

# Terapia de oxigenación hiperbárica en el tratamiento del dolor

Leonardo Ramallo, Fabricio Verdini y Liliana Jordá-Vargas

## RESUMEN

El dolor crónico constituye un reto terapéutico especial. Se presenta una revisión narrativa sobre el papel del tratamiento de oxigenación hiperbárica (TOHB) en el tratamiento del dolor neuropático, y sus aplicaciones en dolor crónico, síndromes neurosensitivos disfuncionales y oncodolor. El conocimiento de las indicaciones de TOHB en algología y su aplicación en la práctica médica puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** oxigenación hiperbárica, dolor, algología, dolor neuropático, fibromialgia, oncodolor, dolor crónico.

## HYPERBARIC OXYGEN THERAPY IN PAIN TREATMENT

### ABSTRACT

Chronic pain represents a special therapeutic challenge. We present a narrative review on the role of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) in the treatment of neuropathic pain, and its applications in chronic pain, dysfunctional neurosensitive syndromes and oncological pain. The knowledge of the indications of HBOT in algiology and its application in medical practice can contribute to improve the quality of life of the patient.

**Key words:** hyperbaric oxygenation, pain, algiology, neurophatic pain, fibromyalgia, oncological pain, chronic pain.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2019; 39(3): 81-85.

## INTRODUCCIÓN

El dolor que dura más de 6 meses constituye un reto terapéutico especial. La prevalencia de dolor crónico en las poblaciones europeas se ha estimado en 20%; en tanto el dolor lumbar es la causa principal de dolor crónico moderado a severo<sup>1,2</sup>. Más aún, cuando hay presencia de dolor neuropático, el dolor se cronifica y está relacionado principalmente con una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. Se produce como resultado de un daño en las fibras nerviosas, que transmiten el impulso de dolor de las propias estructuras neuronales en lugar de las terminaciones nerviosas estimuladas<sup>2</sup>. Ejemplos claros de dolor neuropático en mayor medida son los síndromes neurosensitivos disfuncionales como la fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo, el dolor miofascial, el dolor isquémico de enfermedad vascular periférica y en la esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica, donde existe un daño en el sistema somatosensorial<sup>1,2</sup>.

Algunos de los tipos más desconcertantes de dolor crónico, como la neuropatía diabética, el dolor en el

miembro fantasma y la neuralgia posherpética, son de origen neuropático<sup>2</sup>. Una proporción significativa de los pacientes que sufren dolor lumbar crónico o dolor oncológico presentan un componente neuropático además del componente nociceptivo<sup>1</sup>, así como en cualquier lesión de la médula espinal, o incluso en el dolor neuropático posterior a accidentes cerebrovasculares o a traumas cerebrales<sup>1,2</sup>.

El tratamiento de oxigenación hiperbárica (TOHB) es una terapia que consiste en que el paciente respire altas concentraciones de oxígeno en ambientes hiperbáricos (cámaras hiperbáricas) y actualmente se utiliza en el tratamiento de dolor crónico como la fibromialgia y el dolor neuropático<sup>3</sup>. El objetivo de esta revisión narrativa es realizar una búsqueda bibliográfica del mecanismo por el cual el TOHB tiene acción en el dolor neuropático y de las aplicaciones de la terapia de oxigenación hiperbárica en el tratamiento del dolor.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica de los trabajos publicados hasta 2019 se realizó en MEDLINE EMBASE, BIREME, Lilacs, Scielo y Cochrane library.

Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) utilizados fueron: Hyperbaric Oxygen Therapy, Pain and hyperbaric oxygen therapy, Neurophatic Pain and Hyperbaric Oxygen Therapy, Hyperbaric Oxygen Therapy and Fibromialgia, Hyperbaric Oxygen therapy and Pain.

Recibido: 1/08/19

Aceptado: 29/11/19

Asociación Argentina de Medicina Hiperbárica e Investigación (AAMHEI). Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: liliana.jorda@aamhei.org

## DESARROLLO

### Mecanismo de acción del oxígeno hiperbárico en la analgesia

El oxígeno hiperbárico disminuye el dolor neuropático actuando directamente sobre el tejido neuronal por varios mecanismos: induce la mitofagia (degradación de mitocondrias dañadas o envejecidas)<sup>4</sup>, disminuye la inflamación neuronal mediada por los astrocitos<sup>5,6</sup> y disminuye la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa (nNOS) neuronal y óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)<sup>7</sup>.

