

Efectos de la Carboxiterapia en la salud metabólica: revisión narrativa

Effects of Carboxytherapy on Metabolic Health: A Narrative Review

 Martha P. Arellano-Salazar

marparesa1@gmail.com 

Centro Médico Altamirano Nefrólogos Asociados. Lima, Perú

Recibido: 10/09/2024

Revisado: 22/09/2024

Aceptado: 15/10/2024

Publicado: 10/01/2025

RESUMEN

La carboxiterapia es una técnica médica que utiliza el dióxido de carbono con fines terapéuticos. El objetivo de esta revisión fue evaluar la evidencia científica sobre los efectos de la carboxiterapia en la salud metabólica. Las aplicaciones de carboxiterapia abarcan varias áreas de la medicina. La evidencia muestra que el dióxido de carbono no sólo es un importante regulador del pH en la sangre, sino que también regula la expresión de genes, factores de crecimiento y estimula la producción de células endoteliales progenitoras. Estos hechos se ven reflejados en el incremento de la microcirculación en piel (donde se estimula producción de colágeno), en el tejido celular subcutáneo (en el que se ha evidenciado lipólisis y reducción del mismo), en el músculo (en el que estimula la biogénesis mitocondrial y la diferenciación de fibras musculares) y hueso (en el que estimula su reparación). La activación de la microcirculación está mediada por el incremento de la expresión del factor de crecimiento de endotelio vascular. Pese a la evidencia mostrada, se necesitan más estudios de investigación de carboxiterapia aplicada en los distintos campos de la medicina.

Palabras clave: CO₂, dióxido de carbono, carboxiterapia, terapia con CO₂.

ABSTRACT

Carboxytherapy is a medical technique that utilizes carbon dioxide for therapeutic purposes. The aim of this review was to assess the scientific evidence on the effects of carboxytherapy on metabolic health. The applications of carboxytherapy span various fields of medicine. Evidence shows that carbon dioxide is not only a key regulator of blood pH but also modulates gene expression, growth factors, and stimulates the production of endothelial progenitor cells. These effects are reflected in increased microcirculation in the skin (where collagen production is stimulated), in subcutaneous adipose tissue (where lipolysis and tissue reduction have been observed), in muscle (where it promotes mitochondrial biogenesis and muscle fiber differentiation), and in bone (where it



stimulates repair). The activation of microcirculation is mediated by the upregulation of vascular endothelial growth factor. Despite the existing evidence, further research on the application of carboxytherapy in different medical fields is needed.

Keywords: CO₂, carbon dioxide, CO₂ therapy, carboxytherapy.

INTRODUCCIÓN

La carboxiterapia es una técnica médica que utiliza el dióxido de carbono con fines terapéuticos. El término “carboxiterapia” que fue acuñado por el Dr. Parassoni en 1995 en el XVI Congreso Nacional de Medicina Estética en Roma (Brandi, 2022), alude a la aplicación percutánea de dióxido de carbono con la inyección subcutánea o intradérmica del gas. Existen además otras formas de aplicación del dióxido de carbono como el gas disuelto en agua o a través de geles (Hartmann *et al.*, 1989 y Oe *et al.*, 2011). La historia de la carboxiterapia moderna nace en Francia, desde los primeros ensayos en 1920 que probaron la inocuidad del gas inyectado de forma subcutánea y en los años 30 en el Instituto Royat en Clermont-Ferrand, con las aplicaciones terapéuticas del dióxido de carbono usando las aguas termales para problemas circulatorios; aquí mismo en 1946 se creó Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, uno de los primeros centros europeos en tratar problemas cardiovasculares y circulatorios aplicando el CO₂ disuelto en agua y cuyas investigaciones sentaron las bases de la carboxiterapia actual (Brandi, 2022). Las indicaciones iniciales de la aplicación del dióxido de carbono fueron dos: enfermedad arterial periférica y síndrome de Raynaud (Fabry *et al.*, 2006), posteriormente se halló evidencia de su empleo, basado en sus efectos fisiológicos de vasodilatación, cicatrización de heridas y alivio del dolor, en patologías como disfunción eréctil, esclerodermia y problemas reumatológicos

