

Artículo de Revisión

Mecanismos moleculares y evidencia clínica de la oxigenoterapia hiperbárica en la cicatrización de úlceras de origen vascular: una revisión de la evidencia actual

Molecular mechanisms and clinical evidence of hyperbaric oxygen therapy in the healing of vascular ulcers: a review of current evidence

NACAR-BETANCOURT, ANDREA¹; HERNÁNDEZ-ROJAS, FERNANDO¹; GUERRERO-GUIJARRO, MARIA¹; SALAS-VERA, CARMEN¹; PINO-VALBUENA, CRISTIAN¹

¹Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia
andreamnb497@gmail.com

Fecha de recepción
13/04/2026

Fecha de aceptación
09/06/2026

Fecha de publicación
25/09/2026

Autor

Nacar-Betancourt, Andrea
Grupo de Investigación Centro Vascular Vesalius
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-2032-7674>

Hernández-Rojas, Fernando
Grupo de Investigación Centro Vascular Vesalius
ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-1801-0939>

Guerrero-Guijarro, María
Grupo de Investigación Centro Vascular Vesalius
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1719-8669>

Salas-Vera, Carmen
Grupo de Investigación Centro Vascular Vesalius
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0066-4600>

Pino-Valbuena, Cristian
Grupo de Investigación Centro Vascular Vesalius
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2026-8827>

Citación:

Nacar-Betancourt, A., Hernández-Rojas, F., Guerrero-Guijarro, M., Salas-Vera, C., Pino-Valbuena, C. (2026). Mecanismos moleculares y evidencia clínica de la oxigenoterapia hiperbárica en la cicatrización de úlceras de origen vascular: una revisión de la evidencia actual. *GICOS*, 11(3), 129-140



RESUMEN

La reparación tisular en pacientes con patología vascular representa uno de los desafíos más complejos de la medicina regenerativa. En condiciones de diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica, así como en la insuficiencia venosa crónica, el microambiente de la herida se ve comprometido por una hipoxia crítica y una disregulación metabólica que detiene el proceso de cicatrización en una fase inflamatoria persistente. La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) ha emergido no sólo como un suplemento de oxígeno, sino como un potente modulador genético y enzimático capaz de revertir este estancamiento. Para ello, se realizó una revisión narrativa mediante una búsqueda avanzada en PubMed/MEDLINE, ScienceDirect y Google Académico, seleccionando 24 artículos de alto impacto (2019-2026). Se priorizaron metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, con el fin de describir como la hiperoxia intermitente estabiliza el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 α), activa vías de señalización de reducción-oxidación (redox) y modula la respuesta inmunológica para facilitar la transición hacia la fase proliferativa y de remodelación. La evidencia actual sugiere que, si bien la OHB es un adyuvante decisivo en la reducción de tasas de amputación en el pie diabético mediante la estabilización del HIF-1 α y la modulación redox, su éxito en la patología venosa está estrechamente ligado a la resolución previa de la hipertensión venosa de base.

PALABRAS CLAVE: oxigenoterapia hiperbárica, cicatrización de heridas, pie diabético, insuficiencia venosa, subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia, oxidación-reducción

ABSTRACT:

Tissue repair in patients with vascular pathology represents one of the most complex challenges in regenerative medicine. In conditions such as diabetes mellitus and peripheral arterial disease, as well as chronic venous insufficiency, the wound microenvironment is compromised by critical hypoxia and metabolic dysregulation that halts the healing process in a persistent inflammatory phase. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has emerged not only as an oxygen supplement but as a potent genetic and enzymatic modulator capable of reversing this stagnation. To this end, a narrative review was conducted through an advanced search in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, and Google Scholar, selecting 27 high-impact articles (2019-2026). Priority was given to meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials to describe how intermittent hyperoxia stabilizes hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), activates reduction-oxidation (redox) signaling pathways, and modulates the immune response to facilitate the transition toward the proliferative and remodeling phases. Current evidence suggests that, while HBOT is a crucial adjunct in reducing amputation rates in diabetic foot by stabilizing HIF-1 α and modulating redox, its success in venous pathology is closely linked to the prior resolution of underlying venous hypertension.

