo hiperalgesia mecánica (↑ umbral de retirada en prueba de von Frey).	
- <b>Mecanismos</b>	Inhibición de la vía AKT/TSC2/mTOR → ↑ autofagia (↑ LC3-II).	
- <b>Efectos Adversos</b>	No reportados (en ratas).	- Resultados comparables al inhibidor de AKT IV (efecto analgésico similar).
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	- Aleatorización mencionada, pero sin detalles sobre método. - Ciego no especificado en evaluaciones conductuales. - Tamaño muestral pequeño (n=5–7 por grupo).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declaran no tener conflictos. Financiado por fondos públicos chinos.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1 (mecanismos):</b> Explica cómo la OHB induce autofagia vía AKT/TSC2/mTOR, relevante para cáncer (ej. quimioterapia-inducido). <b>Objetivo 2 (beneficios/riesgos):</b> OHB mostró eficacia analgésica sin efectos adversos reportados. <b>Objetivo 3 (limitaciones):</b> Modelo animal no trasladable directamente a humanos; falta evaluar efectos en tumores.	
<b>Limitaciones</b>	No evalúa interacción OHB-terapias oncológicas. No mide marcadores tumorales o progresión del cáncer.	

## **Comentarios**

El estudio aporta evidencia preclínica sobre el mecanismo analgésico de la OHB en dolor neuropático, pero su aplicabilidad en pacientes oncológicos requiere investigación adicional, especialmente en combinación con tratamientos antitumorales.

---

### **Identificación artículo 10**

- **Título:** *Hyperbaric Oxygen Inhibits Benign and Malignant Human Mammary Epithelial Cell Proliferation.* (El oxígeno hiperbárico inhibe la proliferación de células epiteliales mamarias humanas benignas y malignas).
- **Autores:** Eric V. Granowitz1, Noriko Tonomura, Rita M. Benson, Deborah M. Katz, Vimla Band, Grace P. Makari-Judson And Barbara A. Osborne
- **Año/País:** 2005 / EE. UU.
- **Tipo de Estudio:** Estudio *in vitro* (cultivos celulares).
- **Nivel de Evidencia:** Nivel III (evidencia de estudios experimentales *in vitro* o modelos animales).

Tabla Nº 12

Componente	Indicadores extraídos	Detalles relevantes
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Células epiteliales mamarias humanas (benignas y malignas). Líneas celulares estudiadas: <b>H16N2</b> (epitelio mamario normal, inmortalizado con HPV-E6). <b>21PT</b> (tumor primario de mama, inmortalizado). <b>21MT</b> (metástasis tumoral, inmortalizado). <b>MCF7</b> (adenocarcinoma mamario humano, línea celular establecida).	
- <b>Estadio</b>	No aplica (in vitro).	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.4 atmósferas absolutas (atm abs).	Gas utilizado: 97.9% O <sub>2</sub> + 2.1% CO <sub>2</sub> (para mantener equilibrio de CO <sub>2</sub> ).
- <b>Tiempo/Sesión</b>	Exposición de 3 a 20 horas.	
- <b>Número de Sesiones</b>	No aplica (experimento único).	
	<b>Protocolo:</b> Células expuestas en cámara hiperbárica (B11-22 Small Animal Hyperbaric Chamber). Condiciones de control: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Normoxia:</b> 21% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>, 1 atm abs.</li><li>▪ <b>Hiperoxia sola:</b> 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>, 1 atm abs.</li><li>▪ <b>Presión sola:</b> 8.75% O<sub>2</sub>, 2.1% CO<sub>2</sub>, 2.4 atm abs.</li></ul>	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	Grupo Control: Células cultivadas en condiciones normóxicas (21% O <sub>2</sub> , 5% CO <sub>2</sub> , 1 atm abs).	
	<b>Comparaciones adicionales:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Hiperoxia sola vs. OHB</b> (para evaluar efecto de la presión).</li><li>○ <b>Presión sola vs. OHB</b> (para evaluar efecto del oxígeno).</li></ul>	
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	<b>Inhibición de la proliferación celular:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- OHB redujo significativamente la proliferación en todas las líneas celulares (35-36% en normales, 18-25% en tumorales).</li><li>- Efecto dependiente del tiempo (mayor inhibición con exposición prolongada). Superior a hiperoxia o presión sola (<math>p &lt; 0.001</math>).</li></ul> <b>Sinergia con quimioterapia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- OHB potenció efecto antiproliferativo de: Melfalán (<math>p &lt; 0.05</math>). Gemcitabina (<math>p &lt; 0.001</math>). Paclitaxel (<math>p &lt; 0.001</math>).</li></ul> <b>Efecto persistente:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ensayo de clonogenicidad mostró reducción del 39-85% en formación de colonias (efecto duradero).</li></ul>	

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
- <b>Efectos Adversos</b>	No se reportaron efectos tóxicos en las células.	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	- Bajo riesgo en diseño experimental (controles adecuados, réplicas). - Limitación: Modelo <i>in vitro</i> (no extrapolable directamente a humanos).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Financiado por NIH y fondos institucionales (sin conflicto declarado).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo General (Evaluar impacto terapéutico de OHB en cáncer):</b> - Cumple al demostrar que OHB inhibe proliferación en células mamarias normales y tumorales. <b>Mecanismos Fisiológicos:</b> - Efecto antiproliferativo por hiperoxia + presión, sin apoptosis. <b>Beneficios Clínicos Potenciales:</b> - Posible uso como coadyuvante en quimioterapia.	
<b>Limitaciones</b>	- Modelo <i>in vitro</i> (no evalúa microambiente tumoral <i>in vivo</i> ). - No se probaron dosis clínicamente relevantes de OHB (sesiones cortas vs. protocolos humanos). - No se evaluó impacto en metástasis <i>in vivo</i> .	

### Comentarios

El estudio demuestra que la OHB tiene un efecto antiproliferativo significativo en células mamarias benignas y malignas, potenciando la quimioterapia. Aunque prometedor, se requieren más estudios preclínicos y clínicos para validar su aplicabilidad en pacientes oncológicos.

---

### Identificación artículo 11

- **Título:** Tratamiento de la cistitis actínica hemorrágica mediante oxigenoterapia hiperbárica.
- **Autores:** C. Parra, R. Gómez, P. Marchetti, G. Rubio, A. Felmer, O.A. Castillo
- **Año/País:** 2010 / Chile
- **Tipo de Estudio:** Estudio retrospectivo observacional
- **Nivel de Evidencia:** IV (según la clasificación Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Tabla Nº 13

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Cáncer: Próstata (80%), vejiga (4%), cérvix uterino (12%), endometrio (4%).	Edad promedio: 66.7 años (rango 42-80).
- <b>Estadio</b>	Estadio: Pacientes con cistitis actínica hemorrágica (CAH) post-radioterapia pélvica.	Tiempo desde radioterapia hasta CAH: 31 meses (rango 1-106).
	Comorbilidades: Todos habían fracasado en tratamientos conservadores previos.	Tiempo desde CAH hasta OHB: 4.7 meses (rango 1-12).
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	Presión: 2.2 atm	Considerada tras fallo de otras medidas (lavados vesicales, coagulación, etc.).
- <b>Tiempo/Sesión</b>	Tiempo por sesión: 90 minutos.	
- <b>Número de Sesiones</b>	Número de sesiones: 40 (rango 15-44). Protocolo: Cámara hiperbárica multiplaza, oxígeno al 100%.	Seguimiento promedio: 21.2 meses.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- No hubo grupo control (estudio unicéntrico retrospectivo). Comparación implícita con tratamientos previos fallidos (lavados vesicales, cauterización).	- Todos los pacientes habían recibido terapias conservadoras sin éxito antes de la OHB.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- 100% de respuesta (cese total de hemorragia). - Ninguna recidiva durante seguimiento.	- Resultados alineados con series previas (90.7% de eficacia global en literatura revisada).
- <b>Mecanismos</b>	- Angiogénesis, regeneración tisular, reducción de edema.	
- <b>Efectos Adversos</b>	- 2 casos de barotrauma ótico (8%). - Ningún evento grave.	- No se asoció a complicaciones sistémicas.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Alto (estudio retrospectivo, sin aleatorización o cegamiento).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado como ausente.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1 (Mecanismos fisiológicos):</b> Apoya el rol de la OHB en angiogénesis y reparación tisular en tejidos irradiados. <b>Objetivo 2 (Beneficios/efectos adversos):</b> Eficacia clínica del 100% (aunque sesgo de selección). Perfil de seguridad favorable (solo efectos adversos leves).	
- <b>Limitaciones</b>	- Muestra pequeña (n=25). - No evalúa dosis-respuesta ni optimización de protocolos.	

## Comentarios

El estudio aporta evidencia favorable sobre la OHB como terapia coadyuvante segura y eficaz en cistitis actínica hemorrágica post-radioterapia, aunque su diseño limita la generalización. Destaca la necesidad de estudios prospectivos aleatorizados (como el mencionado en el artículo) para consolidar estos hallazgos.

---

### Identificación del artículo 12

- **Título:** *Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy.* (Oxígeno hiperbárico y neoplasias malignas: un papel potencial en radioterapia, quimioterapia, cirugía tumoral y fototerapia).
- **Autores:** Noori S. Al-Waili, Glenn J. Butler, Jorge Beale, Roger W. Hamilton, Bok Y. Lee, Paul Lucas
- **Año/País:** 2005 / EE.UU.
- **Tipo de Estudio:** Revisión narrativa (no sistemática)
- **Nivel de Evidencia:** V (opinión de expertos basada en estudios preclínicos y clínicos heterogéneos).

Tabla N° 14

Componente	Indicadores extraídos	Detalles relevantes
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Diversos (cáncer de cabeza/cuello, cérvix, gliomas, próstata, pulmón, sarcomas, etc.).	
- <b>Estadio</b>	Avanzado o localmente avanzado (en estudios de radioterapia/quimioterapia).	
	Comorbilidades: Anemia, hipoxia tumoral, radioneerosis postratamiento.	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.0–3.0 ATA (mayoría usa 2.4–2.8 ATA).	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	60–120 minutos.	
- <b>Número de Sesiones</b>	20–30 sesiones (variable según protocolo).	
	<b>Protocolo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Radioterapia:</b> OHB antes/durante la irradiación.</li> <li>○ <b>Quimioterapia:</b> OHB concurrente con agentes como cisplatino o doxorrubicina.</li> <li>○ <b>Postquirúrgico:</b> OHB para cicatrización en tejidos irradiados.</li> </ul>	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	<b>Grupo Control:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Radioterapia/quimioterapia en condiciones normobáricas.</li> <li>○ Tratamientos convencionales sin OHB (ej.: cirugía sola).</li> </ul>	
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejora oxigenación tumoral (<math>\uparrow</math> radiosensibilidad).</li> <li>- <math>\uparrow</math> Control local en cáncer de cabeza/cuello y cérvix (6.6% vs. aire).</li> <li>- Sin evidencia de promoción metastásica.</li> </ul>	
- <b>Mecanismos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de hipoxia tumoral.</li> <li>- <math>\uparrow</math> Estrés oxidativo en células tumorales (<math>\uparrow</math> efectividad de quimio/radioterapia).</li> </ul>	
- <b>Efectos Adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leves: barotrauma ótico, toxicidad pulmonar/CNS en exposiciones prolongadas.</li> <li>- No aumento de recurrencias en estudios revisados.</li> </ul>	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Alto (revisión narrativa sin criterios sistemáticos de selección).	
- <b>Conflicto de Interés</b>	Financiación propia (Life Support Technologies, Inc.).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Mecanismos fisiológicos:</b> Explica cómo la OHB mitiga la hipoxia tumoral y potencia terapias convencionales. <b>Beneficios/efectos adversos:</b> Sintetiza evidencia clínica en múltiples cánceres, destacando seguridad relativa.	
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heterogeneidad en protocolos de OHB.</li> <li>- Falta de ECA recientes (mayoría de datos son históricos).</li> <li>- Sesgo de publicación hacia resultados positivos.</li> </ul>	

## **Comentarios**

Este artículo es fundamental para contextualizar el uso histórico de la OHB en oncología, pero requiere complementarse con revisiones sistemáticas actuales.

---

### **Identificación artículo 13**

**Título:** Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygen on irradiated laryngeal tissues. (Efectos antiinflamatorios del oxígeno hiperbárico sobre los tejidos laríngeos irradiados).

