

la terapia de oxígeno hiperbárico de lesión de la médula espinal

Nitesh P. Patel¹, Jason H. Huang^{1,2,*}

¹ Texas A & M College of Medicine, Temple, Texas, EE.UU.

Departamento de Neurocirugía, Baylor Scott & White Healthcare, Temple, Texas, EE.UU. ²

* Correspondencia a: Jason H. Huang, MD, jhuang@tamuhsc.edu o jasonhhuang@yahoo.com.

orcid: 0000-0002-4426-0168 (Jason H. Huang)

Resumen

Lesión de la médula espinal (SCI) es un proceso de la enfermedad compleja que implica tanto mecanismos primarios y secundarios de la lesión y puede dejar a los pacientes con devastadora deterioro funcional, así como debilitamiento psicológico. Si bien ningún tratamiento curativo está disponible para lesiones de la médula espinal, los enfoques terapéuticos actuales se centran en la reducción de la lesión secundaria que sigue a SCI. oxígeno hiperbárico terapia (HBO) ha mostrado prometedor efectos neuroprotectores en diversos estudios experimentales, pero el número limitado de informes clínicos han mostrado resultados mezclados. Esta revisión proporcionará una visión general de los posibles mecanismos por los cuales la terapia de oxígeno hiperbárico puede ejercer la neuroprotección, proporcionar un resumen de la aplicación clínica de la terapia de HBO en pacientes con SCI, y discutir vías para futuros estudios.

palabras clave: lesión de la médula espinal; oxigenoterapia hiperbárica; precondicionamiento; apoptosis; inflamación; el estrés oxidativo; angiogénesis; edema de la médula espinal; autofagia

DOI: 10.4103 / 2045-9.912,208520

Cómo citar este artículo: Patel NP, Huang JH. la terapia de oxígeno hiperbárico de lesión de la médula espinal. Med Res gas. 2017; 7 (2): 133-143.

YO ntroducción

lesión de la médula espinal (SCI) puede resultar de diversas etiologías, pero una característica común es el potencial de devastación funcional y psicológica después de una lesión. Entre 1993 y 2012, un total de 63,109 pacientes se ven afectados por SCI traumática aguda en los Estados Unidos basado en la Muestra Nacional de Pacientes Internados base de datos (NIS).¹ En 2016, se informó que la prevalencia de la lesión medular en los Estados Unidos para ser aproximadamente

282.000 personas con una incidencia de 17.000 personas por año.² La edad media a la lesión ha aumentado de 29 años en la década de 1970 a 42 años en 2016, y hay un período de cuatro veces mayor incidencia en los hombres *versus* las hembras.² La longitud actual de la estancia hospitalaria después de la lesión es de 11 días, sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes afectados son re-hospitalizados durante un promedio de 22 días, más comúnmente debido a la enfermedad genitourinaria.²

Mientras que el costo total de la atención de pacientes con SCI se ha estimado en más de \$ 7 mil millones al año en los Estados Unidos, esta cifra no representa el sufrimiento inmenso y déficits de cambio de vida que puede resultar de SCI.²

La fisiopatología de la SCI implica tanto daño primario y secundario.³ daño primario implica la lesión mecánica incitar, mientras que el daño secundario se retrasa y consiste en una variedad de procesos patofisiológicos, incluyendo

apoptosis, estrés oxidativo, isquemia, edema, la inflamación y la excitotoxicidad.^{3,5} Aunque la lesión primaria es a menudo irreversibles, estudios previos han demostrado que los mecanismos de la lesión secundaria pueden ser dirigidos a mejorar los resultados neurológicos.³

La metilprednisolona es el fármaco de elección típica de las lesiones secundarias tratamiento después de la lesión, pero sus efectos secundarios orden de investigación de modalidades de tratamiento más seguros.⁶ Una de ellas es la terapia de oxígeno hiperbárico (HBO), en el que se administra oxígeno al 100% a una presión entre una y tres veces la de la presión atmosférica. experimental anterior y estudios clínicos han demostrado los efectos beneficiosos de la terapia HBO, administrado ya sea antes (preacondicionamiento) o después de SCI, en la recuperación de la función motora, la mejora de la histología de la médula espinal, y la atenuación de los mecanismos de la lesión secundaria. Esta revisión pretende describir los resultados de estos estudios experimentales y clínicos con terapia de HBO de la lesión medular, ya sea *vía*

preacondicionamiento o el tratamiento post-SCI, así como a los detalles de los mecanismos neuroprotectores propuestos y discutir vías para la investigación adicional.

mi Xperimental S os estudios: PAG oTENCIAL METRO ecanismos de HBO n euroProtection

Dado que la isquemia es uno de los más significativos



mecanismos implicados en la lesión secundaria después de SCI, una modalidad de tratamiento que aumenta la tensión de oxígeno de la médula espinal lesionada debería **teóricamente ayudar a mejorar la recuperación.** ^{3,7} La mayoría de oxígeno en sangre arterial se realiza por la hemoglobina y una fracción más pequeña se disuelve en plasma; oxígeno que se administra a un aumento de la presión puede aumentar la cantidad de oxígeno disuelto, la creación de un gradiente de presión más grande que **puede conducir oxígeno en el tejido isquémico.** ⁸⁻¹⁰ En consecuencia, en 1972, HBO aplica a un modelo de SCI en los perros mostraron un aumento significativamente la tensión de oxígeno en la médula espinal y una correlación con mejorado **significativamente la recuperación funcional.** ¹¹

Si bien la disponibilidad de oxígeno juega un papel fundamental en la supervivencia celular después de SCI, se han propuesto otras vías fisiopatológicas **implicadas en la lesión secundaria después de SCI.** ^{3,12-14} Los estudios experimentales que han investigado el efecto de la terapia HBO en estas vías proponen que la neuroprotección ofrecida por la terapia de HBO implica los siguientes mecanismos generales: 1) la disminución de la apoptosis; 2) reducir el estrés oxidativo; 3) la disminución de la inflamación; 4) la promoción de la angiogénesis; 5) la reducción del edema de la médula espinal;

6) el aumento de la autofagia. Una visión general de estos posibles mecanismos neuroprotectores se proporciona en esta revisión (**Tabla 1**).

terapia HBO disminuye apoptosis *vía* diversos mediadores

Las células que sobreviven a la lesión primaria de SCI son ceptible sus- al daño **secundario, en particular *vía* apoptosis, que se ha observado a persistir durante varias semanas después de la lesión y por lo tanto es un objetivo atractivo para la intervención.** ³⁸ Muchos estudios han utilizado desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) etiquetado dUTP nick-end (TUNEL) tinción para mostrar que la terapia de HBO reduce significativamente la apoptosis en el tejido de la médula espinal lesionada, y la mayoría de los estudios han propuesto vías potenciales por los cuales la terapia **atenúa apop- Totic HBO la muerte celular después de la lesión.** ^{15,19,20,23,27,30,31,33}

Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se ha demostrado que induce la apoptosis **mediante el aumento de óxido nítrico después de SCI, y en 2004, Yu et al.** ^{15,30} sugiere que la terapia de HBO disminuye la apoptosis después de LME traumática por la regulación negativa de la expresión **ia-inducida hypox- del gen iNOS;** esto se evidencia por disminuyó significativamente el número de células iNOS-positivas a 1 y 2 días después de la SCI en el grupo que recibió una sola sesión de terapia de HBO administrada 30 minutos después de la lesión en comparación con el único grupo SCI.