KEYWORDS: hyperbaric oxygenation, wound healing, diabetic foot, venous insufficiency, hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit, oxidation-reduction

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares periféricas, tales como el pie diabético isquémico, úlceras arteriales y las úlceras venosas crónicas, afectan la calidad de vida de la población y conllevan a gastos anuales elevados por parte de los sistemas de salud. Se estima que las úlceras venosas en miembros inferiores se presentan en el 1 al 3% de los adultos, cifra que aumenta al 5% en los mayores de 80 años (Nikolic et al., 2026); del mismo modo las personas diabéticas a lo largo de la vida tienen un riesgo del 19 al 34% de desarrollar pie diabético, de estos casos, aproximadamente el 20% termina en amputación (McDermott et al., 2023).

Estas patologías presentan un mecanismo común en donde la integridad cutánea y la capacidad de reparación tisular, como pilares fundamentales de la homeostasis biológica, se ven comprometidas. Tras una lesión, este proceso busca detener la exanguinación mediante la hemostasia, mediada por la polimerización de fibrina y la liberación de quimiocinas plaquetarias como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β). Posteriormente, el proceso progresa hacia la fase de inflamación, donde el reclutamiento de leucocitos y la polarización de macrófagos (M1 a M2) facilitan el desbridamiento enzimático (Arias et al., 2025; Hsu y Fuchs, 2022).

Durante esta transición, la secreción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es necesaria para eliminar patógenos; no obstante, su regulación es vital para permitir el paso a la fase proliferativa. En esta etapa, los macrófagos cambian su perfil hacia la secreción de citocinas antiinflamatorias (IL-10) y factores que promueven la síntesis de matriz extracelular (MEC) y la reepitelización por migración de queratinocitos. Simultáneamente, se dispara la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuya expresión es orquestada por el HIF-1 α (Arias et al., 2025).

El HIF-1 α actúa como el sensor metabólico central que, al detectar el déficit de oxígeno tisular, activa la maquinaria de supervivencia y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. El ciclo concluye con la remodelación, caracterizada por la sustitución de colágeno tipo III por tipo I para incrementar la resistencia tensil del tejido (Damle et al., 2025; Guo y DiPietro, 2010). No obstante, si existe hipoxia tisular sostenida, la desregulación metabólica induce un arresto en la fase inflamatoria, bloqueando la regeneración funcional y perpetuando la cronicidad de la lesión, especialmente en patologías vasculares (Xue et al., 2022).

Para revertir esta situación se plantea la oxigenoterapia hiperbárica (OHB), descrita desde 1879, siendo utilizada en la actualidad como coadyuvante en distintas enfermedades (De Wolde et al., 2021). La OHB consiste en la respiración de oxígeno puro bajo un aumento de presión (al menos 2 ATA) durante 60 minutos (SEMH, 2019). El fundamento físico de esta intervención se explica en la Ley de Henry ($C = k \times P$), la cual postula que la cantidad de gas disuelto en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial que dicho gas ejerce sobre su superficie (Lee et al., 2024). Este principio permite que el oxígeno pase de un estado gaseoso a uno físico-disuelto en el plasma sanguíneo, logrando una hiperoxigenación celular independiente de la hemoglobina.

Bajo condiciones hiperbáricas, el incremento en la presión parcial de oxígeno plasmático genera gradientes de difusión hacia los tejidos intersticiales, permitiendo la re-oxigenación de zonas hipóxicas o mal perfundidas. Este proceso culmina con la normalización bioenergética de la cadena respiratoria mitocondrial, activando vías de detección y reparación de lesiones esenciales para restaurar la homeostasis cutánea (Liu et al., 2023; SEMH, 2019).

Así mismo, se ha observado que la OHB contribuye a la disminución de factores proinflamatorios y al aumento en la liberación de citoquinas que favorecen la angiogénesis. El efecto antiinflamatorio parece ser mediado por un incremento del $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, el inhibidor de la subunidad alfa del factor nuclear $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (factor de transcripción de genes proinflamatorios). Dado que este inhibidor se encuentra degradado en condiciones hipóxicas, su aumento mediado por la OHB, conlleva a la inhibición de los genes proinflamatorios. Por otra parte, el efecto en la angiogénesis sigue siendo controversial debido a que generalmente está mediada por el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ y $\text{HIF-1}\alpha$, ambos inhibidos en estados de hiperoxia, sin embargo, se ha observado un aumento paradójico en la activación de $\text{HIF-1}\alpha$ en la OHB debido a la hiperoxia intermitente, motivo por el cual siguen siendo necesarios más estudios para dilucidar este proceso (De Wolde et al., 2021).