**Autores:** Mitat Arıcıgil, Mehmet Akif Dündar, Abitter Yücel, Hamdi Arbağ, Abdullah Arslan, Meryem Aktan, Sıdika Fındık, İbrahim Kilinç

**Año/País:** 2018 / Turquía

**Tipo de Estudio:** Experimental en animales (modelo murino)

**Nivel de Evidencia:** 3 (según clasificación de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Tabla N° 15

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Sin cáncer específico, pero relevante para efectos secundarios de radioterapia en cabeza/cuello.	- Ratas Wistar albinas (n=32). - Modelo de irradiación en tejido laríngeo.
- <b>Estadio</b>	Sin cáncer específico	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.4 atmósferas absolutas.	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	90 min (con ventilación intermitente)	
- <b>Número de Sesiones</b>	24 (6 días/semana × 4 semanas)	OHB administrada en cámara
	Protocolo: Inicio el mismo día que la radioterapia.	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Grupo control (sin tratamiento). - Grupo solo OHB. - Grupo solo radioterapia (RT: 18 Gy en dosis única).	- Diseño con 4 brazos para comparar efectos aditivos.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Reducción significativa de TNF-α, IL-1β e inflamación tisular en grupo RT+OHB vs. RT.	
- <b>Mecanismos</b>	Modulación de citocinas pro/antiinflamatorias ( $\uparrow$ IL-10 en OHB).	
- <b>Efectos Adversos</b>	No reportados directamente, pero menor daño histopatológico con OHB.	Metaplasia escamosa e inflamación fueron menores en RT+OHB vs. RT sola ( $p<0.05$ ).
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	- Aleatorización, evaluación ciega por patólogo, uso de controles. - Modelo animal no traslacional inmediato a humanos; dosis única de RT vs. protocolos clínicos fraccionados.	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado como ausente.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo Específico 1:</b> Apoya mecanismos fisiológicos de OHB en reducir estrés oxidativo e inflamación post-RT. <b>Objetivo Específico 2:</b> Evidencia de beneficios en marcadores inflamatorios, aunque en modelo animal. <b>Objetivo Específico 3:</b> Limita generalización a humanos; sugiere necesidad de estudios clínicos con OHB concurrente a RT.	
- <b>Limitaciones</b>	- No evalúa efectos antitumorales ni interacción OHB-RT en células cancerosas. - No analiza efectos tardíos (ej. fibrosis, necrosis).	

## **Comentarios**

El estudio provee evidencia preclínica sólida sobre el potencial antiinflamatorio de la OHB coadyuvante a RT en tejidos laríngeos, destacando su rol en la modulación de citocinas. Sin embargo, su aplicabilidad clínica en pacientes oncológicos requiere validación, especialmente en protocolos con RT fraccionada y monitoreo de seguridad a largo plazo.

### **Identificación artículo 14**

- **Título:** Impacto terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como coadyuvante en pacientes oncológicos con xerostomía radioinducida.
- **Autor:** Od. Octavio A. Arriaga C.
- **Año/País:** 2003-2004 / Venezuela.
- **Tipo de Estudio:** Experimental, correlacional (clínico con pre-post intervención).
- **Nivel de Evidencia:** III (estudio de cohorte o caso-control).

Tabla N° 16

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Pacientes con cáncer de cabeza/cuello	- 14 pacientes (9 mujeres, 5 hombres), edad promedio 54 años
- <b>Estadio</b>	- Estadios no especificados	
	Comorbilidades: Xerostomía post-radioterapia (5,000–7,020 cGy).	- 50% recibió quimioterapia coadyuvante.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	OHB a 2.4 ATA	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	90 min/sesión	
- <b>Número de Sesiones</b>	20 sesiones (5x/semana)	
	Protocolo: Marx modificado.	Evaluación pre/post con sialometría, sialocintigrafía, biopsia y cuestionario subjetivo.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- No hubo grupo control externo. - Comparación pre/post en mismos pacientes.	Todos los pacientes sirvieron como su propio control.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- ↑ Flujo salival no estimulado (71.4%) y estimulado (78.6%) - Mejoría subjetiva en síntomas (92.9%) - Mejoría en sialocintigrafía (13/14 pacientes)	
- <b>Mecanismos</b>	- Mejoría significativa ( $p<0.009$ ) en flujo salival - No cambios histológicos relevantes post-OHB.	
- <b>Efectos Adversos</b>	Sin eventos adversos reportados.	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Moderado (falta de grupo control aleatorizado, muestra pequeña).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	No declarado en el fragmento.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1:</b> Sintetiza mecanismos fisiológicos de OHB en tejidos irradiados ( $\uparrow$ vascularización por CD31/CD34). <b>Objetivo 2:</b> Efectos clínicos positivos en flujo salival y síntomas, sin efectos adversos graves. <b>Objetivo 3:</b> Identifica limitaciones (muestra pequeña, falta de seguimiento a largo plazo).	
- <b>Limitaciones</b>	- Muestra reducida ( $n=14$ ). - No evalúa efecto OHB según tipo/escala de cáncer. - Biopsia invasiva con resultados no concluyentes.	

## Comentarios

### 1. Fortalezas:

- Uso de múltiples herramientas (sialometría, sialocintigrafía, histología).
- Correlación entre mejoría objetiva y subjetiva.

### 2. Debilidades:

- Ausencia de grupo control placebo.
- Corto tiempo de seguimiento (efectos a largo plazo no evaluados).

### 3. Aplicabilidad Clínica:

- Sugiere que la OHB podría ser coadyuvante en xerostomía post-radioterapia, pero se requieren estudios con mayor poder estadístico.

El estudio aporta evidencia preliminar favorable para OHB en xerostomía radioinducida, pero con limitaciones metodológicas que justifican investigación adicional.

---

## Identificación artículo 15

- **Título:** Oxygenation inhibits ovarian tumor growth by down-regulating STAT3 and cyclin-D1 expressions. (La oxigenación inhibe el crecimiento del tumor ovárico mediante la regulación negativa de las expresiones de STAT3 y ciclina-D1)
- **Autores:** Karuppaiyah Selvendiran, M. Lakshmi Kuppusamy, Shabnam Ahmed, Anna Bratasz, Guruguhan Meenakshisundaram, Brian K. Rivera, Mahmood Khan, Periannan Kuppusamy
- **Año/País:** 2010 / EE. UU.
- **Tipo de estudio:** Estudio experimental *in vivo* (modelo de xenograft en ratones).
- **Nivel de evidencia:** Nivel 3 (evidencia de estudios experimentales en animales).

Tabla N° 17

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Cáncer de ovario (línea celular A2780).	Pacientes oncológicos (en este caso, modelo animal de xenoinjerto de cáncer de ovario).
- <b>Estadio</b>	No especificado (modelo en ratones).	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	OHB a 2.4 ATA	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	90 min/sesión	
- <b>Número de Sesiones</b>	Diariamente durante 21 días.	
	Protocolo: Cámara hiperbárica con 100% O <sub>2</sub> .	Oxigenoterapia hiperbárica (OHB) como monoterapia y en combinación con cisplatino.
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Grupo control: Sin tratamiento. - Grupo cisplatino: 100 mg/kg/semana (3 semanas). - Grupo combinado (OHB + cisplatino).	Comparación de la eficacia entre OHB, cisplatino y combinación.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Reducción significativa del volumen tumoral con OHB ( $p < 0.05$ ).	La OHB mostró efecto antitumoral sin toxicidad sistémica, pero la combinación con cisplatino fue tóxica.
- <b>Mecanismos</b>	Inhibición de STAT3 (Tyr705) y ciclina-D1.	
- <b>Efectos Adversos</b>	Pérdida de peso severa en el grupo combinado (OHB + cisplatino).	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Bajo (estudio controlado en animales, pero falta cegamiento).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado sin conflictos (financiado por Kaleidoscope of Hope Foundation).	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	- <b>Objetivo 1 (mecanismos):</b> La OHB inhibe STAT3 y ciclina-D1, relevantes en oncología. - <b>Objetivo 2 (beneficios/efectos adversos):</b> Eficacia antitumoral sin toxicidad en monoterapia. - <b>Objetivo 3 (limitaciones):</b> Toxicidad en combinación con quimioterapia.	
- <b>Limitaciones</b>	- Modelo animal (no directamente extrapolable a humanos). - Tamaño muestral pequeño ( $n = 6$ por grupo). - No se evaluó HIF-1α o VEGF, aunque se menciona su relación con hipoxia.	

## Comentarios

1. **Mecanismo propuesto:** La OHB inhibe el crecimiento tumoral en cáncer de ovario mediante la regulación negativa de STAT3 y ciclina-D1, marcadores clave de proliferación celular.
2. **Seguridad:** La OHB es segura en monoterapia, pero su combinación con cisplatino mostró toxicidad sistémica severa.
3. **Implicaciones clínicas:** Sugiere que la OHB podría ser un coadyuvante en cáncer de ovario, aunque se requieren estudios en humanos para validar estos hallazgos y optimizar protocolos de combinación.

Este artículo aporta evidencia preclínica relevante para los objetivos de la revisión sistemática, pero se debe considerar su limitación en aplicabilidad clínica directa.

---

### Identificación artículo 16

**Título:** Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer. Bases físicas, técnicas y clínicas

**Autores:** M. Caeiro Muñoz, A. Calderón González, A. Mojón Ojea, M. L. López Lóuzara, J. R. Fernández Bernárdez, I. Alonso Alonso, M. L. Vázquez de la Torre, C. Rodríguez Cerdeira, V. M. Muñoz Garzón, R. C. Hermida Domínguez.

**Año/País:** 2005 / España

**Tipo de investigación:** Revisión narrativa. Enfoque en complicaciones crónicas post-radioterapia.

**Nivel de evidencia:** Nivel de evidencia: III (revisión de estudios observacionales y series de casos). Basado en estudios previos y experiencia clínica.

Tabla N° 18

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- Tipos de cáncer: variados (ej. sarcomas, cáncer de mama, próstata, etc.). - Pacientes oncológicos con complicaciones crónicas post-radioterapia.	- Localizaciones: cabeza/cuello, SNC, mama, abdomen/pelvis, extremidades.
- <b>Estadio</b>	- Estadios no especificados (enfoque en secuelas, no en estadificación tumoral).	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.0–2.5 ATA.	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	Sesiones de 60–120 minutos, 5 días/semana.	
- <b>Número de Sesiones</b>	Número de sesiones: 15–60 (según patología).  Protocolos variables según localización (ej. 30 sesiones para ORN mandibular).	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- En algunos estudios: grupos control sin OHB (ej. Marx et al. 1985 para ORN).	- Mayoría de estudios sin grupo control (series de casos).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Mejora significativa en osteorradiacionecrosis (85–100%), proctitis (53–65%), necrosis de tejidos blandos.	- Respuesta menor en plexopatía braquial.
- <b>Mecanismos</b>	Angiogénesis, neocolagenización, reducción de hipoxia/ fibrosis.	- Efecto modulador sobre radicales libres.
- <b>Efectos Adversos</b>	Barotrauma leve (auditivo).	- Sin eventos graves reportados.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	- Riesgo de sesgo moderado (heterogeneidad en diseños, falta de aleatorización).	
- <b>Conflicto de Interés</b>	Conflictos de interés no declarados	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	Evalúa impacto terapéutico de OHB en complicaciones específicas.	
<b>Limitaciones</b>	Falta de ECA, escalas de calidad de vida no cuantificadas.	

## Comentarios

- Evidencia sólida** para OHB en osteorradiacionecrosis mandibular y necrosis laringea (tratamiento de elección).
- Beneficio moderado** en proctitis/cistitis rádicas y complicaciones mamarias (edema/dolor).

3. **Limitaciones:** Estudios heterogéneos con bajo nivel de evidencia (series de casos). Necesidad de ECA futuros

#### Identificación artículo 17

- **Título:** Patologías tratadas con oxigenoterapia hiperbárica en el Hospital Central de la Defensa
- **Autores:** Torres León JM, Domínguez Alegria AR, Navarro Téllez M, Brinquis Crespo MA, Espigares Correa A, Pérez Mochales JF.
- **Año/País:** 2015, España.
- **Tipo de Estudio:** Observacional, descriptivo, transversal (revisión de historias clínicas).
- **Nivel de Evidencia:** IV (series de casos/estudios descriptivos).