En los nervios periféricos, más del 90% de las mitocondrias están ubicadas en los axones; por lo tanto, un defecto en el metabolismo energético en la mitocondria puede causar una modificación en el gradiente de voltaje que se produce en el potencial de acción, por un incorrecto funcionamiento de los canales de sodio-ATP dependientes y los canales que movilizan el calcio. La alteración en la funcionalidad de la cadena respiratoria puede conducir a un proceso de señalización en la neurona y programar apoptosis, es decir, muerte celular programada<sup>2,4,5</sup>.

La mitofagia es un proceso selectivo en el cual las mitocondrias dañadas o envejecidas en la célula son degradadas en los lisosomas, para mantener una función celular apropiada. En el caso de una neuropatía o dolor neuropático, el proceso de mitofagia se encuentra alterado, existe daño neuronal y la consiguiente alteración en las mitocondrias<sup>2</sup>. Estas se vuelven disfuncionales y este mal funcionamiento mitocondrial genera inflamación celular produciendo acumulación de radicales libres y peróxidos, que son productos citotóxicos<sup>2,4</sup>. En el caso del tejido neuronal, esa acumulación produce un desequilibrio de iones necesarios para la correcta transmisión del estímulo eléctrico o potencial de acción. Disminuye la producción de ATP y se altera la síntesis de la mielina o sustancia blanca que recubre las fibras nerviosas<sup>2</sup>. El oxígeno hiperbárico promueve la mitofagia o degradación de esas mitocondrias disfuncionales para restaurar la funcionalidad del potencial entre neuronas, la conducción del estímulo nervioso y aumentar la síntesis de ATP y de mielina<sup>5,6</sup>. El TOHB disminuye la activación de las células inflamatorias del tejido nervioso mediada a través de la activación de los astrocitos, disminuye la producción de interleuquinas, TNF- $\alpha$  neuronal y la disminución de la activación de la neuroinflamación mediada por la activación de los receptores tipo TLR (*Toll Like Receptors*, un complejo molecular que –cuando se activa– desencadena procesos inflamatorios crónicos)<sup>8,9</sup>. El efecto antinociceptivo se produce a través de la atenuación de la expresión de genes que codifican para proteínas que activan los astrocitos y, por consiguiente, los procesos inflamatorios<sup>8</sup>.

Durante los procesos inflamatorios crónicos en el tejido nervioso, la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) se encuentra sobreexpresada, lo cual, por consiguiente, aumenta la concentración de óxido nítrico. Esta enzima y sus iso-

enzimas son sintetizadas por células de la glía que residen alrededor del nervio lesionado, mediando una hipersensibilidad neuronal y produciendo una hiperexcitabilidad de los nervios periféricos y del sistema nervioso central<sup>7</sup>. El aumento de los niveles plasmáticos de oxígeno y en el resto de los fluidos corporales (como el líquido cefalorraquídeo) con la terapia de oxigenación hiperbárica tiene efecto sobre la disminución de la expresión de la NOS inducible y neuronal, disminuyendo así la concentración de óxido nítrico en esos niveles, lo que atenúa la hipersensibilidad a estímulos térmicos y mecánicos<sup>7</sup>.

La disfunción mitocondrial tiene un papel crítico en las neuropatías periféricas inducidas por drogas quimioterapéuticas. Estos fármacos antitumorales son “mitotóxicos” ya que tienen la capacidad de afectar el movimiento de iones sodio y calcio a través de las membranas mitocondriales neuronales, alterando así la homeostasis intracelular y conduciendo a una excitabilidad neuronal anormal<sup>10</sup>. El aumento de la disponibilidad de oxígeno con la terapia de oxigenación hiperbárica permite una reactivación mitocondrial neuronal en los pacientes tratados con quimioterápicos, reactivando esta función y garantizando la transmisión del impulso nervioso de manera eficaz<sup>4,5</sup>. Varios ensayos experimentales demuestran que el oxígeno hiperbárico actúa sobre los procesos que generan el dolor neuropático crónico<sup>4,6</sup>. Más aún, se ha demostrado una acción analgésica por la liberación de péptidos simil opioides durante la oxigenación hiperbárica, que puede tener un efecto directo sobre el dolor nociceptivo<sup>11</sup>.