Las citocinas inflamatorias, interleucina (IL) -1 β y factor de necrosis tumoral (FNT) - α , **se han implicado en la apoptosis después de SCI.** ⁴⁰⁻⁴² En 2010, un modelo de rata de SCI ***vía* compresión de la médula espinal mediante un clip de aneurisma en T₈-⁹ dado lugar a un aumento significativo de los niveles de IL-1 β y TNF- α en cuatro horas después de la SCI en los animales que recibieron aire normobárico;**

sin embargo, estas citoquinas se redujeron significativamente en el grupo que recibió 120 minutos de la terapia de HBO en 2,5 ATA (aproximadamente 245 kPa) inmediatamente después de SCI, un hallazgo que también estuvo acompañado por apoptosis disminuyó en tinción TU- NEL, lo que sugiere que la atenuación de la apoptosis por HBO terapia puede estar relacionada con la regulación por disminución **de la IL-1 β y TNF- α .** ²⁰

En 2014, Long et al. ³⁰ estudiado el papel de la pro-apoptóticos molécula adaptadora proteína apoptosis asociada a Speck-como la proteína (ASC), en la neuroprotección proporcionada por la terapia de HBO. Se sabe que la activación de NACHT de Dominio, la proteína que contiene el dominio rico en leucina-repetibilidad y pirina 3 (NALP3) ***vía* clientes potenciales de estrés oxidativo a la activación y unión de ASC,** que recluta posteriormente la caspasa-8 para formar un complejo ternario que **desencadena la apoptosis.** ^{43,44} Long et al. ³⁰ mostraron que el ARNm y la expresión de proteínas de ASC aumenta después de SCI, pero se disminuyeron significativamente por tratamiento diario HBO comenzó inmediatamente después de la lesión, lo que sugiere que HBO previene la formación del complejo ternario mediante la atenuación de estrés oxidativo.

estrés retículo endoplasmático (ER) es otro mecanismo por el que el estrés **oxidativo juega un papel en la apoptosis después de SCI.** ³³ CCAAT-promotor de proteína de unión a proteína homóloga (CHOP) es un factor de transcripción que ha **demostrado ser un jugador clave en ER apoptosis inducida por el estrés.** ⁴⁵ Además, la **caspasa-12 es una caspasa ER-asociado que también media la apoptosis *vía* estrés ER.** ⁴⁶ Una variedad de mecanismos de activar la caspasa-12, que a su vez activa la **caspasa-3, una proteína citoplasmática que es un ejecutor de la apoptosis.** ⁴⁷ En el estudio de Liu et al., ³³ los niveles de ARNm y de proteína de CHOP, caspasa-12, y la caspasa-3 fueron todos aumentaron en SCI-sólo las ratas en comparación con los controles; sin embargo, la regulación al alza de estos tres factores se mitigó en el grupo que recibió mentos diaria HBO trata- a 2,0 ATA a partir de 6 horas después de la lesión, lo que sugiere que atenúa la terapia de HBO SCI inducida por apoptosis neuronal mediante la regulación negativa de la ruta apoptótica ER-inducida por el **estrés. En 2009, Wang et al.** ¹⁹ estudiaron los efectos de HBO preconcebidas acondiciona- do (HBO-PC) sobre la apoptosis después de la lesión. HBO-PC condujo a niveles más altos de mitocondrial Bcl-2, una proteína anti-apoptótica, tanto antes de la lesión por isquemia-reperusión y durante el período de reperusión; Además, pro-apoptótica de liberación de cromo c cito- de las mitocondrias y los niveles de caspasa-3 y caspasa-9 se redujeron durante la reperusión. Estos efectos fueron invertidos por L-nitroarginina-metil-éster (L- NAME), una sintasa de óxido nítrico no específica (NOS) tor inhibiciones, lo que indica que el óxido nítrico parece ser un factor importante en los efectos anti-apoptóticos de HBO, **ORDENADOR PERSONAL.** ¹⁹ Sin embargo, el estudio de Yu et al. ¹⁵ sugiere que la terapia de HBO post-SCI reduce la apoptosis mediante la inhibición de iNOS hipoxia inducida, lo que implica que el óxido nítrico es un mediador de la apoptosis. Se sabe que el óxido nítrico tiene efectos contrastantes dependiendo



Tabla 1: resultados funcionales, histológicos y bioquímicos de los estudios experimentales

Autor	Los resultados funcionales año	Los hallazgos histológicos	Los hallazgos bioquímicos
Yu et al. ¹⁵	2004 No evaluado	disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL	Regulación a la baja de la iNOS y la expresión del gen GDNF
Nie et al. ¹⁶	2006 Mejora de la recuperación motora indicado por superiores modificadas puntuaciones de Tarlov	Aumento del número de neuronas y mejorada histología neuronal; revertido por AT aumento de las caspasas	superóxido dismutasa, y glutatión peroxidasa; disminución de MDA
Kahraman et al. ¹⁷	2007 No evaluado	No evaluado	El aumento de la superóxido dismutasa y disminuyó TBARS en comparación con metilprednisolona
Li et al. ¹⁸	2007 No evaluado	No evaluado	Aumento de la proteína y la expresión del ARNm de hemo oxigenasa-1, el aumento de la viabilidad celular, disminución de los daños del ADN
Wang et al. ¹⁹	2009 El aumento de la recuperación de trastornos neurológicos función indicada por una escala de 15 puntos	Disminución de la apoptosis por TUNELstaining; un menor número de neuronas lesionadas indican mediante tinción de Nissl	El aumento de las enzimas antioxidantes (Mn- SOD y catalasa), pre-isquémico Bcl-2 expresión, y NO; disminución de la citocromo c liberación y las caspasas 3 y 9 durante la reperusión. Todo revertido por L-NAME
Tai et al. ²⁰	2010 disminuyó deficiencias motoras de las extremidades posteriores indicado por mayores puntuaciones BBB	Disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL; disminución del infarto de la médula espinal	Disminución de VEGF, GDNF, las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 y TNF-a), y MPO
Topuz et al. ²¹	2010 recuperación motor mejorada indica por rendimiento mayor en plano inclinado nivel de hemorragia y edema	disminución de la apoptosis; aumentado	Disminución de la MDA; aumento de la glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa
Dayan et al. ²²	2012 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	No evaluado	Disminución de la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, NO, y NOS
Lu et al. ²³	2012 recuperación motor mejorada indica por mayores puntuaciones BBB; mejora de conducción a lo largo descendente y ascendente secciones de la médula espinal se indica por una disminución de MEP y SEP latencias	Disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL; crecimiento axonal mejorado indica por el aumento positivos HRP y BDA-positivos fibras cerca de SCI sitio; mayor número y tamaño de reactivo	No evaluado
Yang et al. ²⁴	2013 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	No evaluado	El aumento de la expresión del VEGF; disminución de la expresión de MMP-2, MMP-9 y IL-6; disminución de edema indicado por el contenido de agua de la médula espinal significativamente reducida
Yang et al. ²⁵	2013 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	No evaluado	Disminuyó significativamente mRNA y proteína de expresión de la HMGB1 y de NF-KB
Tan et al. ²⁶	2014 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	La mejora de resultados histológicos	Disminuyó significativamente IL-1 β , TNF- α , y mRNA y proteína de expresión de la proteína p65 de NF-kappa B
Xu et al. ²⁷	2014 recuperación motor mejorada indica por mayores puntuaciones BBB; mejora de la electrofisiología se indica por la reducción de la latencia de MEP	Disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL; inmunoreactividad mayor Nrf2 en astrocitos en comparación con las neuronas	edema Disminución indicado por el contenido de agua de la médula espinal reducida; disminución de la actividad enzimática de caspasas-3 y -9; aumentó Nrf2 mRNA / expresión de la proteína, unión a ADN, y la expresión de genes aguas abajo tanto en vivo y in vitro; aumento del contenido de glutatión
Huang et al. ²⁸	No evaluado	El aumento de expresión HSP32 neuronal confirmó <i>vía</i> inmunotinción	El aumento de expresión HSP32; revertido por Zn-pp
Liu et al. ²⁸	2014 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	Significativamente atenuada cambios histológicos	El aumento de la expresión del VEGF; regulación a la baja de CX43 mRNA y proteína
Long et al. ³⁰	2014 recuperación motor mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	Disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL; disminución de la expresión de ASC	Disminución de mRNA y proteína de expresión de ASC; disminución de la expresión de la caspasa-3
Wang et al. ³¹	2014 función motora mejorada indica por puntuaciones más altas de BBB	Disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL; mayor número de NF 200-fibras nerviosas positivas por IHC	Reducción de la expresión de ARNm y proteína de AQP4 y AQP9



Tabla 1: Continuación

Autor	Los resultados funcionales año	Los hallazgos histológicos	Los hallazgos bioquímicos
Geng et al. ³²	2015 recuperación motor mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	Mayor sparing mielina y la mejora de la regeneración axonal	Disminución de células positivas de iNOS y CD 16/32 (M1 fenotipo) y el aumento de la arginasa-1 y las células CD206 positivas (M2 fenotipo); disminución de citoquinas Th1 (IFN- γ y TNF- α) y el aumento de citocinas Th2 (IL-4 e IL-13)
Kang et al. ³⁴	2015 recuperación motor mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	No evaluado	Disminuyó significativamente mRNA y proteína de expresión de TLR4; disminuido significativamente HMGB1 y NF- κ B
Liang et al. ³⁵	2015 recuperación motor mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	No evaluado	Disminución de mRNA y proteína de expresión de NALP3, caspasa-1, y ASC; disminución de la liberación de IL-1 β
Liu et al. ³³	2015 función motora mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	disminución de la apoptosis mediante tinción TUNEL	Disminución de mRNA y expresión de la proteína de CHOP, caspasa-3 y caspasa-12
Sun et al. ³⁶	2016 recuperación motor mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	TEM: RER suelta, el aumento de los ribosomas libres, hinchamiento mitocondrial, numerosos autofagosomas	Aumento significativo de Beclin-1 y LC3-II, lo que indica aumento de la autofagia
Wang et al. ³⁷	2016 recuperación motor mejorada indicado por mayores puntuaciones BBB	No evaluado	Disminuyó significativamente mRNA y niveles de proteína de RAGE y MCP-1