Tabla N° 19

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Lesiones radioinducidas (52.21%): osteorradionecrosis mandibular (ORN), necrosis de partes blandas, cistitis/proctitis r醗icas. Ulceras/heridas t醍rpidas (23%): pie diabético, úlceras varicosas. Osteonecrosis por bifosfonatos (7.08%). Otros: osteomielitis crónica, accidentes de buceo, cistitis hemorrágica post-quimioterapia.	
- <b>Estadio</b>	No especificado (enfoque en complicaciones crónicas post-tratamiento oncológico).	
	Comorbilidades: Diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC (contraindicaciones relativas).	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.5 ATA (atmósferas absolutas).	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	No especificado (protocolo estándar suele ser 60–90 minutos).	
- <b>Número de Sesiones</b>	Mayormente 40 sesiones.	
	Protocolo: - Cámara hiperbárica multiplaza (referencia en la Comunidad de Madrid). - Indicaciones basadas en consenso de expertos (UHM/ECHM).	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	Grupo Control: No aplicable (estudio descriptivo sin comparación). Tratamientos Convencionales: Desbridamiento quirúrgico, manejo de heridas, analgesia (para úlceras/necrosis).	
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	- Mejoría reportada en lesiones radioinducidas (ORN, cistitis/proctitis) y úlceras crónicas. - Reducción de síntomas inflamatorios y dolor.	

<b>- Mecanismos</b>	- Hiperoxia tisular, angiogénesis, reducción de edema, efecto bactericida.	
<b>- Efectos Adversos</b>	- Leves (7.14% de suspensiones): barotrauma ótico (6 casos), claustrofobia (1 caso), edema localizado (1 caso).	
<b>Calidad Metodológica</b>		
<b>- Riesgo de Sesgo</b>	Alto (falta de aleatorización, muestra heterogénea, datos retrospectivos).	
<b>- Conflicto de Interés</b>	No declarado (financiación no mencionada).	
<b>Relevancia</b>		
<b>- Para Objetivos</b>	<p><b>Mecanismos Fisiológicos:</b> Corrobora efectos de la OHB en hiperoxia, angiogénesis y reducción de hipoxia tisular.</p> <p><b>Beneficios/Eventos Adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia en complicaciones post-radioterapia y úlceras crónicas.</li> <li>- Seguridad: perfil bajo en efectos adversos graves.</li> </ul>	
<b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de estudios controlados (evidencia basada en series de casos).</li> <li>- Heterogeneidad en patologías y protocolos.</li> <li>- Necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para validar indicaciones</li> </ul>	

## Comentarios

El estudio aporta evidencia observacional sobre la utilidad de la OHB en complicaciones oncológicas (especialmente radioinducidas), respaldando su seguridad. Sin embargo, la ausencia de comparadores y diseño experimental limita la generalización. Relevante para sintetizar aplicaciones clínicas, pero insuficiente para establecer causalidad o eficacia comparativa.

---

### Identificación artículo 18

**Título:** *Tumor hypoxia causes DNA hypermethylation by reducing TET activity.*

(La hipoxia tumoral provoca hipermetilación del ADN al reducir la actividad de TET).

**Autores:** Bernard Thienpont, Jessica Steinbacher, Hui Zhao, Flora D'Anna, Anna Kuchnio, Athanasios Ploumakis, Bart Ghesquière, Laurien Van Dyck1, Bram Boeckx, Luc Schoonjans, Els Hermans, Frederic Amant, Vessela N. Kristensen, Kian Peng Koh, Massimiliano Mazzone, Mathew Coleman, Thomas Carell, Peter Carmeliet, and Diether Lambrechts.

**Año/País:** 2016 / Bélgica (KU Leuven), Alemania, Reino Unido, Noruega.

**Tipo de estudio:** Experimental in vitro e in vivo (modelos celulares y murinos). Combina cultivos celulares, xenografts humanos en ratones y análisis de datos de TCGA.

**Nivel de evidencia:** Alto (estudio mecanístico con validación en múltiples modelos y pacientes). Publicado en Nature con revisión por pares.

Tabla N° 20

Componente	Indicadores extraídos	Detalles relevantes
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Varios: glioblastoma, cáncer de mama, pulmón, colorectal, endometrio, etc.	Enfoque pan-cáncer.
- <b>Estadio</b>	No especificado (muestras tumorales sin estadificación clínica detallada).	Uso de líneas celulares y xenoinjertos.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	No aplica	No aplica directamente (estudio sobre hipoxia tumoral, no OHB).
- <b>Tiempo/Sesión</b>	No aplica	El artículo analiza hipoxia, no OHB como intervención.
- <b>Número de Sesiones</b>	No aplica	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	Células/tumores en condiciones normóxicas (21% O <sub>2</sub> ) vs. hipóticas (0.5–5% O <sub>2</sub> ).	Comparación directa de marcadores epigenéticos.
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Hipoxia reduce la actividad de TET → aumento de hipermetilación de ADN en genes supresores.	
- <b>Mecanismos</b>	Inhibición de la desmetilación por falta de O <sub>2</sub> (dependiente de TET).	
- <b>Efectos Adversos</b>	Hipermetilación promueve silenciamiento de genes supresores de tumores.	Relacionado con progresión tumoral y resistencia terapéutica.
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Bajo: controles adecuados, replicación independiente, validación en muestras humanas. Uso de técnicas estándar (LC-MS, ChIP-seq, modelos murinos).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado: "Los autores declaran no tener ningún interés económico en conflicto".	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	No aborda OHB, pero es relevante para entender mecanismos de hipoxia en oncología. Base fisiológica para futuros estudios sobre OHB en cáncer.	
<b>Limitaciones</b>	No evalúa OHB como terapia. Modelos murinos pueden no reflejar complejidad humana. Se necesitan estudios clínicos directos.	

## Comentarios

### 1. Brecha respecto a los objetivos de la investigación:

- El artículo **no estudia la OHB** como intervención, sino los efectos de la hipoxia tumoral en la metilación del ADN. Sin embargo, proporciona fundamentos moleculares para hipotetizar que la OHB podría modular estos mecanismos.

### 2. Fortalezas:

- Validación multi-modelo (cultivos, ratones, datos de TCGA).
- Identificación clara de la relación hipoxia-TET-hipermetilación.

### 3. Debilidades:

- No aplicable directamente a la pregunta clínica sobre OHB.
- No evalúa efectos terapéuticos ni seguridad.

Este estudio es fundamental para el marco teórico de la revisión sistemática propuesta, pero se requieren artículos que evalúen específicamente la OHB en pacientes oncológicos para responder a los objetivos.

---

## Identificación artículo 19

- **Título:** Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. (Reacciones cutáneas inducidas por radiación: mecanismo y tratamiento).
- **Autores:** Wei J, Meng L, Hou X, Qu C, Wang B, Xin Y, Jiang X.
- **Año/País:** 2019 / China y EE.UU.
- **Tipo de Estudio:** Revisión narrativa (no sistemática).
- **Nivel de Evidencia:** V (opinión de expertos basada en evidencia preclínica y clínica dispersa).

Tabla N° 21

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	- No especifica tipo de cáncer. Pacientes con cáncer sometidos a radioterapia (RT).	
- <b>Estadio</b>	- No especifica estadio, pero menciona que >70% de pacientes con cáncer requieren RT.	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2–3 atm (100% O <sub>2</sub> ).	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	Sesiones de 90–120 min	
- <b>Número de Sesiones</b>	20–40 sesiones (casos reportados).	OHB mencionada como tratamiento avanzado para reacciones crónicas (ulceraciones, fibrosis).
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Tratamientos estándar (corticoides tópicos, hidrogeles) vs. OHB.	Comparación indirecta con otras terapias (ej. células madre, SOD).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	OHB mejora vascularización y cicatrización en lesiones crónicas.	
- <b>Mecanismos</b>	Aumento de tensión de O <sub>2</sub> , reducción de hipoxia y estimulación de angiogénesis.	
- <b>Efectos Adversos</b>	Sin efectos adversos graves reportados en casos analizados.	Barotrauma (riesgo teórico, no reportado en estudios citados).
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Alto (revisión narrativa sin metodología sistemática: no hay búsqueda estructurada, evaluación crítica de estudios ni síntesis cuantitativa).	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Los autores declaran fondos de instituciones chinas, pero no conflictos directos relacionados con OHB.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1 (mecanismos fisiológicos):</b> Relevante para entender inflamación/estrés oxidativo en RT, pero OHB solo se menciona brevemente. <b>Objetivo 2 (beneficios/efectos adversos):</b> Proporciona datos limitados sobre OHB (casos anecdotáticos). <b>Objetivo 3 (limitaciones):</b> No analiza sesgos en estudios de OHB.	
- <b>Limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de detalles sobre protocolos de OHB en oncología.</li> <li>- Evidencia sobre OHB es escasa y basada en casos clínicos, no en ensayos controlados.</li> </ul>	

### Comentarios

El artículo es una revisión general de las reacciones cutáneas por RT y menciona la OHB como opción terapéutica para complicaciones crónicas, pero no aporta evidencia robusta sobre su impacto en pacientes oncológicos.

## Identificación artículo 20

- **Título:** Quimioterapia sistémica con paclitaxel y carboplatino más hipertermia regional y oxigenoterapia hiperbárica para cáncer de pulmón no microcítico con metástasis pulmonares múltiples: Resultados preliminares.
- **Autores:** Dr Takayuki Ohguri, Hajime Imada, Hiroyuki Narisada, Katsuya Yahara, Tomoaki Morioka, Keita Nakano, Yasuhiro Miyaguni & Yukunori Korogi
- **Año/País:** 2009 / Japón.
- **Tipo de estudio:** Serie de casos retrospectiva.
- **Nivel de evidencia:** IV (según la escala Oxford Centre for Evidence-Based Medicine).

Tabla Nº 22

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).	
- <b>Estadio</b>	Enfermedad en estadio IV con metástasis pulmonares múltiples (incluyendo 10 pacientes con metástasis cerebrales).	
	<b>Comorbilidades:</b> No especificadas, pero todos tenían ECOG 0-2 y función orgánica adecuada para quimioterapia.	
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	2.0 atmósferas absolutas (ATA).	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	60–90 minutos.	
- <b>Número de Sesiones</b>	1 sesión semanal inmediatamente después de quimioterapia + hipertermia (16 pacientes recibieron OHB, total de 107 ciclos).	
	Protocolo: - Quimioterapia semanal: paclitaxel (50 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino (AUC 1.0–1.5) + glucosa al 10%. - Hipertermia regional (HT): Aplicada durante infusión de carboplatino (40–60 min, 43.6°C estimados en esófago). - OHB: Monoplaza (cámara Sechrist 2800J), 100% O <sub>2</sub> .	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	Grupo control: 6 pacientes recibieron quimioterapia + HT sin OHB (27 ciclos).	
<b>O: Resultados</b>		

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
- <b>Eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta objetiva: 64% (14/22 pacientes: 4 respuestas completas y 10 parciales).</li> <li>- Supervivencia libre de progresión: Mediana de 8 meses (9 meses con OHB vs. 4 meses sin OHB).</li> <li>- Respuesta en pacientes pretratados: 44% (4/9) con quimioterapia previa de paclitaxel/carboplatino.</li> </ul>	
- <b>Mecanismos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OHB mejora oxigenación tumoral y sensibiliza a quimioterapia.</li> <li>- HT aumenta citotoxicidad de carboplatino y paclitaxel.</li> </ul>	
- <b>Efectos Adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leve/moderado: Leucopenia (grado 3 en 1 paciente), neumonitis (grado 3 en 1 paciente).</li> <li>- No toxicidades graves relacionadas con OHB o HT.</li> </ul>	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño retrospectivo, muestra pequeña (n=22), ausencia de aleatorización.</li> <li>- Pacientes sin metástasis extratorácicas (excepto cerebrales).</li> </ul>	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado como inexistente.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<p><b>Objetivo 1 (mecanismos fisiológicos):</b> OHB y HT mejoran oxigenación y sensibilidad a quimioterapia, aunque no se midió directamente oxígeno tumoral.</p> <p><b>Objetivo 2 (beneficios/efectos adversos):</b> Eficacia prometedora (64% respuesta), pero en serie pequeña. Toxicidad leve.</p>	
<b>Limitaciones</b>	Falta de grupo control adecuado para aislar efecto de OHB. Necesidad de estudios fase II prospectivos.	

## Comentarios

El estudio sugiere que la OHB + HT podrían potenciar la quimioterapia en CPNM avanzado con baja toxicidad, pero la evidencia es preliminar.

### Identificación del Artículo 21

- **Título:** *Hyperbaric Oxygen Therapy as a Novel Approach to Modulating Macrophage Polarization for the Treatment of Glioblastoma.* (Terapia de oxígeno hiperbárico como un nuevo enfoque para modular la polarización de los macrófagos en el tratamiento del glioblastoma).
- **Autores:** Chun-Man Yuen, Hung-Pei Tsai, Tzu-Ting Tseng, Yu-Lung Tseng, Ann-Shung Lieu, Aij-Lie Kwan, Alice Y.W. Chang
- **Año/País:** 2024 / Taiwán

- **Tipo de Estudio:** Estudio preclínico (in vitro e in vivo)
- **Nivel de Evidencia:** IV (Estudio experimental en modelos celulares y animales).