como artritis y fibromialgia (Body, 2014). En la actualidad uno de los usos de carboxiterapia más investigado y difundido es en el tratamiento de heridas crónicas con resultados importantes (Prazeres *et al.*, 2025), no obstante, hay un gran abanico de posibilidades de aplicación de carboxiterapia en distintas áreas de la medicina: en dermatología por ejemplo, se usa con éxito para rejuvenecimiento de piel, estrías, hiperpigmentación infraorbitaria, linfedema, alopecia, psoriasis morfea y también en vitíligo (Bagherani *et al.*, 2023); en cirugía plástica para remodelación corporal e injertos de piel; en terapia del dolor para epicondilitis, cervicalgia, tendinitis; en ginecología para sequedad vaginal, rejuvenecimiento vaginal, dismenorrea; en endocrinología para adiposidad localizada como tratamiento complementario de la pérdida de peso, entre otras (Shtroblia *et al.*, 2023). El objetivo de esta revisión fue evaluar la evidencia científica sobre los efectos de la carboxiterapia en la salud metabólica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda narrativa en las bases de datos PMC, PubMed, y Google Scholar a través de diferentes combinaciones de los términos “carboxytherapy”, “carbon dioxidetherapy” “carboxiterapia” “carbon dioxide”, “CO₂”, “CO₂ therapy”, “transcutaneous CO₂”; se extrajeron los trabajos concernientes al tema, se revisaron los resúmenes de los artículos y se identificaron los más relevantes para esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El dióxido de carbono en los sistemas biológicos

El dióxido de carbono se forma continuamente en el organismo y participa en diversas funciones en nuestro cuerpo, una parte de él es descargado en los alvéolos y se elimina de éstos mediante la ventilación. El CO₂ tiene la propiedad de difundir fácilmente a través de tejidos y membranas celulares, ya que su capacidad de difusión en el estado de reposo es mucho mayor que la del oxígeno (400 a 450 ml/min/mmHg para el CO₂ vs 21 ml/min/mmHg para el O₂). Las concentraciones elevadas del CO₂ promueven el efecto Bohr, por medio del cual la curva de disociación O₂: Hb se desplaza a la derecha como respuesta a las concentraciones de CO₂ e hidrogeniones de la sangre dando como resultado la liberación de oxígeno de sangre a tejidos. Además, el dióxido de carbono juega un rol protagónico en la regulación del pH. El CO₂ disuelto en agua reacciona con ésta para formar ácido carbónico, H₂CO₃, que luego se disocia en bicarbonato (HCO₃⁻) e H⁺. El equilibrio que se logra entre bicarbonato y ácido carbónico es esencial en el mantenimiento del pH en sangre y tejidos (Hall *et al.*, 2011).

Investigaciones realizadas en Europa desde inicios del siglo pasado, ya mostraban que el dióxido de carbono era capaz de producir vasodilatación en la piel sumergida en agua carbonatada (Diji & Greenfield, 1960; Hartmann *et al.*, 1989). Posteriormente un estudio investigó los efectos del baño en agua enriquecida con CO₂ en la angiogénesis de extremidades isquémicas en ratones. Los resultados mostraron un aumento significativo en la perfusión sanguínea,

formación de vasos colaterales y densidad capilar. Se observó un incremento en los niveles del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), activación de la síntesis de óxido nítrico (NO) y movilización de células progenitoras endoteliales. Estos hallazgos sugerían que la terapia con CO₂ es capaz de promover neovascularización a través de la activación de factores crecimiento (Irie *et al.*, 2005). A su vez, otra investigación exponía que la administración transcutánea del CO₂ disuelto en agua a pacientes con diabetes mellitus y aterosclerosis ocliterante mostró aumento significativo en VEGF y en las células progenitoras endoteliales CD34+CD33+, favoreciendo la angiogénesis y mejorando la circulación sanguínea en las extremidades inferiores con la consiguiente reducción de los síntomas como adormecimiento y edema (Saito & Nonomura, 2006). Recientemente se han descrito una serie de sensores celulares que son capaces de discriminar las pequeñas variaciones de dióxido de carbono y a través de los cuales el CO₂ también sería capaz de activar/inhibir diversas funciones dependiendo de la concentración y la duración de la exposición (Cummins *et al.*, 2014 y Galganska *et al.*, 2021). Un estudio mostró que el dióxido de carbono tiene un poder antiinflamatorio eficaz y que ejerce sus efectos a través de la regulación de ERK1/2 (quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2) en células endoteliales cultivadas cuando la concentración de CO₂ se eleva, sin embargo, el efecto del CO₂ sobre la actividad de ERK1/2, varía dependiendo de su concentración (Galganska *et al.*, 2021). Además se le ha atribuido al dióxido de carbono la propiedad de reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno e incrementar niveles de sustancias antioxidantes (Bolevich *et al.*, 2016 y

