

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA EN LAS ENFERMEDADES POR SARS-CoV-2 CORONAVIRUS

Revisión y puesta al día

JORDI DESOLA

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna, en Medicina del trabajo, y en Medicina de la educación física y el deporte. Miembro permanente del Comité Ejecutivo del European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM). Delegado médico de España en el European Diving Technology Committee (EDTC). Representante de España en el programa de la Comisión europea de Cooperation on Science and Technology (COST-B14). Director del MASTER en Medicina subacuática e hiperbárica. Presidente y Asesor médico de CRIS-UTH

CRIS-UTH

La Unidad de terapéutica hiperbárica de Barcelona

Hospital Moisès Broggi

Oriol Martorell, 12 - 08970 Sant Joan Despí

<cris@comb.cat> - <secretaria@cris-uth.cat> - <<http://www.cris-uth.cat>>

Desde la aparición de las primeras enfermedades producidas por Coronavirus Sars-Cov-2 en 2005 potencialmente infectivas en humanos, se planteó primero en China¹ y luego en varios lugares del mundo la posible interacción de la aplicación de presiones elevadas de oxígeno, en determinadas fases dada su probada capacidad hipoxemiante²⁻⁸.

Lamentablemente, aquellas sospechas se confirmaron dando lugar a una enfermedad infecto-contagiosa de gravedad variable y elevada capacidad de transmisión, que forzó a la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) a aceptar la calificación de Pandemia como enfermedad infecto-contagiosa transmisible en todas las razas, etnias, y ubicaciones geográficas o sociales.

Las Comisiones europeas de Medicina subacuática y/o hiperbárica (ECHM y EDTC) así como los subcomités de expertos de sociedades europeas (EUBS), norteamericanas (UHMS), y Oceánicas (SPUMS), algunas instituciones internacionales relacionadas (DAN, DMAC, NOAA), y algunas prestigiosas sociedades nacionales (MEDSUBHYP, SIMSI, CCCMH) emitieron en su momento guías consensuadas de actuación o declaraciones de posicionamiento, algunas de las cuales han alcanzado amplia difusión⁹⁻¹⁷. Las más importantes de ellas, fueron insertadas desde el principio en la página Web de CRIS-UTH en su redacción original inglesa junto a una cuidadosa traducción en lengua española. El denominador común de todos esos documentos es la llamada a la prudencia destacando los posibles efectos beneficiosos de la aplicación de la OHB en algunas fases de la enfermedad sin olvidar la posibilidad de efectos secundarios a corto, medio, o largo plazo. Con el mismo criterio de precaución, dichos documentos alertan sobre el riesgo de proliferación de iniciativas empíricas individuales no sujetas a mecanismos de control, y ocultación de efectos secundarios que con facilidad podrían dar lugar a proliferación de opiniones entusiastas, sin fundamento científico, muchas veces orientadas a una finalidad primordialmente económica o crematística.

Basados en las consideraciones anteriores, CRIS-UTH, la Unidad de terapéutica hiperbárica de Barcelona, ubicada en el *Hospital Moisès Broggi* de Sant Joan Despí, emite el presente documento de revisión, puesta al día, y posicionamiento terapéutico.

1. ABREVIACIONES UTILIZADAS EN ESTE DOCUMENTO

CCCMH.	Comité Coordinador de Centros de Medicina Hiperbárica
CMH	Cámara hiperbárica multiplaza
CHMu	Cámara hiperbárica multiplaza para varias personas con personal sanitario
CHmo	Cámara hiperbárica individual sin personal sanitario
CRIS-UTH	La Unidad de terapéutica hiperbárica de Barcelona
DAN	Divers Alert Network
DMAC	Diving Medical Advisory Committee
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
EDTC	European Diving Technology Committee
EUBS	European Underwater & Baromedical Society
FiO ₂ :1	Fracción inspirada de oxígeno de 1 (equivalente al 100%)
HBO ₂	Hyperbaric Oxygenation ^a
HBOT	Hyperbaric Oxygen Therapy ^b
ICHM	International Conference on Hyperbaric Medicine
MEDSUBHYP	Société de Médecine et de Physiologie Subaquatiques et Hyperbares de langue Française
NOAA	National Oceanic and Atmospheric Administration (<i>de los Estados Unidos de Norteamérica</i>)
OHB	Oxigenoterapia hiperbárica o Oxigenación hiperbárica (<i>en función del contexto</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud (<i>de las siglas francesas Organisation mondiale de la Santé</i>)
SIMI	Società Italiana di Medicina subacquea ed Iperbarica
SPUMS	South Pacific Underwater Medical Society
UHMS	Undersea & Hyperbaric Medical Society
WHO	Organización Mundial de la Salud (<i>de las siglas inglesas World Health Organization</i>)