### TOHB en síndromes neurosensitivos disfuncionales y dolor neuropático

La Sociedad Americana de Medicina Hiperbárica ha aprobado 14 indicaciones con demostrada eficacia en estudios experimentales y clínicos, pero además el TOHB se utiliza en más de 100 patologías en el resto del mundo<sup>12</sup>. La oxigenación hiperbárica también es activa contra otros síndromes de dolor crónico, como la fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo, el síndrome de dolor miofascial, las migrañas y en el dolor asociado a la isquemia de los miembros inferiores por enfermedad vascular periférica (EVP)<sup>13</sup>.

Sin embargo, debido a su mecanismo de acción y su actividad para disminuir el dolor neuropático por contribuir a la mejora del funcionalismo mitocondrial, todo dolor relacionado con inflamación, neuropatía o dolor nociceptivo en heridas puede ser disminuido con el tratamiento de oxigenación hiperbárica<sup>13</sup>. Un ítem especial es el dolor relacionado con el tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia), donde el oxígeno hiperbárico se demostró que puede reducir la inflamación asociada a la radiación y contribuir a la disminución del dolor neuropático relacionado con los quimioterápicos<sup>10,14</sup>. Varios estudios de dolor realizados sobre la intensidad del dolor en pacientes con

fibromialgia demostraron que uno de los mecanismos por los que disminuye el dolor en esta patología es la disminución de óxido nítrico sintetasa inducible con el oxígeno hiperbárico<sup>15,16</sup>. El TOHB reduce el flujo sanguíneo cerebral, además de contribuir a la disminución de la hipoxia muscular en los puntos sensibles de dolor, y disminuye la interleuquina 1 y TNF- $\alpha$ <sup>13,16</sup>. El oxígeno hiperbárico logra disminuir de manera significativa los puntos de dolor en pacientes tratados con respecto a los que no reciben el tratamiento: desde 17,5 puntos (de 19) hasta 5, en algunos casos con muy buena respuesta<sup>15</sup>. En mediciones a través del dolorímetro se encontró un aumento en la tolerancia al dolor en los puntos sensibles y en otros puntos del cuerpo otorgando un aumento en la resistencia al dolor. Más aún, el efecto se logra desde la primera sesión pero se hace más evidente a partir de la sesión 15 con una eficacia analgésica en tratamientos a 2 y 2,4 ATA<sup>15,16</sup>. También está demostrado que el TOHB es eficaz para disminuir el dolor en el síndrome de dolor regional complejo (SDRC), en donde se piensa que existe una actividad excesiva en el sistema nervioso simpático<sup>17</sup>. La hipoxia y la acidosis que surgen durante este síndrome aumentan la sensación de dolor y reducen la tolerancia a él. Con TOHB, la hiperoxia contribuye a la vasoconstricción, disminuyendo el edema y aumentando la presión parcial de oxígeno. El dolor puede disminuir incluso en la primera sesión y con una serie de 20 a 30 sesiones va disminuyendo progresivamente<sup>13,17</sup>. (En un estudio doble ciego aleatorizado controlado se trataron con TOHB 37 pacientes con SDRC en los cuales se logró disminuir el dolor significativamente y mejorar el rango de movimiento<sup>17</sup>. En el caso del síndrome de dolor miofascial de causa desconocida se encontraron puntos isquémicos a nivel muscular. Yildiz y cols. trataron 20 pacientes con síndrome de dolor crónico miofascial y lograron disminuir el dolor de manera significativa medido por algometría e intensidad de dolor usando la escala de valoración analógica de dolor (EVA)<sup>13</sup>. Di Sabato y cols. compararon grupos de pacientes con migrañas que recibieron TOHB y placebo en el tratamiento de migrañas en racimo observando una mejora en 6 de 7 pacientes en los cuales disminuyeron los episodios durante 6 meses. Aunque es un área para desarrollar más evidencia científica, existen algunos ensayos a favor de la oxigenación hiperbárica, que se reserva para los pacientes resistentes a la terapia convencional o para resolver las migrañas agudas refractarias a la terapia analgésica<sup>18,19</sup>.

En enfermedades reumáticas, el TOHB tiene un efecto analgésico antiinflamatorio porque disminuye la inflamación, y también se observa en pacientes con enfermedad reumatológica como la artritis y principalmente en vasculitis primarias y secundarias<sup>20</sup>. En una revisión sistemática del papel del TOHB en el manejo del dolor, que incluye ensayos clínicos controlados aleatorizados de diferentes síndromes y patologías con componente neuropático, se

obtuvo una disminución significativa del dolor de -2,23 de diferencia y hasta -7,18 en el caso de la fibromialgia<sup>18</sup>.