Dogliotti *et al.*, 2011). Se ha reportado asimismo, que el CO₂ podría tener un efecto regulador sobre la resistencia a la insulina, posiblemente a través de la inactivación de ERK1/2 y la p38 (proteína que regula diversas funciones celulares y está relacionada con la inflamación), y que su aplicación puede tener efectos beneficiosos tanto en la mejora de la sensibilidad a la insulina como en la cicatrización de heridas diabéticas (Gałgańska *et al.*, 2023).

Efectos de la carboxiterapia en la piel

En los últimos años la carboxiterapia ha sido considerada una herramienta efectiva y segura para tratamientos de rejuvenecimiento, dado que la aplicación subcutánea de CO₂ ha mostrado ser capaz de promover la cicatrización de heridas, reducir el tejido cicatricial y aumentar la renovación de colágeno, lo que la convierte en un instrumento valioso para lograr una amplia gama de beneficios estéticos. Varios estudios han demostrado que el efecto vasodilatador del dióxido de carbono en piel favorece la microcirculación y el aporte de oxígeno, hecho que contribuye a los beneficios antes señalados (Diji & Greenfield, 1960 y Minamiyama & Yamamoto, 2010). Un trabajo experimental con estudios histológicos en roedores probó que la inyección subcutánea e intradérmica de dióxido de carbono aumentó el recambio de colágeno en comparación con los controles, además mostró que la inyección intradérmica logra una mayor densidad de haces de colágeno (Ferreira *et al.*, 2008). Posteriormente, en otro estudio cuasiexperimental con nueve voluntarias a quienes se aplicó una sola sesión de carboxiterapia en la región infraumbilical; el análisis histológico reveló un aumento significativo en la síntesis de colágeno (Oliveira *et al.*, 2020). Un ensayo clínico

aleatorizado y doble ciego confirmó el efecto de la aplicación de dióxido de carbono en la cicatrización de heridas crónicas en pacientes diabéticos. Después de 20 terapias de CO₂ en cuatro semanas, 20 de 30 heridas cicatrizaron completamente, mientras que en el grupo de control que recibió 20 terapias placebo con aire, ninguna herida cicatrizó completamente (Macura *et al.*, 2020). Un trabajo retrospectivo de 4 años, evaluó el efecto de la aplicación transcutánea de dióxido de carbono en 86 pacientes con heridas crónicas. Los resultados evidenciaron mejoría clínica de la granulación de la herida, así como reducción de secreciones y mal olor dentro de la semana de tratamiento (Wollina *et al.*, 2004). Por otra parte, se estudiaron los efectos de la carboxiterapia en la cicatrización de heridas de insuficiencia venosa en ratas. Se compararon tres grupos: un grupo control, un grupo tratado con sulfadiazina de plata, y un grupo tratado con carboxiterapia. Los resultados comprobaron que la carboxiterapia redujo la inflamación, mejoró la producción de fibronectina, y condujo a una cicatrización más organizada en comparación con los otros grupos (Brochado *et al.*, 2019). La aplicación de carboxiterapia también mostró ser segura y efectiva para la atenuación de cicatrices recientes en rostro, mejorando la apariencia de la piel (Arellano, 2013). Un ensayo reciente que comparó el uso de carboxiterapia sola y combinada con ácidos con propiedades antioxidantes y regeneradoras encontró que la carboxiterapia sola mejoró la hidratación y elasticidad de la piel alrededor de los ojos, pero los efectos fueron más pronunciados cuando se combinó con ácido lactobiónico, ferúlico y ascórbico. La terapia combinada exhibió mayores mejoras en la firmeza y biomecánica cutánea, sugiriendo una

sinergia entre la carboxiterapia y los ácidos utilizados (Kołodziejczak *et al.*, 2025).