Nota: la acreditación: Basso, Beattie, Bresnahan escala locomotor; TUNEL: desoxinucleotidil transferasa terminal etiquetado dUTP nick-final; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; GDNF: glial factor derivado neurotrópico; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; MPO: mieloperoxidasa; CHOP: proteína homóloga proteína CCAAT-potenciador vinculante; NF-200: neurofilamento-200; IHC: inmunohistoquímica; AQP: acuaporina; Mn-SOD: manganeso superóxido dismutasa; Bcl-2: b linforma de células 2; L-NAME: L-nitroarginine-metil-éster; ASC: molécula adaptadora apoptosis asociada mota-como proteína; NALP3: NACHT dominio-, rica en leucina-repetibilidad y pirina proteína 3 que contiene el dominio; MEP: motor-potencial evocado; SEP evocados somatosensoriales potencial; HRP: peroxidasa de rábano picante; BDA: biotina amina dextrano; SCI: lesión de la médula espinal; Nrf2: el factor nuclear eritroide factor de 2-2 relacionado; AT: 3-amino-1,2,4-triazol; MDA: malondialdehído; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; HSP32: proteína de choque térmico 32 (hemo oxigenasa-1); Zn-pp: zinc protoporfirina IX; CX43: connexin43; MMP: metaloproteinasas de matriz; IFN: interferón; TLR4: peaje like receptor 4; HMGB1: alta movilidad de proteína grupo B1; NF- κ B: factor nuclear kappa B; RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1; TEM: Microscopio Electrónico de Transmisión; RER: retículo endoplasmático rugoso; LC3-II: cadena ligera 3 de tipo II. zinc protoporfirina IX; CX43: connexin43; MMP: metaloproteinasas de matriz; IFN: interferón; TLR4: peaje like receptor 4; HMGB1: alta movilidad de proteína grupo B1; NF- κ B: factor nuclear kappa B; RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1; TEM: Microscopio Electrónico de Transmisión; RER: retículo endoplasmático rugoso; LC3-II: cadena ligera 3 de tipo II.

la cantidad presente: altas concentraciones en el rango micromolar se ven en la inflamación, mientras que cantidades más pequeñas son importantes en la neuroprotección creado por diversos métodos de preconditionamiento. ^{48,49} El estudio de Wang et al. ¹⁹

observado la producción de óxido nítrico en el rango nanomolar después de HBO-PC, lo que indica que pequeñas cantidades de óxido nítrico pueden inducir mecanismos implicados en la tolerancia inducida por HBO-PC. Otro estudio de preconditionamiento en 2012 también demostró disminución de la apoptosis neuronal después de la lesión, lo que indica el uso potencial de HBO-PC para proporcionar protección neuro- antes de los procedimientos neuroquirúrgicos que implican la médula espinal. ²³

terapia HBO disminuye el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica

generación de radicales libres se produce poco después de la SCI y juega un papel clave en la lesión secundaria. ¹² El sistema nervioso central es particularmente susceptible al estrés oxidativo debido a su alto contenido de lípidos; en consecuencia, la peroxidación lipídica es un componente significativo de lesión secundaria después de SCI y un objetivo popular de la intervención farmacológica. ³ Muchos estudios han demostrado la capacidad de la terapia de HBO para atenuar el estrés oxidativo, pero pocos han estudiado el mecanismo exacto

por el cual la terapia de HBO afecta a la peroxidación de lípidos. El malondialdehído (MDA) es un marcador de lípidos peroxidación ción después de SCI. ⁵⁰ En un estudio de la médula espinal lesión de isquemia-reperusión 2006 *vía* pinzamiento aórtico en conejos, una vez al día HBO-PC durante 5 días dio lugar a niveles de MDA bajados significativamente después de SCI en el grupo HBO-PC, con aumentos concomitantes en la catalasa y la superóxido dismutasa. ^{dieciséis} Estos resultados se correlacionaron con una mejor recuperación tor mo- indicadas por las puntuaciones de Tarlov superiores modificadas en el grupo HBO-PC, lo que sugiere que HBO-PC protege contra los radicales libres de la peroxidación de lípidos mediada y im- demuestra los resultados neurológicos upregulating enzimas antioxidantes. ^{dieciséis} A diferencia de la lesión por isquemia-reperusión y paradigma HBO-PC utilizado por Nie et al., ^{dieciséis} el estudio de Topuz et al. ²¹ en 2010 implicado un solo 90 minutos de tratamiento HBO inmediatamente después de SCI secundaria a clip de compresión de la médula espinal. terapia HBO aumentó actividades de Glu- tathione peroxidasa, superóxido dismutasa, catalasa y, mientras que la atenuación de manera significativa los niveles de MDA en comparación con el único grupo SCI, lo que sugiere, además, que la terapia de HBO puede disminuir la peroxidación lipídica por la regulación positiva de las enzimas antioxidantes; Además, estos hallazgos fueron acompañados por la mejora de la recuperación neurológica indicado por mayor



las puntuaciones de la prueba de plano inclinado, lo que significa que la terapia de oxígeno hiperbárico mejora los resultados neurológicos al disminuir el estrés oxidativo. ²¹ **Un estudio anterior en 2.007 medido niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) para supervisar la peroxidación de lípidos en un modelo SCI de rata que implica la compresión clip en T₈₋₁₀ y demostró que TBARS fueron significativamente mayores en el grupo de sólo SCI versus sham- ratas operadas.** ¹⁷ Mientras metilprednisolona no mostró ningún efecto significativo en estos niveles cuando se administra después de la lesión, la terapia de HBO en 2,8 ATA dados dos veces al día durante cuatro días resultó en significativamente disminuido TBARS y aumentó significativamente la actividad de la superóxido dismutasa, indicando aún más la capacidad de la terapia de HBO para reducir los lípidos por oxidación y así aliviar uno de los principales mecanismos de la lesión secundaria. ¹⁷

Muchos estudios han demostrado que los cables HBO-PC para la lesión upregulan los niveles de enzimas antioxidantes después de la lesión. ^{16,18,19,27,29}

Nie et al. ²⁰ **mostró que HBO-PC aumentó catalasa y superóxido dismutasa después de la reperfusión y se correlaciona con la recuperación de motor mejorado, y esto se invirtió mediante la administración del inhibidor de catalasa, 3-amino-**

1,2,4-triazol (AT), 1 hora antes de la lesión por isquemia-reperfusión; Además, la administración de dimetiltiourea (DMTU), un captador de radicales libres, 1 hora antes de cada diario HBO-PC causó una reducción significativa en las actividades de la superóxido dismutasa catalasa y en comparación con la HBO

+ grupo SCI, lo que indica que la población inicial de especies de oxígeno tuvo reacciones después de HBO-PC puede ser responsable de la activación de la regulación por incremento de las enzimas antioxidantes, que luego reducir el estrés oxidativo asociado con lesión secundaria post-SCI. **Wang et al.** ¹⁹ también mostraron que la superóxido dismutasa y catalasa aumentaron después de HBO, PC en un modelo SCI de isquemia-reperfusión en ratas, y esto llevó a dismutasa disminuido y peróxido de hidrógeno especies reactivas de oxígeno y se correlacionan con la recuperación de motor mejorado.