De tal forma, que el objetivo de la presente revisión narrativa es describir los mecanismos moleculares y sintetizar la evidencia clínica actual sobre la OHB en la cicatrización en la patología vascular arterial y venosa. A través de la integración de evidencia científica reciente, se busca establecer cómo la hiperoxia intermitente actúa como un modulador genético capaz de reactivar la maquinaria de reparación en tejidos previamente considerados inviables.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la literatura centrada en los mecanismos moleculares y la evidencia clínica de la OHB en la cicatrización de úlceras de origen vascular. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Google Académico y ScienceDirect, utilizando descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y términos MeSH: (“Hyperbaric Oxygenation” OR “Hyperbaric Oxygen Therapy”) AND (“Diabetic Foot” OR “Venous Ulcer”) AND “Wound Healing”).

Se establecieron como criterios de inclusión: artículos originales (ensayos clínicos y estudios de cohorte), revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica publicados mayoritariamente en el periodo 2019-2026, en idiomas inglés y español. Se incluyeron adicionalmente artículos de relevancia histórica o técnica para la descripción de mecanismos fisiológicos básicos (Ley de Henry, homeostasis cutánea).

Tras una búsqueda inicial que identificó 67 registros, se procedió a una lectura crítica de títulos y resúmenes, seleccionando finalmente 24 referencias por su pertinencia directa con el objetivo del estudio. Se excluyeron 43 registros debido a duplicidad, falta de acceso al texto completo y por presentar un enfoque clínico ajeno a la patología vascular, específicamente investigaciones sobre aplicaciones de la OHB en intoxicación por monóxido de carbono, lesiones por radiación o dehiscencias de sutura de etiología no vascular, dado que sus mecanismos de reparación difieren del enfoque de esta revisión, siendo necesaria tal delimitación para

garantizar un análisis exhaustivo y especializado de la modulación del HIF-1 α y la señalización de oxidación-reducción (redox) en el contexto de las patologías vasculares arteriales y venosas descritas.

RESULTADOS

En las patologías vasculares arteriales isquémicas/metabólicas tipo enfermedad arterial periférica asociada a diabetes mellitus

En la enfermedad arterial periférica (EAP) asociada a pacientes con diabetes mellitus, la literatura describe un estado de hipoxia crónica derivado de una compleja interacción de mecanismos fisiopatológicos. Factores como la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y el estrés oxidativo actúan como elementos clave en la progresión de la enfermedad que favorecen la aterosclerosis, provocando el estrechamiento progresivo de las arterias periféricas y la consecuente reducción del flujo sanguíneo en las extremidades (Ríos et al., 2025).

Esta deficiencia circulatoria, en conjunto con la neuropatía periférica y traumatismos menores, promueve el desarrollo de lesiones ulcerativas (Gallagher et al., 2024). Como resultado, las condiciones de base de la enfermedad bloquean la progresión ordenada de las fases de la cicatrización, ya que el estado de hiperglucemia altera el flujo metabólico y el equilibrio de electrones, lo que impide la estabilización y el funcionamiento adecuado de HIF-1 α (Arias et al., 2025), anulando la señalización necesaria para la angiogénesis y retrasando la resolución de la úlcera.

En este escenario de compromiso arterial severo, la OHB interviene no sólo como un suplemento de oxígeno, sino como un modulador genético y enzimático. En su revisión sobre los efectos de la OHB en heridas crónicas, Nooch et al. (2024) reportan que la hiperoxia intermitente actúa como un estímulo para la señalización redox mediante la producción controlada de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS). Según los autores, este mecanismo induce la activación del factor de transcripción Nrf2, lo que resulta en un incremento de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la catalasa. El estudio identificó una neutralización de los marcadores de daño celular y el restablecimiento del equilibrio oxidativo en el lecho de la herida, permitiendo la reactivación de la actividad metabólica basal de las células.

Adicionalmente, en este estudio describen una modulación a la baja del factor NF- κ B, reportando una reducción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) y una promoción de fenotipos de macrófagos a M2. En cuanto a la matriz extracelular, los hallazgos destacan que la OHB optimiza la función de enzimas dependientes de oxígeno como la prolil-hidroxilasa y la lisil-oxidasa. El estudio cuantificó que estas enzimas facilitan el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y normalizan la relación entre las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores tisulares (TIMP) en el tejido de granulación.