Efectos de la carboxiterapia en el tejido celular subcutáneo

Hace un poco más de veinte años una publicación ponía en evidencia el efecto de la carboxiterapia en el tejido celular subcutáneo (TCSC), el Dr. Cesare Brandi y su equipo de investigadores reportaron un estudio que incluía 48 mujeres con grasa localizada en abdomen, muslos y/o rodillas a quienes aplicaron dióxido de carbono subcutáneo; evaluaron los efectos en la microcirculación con láser Doppler así como la concentración final de oxígeno en el tejido y realizaron biopsia en las zonas tratadas antes y después de aplicar el tratamiento. Sus resultados mostraron reducción significativa del volumen de las zonas tratadas, incremento de la microcirculación, así como aumento en la presión transcutánea de oxígeno y en el estudio microscópico reportaron fractura del tejido adiposo con liberación de triglicéridos a los espacios intercelulares y adipocitos con líneas de fractura en la membrana plasmática (Brandi *et al.*, 2001). Otro ensayo clínico con estudio histomorfológico de los adipocitos por citometría computarizada, realizado en 15 mujeres voluntarias que recibieron 6 sesiones de carboxiterapia en el abdomen, reveló reducción significativa del número de adipocitos en la pared abdominal, así como cambios en su morfología en cuanto al área, diámetro, perímetro, longitud y ancho de los adipocitos luego de la aplicación subcutánea del CO₂ (Costa *et al.*, 2011). Las investigaciones mostraban efectivamente reducción del tejido graso subcutáneo, pero el mecanismo por el cual sucede este hecho aún está en estudio. Inicialmente se planteó que sería el efecto mecánico del

ingreso del gas que produciría rotura de las células adiposas y con la consiguiente lipólisis (Balik *et al.*, 2011). Sin embargo, la evidencia se inclina hacia un efecto metabólico del dióxido de carbono mediado por VEGF. Un estudio experimental realizado en ratones con inyección de aire vs CO₂ probó que la administración de CO₂ (y no de aire) condujo a la reducción del tamaño de los adipocitos en el tejido graso. Además, se demostró que en el tejido graso tratado con dióxido de carbono se incrementó notablemente la expresión de los genes tanto de VEGF-1 como del FGF-1 (factor de crecimiento fibroblástico 1) que indujeron a la formación de nuevos vasos evidenciados en el espacio intersticial del tejido graso tratado. Un hallazgo muy interesante fue que, además, la administración de CO₂ aumentó en 1,7 veces la expresión del gen Ucp1 que corresponde a un gen termogénico y a una proteína de desacoplamiento, esto sumado a la disminución de genes lipogénicos darían un mayor soporte a la teoría de que la reducción del tejido celular subcutáneo por la carboxiterapia se debe a su efecto metabólico y no al efecto mecánico del gas (Park *et al.*, 2018). Además de estos datos, también se ha evidenciado contribución de la carboxiterapia en parámetros metabólicos como circunferencia de cintura, índice de masa corporal, triglicéridos y presión arterial cuando se asocia a dieta baja en grasas y entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) (Ahmad *et al.*, 2022).