#### **TOHB en oncodolor**

El dolor es uno de los síntomas comunes en pacientes que presentan cáncer de cabeza y cuello. Un 50% de estos manifiestan dolor antes de comenzar el tratamiento, el 81% durante el tratamiento, el 70% al finalizarlo y el 36% se quejan del dolor hasta 6 meses después del tratamiento. En un trabajo retrospectivo de 60 pacientes con dolor orofacial que recibieron TOHB (19 con tumores de cabeza y cuello, 13 con disfunción del trastorno de la articulación temporomandibular, 7 con neuralgia del trigémino y 14 con neuropatía atípica facial, entre otros) y consultaron en centros odontológicos, el 87% mejoró su dolor medido por la escala EVA después de TOHB, y su percepción del dolor fue menor, siguiendo también esa escala; asimismo el 78% de los pacientes disminuyeron la dosis de medicamentos que se les había prescrito<sup>21</sup>.

En cuanto a los pacientes oncológicos se demostró que el TOHB reduce significativamente (90%) el dolor en aquellos con adenocarcinoma de próstata avanzado, cuando se combina con tratamiento de estrógenos, según un estudio realizado en Cuba con 40 pacientes. Todos tenían dolor osteoarticular de intensidad variable y 37 de ellos manifestaron mejoría inmediatamente después del tratamiento, llegando prácticamente a la desaparición del dolor<sup>22</sup>.

El 25 al 33% de las pacientes con cáncer de mama experimentan dolor, fatiga, y en las dermatosis inflamatorias asociadas a la radioterapia el componente de dolor puede incluso persistir o aparecer hasta años después de aplicado el tratamiento. La toxicidad tardía del tejido se presenta en un período de 10 años entre un 12,6 y 26,2% en pacientes con cáncer de mama en quienes la radiofibrosis puede aumentar el riesgo de producir linfedema de brazo. En un estudio de 57 pacientes con toxicidad tardía por tratamiento por cáncer de mama, el TOHB mejoró todos los ítems de calidad de vida del cuestionario específico para cáncer de mama (QLQ-BR23) entre los que se encontraba la medición del dolor<sup>23</sup>. El oxígeno hiperbárico mejoró en el 42,6% el dolor del brazo u hombro y en el 63,6% el dolor en alguna parte de la mama; el edema de la mano, brazo o mama y los problemas en la piel son otros puntos específicos mejorados con TOHB. La escala global numérica de dolor mejoró en el 81% de las pacientes que reciben tratamiento por radiotoxicidad en cáncer de mama<sup>23</sup>. El oxígeno hiperbárico, además de disminuir el dolor en el tratamiento de radiolesiones, cuando se utiliza como coadyuvante en la radiosensibilización puede mejorar significativamente el dolor relacionado con el tratamiento, ya que disminuye el efecto inflamatorio de la radioterapia y la quimioterapia y promueve la analgesia y la acción profiláctica o preventiva de las radiolesiones posteriores o tardías<sup>14,24,25</sup>. Adicionalmente, en referencia al dolor en

pacientes con cáncer, se ha visto que el TOHB ejerce su efecto de reversión de la necrosis, favoreciendo la recuperación de la función del tejido u órgano afectado, aliviando la sensación de dolor y mejorando el pronóstico<sup>24,25</sup>. De esta manera, el uso de TOHB también se justifica para reducir las dosis de analgésicos y modular los efectos adversos propios de la patología y el tratamiento convencional y los efectos secundarios de la radioterapia y quimioterapia.

#### **TOHB en el dolor en enfermedad vascular periférica**

El dolor en reposo es un signo de EVP y ocurre cuando hay una profunda reducción en el flujo sanguíneo del miembro en reposo. Cuando TOHB es usado en el tratamiento de heridas relacionadas con la EVP, el alivio del dolor en la pierna isquémica se observa frecuentemente<sup>26</sup>. Si bien muchos de estos pacientes requieren cirugía vascular, el oxígeno hiperbárico puede aliviar el dolor antes del procedimiento y además acoplarse en el proceso agudo posquirúrgico para disminuir la inflamación. Se ha propuesto que, en EVP, el TOHB disminuye la hipoxia y el edema, disminuyendo la acumulación de polipéptidos alogénicos y aumenta los sitios receptores de endorfinas<sup>13</sup>.