El estudio clínico de Capó et al. (2023) en 18 pacientes con úlceras diabéticas tratadas a 2,2 ATA demostró una reducción progresiva de las enzimas oxidantes mieloperoxidasa y xantina oxidasa. Los hallazgos revelaron una disminución significativa de marcadores de daño oxidativo (malondialdehído y grupos carbonilo) y una

reducción del 50% en los niveles de TNF- α e IL-1 β en el tejido. Paralelamente, se identificó un incremento en las concentraciones de HIF-1 α , PDGF y una elevación estratégica de TGF- β . Los autores destacan que esta modulación antioxidante e inmunológica persistió hasta 28 días después del cierre total de las lesiones, logrando la cicatrización en pacientes que previamente no habían respondido a tratamientos convencionales.

El estudio prospectivo de Martins-Mendes et al. (2025) comparó, durante un seguimiento de 36 meses, a pacientes con úlceras de pie diabético isquémico tratados con OHB frente a un grupo control. Los hallazgos clínicos revelaron que, al tercer mes de intervención, el grupo de OHB presentó una reducción significativamente mayor del tamaño de la lesión y de la velocidad de sedimentación globular. Además, el análisis de supervivencia y evolución clínica a largo plazo mostró tasas de amputación mayor y de mortalidad significativamente menores en los sujetos que recibieron la terapia hiperbárica en comparación con el tratamiento convencional.

A nivel molecular y tisular, el estudio reportó un incremento en la densidad de microvasos CD31+ evaluado mediante inmunohistoquímica, lo cual se vinculó al reclutamiento de progenitores endoteliales a través del eje SDF-1 α /CXCR4. Simultáneamente, mediante análisis ELISA, se cuantificó una disminución sostenida de los niveles sistémicos de IL-6 y TNF- α , junto con una tendencia a la baja en los niveles de VEGF y PlGF. Los autores concluyen que esta mejora en la microcirculación local y la atenuación de la inflamación sistémica son los factores determinantes que optimizan la consolidación de la matriz extracelular.

En un estudio de cohorte retrospectiva con 45 pacientes, Zaman et al. (2025) evaluaron la eficacia de la OHB como tratamiento adyuvante en la reconstrucción de defectos de tejido mediante injertos en pie diabético. Los resultados demostraron una aceleración significativa en la cinética de reparación; el grupo tratado con OHB alcanzó el 50% de la cicatrización en un tiempo mediano de 18 días, frente a los 30,5 días registrados en el grupo control.

Asimismo, los autores identificaron que la OHB mejora la viabilidad y las tasas de retención del injerto, incluso en pacientes con control glucémico deficiente y niveles elevados de hemoglobina glicosilada. El estudio concluye que la terapia hiperbárica garantiza la supervivencia del tejido trasplantado en lechos vasculares comprometidos, estableciendo una correlación directa entre la aplicación de la terapia y la reducción del tiempo de curación total. Estos hallazgos sugieren que la OHB actúa como un factor crítico para el éxito de los procedimientos reconstructivos en ambientes de isquemia relativa.

En el ensayo clínico aleatorizado de Alves Lopes et al. (2025), se evaluó la reactivación metabólica de úlceras de pie diabético (grados Wagner 2 a 4) mediante un protocolo de OHB a 2,5 ATA. Los resultados demostraron que el grupo experimental obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de cicatrización durante los primeros seis meses de seguimiento. Los autores reportaron que la reversión de la hipoxia crítica mediante este suministro extra de oxígeno reactivó las funciones biosintéticas de los fibroblastos y la producción de colágeno tipo I.

Asimismo, el estudio identificó que la hiperoxia intermitente restauró la dinámica metabólica celular en tejidos previamente estancados por déficit energético. Los hallazgos finales del autor indican que el protocolo de 2,5

ATA permitió la progresión de las lesiones hacia una fase de resolución funcional y sostenida. Se destaca que este cambio en el ambiente energético del lecho de la herida fue el factor determinante para superar la barrera impuesta por la microangiopatía diabética en la muestra estudiada.

En las patologías vasculares venosas tipo úlceras venosas secundarias a insuficiencia venosa crónica

Desde una perspectiva fisiopatológica, las úlceras de origen venoso representan el estadio clínico terminal de la insuficiencia venosa crónica, cuya piedra angular es el establecimiento de una hipertensión venosa persistente en los miembros inferiores. Este fenómeno deriva de una tríada disfuncional crítica: la incompetencia valvular, la degradación estructural de la pared venosa y el fallo en la bomba muscular de la pantorrilla. Dicha elevación de la presión hidrostática desencadena una cascada de extravasación de líquidos y macromoléculas hacia el intersticio, lo que perpetúa un microambiente de inflamación sostenida y daño tisular progresivo. Este escenario instaura un ciclo vicioso de necrosis y arresto metabólico que impide la cicatrización normal, exigiendo un abordaje terapéutico integral capaz de romper la inercia de la lesión (Pardo, 2025).