Hemo oxigenasa-1 es una proteína de choque térmico (HSP32) que se incrementa dentro de las 24 horas después de SCI. ^{51,52} **La enzima cataliza desglucose heme al monóxido de carbono, hierro y biliverdina, con la producción de bilirrubina resultante de la posterior reducción de la biliverdina.** ⁵³ **El monóxido de carbono, biliverdina y bilirrubina todos tienen propiedades antioxidantes, y hemo oxigenasa-1 también se ha demostrado que protege contra la muerte celular mediante la regulación de hierro.** ^{51,52,54} De acuerdo con ello, los ratones del grupo hemo oxigenasa-1 knockout han **aumentado la susceptibilidad a la lesión oxidativa.** ⁵⁵ **En 2007, una *in vitro* estudiar** utilizando ratones cultivo primario neuronas de la médula mostró que una única sesión de HBO-PC aumentó significativamente la viabilidad celular BE- desmotado a las 4 horas después del tratamiento, reduce el daño del ADN, y de la proteína y la expresión del ARNm mejorada de hemo oxigenasa-1; sin embargo, la administración de estaño-mesoporfirina IX

(SNMP), una específica hemo oxigenasa inhibidor-1, 10 minutos antes de la HBO-PC revirtió completamente la neuroprotección, lo que indica que hemo oxigenasa-1 juega un papel importante en la tolerancia isquémica inducida por HBO-PC. ¹⁸ **ULTERIORES más, HSPs son chaperones moleculares que son importantes para la reparación de las proteínas dañadas y han demostrado ejercer efecto beneficioso después de SCI al contribuir a la atenuación de la lesión secundaria.** ⁵⁶ **En otro *in vitro* estudiar la utilización de cultivo primario de rata** neuronas de la médula en 2014, un solo de 60 minutos sesión HBO-PC 12 horas antes de la lesión aumentado significativamente la viabilidad celular y el aumento de los niveles de HSP32, que alcanzó su punto máximo a las 12 horas post-HBO exposición; administración de zinc protoporfirina IX (Zn-PP), un inhibidor de HSP32 específico, inmediatamente antes de HBO-PC invirtió el efecto de HBO-PC sobre la viabilidad celular, lo que sugiere, además, que la regulación positiva de contribuye HSP32 para el efecto neuroprotector de HBO-PC. ²⁹

El factor nuclear eritroide factor de 2-relacionado 2 (Nrf2) es un factor de transcripción implicado en la regulación del elemento de respuesta antioxidante (ARE), que regula la expresión de enzimas antioxidantes y es especialmente activa en trocitos, contribuyendo así a la neuroprotección contra el estrés oxidativo después de SCI. ⁵⁷⁻⁶⁰ **Un estudio de 2014 mostró que a las 12 y 24 horas** después de una sola sesión de HBO-PC, Nrf2 mRNA / expresión de la proteína, la actividad de unión a ADN, y la expresión de genes aguas abajo que participan en la síntesis de glutatión se incrementaron todos significativamente en la médula espinal en comparación con los controles; Además, el contenido de glutatión en la médula espinal se incrementó significativamente por HBO-PC en comparación con el único grupo SCI hasta 48 horas después de la lesión por isquemia-reperfusión. ²⁷ **La tinción de inmunofluorescencia tejido de médula espinal reveló una mayor inmunoreactividad Nrf2 en astrocitos noreactividad versus neuronas,** lo que indica que HBO-PC proporciona neuroprotección upregulating Nrf2 específicamente en astrocitos de la médula espinal. ²⁷

terapia HBO reduce la inflamación

Muchos estudios recientes han investigado el efecto de HBO sobre los procesos inflamatorios que siguen SCI. ^{20,24-26,31,32,34,35}

En 2010, un modelo de rata que implica lesión clip de compresión de la médula espinal en T₈₋₉ mostraron **disminución de citoquinas inflamatorias, IL-1 β y TNF- α ,** y disminución de la dase mieloperoxidasa (MPO), un indicador de la infiltración de neutrófilos, después de un solo tratamiento HBO inmediatamente después de SCI; Además, el aumento de nivel de la citoquina anti-inflamatoria se observó IL-10 en el grupo de terapia HBO, lo que indica que HBO no sólo reduce mediadores de la inflamación, sino que también promueve un fenotipo antiinflamatorio. ²⁰

Los macrófagos y microglia son los mediadores principales de la inflamación en la lesión secundaria después de SCI. ³

La respuesta de los macrófagos siguiente después de SCI es polarizan



humanizada, que consiste principalmente de los macrófagos M1 "activados clásicamente" que promueven la producción de citocinas inflamatorias y los radicales libres, y muy baja expresión de los "activados alternativamente" **macrófagos M2 anti-inflamatorias**.^{61,62} **El efecto de múltiples tratamientos de HBO en la polarización de macrófagos después de la compresión del clip de la médula espinal en un modelo de rata se examinó en 2015 y demostró que HBO disminuye significativamente el M1 fenotipo tipo (iNOS y CD16 / 32 células positivas) y su correspondiente Th1 citoquinas, el interferón (IFN) - β y TNF- α , y aumenta significativamente el fenotipo M2 (células positivas arginasa-1 y CD206) y sus correspondientes citocinas Th2, IL-4 e IL-13; estos hallazgos fueron acompañados por la mejora del crecimiento axonal, significativamente mayor preservación de la mielina, y una mayor recuperación funcional, lo que indica que la terapia de HBO proporciona neuroprotección mediante la promoción del fenotipo antiinflamatorio M2 y la regulación negativa de la fenotipo inflamatorio M1.**³²

Como se mencionó anteriormente, la disminución de neutrófilos infiltración, controlado por una disminución de MPO, se ha observado después de la terapia HBO de SCI.^{20,37} **El estudio de Wang et al.**³⁷

examinado aún más el efecto de la terapia de HBO sobre la respuesta celular inflamatoria después de SCI mediante la supervisión de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), una quimioquina implicada en el reclutamiento de monocitos y **linfocitos a los sitios de mación infla- y aumenta después de SCI.**⁶³ **La inhibición de MCP-1 ha demostrado que disminuye la infiltración de células mononucleares de tejido de la médula espinal lesionada, disminuyendo de ese modo el daño inflamatorio.**⁶⁴ En 2016, la regulación al alza de MCP-1 después de la lesión se redujo significativamente por la terapia HBO y correlacionada con la mejora de los resultados neurológicos en un modelo de rata, lo que indica que la regulación por disminución de MCP-1 está implicada en los efectos neuroprotectores de la terapia de HBO después de SCI.³⁷

El efecto de la terapia de HBO en NALP3 se discutió anteriormente en el contexto de la apoptosis, pero en 2015, el papel de la inflamasa NALP3 en la capacidad de la terapia de HBO a la inflamación atenuate después se investigó SCI. El inflamasa NALP3 es una proteína multimérica complejo que consta de NALP3, ASC, y la caspasa-1, que media en la producción y liberación de IL-1 β , **que a su vez induce fur- Ther liberación de citoquinas inflamatorias.**^{sesenta y cinco} **terapia diaria HBO disminuyó significativamente ARNm y la expresión de proteínas de NALP3 a los 1, 3, y 7 días después de la SCI, mientras que niveles de ARNm y de proteína de ASC y la caspasa-1 se redujo significativamente a los 3 y 7 días después de la SCI; Además, la IL-1 β niveles también se redujeron significativamente a los 3 y 7 días después de la SCI.**³⁵

Dado que las especies reactivas del oxígeno pueden desencadenar células **NALP3 inflamasa de señalización en la retina pigmento epiteliales,** Liang et al.^{35,66} propuesto que la disminución de expresión de NALP3, ASC, caspasa-1, e IL-1 β después de la terapia HBO el resultado de la capacidad previamente evidencia de HBO

terapia para disminuir la generación de ROS. Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son endopeptidasas que contienen zinc que se sintetizan en una forma inactiva, zymo- gen, forma y están implicados en la matriz extracelular **radation deg-.**⁶⁷ **MMP-2 y MMP-9 estimulan la producción de citoquinas pro-inflamatorias, lo que contribuye a la lesión secundaria post-SCI.**⁶⁸⁻⁷¹ En 2013, la terapia de HBO post- SCI resultó en significativamente reducida MMP-2 y MMP-9 y correlacionado con la disminución del nivel de la citoquina inflamatoria IL-6, lo que indica que la regulación a la baja de MMPs **desempeña un papel en la neuroprotección proporcionada por HBO.**²⁴

De alta movilidad de proteína grupo B1 (HMGB1) es clases medias como mediadoras de la inflamación que se activa por citoquinas inflamatorias tales **como TNF- α , y se ha demostrado que aumenta después de SCI.**^{72,73} **HMGB1 se ha demostrado que estimulan receptores tipo Toll (TLRs), receptor para los productos finales de glicación avanzada (RAGE), y factor nuclear kappa B (NF-kB), que a su vez activa otras citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-1 β y TNF- α , contribuyendo así a la edad DAÑO inflamatoria después de SCI.**⁷⁴⁻⁷⁷ **terapia HBO tiene la capacidad de reducir la inflamación después de SCI por significativamente la regulación negativa de HMGB1 y sus posteriores cascadas de señalización, INCLUYENDO NF-kappa B y su componente p65, TLR4, TLR2, RAGE, IL-1 β y TNF- α .**^{25,26,34}