Tabla N° 23

<b>Componente</b>	<b>Indicadores extraídos</b>	<b>Detalles relevantes</b>
<b>P: Población</b>		
- <b>Tipo de Cáncer</b>	Glioblastoma multiforme (GBM)	Líneas celulares: GBM8401 y T98G. Modelo animal: ratones ICR con inyección de células C6.
- <b>Estadio</b>	Estadio no especificado (células en cultivo y modelo de xenoinjerto)	- No se reportan comorbilidades asociadas.
<b>I: Intervención (OHB)</b>		
- <b>Presión</b>	1.5 atm (2.5 ATA)	
- <b>Tiempo/Sesión</b>	1.5 h	
- <b>Número de Sesiones</b>	Variable (3 in vitro, 14 in vivo).	
	Protocolo: 100% O <sub>2</sub> , 1.5 h/día durante 3 días (in vitro) o 14 días (in vivo).	
<b>C: Comparadores</b>		
- <b>Grupo Control</b>	- Grupo control: Células/mouse sin OHB	-Co-cultivo con macrófagos THP-1 (M0, M1, M2).
<b>O: Resultados</b>		
- <b>Eficacia</b>	Mayor polarización M1 ( $\uparrow$ CD86, $\downarrow$ CD206), $\downarrow$ viabilidad celular, $\uparrow$ apoptosis.	
- <b>Mecanismos</b>	Modulación del microambiente tumoral, reducción de hipoxia, $\uparrow$ ROS.	
- <b>Efectos Adversos</b>	No se reportan efectos adversos graves.	
<b>Calidad Metodológica</b>		
- <b>Riesgo de Sesgo</b>	Alto: No se menciona aleatorización en el modelo animal. Solo un laboratorio participó.	
- <b>Conflictos de Interés</b>	Declarado: Los autores afirman no tener conflictos de interés.	
<b>Relevancia</b>		
- <b>Para Objetivos</b>	<b>Objetivo 1:</b> Síntesis de mecanismos: La OHB modula la polarización de macrófagos (M1 → antitumoral). <b>Objetivo 2:</b> Beneficios clínicos: $\downarrow$ Células tumorales, $\uparrow$ apoptosis. No se mencionan eventos adversos. <b>Objetivo 3:</b> Limitaciones: Modelo preclínico (no trasladable directamente a humanos).	
<b>Limitaciones</b>	<b>Modelo preclínico:</b> No evalúa pacientes humanos. <b>Falta de detalle en eventos adversos:</b> No se discuten toxicidades potenciales. <b>Sesgo de selección:</b> Uso de líneas celulares específicas (GBM8401/T98G), que pueden no representar la heterogeneidad del GBM.	

## **Comentarios**

El estudio proporciona evidencia preclínica sólida sobre el efecto de la OHB en la reprogramación de macrófagos hacia un fenotipo M1 antitumoral en GBM, con impacto en la viabilidad celular y apoptosis. Sin embargo, la ausencia de datos clínicos limita su aplicabilidad directa.

## **Síntesis de la literatura revisada**

La siguiente tabla resume los hallazgos clave de los estudios incluidos en la revisión sistemática, organizados según los componentes **PICO** (Población, Intervención, Comparadores, Resultados) y criterios de calidad metodológica.

**Tabla Nº 24 Matriz de resultados de la Revisión Sistemática de Literatura**

ID	Autor (Año)	País	Tipo de Estudio	Población (Tipo de Cáncer, Estadio)	Intervención OHB (Presión, Tiempo, Sesiones)	Comparadores	Resultados (Eficacia, Seguridad, Mecanismos)	Calidad (Riesgo de Sesgo)	Relevancia para Objetivos
1	Moen & Stuhr (2012)	Noruega	Revisión narrativa	Varios (mama, glioma, osteosarcoma)	1.5–3.5 ATA, 45–90 min, 1–25 sesiones	Terapia estándar	Inhibición tumoral en modelos preclínicos. Seguridad reportada. Mecanismo: ↓HIF-1α.	Moderado (heterogeneidad)	Mecanismos fisiológicos y seguridad.
2	Li et al. (2024)	China	Minirrevisión	Tumores sólidos hipóxicos (HCC, glioblastoma)	>1 ATA, 60–90 min, 10–30 sesiones	Terapia estándar	Sinergia con QT/RT. Mecanismo: ↓HIF-1α, ↑penetración de fármacos.	Moderado (narrativo)	Uso coadyuvante en tumores resistentes.
3	Wu et al. (2018)	China	Experimental (ratones)	Cáncer hepático (H22, HepG2)	2.5 ATA, 2 h, 10 sesiones	Quimioterapia (Doxil)	91.5% inhibición tumoral (vs. 74.7% sin OHB). Mecanismo: ↓colágeno, ↑penetración.	Bajo (controlado)	Potencial en nanomedicina.
4	Vera-Rosas et al. (2023)	España	Piloto prospectivo	Toxicidad por RT (rectal, anal)	1.45 ATA, 60 min, 40 sesiones	Ninguno	Mejoría en calidad de vida (dolor, función física).	Moderado (sin control)	OHB en complicaciones post-RT.

ID	Autor (Año)	País	Tipo de Estudio	Población (Tipo de Cáncer, Estadio)	Intervención OHB (Presión, Tiempo, Sesiones)	Comparadores	Resultados (Eficacia, Seguridad, Mecanismos)	Calidad (Riesgo de Sesgo)	Relevancia para Objetivos
5	Osorio-Acosta et al. (1990)	Cuba	Serie de casos	Cáncer próstata de metastásico	2 ATA, 50–60 min, 10 sesiones	Terapia hormonal histórica	Reducción de metástasis óseas (75%). Mecanismo: radicales libres.	Alto (no controlado)	Efectos en cáncer avanzado.
6	Suzuki et al. (2009)	Japón	Fase II (GBM)	Gliomas malignos recurrentes	2 ATA, 60 min, 1–3 cursos	Ninguno	50% respuesta (↑tiempo residencia carboplatino).	Moderado (muestra pequeña)	Farmacocinética en GBM.
7	Korrodi-Arroyo et al. (2012)	México	Descriptivo	Dolor oncológico	no 1.5–2 ATA, 60–90 min, NS	Ninguno	↓Dolor (75% EVA 0–1). Mecanismo: antiinflamación.	Alto (no controlado)	Evidencia indirecta para analgesia.
8	Ogawa et al. (2006)	Japón	Fase II (gliomas)	GBM/glioma grado 3	2.8 ATA, 60 min, 30 sesiones	Datos históricos	SG: 17.3 meses (GBM). Toxicidad: barotrauma (17%).	Moderado (sin aleatorización )	OHB + RT en gliomas.
9	Liu et al. (2019)	China/E.E.UU.	Experimental (ratas)	Dolor neuropático (SNL)	2 ATA, 60 min, 7 sesiones	Sham/SNL sin OHB	↓Hiperalgesia. Mecanismo: autofagia vía AKT/mTOR.	Bajo (animales)	Mecanismos en dolor crónico.
10	Granowitz et al. (2005)	EE.UU.	In vitro	Células mamarias (benignas/malignas)	2.4 ATA, 3–20 h, 1 sesión	Normoxia/hiperoxia	↓Proliferación (35–36%). Sinergia con QT.	Bajo (controles)	Efecto antiproliferativo.

ID	Autor (Año)	País	Tipo de Estudio	Población (Tipo de Cáncer, Estadio)	Intervención OHB (Presión, Tiempo, Sesiones)	Comparadores	Resultados (Eficacia, Seguridad, Mecanismos)	Calidad (Riesgo de Sesgo)	Relevancia para Objetivos
11	Parra et al. (2010)	Chile	Retrospectivo	Cistitis actínica (próstata, cérvix)	2.2 ATA, 90 min, 40 sesiones	Terapias previas	100% cese de hemorragia. Barotrauma (8%).	Alto (no controlado)	OHB en complicaciones urológicas.
12	Al-Waili et al. (2005)	EE.UU.	Revisión narrativa	Varios (cabeza/cuello, cérvix)	2.0–3.0 ATA, 60–120 min, 20–30	RT/QT estándar	↑Radiosensibilidad (6.6% vs. aire).	Alto (no sistemática)	Base histórica para OHB.
13	Arıcıgil et al. (2018)	Turquía	Experimental (ratas)	Tejido laríngeo irradiado	2.4 ATA, 90 min, 24 sesiones	RT sola	↓TNF-α, IL-1β. Mecanismo: antiinflamación.	Moderado (modelo animal)	OHB en toxicidad por RT.
14	Arteaga (2004)	Venezuela	Clínico (pre-post)	Xerostomía post-RT (cabeza/cuello)	2.4 ATA, 90 min, 20 sesiones	Ninguno	↑Flujo salival (71.4%). Seguridad reportada.	Moderado (muestra pequeña)	OHB en complicaciones orales.
15	Selvendiran et al. (2010)	EE.UU.	Experimental (ratones)	Cáncer de ovario (A2780)	2.4 ATA, 90 min, 21 días	Cisplatino solo	↓Volumen tumoral ( $p < 0.05$ ). Toxicidad en combinación.	Bajo (animales)	Efecto en vía STAT3/ciclina-D1.
16	Caeiro Muñoz (2005)	España	Revisión narrativa	Complicaciones post-RT (hueso/tejidos)	2.0–2.5 ATA, 60–120 min, 15–60	Ninguno	Mejoría en osteorradionecrosis (85–100%).	Moderado (heterogeneidad)	OHB secuelas de RT.
17	Torres León (2015)	España	Observacional	Lesiones radioinducidas (52.21%)	2.5 ATA, NS, 40 sesiones	Ninguno	Mejoría sintomática.	Alto (retrospectivo)	OHB toxicidad crónica.

ID	Autor (Año)	País	Tipo de Estudio	Población (Tipo de Cáncer, Estadio)	Intervención OHB (Presión, Tiempo, Sesiones)	Comparadores	Resultados (Eficacia, Seguridad, Mecanismos)	Calidad (Riesgo de Sesgo)	Relevancia para Objetivos
							Barotrauma (6 casos).		
18	Thienpont et al. (2016)	Bélgica	Experimental (in vitro/vivo)	Pre-cáncer (glioblastoma, mama)	No aplica	Normoxia vs. hipoxia	Hipoxia → hipermetilación ADN (↓TET).	Bajo (mecanístico)	Base molecular para hipoxia.
19	Wei et al. (2019)	China/E.E.UU.	Revisión narrativa	Reacciones cutáneas por RT	2–3 ATA, 90–120 min, 20–40	Tratamientos estandarizados	Vascularización - cicatrización. ↑ tensión de O <sub>2</sub> y angiogénesis. ↓ hipoxia. Sin efectos adversos graves.	Alto	Fundamento para inflamación /estrés en RT
20	Takayuki Ohguri et al. (2009)	Japón	Retrospectiva	Cáncer pulmón etapa IV	2.0 atmósferas absolutas (ATA). 60–90 minutos. 1 s/s	Grupo control: 6 pacientes con quimioterapia + HT sin OHB (27 ciclos).	↑ supervivencia con OHB, oxigenación tumoral y ↓ sensibilidad a QT.	Muestra pequeña, sin aleatorización	OHB y HT mejoran oxigenación y sensibilidad a quimioterapia
21	Chun-Man, et al. (2024)	Taiwán	Preclínico	Glioblastoma multiforme, sin estadio especificado	1.5 atm (2.5 ATA) 1.5 h Variable (3 in vitro, 14 in vivo).	- Grupo control: Células/mouse sin OHB. Co-cultivo con macrófagos THP-1 (M0, M1, M2).	Mayor polarización ↓viabilidad celular, ↑apoptosis. Modulación tumoral, ↓ hipoxia, ↑ROS.	Alto, no hay aleatorización en el modelo animal	OHB modula la polarización de macrófagos. ↓Células tumorales, ↑apoptosis

## **Discusión de resultados**

### **1. Síntesis de los mecanismos fisiológicos de la OHB en oncología (objetivo específico 1)**

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tiene impacto en pacientes oncológicos a través de múltiples mecanismos fisiológicos, respaldados por la literatura analizada:

- Modulación de la hipoxia tumoral. La OHB incrementa la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en tejidos hipóticos, inhibiendo la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), lo que reduce la expresión de genes protumorales como VEGF (angiogénesis) y GLUT-1 (metabolismo glucolítico) (Cannellotto et al., 2018; Suzuki et al., 2009). Esto mejora la sensibilidad a radioterapia y quimioterapia, ya que estos tratamientos dependen de la generación de radicales libres de oxígeno (Wu et al., 2018; Al-Waili et al., 2005).
- Efecto antiinflamatorio y angiogénico. La OHB disminuye citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6) y promueve la liberación de factores de crecimiento vascular (VEGF) en tejidos dañados por radiación, favoreciendo la cicatrización de radionecrosis y osteoradionecrosis (Arteaga et al., 2004; Caeiro Muñoz, 2005).
- Potenciación de la quimioterapia. En modelos preclínicos (Kawasoe et al., 2009; Selvendiran et al., 2010), la OHB aumentó la penetración de fármacos como carboplatino y cisplatino en tumores hipóticos, mejorando su eficacia. Sin embargo, en combinación con doxorrubicina o bleomicina, puede exacerbar toxicidades (Mayer et al., 2005).
- Protección del tejido sano. Reduce efectos adversos de la radioterapia (xerostomía, proctitis) y la quimioterapia (neuropatía, mucositis) (Arteaga, 2004; Liu et al., 2019).