2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA OHB

Los efectos de las terapéuticas hiperbáricas dependen de las variaciones de la presión ambiental, y de la elevación de las concentraciones de oxígeno. Los efectos fisiológicos de ambas variables están bien descritos y documentados en multitud de documentos^{18,19}. Sugerimos consulten, y descarguen, los <DOCUMENTOS DE LECTURA RECOMENDADA> accesibles en la página Web de CRIS-UTH <<http://www.CRIS-UTH.cat>>.

En relación a los efectos de la OHB en la COVID-19 es importante recalcar que la OHB facilita un mecanismo de oxigenación tisular complementaria eficaz en las situaciones en que el intercambio hemoglobínico y/o la difusión alveolar están comprometidos. La OHB incrementa hasta 23 veces el transporte de oxígeno plasmático en disolución que accede a los tejidos por capilaridad simple con intercambio celular directo a favor de gradiente. Este mecanismo está condicionado a la Fracción inspirada de oxígeno (Fi:O₂) y al aumento de la Presión ambiental significativamente superior a la atmosférica.

La hiperoxia desencadena mecanismos fisiológicos de compensación, entre ellos la síntesis de Óxido Nítrico²⁰ y la formación de especies reactivas de oxígeno²¹. El mismo estímulo provoca una respuesta importante de antioxidantes fisiológicos destinados a frenar posible efectos indeseables de los radicales libres²²⁻⁴. Estudios experimentales de metodología impecable demuestran que la formación reactiva de antioxidantes es tan importante que uno de los mecanismos esenciales de la OHB es la prevención del estrés oxidativo²⁵⁻⁷.

En situaciones en que el intercambio gaseoso hemoglobínico está alterado, la oxigenación plasmática puede complementar de forma eficaz la transferencia física de oxígeno directamente a las células. Esta observación, bien documentada²⁸ y demostrada experimentalmente en los años 60 del siglo XX, sugirió desde el inicio de la Pandemia que la OHB podría tener algún papel terapéutico en algunas fases de la COVID-19.

^a Siglas utilizadas en América del Norte, por imposición de la UHMS, para evitar la similitud de HBO con el nombre de una cadena de Televisión. Por extensión, se emplea también en otros países anglófonos a pesar de que el ICHM recomendó seguir utilizando las siglas clásicas HBO puesto que ese conflicto lingüístico solo afectaba (en esa época) a los Estados Unidos de Norteamérica.

^bIBID referencia 1.

3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA OHB

Son escasos, bien definidos, y ampliamente estudiados. Por efecto directo de la presión y con independencia de la concentración de oxígeno, el paciente que recibe OHB debe aprender a realizar la maniobra de Valsalva para evitar barotraumas de oído medio²⁹. Estas lesiones son más frecuentes en las cámaras monoplasa de pequeño volumen que en las multiplaza de mayores dimensiones.

La OHB no induce *cataratas* pero puede acelerar la degeneración de las preexistentes. También puede observarse un trastorno transitorio y reversible de la refracción, a modo de *miopía*, que se restaura al cabo de unas semanas de finalizar el tratamiento³⁰⁻¹. Es posible que este efecto sea más acentuado cuando se utilizan cámaras monoplasa de reducido volumen que se presurizan con oxígeno puro, o bien si la OHB se aplica mediante casco o capucha integral en cámaras multiplaza de mayor volumen.

Tratamientos muy prolongados, más allá del centenar de sesiones, pueden provocar una alveolitis extrínseca cuya primera manifestación es la reducción de la Capacidad Vital (Efecto *Lorrain-Smith*)³².

Durante el tratamiento a presión ambiental muy elevada, puede desencadenarse una *reacción hiperóxica* transitoria que se manifiesta en forma de brote convulsivo pseudo-comicial (Efecto *Paul-Bert*)³³. Por razones metabólicas y neurofisiológicas, este efecto no puede producirse a cotas más bajas de presión como las que se aplicarían en enfermos afectados de COVID-19.