Gap cruces son los tipos de Nels Chan intercelulares que permiten el paso de **iones, moléculas y segundos mensajeros entre células adyacentes especializados.**⁷⁸ **Las conexinas son las principales unidades estructurales de uniones de hendidura, y connexin43 (CX43) compone uniones de hendidura dentro del sistema nervioso central.**⁷⁹

Estudios previos han demostrado que CX43 está regulada por incremento en la médula espinal lesionada después de la lesión, que autoriza la difusión de los mediadores de la lesión de las células dañadas a las células sanas circundantes que sobrevivieron al insulto **primaria.**^{80,81} **En 2014, Liu et al.**²⁸ **mostró que la terapia diaria de HBO después de la lesión reduce significativamente ARNm y proteínas expresión de CX43, contribuyendo de ese modo a con- disminución de la inflamación mediante la prevención de la propagación de mediadores de la inflamación de las células dañadas a las células sanas, según lo informado en otros estudios que han examinado el papel de CX43 y SCI.**^{82,83}

la terapia de HBO promueve la angiogénesis

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es importante para la angiogénesis en **el SNC vía la estimulación de la proliferación celular endotelial y la migración, pero VEGF también es importante en la promoción de la proliferación neuronal y neuroprotección.**⁸⁴ **Tai et al.**²⁰ **primero informó de que un solo tratamiento HBO iniciarse inmediatamente después de los resultados de SCI en un aumento de células VEGF-positivas en 4 - 7 días después de la SCI. Desde entonces, otros dos estudios que implican tratamientos diarios HBO después de SCI también han mostrado aumentado significativamente VEGF en comparación con el SCI-único grupo.**^{24,28} **VEGF ha sido previamente demostrado para aumentar**



después de SCI para restablecer el suministro de sangre mediante el aumento de densidad vascular, promoviendo así la protección neuronal y la recuperación funcional; Por lo tanto, la recuperación neurológica mejorado visto con la terapia de HBO de SCI puede ser, en parte, debido al aumento de expresión de VEGF.⁸⁵

terapia HBO reduce el edema de la médula espinal

Estudios recientes han demostrado que la terapia con oxígeno hiperbárico reduce significativamente el edema de la médula espinal después de la SCI.^{24,27,31} MMP-2 y MMP-9 se discutieron previamente en el contexto de inflamación, pero estas enzimas también causan aumento de la permeabilidad de la barrera de sangre de cordón espinal *vía* la degradación del colágeno de tipo IV, que conduce a edema de la médula espinal.^{88,89} En 2013, dos veces al día la terapia de HBO después de SCI en un modelo de rata resultó en una disminución significativamente MMP-2 a los 3 días después de la SCI y MMP-9 niveles a los 2, 3, y 5 días después de la SCI; contenido de agua de la médula espinal también se redujo significativamente a los 2 y 3 días después de la SCI, lo que sugiere la capacidad de la terapia HBO para disminuir el edema de la médula espinal mediante la regulación negativa de proteasas organometálicas después de SCI.²⁴

En 2014, los canales de agua de proteínas denominadas acuaporinas se estudiaron después de la terapia HBO de SCI.³¹ Las ratas tratadas con HBO a partir de las 4 horas después de la lesión y continuando durante un total de cuatro veces al día se observaron más de tres días consecutivos para haber reducido significativamente ARNm y expresión de acuaporina 4 (AQP4) y acuaporina 9 (AQP9).³¹

El trabajo previo ha demostrado la correlación positiva entre el aumento de expresión de AQP4 y el aumento de contenido de agua de la médula espinal después de SCI, y estudios adicionales mostraron que el resultado neurológico es mucho mayor post-SCI en ratones AQP4-nulo.^{88,87} Por consiguiente, un componente de la disminución de edema de la médula espinal después de la terapia HBO de SCI involucra la regulación a la baja de AQP4, que conduce a la entrada de agua reducida en la médula espinal.³¹

HBO terapia aumenta la autofagia

La autofagia es un mecanismo de la degradación intracelular por el cual autofagosomas entregan componentes celulares que requieren degradantes a los lisosomas para mantener la homeostasis celular.⁸⁸ Los factores importantes para la vigilancia de la autofagia son beclin-1, un estimulador directo de la autofagia, y la luz de la cadena 3 de tipo II (LC3-II), una proteína que es directamente proporcional al número de vacuolas autofágicas.^{89,90} El primer y único estudio sobre el efecto de la terapia de HBO en la autofagia después de SCI mostró que Beclin-1 y LC3-II aumentan significativamente en las neuronas de la médula espinal lesionada y células gliales en tres días después de SCI en las ratas que recibieron tratamiento diario HBO.³⁶

Es necesario seguir trabajando para dilucidar el mecanismo exacto, pero este primer informe por Sun et al.³⁶ indica que la terapia de HBO autofagia regula al alza después de la lesión para promover la reparación y protección.

Future Investigation

Si bien los beneficios y los posibles mecanismos neuroprotectores de la terapia con oxígeno hiperbárico en el tratamiento de la lesión medular se han demostrado en muchos estudios experimentales, se han realizado muy pocos estudios clínicos (Tabla 2). El estudio más reciente clínica participaron un total de 34 pacientes que sufrieron lesiones de hiperextensión cervical sin daño óseo.⁹¹ En este estudio retrospectivo, los 13 pacientes que recibieron 85 minutos de tratamiento con HBO en 2,0 ATA vez al día durante días diez se encontró que tenían tasas de mejora significativamente más altas indicadas mediante la cal Spine Escala Neurológica Cervical (NCSS) versus el grupo no HBO de 21 pacientes.⁹¹ En el primer estudio clínico de terapia HBO de SCI en 1977, 13 pacientes con SCI a la compresión que experimentaron déficits neurológicos persistentes después de la cirugía recibieron entre 15 tratamientos HBO dadas a las diez y

1,5 ATA durante 40 minutos cada uno; 6 de estos pacientes tuvieron una mejoría significativa de motor, pero los otros 7 pacientes no mostraron cambios significativos neurológicos.⁹² Un año más tarde, dos estudios con lesiones de la médula espinal completa y parcial mostraron que la terapia HBO en 2,5 ATA administrada dentro de 14 horas a lo sumo resultó en diversos grados de mejoría neurológica.^{93,94} Aunque el estudio de Gamache et al.⁹⁵ en 1981 no mostró un cambio significativo en la tasa de recuperación de los pacientes tratados con la terapia de HBO *versus* la terapia convencional, un informe posterior por Yeo⁹⁶ mostró que 15 de 27 pacientes con motor superior neuronal tenían recuperación funcional significativa después de 2-3

tratamientos HBO a menos de 20 horas de la lesión. A diferencia de los estudios experimentales, estos informes clínicos demuestran resultados mixtos respecto a la utilidad de la terapia de HBO después de SCI. Los estudios futuros deben abordar algunos de los factores subyacentes que pueden explicar las discrepancias entre los resultados experimentales y clínicos. En primer lugar, el óptimo comienzo, la duración, la frecuencia y la presión de la terapia de HBO después de la lesión requieren investigación adicional. Aunque muchos paradigmas de tratamiento se han estudiado en modelos experimentales (Tabla 1), ningún estudio se ha centrado en la comparación de la eficacia de estos diversos paradigmas en el contexto de la lesión medular. Esta es un área importante de la investigación dado que la heterogeneidad de los paradigmas de tratamiento empleadas por los estudios clínicos es un factor que complica la interpretación de los resultados y representa un obstáculo en la comparación de múltiples estudios.