Es fundamental precisar que esta entidad difiere de las patologías arteriales analizadas previamente; mientras que en aquellas el eje central es la hipoxia crítica por déficit de aporte, en esta patología venosa el obstáculo principal radica en la hipertensión retrógrada y el estancamiento metabólico en la microcirculación, factores que alimentan un estado proinflamatorio crónico.

En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de Thistlethwaite et al. (2018), se evaluó la eficacia de la OHB (2,4 ATA por 90 minutos) en úlceras venosas crónicas refractarias al cuidado estándar. La metodología empleó un grupo placebo con un protocolo de simulación para aislar el efecto biológico de la hiperoxia. Los resultados revelaron que, al cumplirse las 12 semanas de seguimiento, la OHB no demostró una superioridad estadística en el cierre completo de la herida en comparación con el grupo control.

Sin embargo, el estudio reportó un beneficio significativo en la reducción porcentual del área de la úlcera en el grupo de intervención. Los hallazgos indican que la terapia es capaz de revertir la trayectoria de estancamiento en úlceras indolentes, mitigando la hipoxia local y desbloqueando el proceso de reparación tisular. Los autores concluyen que la OHB actúa como un impulsor del proceso reparativo en heridas refractarias, aunque subrayan que su efectividad depende de una adecuada selección del paciente y de la gestión hemodinámica de base.

La revisión sistemática de Keohane et al. (2023) proporciona un análisis sobre el papel de la OHB como tratamiento adyuvante en la patología venosa. Los resultados demuestran que la hiperoxia induce un beneficio clínico significativo al actuar sobre parámetros intermedios, logrando una aceleración en la reducción del área de superficie de la úlcera. Los autores reportan que este efecto se debe a la mejora del microambiente tisular al contrarrestar la hipoxia local y mitigar la respuesta proinflamatoria en el lecho de la herida.

No obstante, el estudio subraya que el uso de la OHB no incrementa de forma significativa la tasa de cierre completo si persiste la hipertensión venosa subyacente. Los hallazgos sugieren que el trastorno hemodinámico actúa como un obstáculo mecánico que impide la consolidación de la angiogénesis y la proliferación celular

estimuladas por la terapia. En consecuencia, los autores enfatizan que la eficacia de la OHB está supeditada a la corrección de la etiología de base, ya sea mediante terapia compresiva o intervención quirúrgica.

El estudio de Elsharnoby et al. (2025) evaluó la eficacia de añadir entre 20 y 40 sesiones de OHB a pacientes con úlceras venosas resistentes que no habían respondido al manejo estándar. Los resultados a los tres meses de seguimiento no mostraron una diferencia estadística contundente en el cierre total entre los grupos. Sin embargo, el impacto a los 12 meses fue determinante: el grupo de terapia combinada (OHB más intervención venosa) alcanzó una tasa de cierre completo del 83.3%, frente a un 53.8% en el grupo que recibió únicamente cirugía aislada.

Adicionalmente, los autores identificaron una correlación positiva directa entre el número de sesiones de OHB y la velocidad de reducción del tamaño de la lesión. El estudio reportó que el grupo intervenido con hiperoxia logró un tiempo de cicatrización significativamente más corto en comparación con el control. Los hallazgos finales indican que la OHB actúa como un adyuvante que optimiza los resultados de la cirugía venosa en heridas persistentes y recurrentes, potenciando la resolución definitiva de la patología en pacientes con evolución tórpida.

El estudio de Pasek et al. (2023) introdujo una dimensión crítica al evaluar el impacto sistémico de la oxigenoterapia hiperbárica más allá de la cicatrización física. Los resultados demostraron que la OHB induce una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Los autores reportaron beneficios específicos en la movilidad física, lo cual correlaciona con la reducción del dolor y la progresión de la reparación tisular observada en las escalas clínicas de seguimiento.

Asimismo, la investigación identificó un efecto positivo en el bienestar psicológico, evidenciando una reducción en los niveles de ansiedad y depresión asociados a la cronicidad de las úlceras. Los hallazgos del estudio sugieren que la intervención hiperbárica actúa de manera integral, mitigando el impacto psicosocial de la enfermedad vascular. El autor concluye que la OHB debe considerarse no sólo por su capacidad regenerativa local, sino por su potencial para restaurar la autonomía y la salud mental del paciente crónico.