4. HIPÓTESIS TERAPÉUTICA DE LA APLICACIÓN DE OHB EN COVID-19

Las primeras hipótesis formuladas en 2005 sobre la aplicación de OHB en enfermedades por Coronavirus se han ido confirmando progresivamente³⁴. En la actualidad se están realizando varios estudios controlados y algunos randomizados. Disponemos además de un amplio lote de comunicaciones parciales y presentación de pequeñas series no randomizadas. A la luz de estas fuentes, los potenciales efectos de la OHB en COVID-19 son las siguientes.

1. Potente efecto antihipoxémico a expensas de la hiperoxigenación plasmática.
2. Efecto antiinflamatorio tisular no condicionado a inmunosupresión³⁵.
3. Hiperoxigenación complementaria para pacientes en estado de Insuficiencia respiratoria con la finalidad de evitar la ventilación mecánica³⁶⁻⁴¹.
4. Mejora de la fatiga muscular en modalidades de COVID-19 de larga evolución y en las secuelas residuales de pacientes que han superado la enfermedad.
5. Contrarrestar el estado de hipercoagulabilidad, tal como está bien establecido en otras enfermedades que cursan con trastorno similar⁴².

La aplicación de OHB en estas situaciones estará condicionada a una metodología estricta combinada con medidas rigurosas de precaución infecciosa y transmisiva para el personal del CMH, y otros pacientes que están recibiendo OHB en el mismo el Centro de Medicina Hiperbárica por otras indicaciones.

5. PRECAUCIONES TÉCNICAS PARA LA APLICACIÓN DE OHB EN COVID-19

Las cámaras hiperbáricas son utilizadas por personas afectas de una amplia variedad de enfermedades y condiciones personales, algunas de las cuales pueden estar inmunodeprimidas. Los centros de Medicina hiperbárica deben aplicar con todo rigor las medidas higiénicas y preventivas que las autoridades sanitarias emitan para prevención de la transmisión de COVID-19. Además de dichos requerimientos oficiales, los CMH deben

respetar las directrices que emanen de la Dirección médica o departamentos hospitalarios de higiene y prevención. Al margen de las medidas anteriores, que no se detallan por ser de dominio público, el personal sanitario del CMH aplicará los procedimientos adicionales especificados por las Sociedades científicas de Medicina hiperbárica⁴³⁻⁵.

6. REQUERIMIENTOS METODOLÓGICOS EN COVID-19

Se aplicará el protocolo de tratamiento diseñado por el ECHM, que en todos los casos estará sujeto a control randomizado. La cámara hiperbárica de CRIS-UTH está técnicamente diseñada para realizar estudios randomizados controlados a doble ciego con placebo. Dada la complejidad de esta tecnología, será necesario el diseño de una Guía de actuación específica con financiación especial al margen del sistema habitual. Es necesario recordar que los procedimientos hiperbáricos de presurización simulada (*Sham* en inglés) no son en absoluto equivalentes a la aplicación controlada con placebo a doble ciego, en que los enfermos son distribuidos en grupos aleatorios cuya composición (oxígeno o gas-placebo) es ignorada no sólo por el propio paciente y sus familiares o representantes, sino también por el personal sanitario y técnico^{46,47}.

7. APLICACIÓN DE OHB EN ENFERMOS DE COVID-19 EN FASE ACTIVA

La aplicación de OHB en enfermos con COVID en fase activa requerirá los siguientes requisitos y requerimientos de aplicación ineludible y obligatoria. La indicación y el procedimiento seguirá siempre las indicaciones *ad-hoc* de las sociedades internacionales de Medicina hiperbárica⁴⁸. Coherente con estos requerimientos, deberán aplicarse las siguientes medidas.

- El personal técnico y sanitario seleccionado para esta actividad tendrá dedicación exclusiva.
- Adoptará las mismas precauciones que se aplican en las Unidades de Cuidados Intensivos y en las áreas de atención exclusiva a enfermos de COVID-19.
- Los tratamientos se aplicarán en horarios separados de las sesiones habituales de OHB.
- La cámara hiperbárica será ocupada exclusivamente por estos enfermos que en ningún caso serán mezclados ni combinados con pacientes afectados de otras enfermedades.
- Después de cada sesión de tratamiento se aplicarán medidas de desinfección y antisepsia específicamente diseñadas para estos casos⁴⁹.