En segundo lugar, mientras que cada estudio experimental utiliza un único método de homogeneidad, SCI reproducible (Tabla 1),

lesiones de la médula espinal en la práctica clínica son heterogéneas y por lo tanto pueden responder de manera diferente a la terapia de HBO. Un estudio experimental sencillo comparar el efecto de la terapia de HBO en varios modelos de lesión podría arrojar luz sobre la posible necesidad de diferentes paradigmas de HBO para ciertos tipos de lesiones,



Tabla 2: Características y resultados de los estudios clínicos

Autor	Tipo de Lesión año	paradigma de HBO	Salir
Holbach et al. ⁹²	1977 lesión de compresión	1,5 ATA durante 40 minutos, 10 - 15 tratamientos	mejora motor significativa en seis pacientes
Jones et al. ⁹⁴	1978 médula espinal completa o parcial transección entre C6-12	2,5 ATA durante 120 minutos, dos tratamientos, el inicio dentro de las 12 horas	mejoría neurológica en cinco pacientes y mejora funcional en dos pacientes
Yeo et al. ⁹³	1978 médula espinal completa o parcial lesión	2,5 ATA durante 90 minutos, dos tratamientos, el inicio dentro de 14 horas	Más rápido y una mayor recuperación en cinco pacientes
Gamache et al. ⁹⁵	1981 médula espinal completa o parcial lesión	Dos grupos: uno recibió 2,5 ATA y el otro recibió 2,0 ATA. Véase la referencia para los datos detallados	Ningún cambio significativo en la tasa de recuperación en comparación con los pacientes receiving terapia convencional
Yeo ⁹⁶	1984 motoras superiores neurona SCI	2,5 ATA durante 90 minutos, dos a tres tratamientos, la aparición promedio dentro de nueve horas de SCI	la recuperación funcional significativa en 15 pacientes
Asamoto et al. ⁹¹	2000 hiperextensión cervical sin daño en los huesos	2,0 ATA durante 85 minutos una vez al día por día diez; inicio dentro de las 24 horas post-SCI	Significativamente mayor tasa de mejoría indicado por NCSS

Nota: HBO: hiperbárica de oxígeno; SCI: lesión de la médula espinal; ATA: atmósferas absolutas; NCSS: neurológica Escala de la columna cervical.

y un estudio de este tipo puede también ayudar a explicar los resultados contradictorios observados en los informes clínicos de la terapia de HBO después de la SCI a esta fecha. ⁹¹⁻⁹⁶

En tercer lugar, se han realizado muchos estudios clínicos para evaluar el efecto de HBO-PC en la lesión cerebral, pero pocos estudios se han centrado en la aplicación clínica de HBO-PC para proteger contra SCI, especialmente en el contexto de la **protección de la médula espinal durante los procedimientos neuroquirúrgicos.** ⁹⁷ Dado que la mayoría de los estudios experimentales se han centrado en la terapia post-SCI HBO en lugar de en PC (**Tabla 1**), **Tal experimentación aún más la investigación de HBO-PC antes de SCI debe realizarse antes de la realización de estudios clínicos.**

Por último, dado que los estudios clínicos anteriores tienen pequeñas muestras de pacientes involucrados, los estudios futuros con conjuntos más grandes de pacientes son necesarios para evaluar adecuadamente la eficacia de la terapia de HBO para el SCI en la práctica clínica.

CONCLUSIÓN

terapia HBO se ha demostrado que ejercen efectos neuroprotectores cuando se administra antes o después de SCI. Experimentales estudios han revelado varios mecanismos que contribuyen a estos efectos neuroprotectores, incluyendo la mejora de la tensión de oxígeno de la médula espinal, disminución apopto- sis, la reducción de la inflamación, la atenuación del estrés oxidativo, y la mejora de la angiogénesis y la autofagia. Sin embargo, a pesar de la terapia de HBO de SCI es un tratamiento prometedor basado en resultados de los estudios experimentales, sólo unos pocos informes clínicos se han realizado y han mostrado en conflicto resultados, garantizando de ese modo más estudios para dilucidar el paradigma de tratamiento óptimo HBO y para

determinar si el paradigma de tratamiento debe depender del tipo específico de SCI.

Contribuciones de autor

JHH planeó el manuscrito. NPP escribió el manuscrito bajo la guía de JHH. NPP realiza la búsqueda y análisis de la literatura. JHH editado y finalizó el manuscrito. JHH y NPP contribuyeron tanto a la revisión del manuscrito.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

declaración de acceso abierto

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Reconocimiento-Compartir bajo la misma licencia 3.0 NonCommercial-, lo que permite a otros entremezclar, ajustar, y basarse en el trabajo de manera no comercial, siempre que se le reconozca el autor y las nuevas creaciones están licenciados bajo los términos idénticos.

colaborador acuerdo

Una declaración de "acuerdo de publicación" ha sido firmado por un autor autorizado en nombre de todos los autores antes de su publicación.

comprobación de plagio

Este documento ha sido revisado dos veces con el software de comprobación duplication- iThenticate.

La revisión por pares

Un estudio doble ciego y riguroso proceso de revisión se ha realizado para garantizar la integridad, la calidad y la importancia de este trabajo.

Abrir revisor

Xue-Jun Sun, Segunda Universidad Médica Militar, China.



REFERENCIAS

- Jain NB, Ayers GD, Peterson ES, et al. lesión medular traumática en los Estados Unidos, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 313: 2236-2243.
- Los hechos y las cifras SCI 2014. *J Spinal Cord med*. 2015; 38: 124-125.
- Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Fisiopatología y tratamiento farmacológico de la aguda lesión de la médula espinal. *Spine J*. 2004; 4: 451-464.
- Zhou X, Éi X, Y. Función Ren de la microglía y los macrófagos en el daño secundario después de una lesión de la médula espinal. *Res neuronales Regen*. 2014; 9: 1787-1795.
- Liu NK, Xu XM. Neuroprotección y su mecanismo molecular después de una lesión de la médula espinal. *Res neuronales Regen*. 2012; 7 (26): 2051-2062.
- Kubeck JP, Merola A, Mathur S, et al. Efectos sobre los órganos End de metilprednisolona equivalente de dosis alta humano en un modelo de rata de lesiones de la médula espinal. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31: 257-261.
- Wang Y, Zhang S, Luo M, la terapia de oxígeno hiperbárico Li Y. mejora microambiente local después de lesión de la médula espinal. *Res neuronales Regen*. 2014; 9: 2182-2188.
- SR Thom. El oxígeno hiperbárico: sus mecanismos y eficacia. *Plast Surg Reconstr*. 2011; 127 Suppl 1: 131S-141.
- Murakami N, Horinouchi T, Sakurai M, et al. terapia con oxígeno hiperbárico dado 30 minutos después atenua isquemia de la médula espinal selectivos motor muerte de neuronas en conejos. *Crit Care Med*. 2001; 29: 814-818.
- Mathieu D. *Manual sobre medicina hiperbárica*. Berlina: Springer Paises Bajos; 2006.
- Kelly DL Jr, Lassiter KR, Vongsvivut A, Smith JM. Efectos de los estudios de oxigenación tisular y oxígeno hiperbárico en paraplejía experimental. *J Neurosurg*. 1972; 36: 425-429.
- Anderson DK, Hall ED. Fisiopatología del traumatismo de la médula espinal. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 987-992.
- McDonald JW, Sadowsky C. lesión de la médula espinal. *Lanceta*. 2002; 359: 417-425.
- Tator CH, Fehlings MG. Revisión de la teoría de la lesión secundaria de aguda traumatismo de la médula espinal con énfasis en los mecanismos vasculares. *J Neurosurg*. 1991; 75: 15-26.
- Yu Y, Matsuyama Y, Yanase M, et al. Efectos del oxígeno hiperbárico en la expresión de GDNF y la apoptosis en las lesiones de la médula espinal. *Neuroreport*. 2004; 15: 2369-2373.
- Nie H, Xiong L, Lao N, Chen S, Xu N, Zhu Z. hiperbárica de preacondicionamiento de oxígeno induce tolerancia contra la isquemia de la médula espinal por la regulación positiva de enzimas antioxidantes en conejos. *J Cereb Metab flujo de sangre*. 2006; 26: 666-674.
- Kahraman S, Duz B, Kayali H, et al. Efectos de metilprednisolona y oxígeno hiperbárico en estado oxidativo después de la lesión de la médula espinal experimental: un estudio comparativo en ratas. *Res Neurochem*. 2007; 32: 1547-51.
- Li Q, Li J, Zhang L, Wang B, Xiong L. Preacondicionamiento con hiperbárica tolerancia induce de oxígeno frente a la lesión oxidativa a través de una mayor expresión de hemo oxigenasa-1 en las neuronas de la médula espinal de cultivo primario. *Life Sci*. 2007; 80: 1087-93.
- Wang L, Li W, Kang Z, et al. preacondicionamiento de oxígeno atenua hiperbáricas apoptosis temprana después de la isquemia de la médula espinal en ratas. *J Neurotrauma*. 2009; 26: 55-66.
- Tai PA, Chang CK, Niu KC, Lin MT, Chiu WT, Lin CM. At-tenuating lesión de la médula espinal experimental por hiperbárica oxi- gen: estimular la producción de células vasculoendotelial y glial factores de crecimiento neurotrófico derivado de la línea y interleucina 10. *J Neurotrauma*. 2010; 27: 1121-27.
- Topuz K, Colak A, Cemil B, et al. Combinado con oxígeno hiperbárico y tratamiento de hipotermia en parámetros de estrés oxidativo después de la lesión de la médula espinal: un estudio experimental. *Arch Med Res*. 2010; 41: 506-512.
- Dayan K, Keser A, Konyalioglu S, et al. El efecto del oxígeno ic hyperbar- en neuroregeneración siguientes efectos agudos lesión de la médula espinal torácica. *Life Sci*. 2012; 90: 360-364.
- Lu PG, Hu SL, Hu R, et al. La recuperación funcional en ratas lesión de la médula espinal inducida por preacondicionamiento oxígeno hiperbárico. *Res Neurol*. 2012; 34: 944-951.
- Yang J, Wang G, Gao C, Shao G, Kang Efectos N. de oxígeno ic hyperbar- sobre MMP-2 y MMP-9 expresión y edema de la médula espinal después de una lesión de la médula espinal. *Life Sci*. 2013; 93: 1033-1038.
- Yang J, Liu X, Zhou Y, Wang G, Gao C, Su Q. hiperbárico oxi- gen alivia experimental (médula espinal) lesión por expresión downregu- Lating HMGB1 / NF-kappaB. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38: E1641-1648.
- Tan J, Zhang F, Liang F, et al. Los efectos protectores del tratamiento con oxígeno hiperbárico contra la lesión de la médula espinal en ratas a través de peaje like receptor 2 / nuclear señalización del factor-kappaB. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7: 1911-1919.
- Xu J, Huang G, Zhang K, et al. Nrf2 activación en astrocitos con- tributos a la médula espinal tolerancia isquémica inducida por preacondicionamiento oxígeno hiperbárico. *J Neurotrauma*. 2014; 31: 1343-1353.
- Liu X, Zhou Y, Wang Z, Yang J, Gao C, Su P. Efecto de VEGF y CX43 en la promoción de la recuperación neurológica por tratamiento con oxígeno perbaric hi- en ratas con lesiones medulares. *Spine J*. 2014; 14: 119-127.
- Huang G, Xu J, Xu L, et al. Hiperbárico tolerancia de preacondicionamiento de oxígeno induce contra el daño oxidativo y privación de oxígeno-glucosa por la proteína de choque térmico hasta la regulación 32, en la rata neuronas de la médula. *Más uno*. 2014; 9: e85967.
- Iargo Y, Liang F, Gao C, Li Z, Yang J. oxígeno hiperbárico ter- APY reduce la apoptosis después de la lesión de la médula espinal en ratas. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 4.073-4.081.
- Wang Y, Zhang S, Luo M, la terapia de oxígeno hiperbárico Li Y. im- demuestra microambiente local después de lesión de la médula espinal. *Res neuronales Regen*. 2014; 9: 2182-2188.
- Geng CK, Cao HH, Ying X, Zhang HT, Yu HL. Los efectos del oxígeno hiperbárico en la polarización de macrófagos después de lesión de la médula de rata espinal. *Brain Res*. 2015; 1606: 68-76.
- Liu X, Yang J, Li Z, et al. tratamiento con oxígeno hiperbárico protege contra la lesión de la médula espinal mediante la inhibición de estrés del retículo endoplásmico en ratas. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40: E1276-1283.
- Kang N, Hai Y, Yang J, Liang F, Gao CJ. intervención con oxígeno hiperbárico reduce la lesión de la médula espinal secundaria en ratas a través de la regulación de la HMGB1 / vía de señalización de TLR4 / NF-kappaB. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8: 1141-1153.
- Liang F, Li C, Gao C, et al. Efectos de la terapia de oxígeno hiperbárico en la expresión inflamasoma NACHT dominio rico en leucina-repetibilidad y pirina contiene el dominio de la proteína 3 en ratas después de lesión de la médula espinal. *Mol Med Rep*. 2015; 11: 4650-4656.