Finalmente, el consenso de Wounds Canada (2025) posiciona a la oxigenoterapia hiperbárica dentro del arsenal de terapias avanzadas para úlceras venosas que no muestran progresión tras un manejo convencional óptimo. La guía reporta beneficios tangibles en la reducción del tiempo de cicatrización y una disminución significativa en los niveles de dolor reportados por los pacientes. No obstante, el documento mantiene una postura de cautela al señalar que, aunque la reducción del tamaño de la lesión es estadísticamente relevante, la evidencia actual es insuficiente para asegurar un incremento en la probabilidad de cierre completo en etiologías exclusivamente venosas.

Un hallazgo crucial validado por este consenso es el rol de la OHB en pacientes con enfermedad vascular mixta (arterio-venosa). El documento identifica que el componente isquémico arterial, frecuentemente presente en úlceras de larga evolución, se beneficia de manera directa de la hiperoxigenación plasmática. Según los expertos, la intervención restaura la viabilidad en tejidos que presentan de forma simultánea estasis venosa y

déficit de aporte arterial. Esta validación clínica sugiere que la OHB es una herramienta crítica para abordar la complejidad metabólica de las úlceras crónicas con compromiso circulatorio dual.

DISCUSIÓN

La integración de la evidencia analizada revela una sinergia crítica entre la modulación del microambiente local y la respuesta fisiológica sistémica, superando la visión de la OHB como un simple acelerador de la epitelización. Mientras que el trabajo de Capó et al. (2023) demuestra que actúa como un potente agente antioxidante en el lecho de la herida, logrando una reducción marcada en mediadores inflamatorios tisulares y neutralizando el daño oxidativo mediante la supresión de la mieloperoxidasa, los hallazgos de Martins-Mendes et al. (2025) proyectan esta eficacia hacia una dimensión sistémica debido a la capacidad de la OHB para atenuar niveles sistémicos de citocinas. La convergencia de estos efectos asegura que el éxito clínico no sea meramente producto de una cicatrización acelerada, sino de una reprogramación biológica que mitiga los factores de riesgo inflamatorios vinculados a complicaciones fatales, explicando así la importante reducción de la mortalidad a largo plazo y de las tasas de amputación.

Por otra parte, al contrastar la evidencia, se observa una diferencia notable en la respuesta terapéutica según la etiología. En la patología arterial, el beneficio de la OHB es directo y profundo; al superar el déficit de aporte, se activan vías de angiogénesis que reducen significativamente las tasas de amputación (Martins-Mendes et al., 2025). Por el contrario, en la patología venosa, la OHB se enfrenta a un obstáculo mecánico: la hipertensión venosa. Los hallazgos de Keohane (2023) y Thistlethwaite (2018) son consistentes al señalar que, si bien la hiperoxia acelera la reducción del área y mitiga el dolor, no puede sustituir la necesidad de una corrección hemodinámica.

Esta distinción es fundamental para la práctica clínica, ya que posiciona a la OHB no como una solución única, sino como un coadyuvante metabólico. La evidencia más reciente de Elsharnoby (2025) redefine este paradigma al demostrar que la sinergia entre la OHB y la cirugía venosa alcanza altas tasas de cierre. Esto sugiere que la hiperoxia prepara el lecho de la herida, optimizando los resultados quirúrgicos y permitiendo que los mecanismos de reepitelización se consoliden una vez que el obstáculo macrovascular ha sido resuelto.

Finalmente, la integración de la evidencia resalta que el éxito de la OHB debe medirse más allá de la cicatrización local. El impacto en la calidad de vida y la salud mental reportado por Pasek (2023) subraya la importancia de abordar al paciente de manera sistémica. Asimismo, el reconocimiento de Wounds Canada (2025) sobre la enfermedad mixta abre una nueva frontera terapéutica: el uso de la OHB en pacientes complejos donde el compromiso arterial y venoso coexisten. En estos casos, la terapia hiperbárica se vuelve crítica para rescatar tejidos que, bajo protocolos de cuidado estándar, serían considerados inviables debido a su dualidad patológica.

CONCLUSIÓN

La oxigenoterapia hiperbárica representa mucho más que la administración de un fármaco gaseoso; es una

intervención que restablece la función celular en el lecho de la herida. A través de la evidencia analizada, se concluye que el éxito de la OHB en la patología vascular radica en su capacidad para actuar como un estímulo metabólico que reactiva la maquinaria de reparación en tejidos previamente considerados inviables. En el caso del pie diabético isquémico, la terapia logra rescatar la función del HIF-1 α y mitigar el daño oxidativo, permitiendo que heridas estancadas progresen hacia la resolución funcional.