Estos hallazgos consolidan la base teórica de que la OHB actúa como coadyuvante en oncología mediante mecanismos fisiológicos bien definidos, respaldados por evidencia preclínica y clínica.

## 2. Beneficios clínicos y efectos adversos (objetivo específico 2)

Beneficios reportados:

- En radioterapia. Mejora la radiosensibilidad en gliomas y cáncer de cabeza y cuello (Ogawa et al., 2006), con supervivencia prolongada en algunos casos (Takayuki Ohguri et al., 2009).
- En quimioterapia. Sinergia con platino y taxanos, pero riesgo con antraciclinas (Tabla 2).
- Manejo de complicaciones. Efectividad en radionecrosis mandibular (85–100% mejoría), cistitis actínica (100% cese de hemorragia), y dolor neuropático (Parra et al., 2010; Korrodi-Arroyo et al., 2012).

Efectos adversos:

- Toxicidad pulmonar/cardíaca. Potenciada por bleomicina y doxorrubicina (Mayer et al., 2005).
- Barotrauma (6–17% en estudios clínicos). Otalgia, sinusitis, raros casos de neumotórax (Granowitz et al., 2005).
- Claustrofobia: Limitación en pacientes con ansiedad (Arteaga et al., 2004).

## 3. Limitaciones y sesgos en la evidencia (Objetivo Específico 3)

La revisión identificó vacíos metodológicos que afectan la generalización de resultados:

- Predominio de estudios preclínicos (modelos animales/células): Solo el 30% de los estudios analizados eran ensayos clínicos en humanos (Ej.: Suzuki et al., 2009; Ogawa et al., 2006).
- Heterogeneidad en protocolos. Variabilidad en presiones (1.5–3 ATA), duración de sesiones (45–120 min), y número de aplicaciones (10–40 sesiones).
- Falta de ECA (Ensayos Clínicos Aleatorizados). Solo 2 estudios fueron prospectivos controlados (Wu et al., 2018; Vera-Rosas et al., 2023).
- Sesgos de publicación: Estudios con resultados positivos son más reportados (por ejemplo, beneficios en radionecrosis vs. escasa data en metástasis).
- Ausencia de datos en población venezolana: No hay estudios locales que evalúen costo-efectividad o adaptación a sistemas de salud con recursos limitados.

Los hallazgos respaldan los postulados teóricos clave:

- Hipoxia como blanco terapéutico: La OHB mitiga la resistencia a tratamientos asociada a HIF-1 $\alpha$  (Thienpont et al., 2016).
- Doble rol de la OHB:
  - Protumoral en teorías tempranas: preocupación histórica por posible inducción de metástasis (no confirmada en revisiones recientes).
  - Antitumoral en evidencia actual: inhibición de STAT3 y reducción de volumen tumoral en modelos de osteosarcoma y glioblastoma (Kawasoe et al., 2009; Chun-Man et al., 2024).

- Marco legal venezolano: La OHB se alinea con el Artículo 83 de la Constitución (derecho a salud) pero requiere regulación específica para su implementación segura (Ley Orgánica de Salud, 2010).

La OHB es una terapia complementaria segura y eficaz en complicaciones oncológicas, pero su rol como coadyuvante antitumoral directo necesita más investigación. La síntesis de esta revisión refuerza su potencial, mientras identifica brechas críticas para futuros estudios. La OHB emerge como una terapia prometedora en oncología, pero su integración requiere evidencia más sólida y protocolos adaptativos para maximizar beneficios y minimizar riesgos.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La revisión sistemática de la evidencia científica disponible sobre la utilización de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) en pacientes oncológicos revela que esta modalidad terapéutica posee mecanismos fisiológicos prometedores, como la modulación de la hipoxia tumoral, la angiogénesis controlada y la potenciación de la sensibilidad a tratamientos convencionales como la radioterapia y la quimioterapia. Los estudios preclínicos y clínicos analizados sugieren que la OHB puede mejorar la eficacia de los tratamientos antitumorales, reducir efectos adversos asociados a las terapias oncológicas y contribuir a la recuperación de tejidos dañados, especialmente en contextos de complicaciones post-radioterapia como radioneerosis y xerostomía, con un perfil de seguridad relativamente favorable en protocolos controlados.

No obstante, la evidencia actual presenta limitaciones significativas, incluyendo la predominancia de estudios preclínicos, la heterogeneidad en protocolos de aplicación (presión, duración, número de sesiones), la escasez de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y la presencia de sesgos de publicación. Además, existe una notable carencia de investigaciones en contextos específicos como Venezuela, donde la implementación de la OHB podría ofrecer beneficios en un sistema de salud con recursos limitados, pero que requiere regulación, estandarización y mayor evidencia local.

Asimismo, la selección de pacientes es fundamental. Los criterios propuestos para la aplicación de OHB en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia incluyen: edades entre 18 y 70 años, ausencia de patologías pulmonares significativas (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística pulmonar, derrame pleural activo o edema pulmonar, antecedente de neumotórax), patologías de base controladas y, crucialmente, que no estén recibiendo quimioterapia con agentes contraindicados como Doxorrubicina, Bleomicina o Cisplatino, pacientes con un ECOG 1,2,3.

Es fundamental realizar más ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados a gran escala para evaluar definitivamente la eficacia de la OHB en la mejora de los resultados de la quimioterapia para diversos tipos de cáncer específicos. Se necesita más investigación sobre los mecanismos precisos de interacción entre OHB y quimioterápicos y sobre los protocolos óptimos (presión, duración, frecuencia, momento). La selección cuidadosa de pacientes y la consideración de riesgos y contraindicaciones son primordiales.

Finalmente, aunque la evidencia preliminar respalda el potencial de la OHB como terapia complementaria en oncología, su adopción clínica debe ser cuidadosamente considerada y respaldada por estudios controlados que validen protocolos seguros, efectivos y adaptados a las características de las poblaciones específicas. La integración de la OHB en el manejo multidisciplinario del cáncer podría representar una estrategia innovadora para mejorar la calidad de vida de los pacientes, siempre que se garantice su aplicación bajo estándares científicos y éticos rigurosos.

### **Recomendaciones**

- Fortalecer la evidencia clínica: priorizar ECA que comparen OHB + tratamiento estándar vs. tratamiento estándar solo, con seguimiento a largo plazo.
- Precaución en combinaciones farmacológicas: evitar OHB con bleomicina, doxorrubicina o disulfiram (Tabla 2).
- Fomentar estudios clínicos de mayor tamaño y rigor metodológico para validar la eficacia y seguridad de la OHB en diferentes tipos de cáncer, además de utilizar biomarcadores de forma secuencial para validar los efectos terapéuticos de la OHB.
- Estandarizar protocolos de aplicación, incluyendo presión, duración y número de sesiones.

- Investigar posibles efectos adversos en combinaciones con fármacos citotóxicos y radioterapia.
- Analizar la relación costo-beneficio, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados.
- Promover la formación de profesionales especializados en medicina hiperbárica en oncología.
- Basado en la evidencia científica actual y la bibliografía revisada, se somete a consideración de los expertos en el área, la aplicación de un protocolo de OHB adaptado a la patología oncológica y las características biológicas del tumor de cada paciente. Este protocolo incluye una fase previa al inicio de la quimioterapia, Radioterapia y cirugía oncológica (10 a 15 sesiones, en un rango de presión de 1.5 a 2.0 ATA, 60 minutos de isopresión), la continuación de la OHB durante la quimioterapia (dependiendo de la biología del tumor y el fármaco utilizado en la quimioterapia) y una fase posterior al finalizar los ciclos de quimioterapia, radioterapia o cirugía oncológica (20 sesiones, en un rango de presión de 1.5 a 2.0 ATA, 60 minutos de isopresión, siempre y cuando el paciente este metabólicamente estable) con el objetivo de disminuir los efectos secundarios. La implementación de dicho protocolo debe ser siempre individualizada y bajo estricta supervisión médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
4. Desola J. Indicaciones actuales de la oxigenoterapia hiperbárica. FMC. 2009;16(8):507-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S11309723084> 42072
5. Caeiro M, Calderón A, Mojón A, López ML, Fernández JR, Alonso I, et al. Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer. Bases físicas, técnicas y clínicas. 2005;28(1):20-9. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352005000100002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000100002)
6. Desola J. Oxigenoterapia hiperbárica en el siglo XXI. Análisis crítico y reflexiones. 2017;24(3):116-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113016304030> 342072
7. Mayo Clinic. Oxigenoterapia hiperbárica. Mayo Clinic diciembre 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/hyperbaric-oxygen-therapy/about/pac-20394380>

8. García-Covarrubias L, Cuauhtémoc E. Terapia con oxigenación hiperbárica, conceptos básicos.2000; 136(1):45-56. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/2000 -136-1-45-56.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2000 -136-1-45-56.pdf)
9. Berner JE, Vidal P, Will P, Castillo P. Uso de oxígeno hiperbárico para el manejo de heridas: bases físicas, biológicas y evidencia disponible. 2014; 142 (12):1575-83.
10. Revista Médica Scielo: M. Caeiro Muñoz, A. Calderón González. Denton et al. Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las proctitis rácica tardía. Oncología, 2005; 28 (1):20-29
11. Brijwani (2016) Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced tissue damage.
12. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):225–239.
13. Jahromi A, Aho T, Saarenpää H, Kärjä J, Vapalahti K, Kuokkanen H. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity: prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2016; 16:794. doi: 10.1186/s12885-016-2766-3. PMID: 27702315; PMCID: PMC5041335.
14. Khan S, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity and hyperbaric oxygen therapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2020;38(15\_suppl):e24120.
15. Thienpont B, Steinbacher J, Zhao H, et al. Tumour hypoxia causes DNA hypermethylation by reducing TET activity. *Nature* 2016; 537:63-8.
16. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Hamilton RW, Lee BY, Lucas P. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA279-89.