36. Sun Y, Liu D, Su P, Lin F, Tang Q. Los cambios en la autofagia en ratas después de la lesión de la médula espinal y el efecto del oxígeno hiperbárico en la autofagia. *Neurosci Lett*. 2016; 618: 139-145.
37. Wang Y, Li C, Gao C, et al. Efectos de oxígeno hiperbárico APY ter- sobre RAGE y MCP-1 de expresión en ratas con lesión de la médula espinal. *Mol Med Rep*. 2016; 14: 5619-5625.
38. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al. La apoptosis después de la lesión de la médula espinal humana traumática. *J Neurosurg*. 1998; 89: 911-920.
39. Satake K, Matsuyama Y, Kamiya H, et al. Óxido nítrico a través de Macrophage iNOS induce la apoptosis después de la lesión de la médula espinal traumática. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000; 85: 114-122.
40. Ehrlich LC, Peterson PK, Hu S. Interleucina (IL) de la apoptosis mediada por -1beta de astrocitos humanos. *Neuroreport*. 1999; 10: 1849-1852.
41. Fankhauser C, Friedlander RM, Gagliardini V. Prevención de la localización nuclear de activados correlatos caspasas con bición inhi- de apoptosis. *La apoptosis*. 2000; 5: 117-132.
42. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, et al. Efectos inmunomoduladores de etanercept en un modelo experimental de lesión de la médula espinal. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 316: 1006-1016.
43. Inohara N, Núñez G. El NOD: un módulo de señalización que regula apoptosis y la defensa del huésped contra los patógenos. *Oncogén*. 2001; 20: 6.473 a 6.481.
44. Vince JE, Wong WW, Gentle I, et al. Inhibidor de la apoptosis teins pro- limitar RIP3 quinasa dependiente de la activación de la interleucina-1. *idad Im-*. 2012; 36: 215-227.
45. Nishitoh H. CHOP es un factor de transcripción multifuncional en la respuesta de estrés ER. *J Biochem*. 2012; 151: 217-219.
46. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, et al. Caspasa-12 media la endoplásmico-retículo-específica apoptosis y la citotoxicidad por amiloide-beta. *Naturaleza*. 2000; 403: 98-103.
47. Hitomi J, Katayama T, Taniguchi M, Honda A, Imaizumi K, Tohyama M. La apoptosis inducida por estrés de retículo endoplásmico depende de la activación de la caspasa-3 a través de la caspasa-12. *Neu- Rosci Lett*. 2004; 357: 127-130.
- óxido de 48. Anggård E. nítrico: mediador, asesino, y la medicina. *Lanceta*. 1994; 343: 1199-1206.
49. Huang PL. El óxido nítrico y el preconditionamiento isquémico cerebral. *Cell Calcium*. 2004; 36: 323-329.
50. Christie SD, Comeau B, Myers T, Sadi D, Purdy M, Mendez I. Duración de la peroxidación lipídica después aguda lesión de médula espinal en ratas y el efecto de metilprednisolona. *Neurosurg Focus*. 2008; 25: E5.
51. Mautes AE, Kim DH, de Sharp FR, et al. La inducción de la hemo oxigenasa-1 (HO-1) en la médula espinal contusa de la rata. *Brain Res*. 1998; 795: 17-24.
52. Mautes AE, Bergeron M, de Sharp FR, et al. inducción sostenida de hemo oxigenasa-1 en la médula espinal traumatizada. *Exp Neu- ROL*. 2000; 166: 254-265.
53. Kikuchi G, Yoshida T, Noguchi M. Hemo oxigenasa y la degradación del hemo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 338: 558-567.
54. CD Ferris, SR Jaffrey, Sawa A, et al. Hemo oxigenasa-1 previene la muerte celular mediante la regulación de hierro celular. *Cell Biol Nat*. 1999; 1: 152-157.
55. Chen-Roetling J, Benvenisti-Zarom L, Regan RF. astrocitos cultivados de hemo oxigenasa-1 ratones knockout son más vulnerables a la lesión oxidativa mediada por hemo. *J Res Neurosci*. 2005; 82: 802-810.
56. SJ Reddy, La Marca M, Parque P. El papel de las proteínas de choque térmico en la lesión de la médula espinal. *Neurosurg Focus*. 2008; 25: E4.
57. Kaspar JW, niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: INrf2 (Keap1) ing relación señal en el estrés oxidativo. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 1304-1309.
58. Shih AY, Johnson DA, Wong G, et al. Coordinar la regulación de la biosíntesis de glutatión y la liberación por la glía Nrf2 que expresan protege potentemente las neuronas del estrés oxidativo. *J Neurosci*. 2003; 23: 3394-3406.
59. Vargas MR, JA Johnson. El Nrf2 son manera camino- citoprotector en astrocitos. *Expertos Rev Mol Med*. 2009; 11: e17.
60. Wang X, de Rivero Vaccari JP, Wang H, et al. La activación del factor nuclear E2 relacionada con el factor 2 / antioxidante respuesta ele- ment vía es neuroprotector después de una lesión de la médula espinal. *J Neu- rotrauma*. 2012; 29: 936-945.
61. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG. Identificación de dos subconjuntos de macrófagos distintas con efectos divergentes que provocan ya sea neurotoxicidad o regeneración en la médula espinal lesionada ratón. *J Neurosci*. 2009; 29: 13435-13444.
62. David S, coronas A. repertorio de respuestas de fagos microgliales y macro después de la lesión de la médula espinal. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 388-399.
63. Liu SQ, Ma YG, Peng H, Fan L. monocitos chemoattractant proteína-1 nivel en el suero de pacientes con aguda cable jurado in- espinal. *Chin J Traumatol*. 2005; 8: 216-219.
64. Zhang X, Chen C, Ma S, Wang Y, Zhang X, Su X. La inhibición de la quimioatrayente de monocitos péptido-1 disminuye lesión de la médula nal SPI-secundaria. *Mol Med Rep*. 2015; 11: 4262-4266.
65. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflamosomas: guardianes de la cantidad Solic cito. *Rev. Immunol* 2009; 227: 95-105.
66. Kauppinen A, Niskanen H, Suuronen T, Kinnunen K, Salminen estrés A, Kaarimanta K. oxidativo activa NLRP3 inflama- somes en células ARPE-19 - implicaciones para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). *Immunol Lett*. 2012; 147: 29-33.
67. Visse R, metaloproteinasas de Nagase H. Matrix y el tejido ITORS inhib- de metaloproteinasas: estructura, función, y tratar biochemis-. *Res Circ*. 2003; 92: 827-839.
68. Noble LJ, Donovan F, Igarashi T, Goussev S, Werb Z. metaloproteinasas de la matriz limitan la recuperación funcional después de lesión de la médula espinal mediante la modulación de eventos vasculares tempranos. *J Neurosci*. 2002; 22: 7526-7535.
69. Agrawal SM, L Lau, Yong VW. MMP en el sistema nervioso central: donde los buenos van mal. *Semin Cell Dev Biol*. 2008; 19: 42-51.
70. Winkler EA, Sengillo JD, Bell RD, Wang J, Zlokovic BV. reducciones de pericitos de barrera de sangre de cordón-espinal contribuyen a un aumento de la permeabilidad capilar. *J Cereb Metab flujo de sangre*. 2012; 32: 1841-52.
71. Jang JW, Lee JK, Kim SH. La activación de la matriz ases-9 después de modelo de lesión de la médula espinal en ratas photothrombotic metalloprotein-. *J coreana Neurosurg Soc*. 2011; 50: 288-292.
72. Yang H, Wang H, Czura CJ, Tracey KJ. La actividad de la citoquina de HMGB1. *J Leukoc Biol*. 2005; 78: 1-8.
73. Kawabata H, Setoguchi T, Yone K, et al. cuadro de grupo de alta movilidad 1 está regulada por incremento después de lesión de la médula espinal y se as- sociated con la apoptosis de las células neuronales. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010; 35: 1109-15.