En la patología venosa, aunque el desafío es fundamentalmente hemodinámico, la OHB demuestra ser un coadyuvante crítico para reducir el área de lesión y preparar el tejido para intervenciones definitivas. La convergencia de estudios clínicos recientes subraya que la integración temprana de la hiperoxia intermitente no solo acelera los tiempos de cierre y reduce las tasas de amputación, sino que restaura la calidad de vida del paciente al intervenir en el origen molecular de la cronicidad. El futuro de la cicatrización vascular reside en el uso sinérgico de la OHB con el manejo estándar, transformando el pronóstico de las úlceras crónicas mediante la restauración del equilibrio redox y la recuperación de la vitalidad celular en el origen mismo de la patología.

Por otra parte, posterior a la realización de esta revisión, se hace imperativo investigar y desarrollar ensayos clínicos que validen protocolos específicos para la población con enfermedad vascular mixta, donde la terapia hiperbárica podría ser el factor determinante para superar la inviabilidad tisular impuesta por la dualidad patológica.

LIMITACIONES

A pesar de los hallazgos presentados, esta revisión posee limitaciones que deben ser consideradas para la interpretación de los resultados. En primer lugar, su naturaleza narrativa implica un sesgo de selección potencial, al restringir la búsqueda a tres bases de datos principales y a literatura exclusivamente en inglés y español.

Asimismo, la ausencia de un metaanálisis restringe la capacidad de este trabajo para cuantificar el tamaño del efecto global y resolver controversias biológicas, como la activación paradójica del HIF-1 α en estados de hiperoxia intermitente. También tener en cuenta que varios de los estudios clínicos incluidos presentan tamaños muestrales pequeños o son de naturaleza retrospectiva, lo que limita la generalización de los beneficios observados a poblaciones más amplias.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en relación con la publicación de este artículo.

REFERENCIAS

- Alves Lopes, J., D'Agostino, M., Bragagnolo, M., Dantas, L., & Correa, J. (2025). Hyperbaric oxygen therapy for healing chronic foot wounds in diabetic patients: randomized clinical trial. *Journal of Human Growth and Development*, 3(3), 430-440. https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822024000300430
- Arias, C., Acosta, F., Bertocchini, F., & Fernández, C. (2025). Redefining the role of hypoxia-inducible factors