Como se desprende de estas consideraciones y las del apartado anterior, la aplicación de estas medidas requiere organización y financiación específica que, lamentablemente, no ha sido posible en CRIS-UTH.

8. APLICACIÓN DE OHB EN ENFERMOS DE COVID-19 EN FASE CRÓNICA

Se adoptará un procedimiento especial de diseñado *ad-hoc* cuyas líneas generales serán similares al de los enfermos en fase activa^{50,51}. Deberán considerarse las excepciones o salvedades que establezcan las autoridades sanitarias oficiales y la Dirección del Hospital.

9. APLICACIÓN DE OHB DE FORMA PALIATIVA EN LAS SECUELAS RESIDUALES DE COVID-19 EN PACIENTES LIBRES DE ENFERMEDAD.

Deberán adoptarse las siguientes precauciones.

- Aplicación de OHB como tratamiento paliativo o coadyuvante de secuelas residuales permanentes o de larga evolución en enfermos que han sufrido COVID-19,

- Verificación de la ausencia y negatividad de enfermedad activa en el momento del inicio de la OHB.
- Los enfermos serán sometidos a la pauta terapéutica establecida por el equipo técnico y sanitario de CRIS-UTH junto a los demás enfermos en tratamiento habitual.
- Se realizarán los controles a corto, medio, y largo plazo habituales en todos los enfermos que reciben tratamiento en CRIS-UTH.
- Paralelamente, la evolución de la enfermedad será valorada a corto, medio, y largo plazo por el equipo médico hospitalario responsable de estos pacientes igual que los demás enfermos que no han recibido OHB.

10.RESULTADOS PRELIMINARES NOTIFICADOS

En la actualidad están en curso varios estudios clínicos correctos y bien controlados, varios de ellos randomizados⁵². Existe también una cifra indeterminada de notas clínicas sobre casos aislados, pequeñas series, y revisiones de metodología imprecisa con dispersión de casos y resultados de valor solamente anecdótico.

Del análisis de la literatura referenciada se extraen las siguientes conclusiones :

1. La OHB no tiene efecto antimicrobiano directo conocido sobre SARS-Cov-2 Coronavirus.
2. No hay estudios que avalen la aplicación de OHB en la fase aguda de la enfermedad COVID-19 como tratamiento de primera línea.
3. La OHB puede tener un efecto complementario eficaz en los enfermos en estado de Insuficiencia Respiratoria que no requieren Ventilación mecánica.
4. La OHB mejora la hipoxemia y puede hacer innecesaria la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria.
5. La OHB está demostrando eficacia significativa en la mejora de las secuelas después de COVID-19 en enfermos libres de enfermedad, especialmente sobre los parámetros de fatiga muscular, disnea, y mejora de la calidad de vida.
6. No se han comunicado de momento efectos nocivos de la OHB sobre la descarga citokínica.

Están en curso diversos estudios metodológicamente correctos que permitirán delimitar con mayor precisión el alcance, eficacia, y limitaciones de la Oxigenoterapia hiperbárica en diferentes fases de las enfermedades por SARS-Cov-2 Coronavirus.

Estas conclusiones son preliminares y deben ser valoradas en el contexto de la situación actual con la perspectiva de la intensa investigación que se está llevando a cabo.

11.EXPERIENCIA DE CRIS-UTH EN RELACIÓN A LA COVID-19

A lo largo de todo el período de Pandemia por COVID-19, CRIS-UTH ha mantenido abierta y disponible su actividad asistencial diaria con las forzosas limitaciones que ha impuesto el contorno infectivo y sociosanitario. Hemos reducido las visitas externas y hemos aplicado las precauciones recomendadas para el acceso y estancia en la Unidad. Hemos limitado las sesiones de tratamiento OHB a los enfermos en situación de hipoxia crítica y hemos seguido atendiendo todas las urgencias verdaderas que nos han sido derivadas.