74. van Beijnum JR, Buurman WA, Griffioen AW. Convergencia y amplificación de toll-like receptor (TLR) y del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) vías de señalización a través de grupo B1 alta movilidad (HMGB1). *La angiogenesis*. 2008; 11: 91-99.
75. Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, Aguilar-Hernandez MM. La señalización celular del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE). *Cell Signal*. 2013; 25: 2185-2197.
76. Kwon BK, Stammer AM, Belanger LM, et al. citoquinas Cerebrospinal fluidos inflamatorios y biomarcadores de la gravedad de la lesión en aguda lesión de médula espinal humana. *J Neurotrauma*. 2010; 27: 669-682.
77. Chen KB, Uchida K, Nakajima H, et al. De alta movilidad de caja 1 grupo y sus receptores contribuyen a la respuesta proinflamatoria en la fase aguda de la lesión de la médula espinal en ratas. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36: 2122-2129.
78. Chew SS, Johnson CS, Verde CR, Danesh-Meyer HV. Papel de la conexina 43 en la lesión del sistema nervioso central. *Exp Neurol*. 2010; 225: 250-261.
79. Nagy JI, Rash JE. Conexinas y uniones gap de astrocitos y oligodendrocitos en el SNC. *Brain Res Rev*. 2000; 32: 29-44.
80. Lee IH, Lindqvist E, Kiehn O, Widenfalk J, Olson L. gliales y neuronales patrones de expresión de la conexina en la médula espinal de rata durante el desarrollo y tras una lesión. *J Comp Neurol*. 2005; 489: 1-10.
81. E Theriault, Frankenstein ONU, Hertzberg EL, Nagy JI. nexin43 Con- y uniones gap astrocíticos en la médula espinal de la rata después de la lesión de compresión aguda. *J Comp Neurol*. 1997; 382: 199-214.
82. Cronin M, Anderson PN, Cook JE, Verde CR, Becker DL. El bloqueo de la expresión connexin43 reduce la inflamación y demuestra la recuperación funcional después de lesión de la médula espinal. *Mol Cell Neurosci*. 2008; 39: 152-160.
83. SJ O'Carroll, Alkadhi M, Nicholson LF, CR verde. Conexina 43 péptidos miméticos de reducir la hinchazón, astrogliosis, y la muerte celular neuronal después de lesión de la médula espinal. *Cell Commun Adhes*. 2008; 15: 27-42.
84. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: una vez regarded como factor angiogénico específico, ahora implicado en roprotection neu-. *Bioensayos*. 2004; 26: 943-954.
85. Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, et al. factor de crecimiento endotelial vascular mejora el resultado funcional y disminuye la degeneración secundaria en experimental de contusión de la médula espinal in- jurado. *Neurociencia*. 2003; 120: 951-960.
86. Saadoun S, Bell BA, Verkman AS, Papadopoulos MC. Gran mejora los resultados neurológicos después de una lesión de compresión de la médula espinal en ratones deficientes en AQP4. *Cerebro*. 2008; 131: 1087-1098.
87. Nestic O, Lee J, de Ye Z, et al. Aguda y alteraciones crónicas de acuaporina 4 Expresión después de una lesión de la médula espinal. *cia el neurocientifico*. 2006; 143: 779-792.
88. Mizushima N. La autofagia: Proceso y función. *Genes Dev*. 2007; 21: 2861-2873.
89. Tanida I, Ueno T, sistema de conjugación Kominami E. LC3 en la autofagia maliano mamíferos. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004; 36: 2503-2518.
90. Edinger AL, Thompson CB. autofagia cables defectuosos a cáncer. *Célula cancerosa*. 2003; 4: 422-424.
91. Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, Iida M, Nagao T, Matsumoto K. El oxígeno hiperbárico (HBO) terapia para aguda traumática lesión CER Vical médula espinal. *Médula espinal*. 2000; 38: 538-540.
92. Holbach KH, Wassmann H, Linke D. El uso de oxigenación hiperbárica en el tratamiento de lesiones de la médula espinal. *Eur Neurol*. 1977; 16: 213-221.
93. Yeo JD, Lowry C, informe McKenzie B. preliminar sobre diez pacientes con lesiones de médula espinal tratados con oxígeno hiperbárico. *Med J Aust*. 1978; 2: 572-573.
94. Jones RF, Unsworth IP, Marosszeky JE. oxígeno hiperbárico y lesiones de la médula espinal aguda en seres humanos. *Med J Aust*. 1978; 2: 573-575.
95. Gamache FW Jr, Myers RA, Ducker TB, Cowley AR. La aplicación clínica de la terapia de oxígeno hiperbárico en lesiones de la médula espinal: un informe preliminar. *Surg Neurol*. 1981; 15: 85-87.
96. Yeo JD. El uso de oxígeno hiperbárico para modificar los efectos de la lesión por contusión reciente a la médula espinal. *Trauma ciento Nerv Syst*. 1984; 1: 161-165.
97. Hu Q, Manaenko A, Matei N, et al. El oxígeno hiperbárico condicionamiento preconcebidas: una opción confiable para la neuroprotección. *Med Gas Res*. 2016; 6: 20-32.