Las úlceras crónicas en las piernas pueden ser consecuencia de EVP o una comorbilidad de otras enfermedades sistémicas como diabetes, colagenopatías, etc. En la población adulta mayor de 80 años se encontró una prevalencia de intensidad de dolor  $\geq 5$  en la escala numérica y se encontró una mayor intensidad en úlceras arteriales y arterio-venosas<sup>26</sup>. El dolor en heridas crónicas puede ser inhabilitante y la mayoría de los estudios relacionado con TOHB se focalizan en los tiempos de cicatrización, cuando la inflamación, el dolor y la afección neurológica constituyen un factor importante en estas lesiones<sup>27,28</sup>. La incorporación de TOHB en el esquema terapéutico de la cura de úlceras crónicas no solo permite promover la cicatrización en lesiones refractarias al tratamiento, sino también mejorar la calidad de vida y disminuir significativamente el dolor durante su cicatrización, porque disminuye la inflamación y promueve la regeneración axonal en heridas contribuyendo a la disminución de la neuropatía y el dolor neuropático<sup>27,28</sup>. Londhal y cols. demostraron que los pacientes que recibieron TOHB en úlceras crónicas con respecto al placebo tuvieron menos aumento de dolor durante el tiempo que duró el tratamiento y mejoraron, entre otras cosas, su calidad de vida<sup>29</sup>. En un

estudio de Arroyo y cols., el TOHB disminuyó significativamente el dolor evaluado por EVA en 60 pacientes con diferentes indicaciones de TOHB (isquemias traumáticas agudas, quemaduras, infecciones, pie diabético, posquirúrgico, colgajos y otras). El 95% refirió disminución en el dolor con escalas EVA iniciales de 5-10 hasta llegar a escalas 0-1 después del tratamiento<sup>30</sup>.

#### **DISCUSIÓN**

El tratamiento de oxigenación hiperbárica debe ser considerado en cualquier patología en la cual el dolor sea un síntoma agregado y, más aún, si este se cronifica, ya que posee una actividad directa sobre el dolor neuropático. Además de ser útil en el tratamiento de síndromes neurosensitivos, se puede incorporar en el tratamiento por oncodolor, dolor en EVP, enfermedades autoinmunitarias y reumatológicas con componente inflamatorio, heridas crónicas, lesiones medulares, dolores lumbares e incluso en el dolor en el síndrome posaccidente cerebrovascular y traumatismo cerebral. Debe incluirse en lo posible en las intervenciones posquirúrgicas porque, además de promover la cicatrización y disminuir las infecciones, la oxigenación hiperbárica produce analgesia, disminuye la inflamación y mejora la calidad de vida en el posoperatorio inmediato<sup>3,12,30</sup>. Si bien existe mayor evidencia y metanálisis con respecto a síndromes neurosensitivos, la incorporación de TOHB en las heridas crónicas isquémicas y en radiolesiones, además de contribuir a su cicatrización, promueve la disminución del dolor, y debería ser medido y registrado el aporte del oxígeno hiperbárico en la analgesia en esas condiciones. El TOHB es una herramienta para incorporar en el tratamiento de todas las patologías donde un componente de dolor se encuentre presente. El oxígeno hiperbárico produce analgesia efectiva ya que disminuye el edema y la inflamación y posee acción directa sobre el dolor neuropático a nivel mitocondrial porque restaura la funcionalidad del tejido nervioso y regenera fibras nerviosas dañadas. Se deben realizar estudios focalizados en la medición de los cambios del dolor neuropático en los pacientes que realizan TOHB y en pacientes que presentan oncodolor o síndromes neurosensitivos disfuncionales. El oxígeno hiperbárico puede constituir una herramienta para el alivio del dolor crónico en numerosas condiciones y debe ser considerada por el médico y el sistema de salud en general para mejorar la calidad de vida del paciente.