Efectos de la carboxiterapia en el músculo

Un equipo de investigadores de la universidad de Kobe, en Japón, reveló a través de un ensayo clínico que la aplicación transcutánea de dióxido de carbono tendría el mismo efecto que el ejercicio físico en el

sentido que lograba estimular la expresión de genes como PGC-1 α (Coactivador-1 del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)-gamma) Sirt-1 (Sirtuina-1) y VEGF, además de incrementar el número de mitocondrias y promover cambios de las fibras musculares (Oe *et al.*, 2011). El estudio de (Akahane *et al.*, 2017) investigó si la aplicación transcutánea de CO₂ podría mejorar la recuperación de lesiones musculares en ratas. Se indujo daño muscular en el músculo tibial anterior de ratas mediante inyección de bupivacaina, y luego se asignaron aleatoriamente a grupos tratados o no tratados con CO₂ transcutáneo. Los resultados mostraron que el tratamiento con CO₂ aceleró la reparación de las fibras musculares lesionadas. Además, se observaron niveles de expresión más altos de genes y proteínas relacionados con la síntesis de proteínas musculares, así como una mayor densidad capilar en el grupo tratado con CO₂. El estudio concluyó que la aplicación transcutánea de CO₂ puede acelerar la recuperación después de una lesión muscular en ratas. Por otro lado, el efecto de la aplicación transcutánea de CO₂ en la recuperación de la fatiga muscular se evidenció en 15 voluntarios varones a quienes se les indujo fatiga muscular a través de 300 contracciones excéntricas máximas de los cuádriceps, seguido de la aplicación transcutánea de CO₂ en el muslo. Se midieron parámetros como la fuerza muscular, la función física (salto largo con una pierna), el dolor muscular de aparición tardía (DOMS) mediante la escala analógica visual, y las concentraciones de ATP y ADP en el músculo. Los resultados indicaron que la aplicación de CO₂ aceleró la recuperación de la fuerza muscular y la función física, disminuyó el DOMS, también disminuyó la concentración de

ADP mientras que aumentó la de ATP en los músculos, esta síntesis de ATP podría estar relacionada con la aceleración de la recuperación muscular (Sakai *et al.*, 2012).

Efectos de la carboxiterapia en el hueso

Hay alguna evidencia en roedores y humanos que el efecto de la aplicación transcutánea del CO₂ puede llegar a beneficiar también al tejido óseo. La aplicación transcutánea de CO₂ mostró prevenir la osteoporosis por desuso y la atrofia muscular al promover la angiogénesis local y el flujo sanguíneo en ratas (Nishida *et al.*, 2024), mientras que la aplicación cutánea tópica de CO₂ aceleró la curación ósea en defectos femorales en ratas (Kuroiwa *et al.*, 2019). En humanos, en un ensayo clínico de fase 1, la aplicación cutánea tópica de CO₂ a través de un hidrogel mejoró la reparación de fracturas al aumentar el flujo sanguíneo y la angiogénesis, promoviendo la osificación endocondral (Niikura *et al.*, 2019).

La carboxiterapia es una técnica con múltiples aplicaciones en medicina y sus efectos metabólicos (figura 1) están respaldados por evidencia científica. Después de su uso para regeneración de piel, la reducción de la grasa subcutánea es uno de los tratamientos más buscados. La reducción de la grasa localizada por la carboxiterapia se asocia a su efecto lipolítico, demostrado con el hallazgo de triglicéridos liberados tras su aplicación (Brandí *et al.*, 2001). Sin embargo este efecto no es suficiente para explicar la reducción del panículo adiposo puesto que, los pacientes obesos y con resistencia a la insulina suelen tener una lipólisis basal incrementada que está relacionada con la lipoinflamación (Engin, 2017). La carboxiterapia estimula microcirculación en TCSC y mejora la oxigenación en el

tejido (efecto mediado por la liberación de VEGF-1 y FGF-1), además se ha descrito que el dióxido de carbono reduce las especies reactivas de oxígeno (ROS) y estimula la producción de sustancias antioxidantes (Dogliotti *et al.*, 2011), estos mecanismos podrían aportar al efecto reductor. Además, como se expuso antes, la inhibición de la adipogénesis y la regulación al alza del gen termogénico Ucp1, serían factores clave para la reducción de la grasa (Park *et al.*, 2018). Igualmente, el hecho que haya sido descrito un posible efecto del CO₂ sobre la resistencia a insulina, reforzaría el impacto de la carboxiterapia en el metabolismo del TCSC. Se ha señalado también que a nivel muscular el dióxido de carbono tiene la capacidad de activar biogénesis mitocondrial (Oe *et al.*, 2011) y estas mitocondrias activadas serían las responsables de iniciar β -oxidación de los ácidos grasos liberados para que sean utilizados como energía. Este paso completaría todo el ciclo tras un tratamiento con carboxiterapia para adiposidad localizada que sería: 1° activación de microcirculación en toda el área que abarca la difusión del gas desde