- (HIFs) in oxygen homeostasis. *A Nature Portfolio journal: Communications Biology*, 8(1), 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40089642/>
- Capó, X., Monserrat-Mesquida, M. M.-M., Quetglas-Llabrés, M., Batle, J. M., Tur, J. A., Pons, A., Sureda, A., & Tejada, S. (2023). Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8). <https://doi.org/10.3390/ijms24087040>
- Damle, M., Gaikwad, V., & Joshi, M. G. (2025). Transformative Therapies for Wound Care: Insights into Tissue Engineering and Regenerative Medicine. En N. Rezaei, A. Rosenhouse-Dantsker, & R. Gerlai, *Advances in Experimental Medicine and Biology* (págs. 1-32). New York: Springer Nature. https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2025_879
- De Wolde, S. D., Hulskes, R. H., Weenink, R. P., Hollmann, M. W., & Van Hulst, R. A. (2021). The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*, 11(8), 1210. <https://doi.org/10.3390/biom11081210>
- Elsharnoby, A., El-Barbaryl, A., Eldeeb, A., & Hassan, H. (2025). Resistant Chronic Venous Leg Ulcers: Effect of Adjuvant Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy Versus Venous Intervention Alone. *Int J Low Extrem Wounds*, 24(2), 444-451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578536/>
- Gallagher, K. A., Mills, J. L., Armstrong, D. G., Conte, M. S., Kirsner, R. S., Minc, S. D., Jorge, J., Southerland, K. W., & Tomic-Canic, M. (2024). Current Status and Principles for the Treatment and Prevention of Diabetic Foot Ulcers in the Cardiovascular Patient Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 149(4), 232-253. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11067094/>
- Guo, S., & DiPietro, L. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 8(3), 219–229. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2903966/>
- Hsu, Y.-C., & Fuchs, E. (2022). Building and Maintaining the Skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 14(7). <https://cshperspectives.cshlp.org/content/14/7/a040840>
- Keohane, C., Westby, D., Nolan, F., Twyford, M., Tawfick, W., & Walsh, S. (2023). Hyperbaric Oxygen as an Adjunct in the Treatment of Venous Ulcers: A Systematic Review. *Vascular and Endovascular Surgery*, 57(6), 607-616. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15385744231162924>
- Lee, K. O., Williams, W. C., McFarlane, J., Kropaczek, D., & de Wet, D. (2024). Semi-empirical model for Henry's law constant of noble gases in molten salts. *Scientific reports*, 14(1), 12847. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60006-9>
- Liu, S., Hur, Y. H., Cai, X., Cong, Q., Yang, Y., Xu, C., Bilate, A. M., Uy Gonzales, K. A., Parigi, S. M., Cowley, C. J., Brian Hurwitz, B., Luo, J.-D., Tseng, T., Gur-Cohen, S., Sribour, M., Omelchenko, T., Levorse, J., Pasolli, H. A., Thompson, C. B., ... Fuchs, E. (2023). A tissue injury sensing and repair pathway distinct from host pathogen defense. *Cell*, 186(10), 2127–2143.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.031>
- Martins-Mendes, D., Costa, R., Rodrigues, I., Camacho, Ó., Barata, P., Paixão-Dias, V., Luís, C., Pereira, A., Fernandes, R., & Soares, R. (2025). Microvascular, Biochemical, and Clinical Impact of Hyperbaric Oxygen Therapy in Recalcitrant Diabetic Foot Ulcers. *Cells*, 14(15), 1196. <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/15/1196>
- McDermott, K., Fang, M., Boulton, A. J. M., Selvin, E., & Hicks, C. W. (2023). Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes care*, 46(1), 209–221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
- Nikolić, D., Pasternak, J., Manojlović, V., Budinski, S., Nikolić, M. B., & Batinić, N. (2026). Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Venous Leg Ulcers: A Prospective Randomised Controlled Trial. *International wound journal*, 23(3), e70856. <https://doi.org/10.1111/iwj.70856>
- Nooch, A., Lallita, S., & Yuan, T. (2024). Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Chronic Wound Healing: A Narrative Review. *Journal of Wound Research And Technology*, 1(2), 64-70. <https://doi.org/10.70196/jwrt.v1i2.29>
- Pardo, A. (2025). Tratamiento de las úlceras venosas en atención primaria. Artículo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación*, 5(1). <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/tratamiento-de-las-ulceras-venosas-en-atencion-primaria-articulo-monografico/>
- Pasek, J., Szajkowski, S., & Cieslar, G. (2023). Quality of Life in Patients with Venous Leg Ulcers Treated by Means of Local Hyperbaric Oxygen Therapy or Local Ozone Therapy—A Single Center Study.

- Medicina*, 59(12), 2071. <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/12/2071>
- Ríos, M., Salazar, A., Troz, I., & Bolaños, C. (2025). Enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos: Diagnóstico, manejo y avances en el tratamiento. *Revista Electrónica Portales Médicos*, XX(8), 392. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/enfermedad-arterial-periferica-en-pacientes-diabeticos-diagnostico-manejo-y-avances-en-el-tratamiento/>
- Sociedad Española de Medicina Hiperbárica. (2019). *Oxigenoterapia hiperbárica*. Sociedad Española de Medicina Hiperbárica. <https://www.xn--sociedadspaolademedicinahiperbarica-2od.org/oxigenoterapia-hiperbarica/>
- Thistlethwaite, K., Finlayson, K., Cooper, D., Brown, B., Bennett, M., Kay, G., O'Reilly, M., & Edwards, H. (2018). The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for healing chronic venous leg ulcers: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair and Regeneration*, 26(4), 324-331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30129080/>
- Wounds Canada. (2025). Chapter 12: *Prevention and Management of Venous Leg Ulcers [Clinical Practice Standard]*. In Best Practice Recommendations For Skin Health and Wound Management 2025. Woundscanada. 10.56885/LORP2958
- Xue, Y., Reddy, S. K., & Garza, L. A. (2022). Toward Understanding Wound Immunology for High-Fidelity Skin Regeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 14(7), a041241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041241>
- Zaman, T., Canarslan, K., Hakan, S., Gulap, Y., Murat, A., & Bora, K. (2025). Hyperbaric oxygen therapy as an effective adjunctive treatment in the reconstruction of tissue defects with graft in diabetic foot patients: A retrospective cohort study. *International Wound Journal*, 22(6), 1-8. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iwj.70686>