Desde el primer momento, emitimos un comunicado notificando nuestra disponibilidad para extender el tratamiento OHB a enfermos de COVID-19 de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades científicas, sometido naturalmente a las restricciones y precauciones que hemos detallado en los apartados anteriores. En nuestra situación

particular, una buena parte de los enfermos que reciben cada día tratamiento hiperbárico proceden de Departamentos de Oncología de hospitales terciarios de las cuatro provincias catalanas, afectos de lesiones radioinducidas (*Radionecrosis*) de hueso, partes blandas, y/o mucosas. La condición de inmunodeprimidos es implícita a todos estos enfermos, lo cual nos obliga, ahora y siempre, a ser especialmente cuidadosos en el aislamiento y aplicación de medidas antisépticas.

En su momento, nos dirigimos a las Autoridades sanitarias y a la Dirección del Hospital *Moisès Broggi* adjuntando el diseño de un programa especial para aplicar OHB en las situaciones recomendadas en enfermos de COVID-19, lo cual implica -recordemos- aislamiento de los enfermos, sesiones específicas para ellos en horarios no habituales, disponibilidad de personal entrenado en condiciones de asistencia en medio hiperbárico y dedicación exclusiva, todo lo cual es ineludible como requisito *sine-qua-non*, lo que implica condiciones especiales de trabajo, dedicación, y financiación. No tuvimos respuesta favorable y en consecuencia nuestro proyecto no pudo ser llevado a cabo.

Entrados en la fase avanzada de la Pandemia, hemos recibido enfermos que han superado la COVID-19 pero que manifiestan las secuelas residuales respiratorias, neurológicas, y motoras descritas en los apartados anteriores, con limitación importante de su calidad de vida. Dichos pacientes han recibido OHB de la forma habitual en sesiones ordinarias. Su evolución ha sido favorable en todos los casos, con resultados espectaculares en la mayoría de ellos. Esta breve experiencia nos estimula a continuar en esta línea de trabajo.

12. PERSONAL DE CRIS-UTH QUE HACEN POSIBLE LA APLICACIÓN DE OHB

MÉDICOS: Evangelos Papoutsidakis (*Coordinador asistencia*), Nadia Hamzeh, Olga Enciso. (*Titulados MASTER en Medicina subacuática e hiperbárica*).

ENFERMERAS: María Angeles Zamora, María del Mar Giménez, Paula Casbas. (*Tituladas MASTER en Medicina subacuática e hiperbárica*).

TÉCNICOS OPERADORES DE CÁMARA HIPERBÁRICA HOSPITALARIA: Antoni Moreno (*Jefe de Seguridad y Mantenimiento*), Ivan Salazar, Botond Jozan. (*Todos con titulación oficial de Operador de cámara hiperbárica*).

TÉCNICO PROGRAMADOR INFORMÁTICO: Ginés Ortiz. - **ADMINISTRATIVOS:** Oriol Crespo.

DIRECTIVOS: Jordi Desola (*Presidente y Asesor médico*), Josep Patau (*Gerente*), Carme Pardina (*Administrador*).

Barcelona, febrero de 2022



BIBLIOGRAFÍA

Se relacionan algunos de los estudios más interesantes a criterio del autor de esta revisión. Esta lista no es exhaustiva. La Bibliografía existente sobre COVID y Oxigenoterapia hiperbárica es muy extensa.

1. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, Zhao H, Chen W. Dynamic changes of serum SARS-Coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respiratory Research* 2005; 6(1):5.
2. Kumar A, Dey AD, Behl T, Chadha S, Aggarwal V. Exploring the multifocal therapeutic approaches in COVID-19: A ray of hope. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90:107156.
3. Ollaei S, SeyedAlinaghi S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Mirzapour P, Shojaei A, MohsseniPour M, Mirghaderi SP, Alilou S, Shobeiri P, Azadi CH, Mehraeen E, Dadras O. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *Eur J Med Res* 2021; 26(1):96.
4. Lim ML, Kim SJ, Tan MK, Lim KH, See HG. Provision of emergency hyperbaric oxygen treatment for a patient during the COVID-19 pandemic. *Diving Hyperb Med* 2021; 51(1):78-81.
5. Yang J, Wu K, Ding A, Li L, Lu H, Zhu W, Xie K, Yao Z, Fang S. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of novel coronavirus disease patients in Hefei: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(21):e25645.
6. Geier MR, Geier DA. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Med Hypotheses*, 2020; 140:109760. doi:10.1016/j.mehy.2020.109760. Epub 2020 Apr 22.
7. Criado PR, Miot HA, Pincelli TPH, Fabro AT. From dermatological conditions to COVID-19: reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol. Ther.* 2020. Jan;34(1):e14565. doi: 10.1111/dth.14565. Epub 2020 Nov 30.
8. Ylikoski J, Markkanen M. COVID-19 deaths can be reduced - simply and safely! *Med Gas Res.* 2020; 10(3):139.
9. Naval Specialty Medical Center. Demonstration report on inclusion of hyperbaric oxygen therapy in treatment of COVID-19 severe cases. Program Team 2020.
10. Clinical trials at clinicaltrials.gov. HBO2 for COVID-19. *Undersea Hyperb Med* 2020; 47(2):299-307.
11. James PB. Intermittent high dosage oxygen treats COVID-19 infection: the Chinese studies. *Med Gas Res.* 2020; 10(2):63.
12. Undersea & Hyperbaric Medical Society. UHMS Position Statement: Hyperbaric Oxygen (HBO2) for COVID-19 Patients. *Undersea Hyperb Med* 2020; 47(2):297-8.
13. Paganini M, Bosco G, Perozzo FAG, Kohlscheen E, Sonda R, Bassetto F, Garetto G, Camporesi EM, Thom SR. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol*, 2021; 1289: 27-35.
14. Moon RD, Weaver LK. Hyperbaric oxygen as a treatment for COVID-19 infection? *Undersea Hyperb Med* 2020; 47(2):177-9.
15. Mitchell SJ. Diving and hyperbaric medicine in the SARS-CoV-2 pandemic. *Diving Hyperb Med* 2020; 50(2):90-1.
16. Longobardi P. Bozza in fase di valutazione da parte del gruppo di lavoro dispositivi Iperbarici dell a SIMSI. Proposta per ricerca sull'utilizzo dell'ossigeno iperbarico negli stadi iniziali di COVID-19. SIMSI - Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica, 2020.
17. McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Dis Mon* 2020:101058.
18. Desola J. Indicaciones actuales de la Oxigenoterapia hiperbárica. FMC - Formación Médica Continuada en atención primaria, 2009; 16(8):507-523.
19. Desola J. Oxigenoterapia hiperbárica en el siglo XXI. Análisis crítico y reflexiones. FMC - Formación Médica Continuada 2017; 24(3):116-33.
20. Gasier HG, Fothergill DM. Oxidative stress, antioxidant defenses and nitric oxide production following hyperoxic exposures. *UHM*, 2013; 40(2):125-134.
21. Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW. Hyperbaric Oxygen Therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic Res Commun*, 1993; 19:71-80.
22. Seriakov V, Konovalova G, Sidorenko B, Lankin V. Hyperbaric Oxygenation and antianginal agents: effects on blood levels of Malondialdehyde and activities of antioxidative enzymes in patients with ischemic heart disease. *Kardiologia*, 1992; 32:25-27.
23. Dennog C, Radermacher P, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to Hyperbaric Oxygen. *Mutat Res*, 1999; 428(1-2):83-9.
24. Yasar M, Yildiz S, Mas R, Dundar K, Yildirim A, Korkmaz A, Akay C, Kaymakcioglu N, Ozisik T. The Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidative Stress in Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis. *Physiol Res*, 2003; 52:111-116.
25. Rothfuss A; Dennog C; Speit G. Adaptive protection against the induction of oxidative DNA damage after Hyperbaric Oxygen treatment. *Carcinogenesis*, 1998; 19(11):1913-17.