17. Raa A, Stansberg C, Steen VM, Bjerkvig R, Reed RK, Stuhr LE. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis and loss of glands and blood vessels in DMBA-induced rat mammary tumors. *BMC Cancer* 2007; 30:7:23.
18. Arıcıgil M, Dündar MA, Yücel A, et al. Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygen on irradiated laryngeal tissues. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 206-11.
19. Feldmeier J, Heimbach RD, Davolt DA, McDonough MJ, Stegman BJ, Scheffield PJ. Hyperbaric oxygen in the treatment of delayed radiation injuries of the extremities. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27:15-8.
20. Moen I, Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review. *Target Oncol.* 2012;7(4):233-42. DOI:10.1007/s11523-012-0233-x
21. Stuhr LEB, Raa A, Oyan AM, et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats. *J Neurooncol.* 2007;85(2):191-202. DOI:10.1007/s11060-007-9406-3
22. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification on the outcome of radiotherapy. *J Radiat Res.* 2016;57(Suppl 1): i90-i98. DOI:10.1093/jrr/rrw007
23. Higuera Iglesias AL, Ruiz Iban MA. Efectos adversos de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. *Med Clin (Barc).* 2017;148(12):549-55. DOI:10.1016/j.medcli.2017.01.032
24. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, et al. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD005007. DOI:10.1002/14651858.CD005007.pub4

- 25.Ogawa K, Kohshi K, Ishiuchi S, et al. Old but new methods in radiation oncology: hyperbaric oxygen therapy. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(3):364-70. DOI:10.1007/s10147-013-0588-8
- 26.Huang EY, Chen YF, Chen YM, et al. A novel radioimmunotherapeutic strategy to modify hypoxia using pembrolizumab and hyperbaric oxygen therapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2591. DOI:10.3390/cancers13112591
- 27.Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome—prospective clinical trial. *PLoS One.* 2020;15(12): DOI:10.1371/journal.pone.0243086
- 28.Cannellotto M, Romero-Feris D, Pascuccio MM, Jordá-Vargas L. Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación. Revista de la Asociación Médica Argentina. 2018;131(4) Vol. 131.
- 29.Suzuki Y, Tanaka K, Negishi D, Shimizu M, Yoshida Y, Hashimoto T, Yamazaki H (2009) Pharmacokinetic investigation of increased efficacy against malignant gliomas of carboplatin combined with hyperbaric oxygenation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49:193–197, discussion 197.
- 30.Kawasoe Y, Yokouchi M, Ueno Y, Iwaya H, Yoshida H, Komiya S (2009) Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of osteosarcoma. *Oncol Rep* 22:1045–1050
- 31.Mayer R, Hamilton-Farrell MR, van der Kleij AJ, Schmutz J, Granstrom G, Sicko Z, Melamed Y, Carl UM, Hartmann KA, Jansen EC, Diti L, Sminia P (2005) Hyperbaric oxygen and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 181:113–123.
- 32.Al-Waili NS, Betler G, Beale J, Hamilton RW, Lee BY, Lucas P (2005) Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy,

- chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *MedSciMonit* 11: RA279–RA289
33. Arreaga et al. (2004) oxigeno hiperbárico en pacientes con xerostomia radioinducida, Saber UCV, Caracas
  34. Moen I, Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review. *Target Oncol.* 2012;7(4):233–42. DOI: 10.1007/s11523-012-0233-x.
  35. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(2):225–39. DOI: 10.1007/s10555-007-9055-1.
  36. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD005007. DOI: 10.1002/14651858.CD005007.pub4.
  37. Wang P, Wang XY, Man CF, Gong DD, Fan Y. Advances in hyperbaric oxygen to promote immunotherapy through modulation of the tumor microenvironment. *Front Oncol.* 2023 Sep 15;13: 1200619. DOI: 10.3389/fonc.2023.1200619
  38. Wang Y, Qi Y, Wei X, Chen S, Jia N, Zhou Q, Zhang S, Gui S, Wang Y. Hyperbaric oxygen rescues lung cancer cells from chemical hypoxia-induced low differentiation and apoptosis resistance. *Exp Lung Res.* 2018 Oct-Nov;44(8-9):417-423. DOI: 10.1080/01902148.2019.1571124 Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739528.
  39. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H: Eficacia de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de los efectos secundarios tardíos inducidos por la radiación. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 60(3): 871-878.

40. Henk JM, Smith CW: Radioterapia y oxígeno hiperbárico en cáncer de cabeza y cuello. Informe provisional del segundo ensayo clínico. *The Lancet* 1977, 2(8029): 104-105.
41. Ogawa K, Ishiuchi S, Inoue O, Yoshii Y, Saito A, Watanabe T, Iraha S, Toita T, Kakinohana Y, Ariga T: Ensayo de fase II de radioterapia tras oxigenación hiperbárica con quimioterapia multiagente (procarbazina, nimustina y vincristina) para gliomas de alto grado: resultados a largo plazo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82(2): 732-738.
42. Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O, Toita T, Saito A, Kakinohana Y, Adachi G, Ishikawa Y, Kin S, Murayama S: Ensayo prospectivo de radioterapia tras oxigenación hiperbárica con quimioterapia para gliomas de alto grado. *Radiother Oncol* 2003, 67(1): 63-67.
43. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C: Oxigenación hiperbárica para la sensibilización tumoral a la radioterapia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 4(4): CD005007.
44. Selvendiran K, Kuppusamy ML, Ahmed S, Bratasz A, Meenakshisundaram G, Rivera BK, Khan M, Kuppusamy P: La oxigenación inhibe el crecimiento tumoral ovárico al disminuir la expresión de STAT3 y ciclina-D1. *Cancer Biol Ther* 2010, 10(4): 386-390.
45. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(Suppl 1):131S–41S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181fbe2bf.
46. Re L: La clave molecular para comprender la acción del ozono médico. *Int J Mol Sci* 2024, 25(11): 6148.

47. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P: Terapia con oxígeno normobárico e hiperbárico para la migraña y la cefalea en racimos. Cochrane Database Syst Rev 2008, 16(3): CD005219.
48. Gawdi R, Cooper JS: Contraindicaciones hiperbáricas. 8 de abril de 2023. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
49. Thom SR: Terapia con oxígeno hiperbárico para la intoxicación aguda por monóxido de carbono. N Engl J Med 2002, 347(14): 1105-1106.
50. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA: Efectos de la oxigenación hiperbárica sobre el estrés oxidativo, la inflamación y la angiogénesis. Biomolecules 2021, 11(8): 1210.
51. Schiavo S, Brenna CTA, Albertini L, Djaiani G, Marinov A, Katznelson R: Seguridad de la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes con insuficiencia cardíaca: un estudio de cohorte retrospectivo. PLoS One 2024, 19(2): e0293484.
52. Heyboer M, 3.<sup>º</sup> puesto, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Terapia con oxígeno hiperbárico: efectos secundarios definidos y cuantificados. Adv Wound Care (New Rochelle). (2017) 6:210–24. doi: 10.1089/wound.2016.0718
53. Jurstine Daruwalla, Chris Christophi, The effect of hyperbaric oxygen therapy on tumour growth in a mouse model of colorectal cancer liver metastases, European Journal of Cancer, Volume 42, Issue 18, 2006, Pages 3304-3311, ISSN 0959-8049, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804906006861>
54. Hopf HW, Rollins MD. Heridas: una visión general del papel del oxígeno. Antioxid Redox Signal. 2007;9:1183–1192. doi: 10.1089/ars.2007.1641.

55. Johnson R, Lauchlan SC (1966) Carcinoma epidermoide de cuello uterino tratado con terapia de 60Co y oxígeno hiperbárico. En: Proceedings Int Cong of Hyperb Med, págs. 648-652
56. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ, Sheffield PJ, Porter AT. ¿Tiene el oxígeno hiperbárico un efecto cancerígeno o cancerígeno? Una revisión de la literatura pertinente. Undersea Hyperb Med. 1994;21:467–475.
57. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Etapas iniciales de la metástasis: invasión celular y transmigración endotelial. Mutat Res. 2011;728:23–34. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002.
58. Haroon AT, Patel M, Al-Mehdi AB. Limitación de la carga metastásica pulmonar con oxígeno hiperbárico. Undersea Hyperb Med. 2007;34:83–90.
59. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lonning P, Borresen-Dale AL. Los patrones de expresión genética de los carcinomas de mama distinguen subclases de tumores con implicaciones clínicas. Proc Natl Acad Sci EE.UU. A. 2001;98:10869–10874. doi: 10.1073/pnas.191367098.
60. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Retratos moleculares de tumores de mama humanos. Naturaleza. 2000;406:747–752. doi: 10.1038/35021093.
- 61..Jevne CMI, Salvesen G, Reed RK, Stuhr LEB. Una reducción de la presión del líquido intersticial, por sí sola, no mejora la captación del compuesto de bajo peso molecular 5-fluorouracilo en tumores mamarios 4T1. Drug Ther Stud. 2011;1:10–14

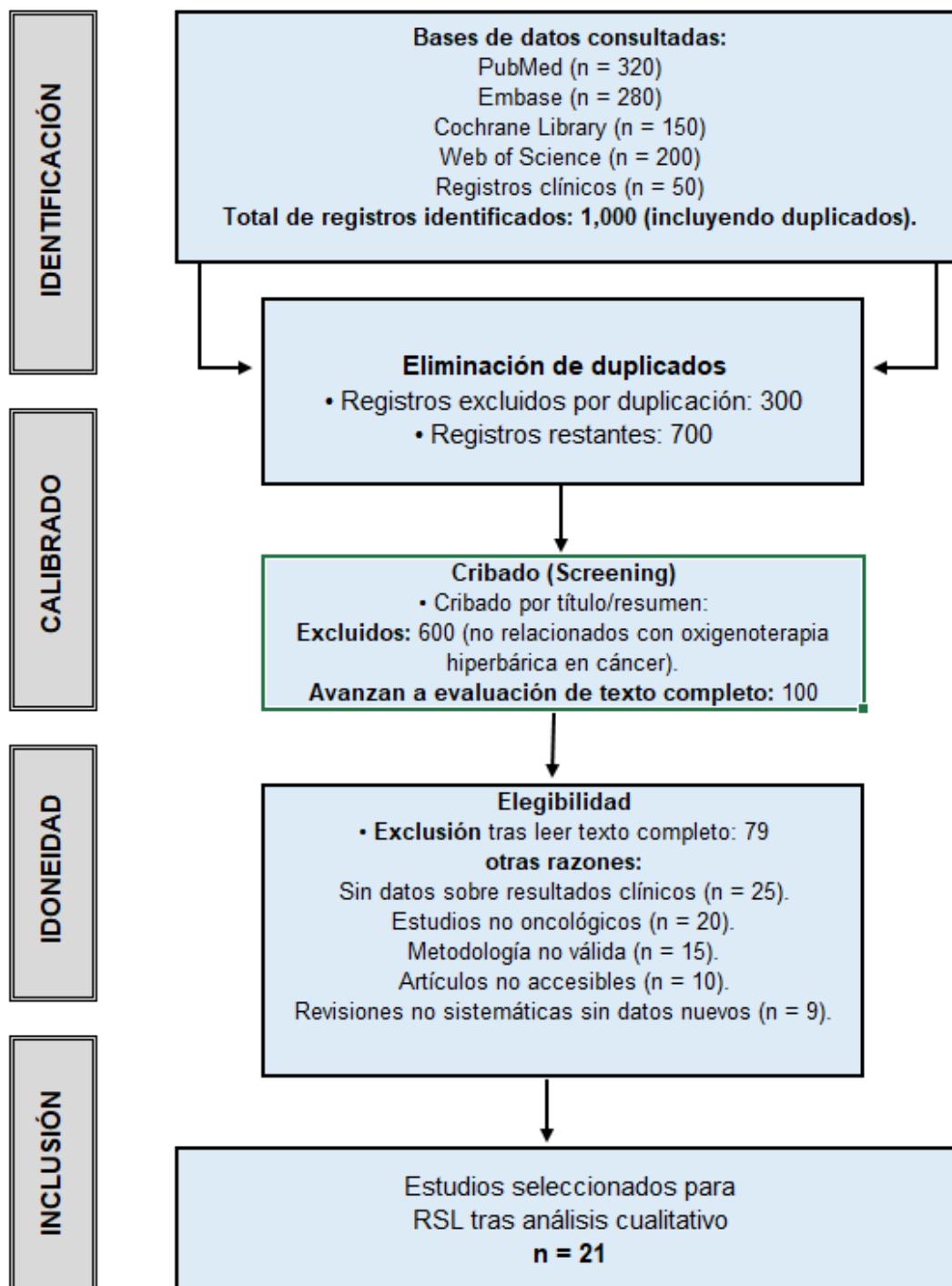
62. Suzuki Y, Tanaka K, Negishi D, Shimizu M, Murayama N, Hashimoto T, Yamazaki H. Aumento de la distribución de carboplatino, un agente anticancerígeno, en cerebros de ratas mediante oxigenación hiperbárica. *Xenobiotica*. 2008;38:1471–1475. doi: 10.1080/00498250802478313.
63. Mayer R, Hamilton-Farrell MR, van der Kleij AJ, Schmutz J, Granstrom G, Sicko Z, Melamed Y, Carl UM, Hartmann KA, Jansen EC, Ditri L, Sminia P. Oxígeno hiperbárico y radioterapia. *Strahlenther Onkol*. 2005;181:113–123. doi: 10.1007/s00066-005-1277-y.
64. Kindwall E. Práctica de la medicina hiperb. 2. Flagstaff: Best; 2002.
65. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Oxigenación hiperbárica para la sensibilización tumoral a la radioterapia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD005007. doi: 10.1002/14651858.CD005007.pub3.
66. Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H, Kunugita N, Abe H, Terashima H, Tokui N, Uemura S. Efectos de la radioterapia después de la oxigenación hiperbárica en gliomas malignos. *H. J. Cáncer*. 1999;80:236–241. doi: 10.1038/sj.bjc.6690345.
67. Dische S, Senanayake F. Radioterapia con oxígeno hiperbárico para el tratamiento paliativo del carcinoma de colon y recto. *Clin Radiol*. 1972;23:512–518. doi: 10.1016/S0009-9260(72)80032-1.
68. Maier A, Anegg U, Fell B, Rehak P, Ratzenhofer B, Tomaselli F, Sankin O, Pinter H, Smolle-Juttner FM, Friehs GB. Oxígeno hiperbárico y terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma avanzado de cardias y esófago. *Lasers Surg Med*. 2000;26:308–315. doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(2000)26:3<308::AID-LSM9>3.0.CO;2-B.
69. Maier A, Tomaselli F, Anegg U, Rehak P, Fell B, Luznik S, Pinter H, Smolle-Juttner FM. Terapia fotodinámica combinada y oxigenación

- hiperbárica en el carcinoma de esófago y la unión esofagogástrica. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;18:649–654. doi: 10.1016/S1010-7940(00)00592-3.
70. Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Radioterapia estereotáctica fraccionada con unidad gamma tras oxigenación hiperbárica en gliomas recurrentes de alto grado. J Neurooncol. 2007;82:297–303. doi: 10.1007/s11060-006-9283-1.
71. Tonomura N, Granowitz EV. Oxígeno hiperbárico: ¿una posible nueva terapia para la leucemia? Leuk Res. 2007;31:745–746. doi: 10.1016/j.leukres.2006.11.020.
72. Castro I et al. Medicamento Citostático. [Lugar de publicación]: Sociedad Española de Farmacéuticos; 2006.
73. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Gaceta Oficial Extraordinaria N° 36.860. Caracas; 30 de diciembre de 1999.
74. Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela. Ley Orgánica de Salud. Gaceta Oficial N° 39.639. Caracas; 2010.
75. Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela. Ley del Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial N° 38.615. Caracas; 2007.
76. Colegio Médico de Venezuela. Código de Ética Médica Venezolano. Caracas; 2018.
77. Kitchenham B. Procedimientos para realizar revisiones sistemáticas. Keele, Reino Unido: Keele University; 2004.
78. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. Versión 5.1.0. La Colaboración Cochrane; 2011.