## REFERENCIAS

1. Calil-Sallum AM, García DM, Sánchez M. Acute and Chronic pain: a narrative review of the literature. *Acta Paul Enferm.* 2012; 25(1):150-4.
2. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr.* 2018; 41(3): 60-3.
3. Cannellotto M, Romero-Feris D, Pascuccio MM, et al. Aplicaciones médicas de las cámaras de oxigenación hiperbárica de nueva generación. *Rev Asoc Med Argent.* 2018; 131(4):12-20.
4. Liu YD, Wang ZB, Han G, et al. Hyperbaric oxygen relieves neuropathic pain through aKT/Tsc2/mTOR pathway activity to induce autophagy. *J Pain Res.* 2019;12:443-51.
5. Zhao B, Pan Y, Xu H, et al. Hyperbaric oxygen attenuates neuropathic pain and reverses inflammatory signaling likely via the Kindlin-1/Wnt-10a signaling pathway in the chronic pain injury model in rats. *J Headache Pain.* 2017;18(1):1-8.
6. Li F, Fang L, Huang S, et al. Hyperbaric Oxygenation Therapy Alleviates Chronic Constrictive Injury-Induced Neuropathic Pain and Reduces Tumor Necrosis Factor-Alpha Production. *Anesth Analg.* 2011; 10(10):1-8.
7. Ding Y, Yao P, Hong T, et al. The analgesic effect of early hyperbaric oxygen treatment in chronic constriction injury rats and its influence on nNOS and iNOS expression and inflammatory factor production. *Mol Pain.* 2018; 14:1-11.
8. Wu ZS, Lo JJ, Wu SH, et al. Early Hyperbaric Oxygen Treatment Attenuates Burn-Induced Neuroinflammation by Inhibiting the Galectin-3-Dependent Toll-Like Receptor-4 Pathway in a Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2195.
9. Meng XE, Zhang Y, Li N, et al. Hyperbaric Oxygen Alleviates Secondary Brain Injury After Trauma Through Inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Med Sci Monit.* 2016; 22:284-8.
10. Waseem M, Kaushik P, Tabassum H, et al. Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Metab.* 2018; 19(1):47-54.
11. Zelinski LM, Ohgami Y, Chung E, Shirachi DY, Quock RM. A prolonged nitric oxide-dependent, opioid-mediated antinociceptive effect of hyperbaric oxygen in mice. *J Pain.* 2009; 10(2):167-72.
12. Jain KK. HBO therapy in cardiovascular diseases. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 4th ed, revised. Edited by Jain KK. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber Publishers; 2004. p.305-20.
13. Yildiz S, Uzun G, Kiralp MZ. Hyperbaric Oxygen Therapy in Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2006; 10:95-100.
14. Arıcıgil M, Dündar MA, Yücel A, et al. Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygen on irradiated laryngeal tissues. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018; 84(2):206-11.
15. Efrati S, Golan H, Bechor Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome—prospective clinical trial. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0127012.
16. Yildiz Ş, Kiralp MZ, Akin A, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res.* 2004; 32(3):263-7.
17. Yildiz S, Kiralp MZ, Vural D, et al. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *J Int Med Res.* 2004; 32(3):258-62.
18. Kirkwood GA. Hyperbaric Oxygen for Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *The Cochrane Library*, 2015.
19. Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *The Cochrane Library*, 2015.
20. Barilaro G, Francesco Masala I, Parracchini R, et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases. *Isr Med Assoc J.* 2017; 19(7):429-34.
21. Huerta-Ruiz M. Eficacia de la Medicina Hiperbárica como tratamiento del dolor orofacial. Tesis para Técnico superior en Higiene Bucodental. Universidad Europea de Madrid, 2016.
22. Osorio-Acosta V, Gómez-Sampera A, Castellanos-Gutiérrez R, et al. Estrógenos y oxigenación hiperbárica en el tratamiento del cáncer de próstata en etapas avanzadas. Informe Preliminar. *Revista Virtual de Medicina Hiperbárica. Gaceta Médica.* 1990; 1(1):88-92.
23. Teguh DN, Bol Raap R, Struikmans H, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity: prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients. *Radiat Oncol.* 2016; 11(1):130-33.
24. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, et al. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012; 118(15):3825-60.
25. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, et al. Hyperbaric oxygen and malignancies: a potential role in radiotherapy, chemotherapy, tumor surgery and phototherapy. *Medical science monitor.* 2005;11(9): 279-89.
26. Hellström A, Nilsson C, Nilsson A, et al. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatrics.* 2016;16:25- 4.
27. 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(9):RA279-89.
28. Kuffler DP. The role of Hyperbaric Oxygen therapy in enhancing the rate of wound Healing with a Focus on axon regeneration. *P R Health Sci J.* 2011; 30(1):35-42.
29. Londhal M, Landin-Olsson, Katzman P. Hyperbaric Oxygen Therapy improves health related quality of life in patients in diabetes with chronic foot ulcers. *Diabet Med.* 2011; 28(2):186-90.
30. Arroyo AIK, Cuauhtémoc-Sánchez-Rodríguez E, Fung Arroyo JA y cols. Efecto analgésico de la oxigenación hiperbárica (OHB). *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2012;10(1):9-13.