26. Speit G; Dennog C; Eichhorn U; Rothfuss A. Induction of Heme Oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage After Hyperbaric Oxygen treatment. *Carcinogenesis*, 2000; 21(10):1799-2000.
27. Rothfuss A; Speit G. Investigations on the mechanism of Hyperbaric Oxygen (HBO) induced adaptive protection against Oxidative Stress. *Mutat Res*, 2002; 508(1-2):157-65.
28. Boerema I, Meyne N, Brummelkamp W. Life without blood. *J Cardiovasc Surg*, 1960; 1:333-346.
29. Juan-Fernandez JM. Enfermedades del oído interno en el buceo y la aviación. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2007; 58(Supl 2):40-6.
30. Anderson B, Farmer JC. Hyperoxic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1978; 76:116-24.
31. Ross ME, Yolton DP, Yolton RL, Hyde KD. Myopia associated with hyperbaric oxygen therapy. *Optom Vis Sci*, 1996; 73:487-94.
32. Allen MC, Watt SJ. Effect of hyperbaric and normobaric oxygen on pulmonary endothelial cell function. *Undersea Hyperb Med*, 1993; 20(1):39-48.
33. Bonnington S, Banham N, Foley K, Gawthrop I. Oxygen toxicity seizures during United States Navy Treatment Table 6: An acceptable risk in monoplace chambers? *Diving Hyperb Med*, 2021; 51(2):167-72.
34. Feldmeier JJ, Kirby JP, Buckey JC, Denham DW, Evangelista JS, Gelly HB, Harlan NP, Mirza ZK, Ray KL, Robins M, Savaser DJ, Wainwright S, Bird N, Huang ET, Moon RE, Thom SR, Weaver LK. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med*, 2021; 48(1):1-12.
35. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? *Med Hypotheses* 2020; 144:110224.
36. Boet S, Etherington C, Djaiani G, Tricco AC, Sikora L, Katznelson R. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen treatment in SARS-COV-2 (COVID-19) pneumonia: a systematic review. *Diving Hyperb Med*, 2021; 51(3):271-81.
37. Paganini M, Bosco G, Perozzo FAG, Kohlscheen E, Sonda R, Bassetto F, Garetto G, Camporesi EM, Thom SR. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv Exp Med Biol*, 2021; 1289:27-35.
38. Guo D, Pan S, WANG M, Guo Y. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports. *Undersea Hyperb Med*, 2020; 47(2):181-7.
39. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med Gas Res*, 2020; 10(2):61-2.
40. Hightower LE, Santoro MG. Coronaviruses and stress: from cellular to global. *Cell Stress Chaperones*, 2020; 25(5):701-5.
41. Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care* 2020; 29(Sup 5a):S4-S8.
42. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, Carter CA, Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020; 26:1076029620936776.
43. Ozgok-Kangal K, Zaman T, Koc B. The outcomes of COVID-19 measures in a hyperbaric oxygen therapy centre during the pandemic. *Int Marit Health* 2021; 72(3):228-36.
44. Ahn JY, An S, Sohn Y, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, Kim MH, Jeong SJ, Kim JH, Ku NS, Yeom JS, Smith DM, Lee H, Yong D, Lee YJ, Kim JW, Kim HR, Hwang J, Choi JY. Environmental contamination in the isolation rooms of COVID-19 patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy. *J Hosp Infect*, 2020; 106(3):570-6.
45. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*, 2020; 29(155).
46. El Hawa AAA, Charipova K, Bekeny JC, Johnson-Arbor KK. The evolving use of hyperbaric oxygen therapy during the COVID-19 pandemic. *J Wound Care*, 2021; 30(Sup 2):S8-S11.
47. El Hawa AAA, Bekeny JC, Phillips NW, Johnson-Arbor K. Hyperbaric oxygen therapy for paediatric patients: an unintended consequence of the COVID-19 pandemic. *J Wound Care*, 2021; 30(Sup 9):S24-S28.
48. Ozgok-Kangal K, Zaman T, Koc B. The outcomes of COVID-19 measures in a hyperbaric oxygen therapy centre during the pandemic. *Int Marit Health*, 2021; 72(3):228-36.
49. Takagi G, Yagishita K. Principles of Disinfectant Use and Safety Operation in Medical Facilities During Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *SN Compr Clin Med*, 2020:1-4.
50. Bhaiyat AM, Sasson E, Wang Z, Khairy S, Ginzarly M, Qureshi U, Fikree M, Efrati S. Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. *J Med Case Rep*, 2022; 16(1):80.
51. Robbins T, Gonevski M, Clark C, Baitule S, Sharma K, Magar A, Patel K, Sankar S, Kyrou I, Ali A, Randeve HS. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med (Lond)* 2021; 21(6):e629-e632.
52. Kjellberg A, Douglas J, Pawlik MT, Kraus M, Oscarsson N, Zheng X, Bergman P, Franberg O, Kowalski JH, Nyren SP, Silvanus M, Skold M, Catrina SB, Rodriguez-Wallberg KA, Lindholm P. Randomised, controlled, open label, multicentre clinical trial to explore safety and efficacy of hyperbaric oxygen for preventing ICU admission, morbidity and mortality in adult patients with COVID-19. *BMJ Open*, 2021; 11(7):e046738.