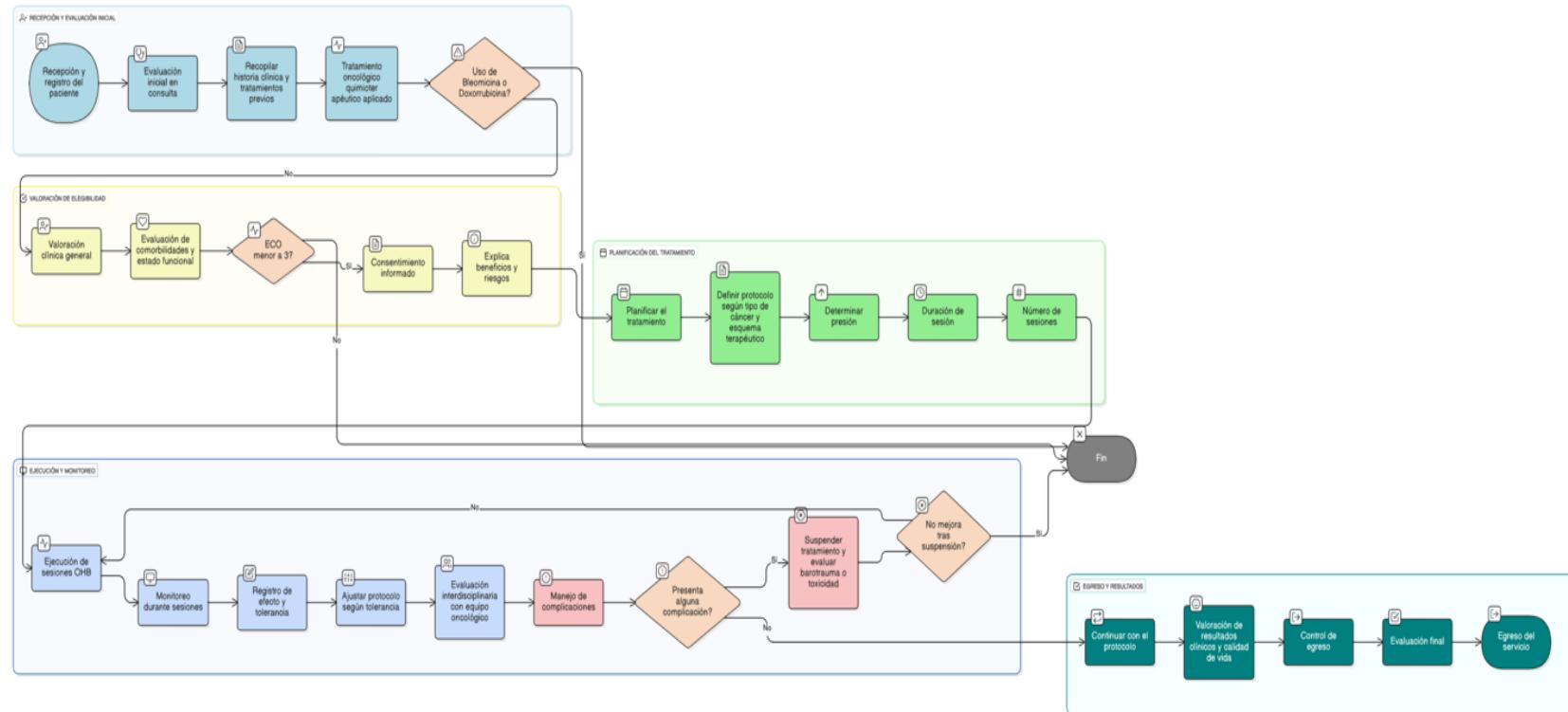
79. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración PRISMA. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.

## ANEXOS

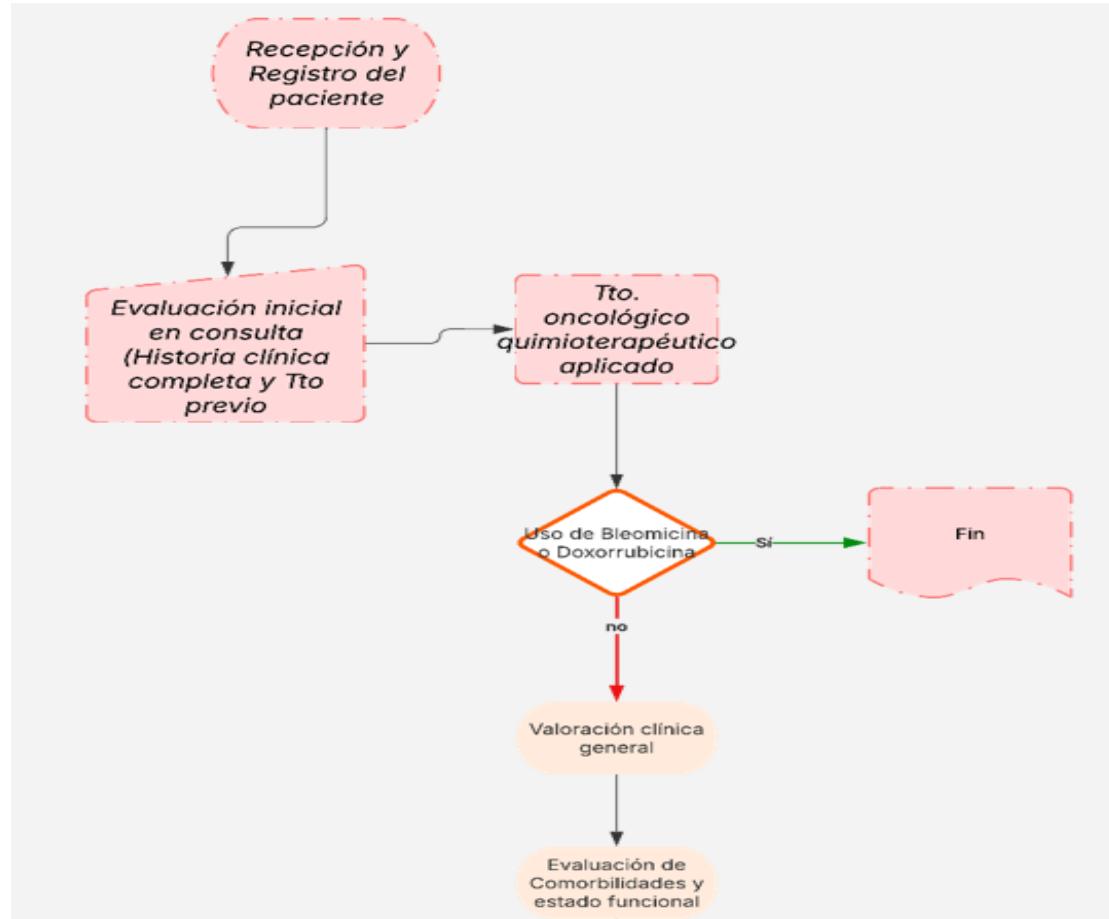
### A: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

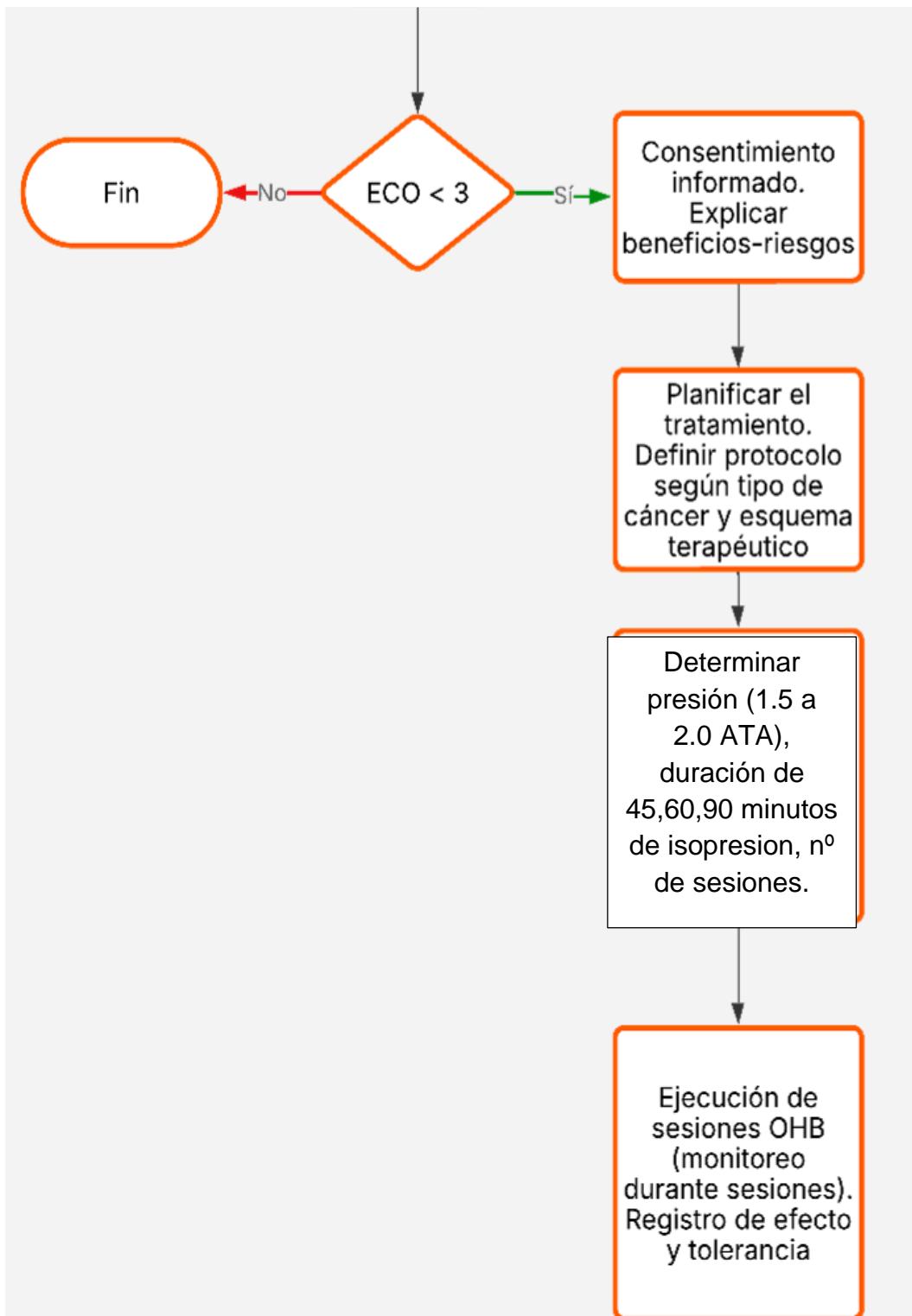


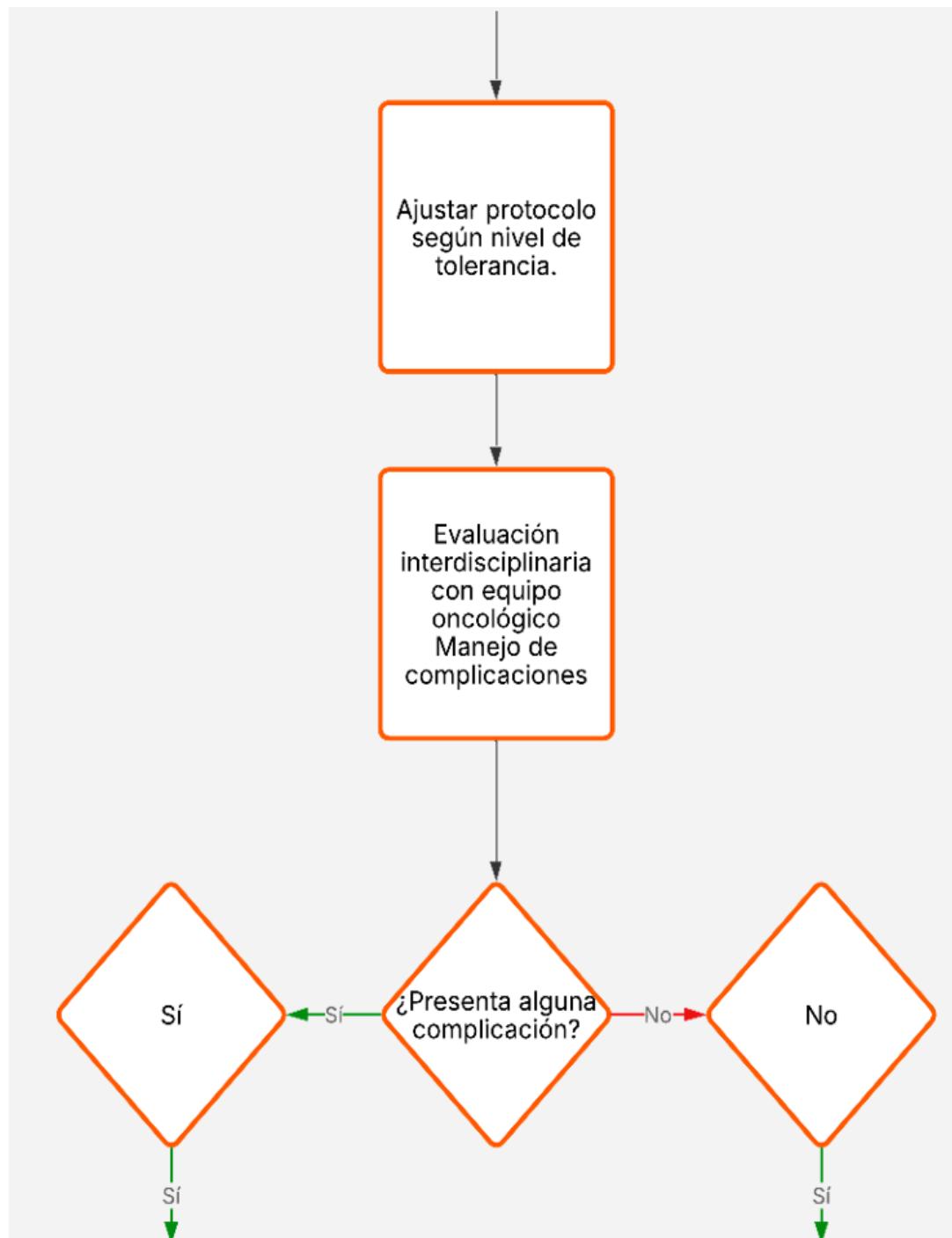
## B. Diagrama de Flujo: Protocolo de TOHB para Paciente Oncológico

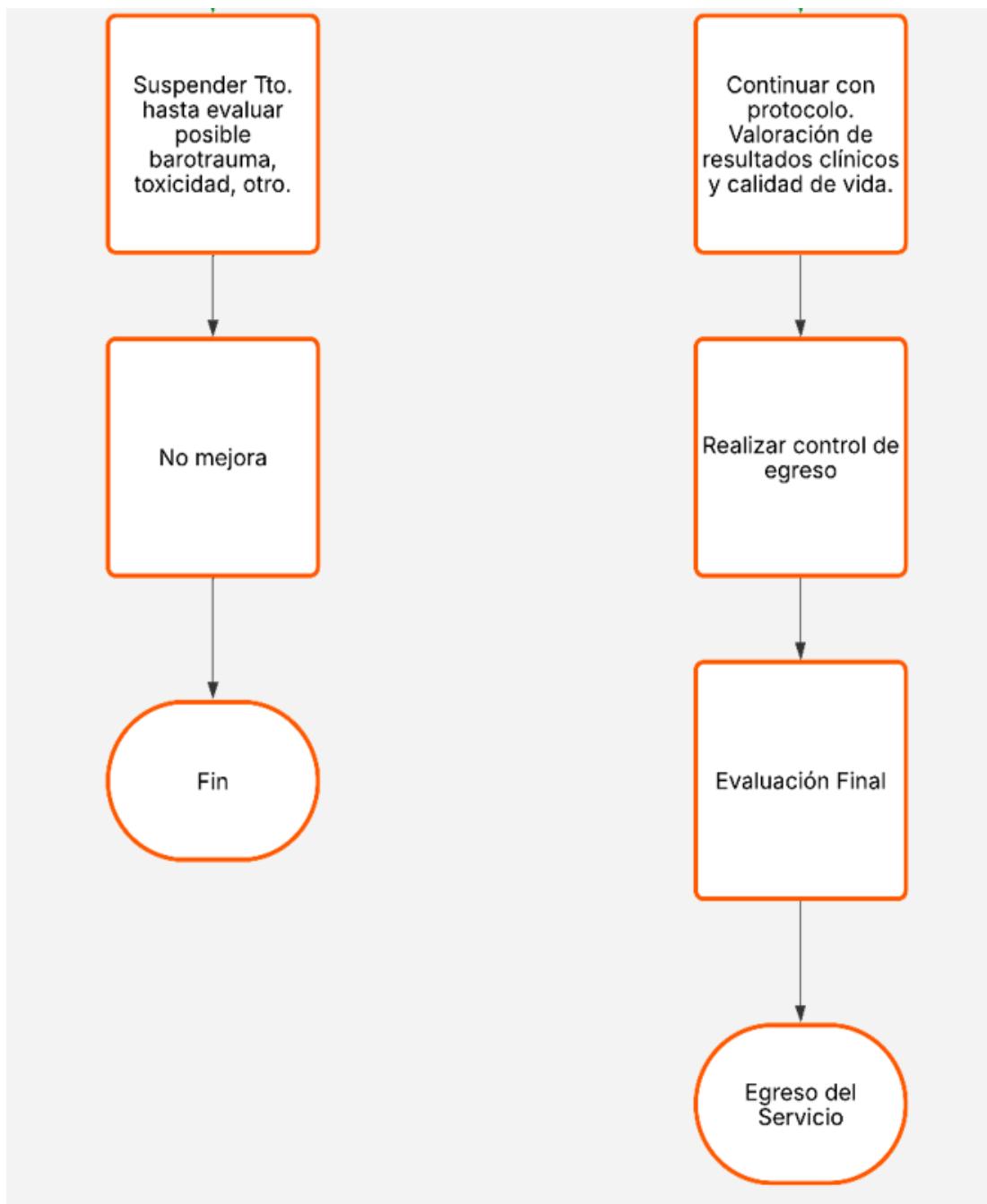


**B: Diagrama de Flujo: Protocolo de TOHB para Paciente Oncológico**









Autor: Paola Morales 2025

#### D: Orden lógico de aplicación terapéutica de la TOHB en oncología

Etapa	Objetivo fisiológico / clínico	Riesgos / precauciones
<b>Previo al inicio de tratamiento oncológico</b>	Pre-acondicionar tejidos, optimizar perfusión y oxigenación, mejorar estado inmunitario y nutricional; podría reducir hipoxia basal y estrés oxidativo antes de cirugía o RT.	Evitar en tumores activos de crecimiento rápido sin control, pues se desconoce respuesta tumoral inmediata. Evaluar con equipo oncológico.
<b>Postquirúrgico inmediato o mediato (48–72 h)</b>	Favorecer cicatrización, angiogénesis reparadora, oxigenación de injertos o colgajos, prevención de infecciones.	Evitar si hay riesgo de neumotórax, fuga aérea o si el paciente está hemodinámicamente inestable.
<b>Posterior a la radioterapia</b>	Tratar o prevenir lesiones por radiación (fibrosis, radioneerosis, proctitis, osteoradionerosis).	Es la indicación más aceptada mundialmente.
<b>No simultánea con quimioterapia citotóxica</b>	Evitar interferir con mecanismos basados en estrés oxidativo y mitocondrial.	Separar al menos 24–72 h de la quimioterapia activa. Precaución especial con bleomicina y doxorrubicina.

Autores: Dra. Amado, Dra. Morales 2025

#### E: El crecimiento tumoral:

Fase	Características biológicas	Velocidad relativa
<b>Inicial (subclínica)</b>	Alta fracción de crecimiento, pocos vasos, poca necrosis	Muy rápida (horas o días por duplicación)
<b>Intermedia (detectable)</b>	Angiogénesis activa, tasa de proliferación moderada, balance entre mitosis y apoptosis	Media (semanas o meses por duplicación)
<b>Avanzada (masa &gt;1 cm o &gt;10<sup>9</sup> células)</b>	Hipoxia, necrosis central, baja fracción proliferativa	Más lenta o irregular

Autores: Dra. Amado, Dra. Morales 2025

**F: Tiempo de duplicación (Td) valores orientativos por tipo de cáncer:**

Tipo tumoral	Tiempo medio de duplicación (Td)	Comentarios
Leucemias agudas / linfomas de alto grado	1–3 días	Crecimiento explosivo; Ki-67 >80 %
Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)	25–30 días	Muy rápido, agresivo
Cáncer de colon, mama grado III	50–100 días	Moderado–rápido
Cáncer de mama grado I–II	100–200 días	Lento–moderado
Cáncer de próstata / tiroides diferenciado	300–500 días	Lento
Glioblastoma	20–50 días	Muy rápido, alta angiogénesis
Melanoma	50–80 días	Variable, depende de mutaciones BRAF/NRAS

Autores: Dra. Amado, Dra. Morales 2025

**G: Índices de proliferación: Ki-67, grado histológico y biología molecular**

El **Ki-67** (o MIB-1) es un marcador nuclear de proliferación; expresa el porcentaje de células en ciclo activo ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M):

Ki-67 (%)	Interpretación	Correlación con Td
<10 %	Crecimiento muy lento (tumores bien diferenciados)	Td >300 días
10–30 %	Crecimiento moderado	Td 100–300 días
30–60 %	Crecimiento rápido	Td 30–100 días
>60 %	Crecimiento muy rápido (ej. linfomas, sarcomas)	Td <30 días

Autores: Dra. Amado, Dra. Morales 2025

**H: Proliferación y mutaciones clave en tumores sólidos:**

Tipo / Subtipo tumoral	Ki-67 (%)	Tiempo de duplicación (Td)	Mutaciones / Receptores característicos	Velocidad de crecimiento / Comentarios
<b>Mama luminal A (RE+, RP+, HER2- )</b>	5–20 %	150–300 días	RE, RP positivos; p53 y BRCA normales	Crecimiento lento, alta diferenciación
<b>Mama luminal B (RE+, HER2+ o Ki-67 alto)</b>	20–40 %	80–150 días	HER2 amplificado, posible p53	Moderado a rápido
<b>Mama HER2 enriquecido (RE-, RP-, HER2+, BRCA1/2 mutado)</b>	40–60 %	30–90 días	HER2, p53, PI3K-AKT	Rápido y angiogénico
<b>Mama triple negativo (RE-, RP-, HER2-, BRCA1/2 mutado)</b>	50–90 %	20–60 días	BRCA1/2, p53	Muy rápido, alto potencial metastásico
<b>Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)</b>	>70 %	25–30 días	p53, RB1	Crecimiento explosivo
<b>Glioblastoma multiforme</b>	40–80 %	20–50 días	EGFR, p53, PTEN	Rápido, hipoxia severa
<b>Colon</b>	20–40 %	60–120 días	KRAS, APC, p53	Moderado
<b>Próstata</b>	<10 %	300–500 días	RE, AR, PTEN	Lento
<b>Tiroides diferenciado</b>	<10 %	300–600 días	BRAF (en papilar), RAS	Lento–moderado

Autores: Dra. Amado, Dra. Morales 2025