la piel hasta el tejido muscular; 2° en TCSC incremento de la lipólisis, pero en un estado no hipóxico ya que se estimula el efecto Bohr mejorando la oxigenación del tejido, además el CO₂ disminuiría la inflamación en el TCSC; 3° a través de la microcirculación activada los ácidos grasos libres, producto de la lipólisis, llegarían hasta el músculo donde el CO₂ estimula la liberación de PGC1- α y Sirt 1 que a su vez activan la biogénesis mitocondrial y el trabajo de las mitocondrias que se encargarían de la β -oxidación de los ácidos grasos provenientes del TCSC. La energía producida se evidenciaría como calor, hecho que ha sido reseñado en un estudio clínico (Abramo *et al.*, 2009), que aunque este incremento de la temperatura fue referido a la vasodilatación, podría también deberse al fenómeno antes descrito, puesto que, en la práctica clínica se evidencia que la zona tratada permanece caliente aún después de terminado el procedimiento. El uso de carboxiterapia para lesiones musculares y óseas aún está en estudio y desarrollo, pero es bastante promisor.

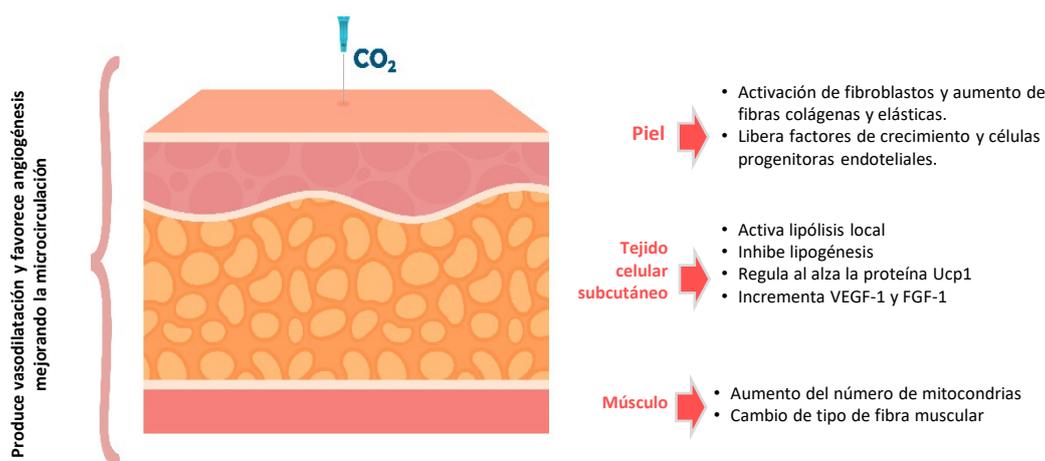


Figura 1. Efectos metabólicos de la aplicación de carboxiterapia (autoría propia iCDT001-25) Ucp1: proteína de desacoplamiento y gen termogénico; VEGF-1: factor de crecimiento de endotelio vascular1; FGF-1: factor de crecimiento fibroblástico 1.

CONCLUSIONES

La carboxiterapia es una técnica médica con múltiples aplicaciones en medicina, cuyos alcances y beneficios van desde la piel hasta el tejido óseo y tienen como factor común la activación de la microcirculación a través de la estimulación de factores de crecimiento y células progenitoras endoteliales. Sus mayores usos están en regeneración de piel y en reducción del tejido graso subcutáneo. Su empleo en tejido muscular y óseo son prometedores, pero más investigaciones en todas las áreas médicas se hacen necesarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramo, A., Teixeira, T., Ledo-Silva, M., y Oliveira, E. (2009). Elevação da temperatura cutânea após a infusão controlada de dióxido de carbono. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 24(3), 257-261. <https://www.rbc.org.br/details/489/pt-BR/elevacao-da-temperatura-cutanea-apos-a-infusao-controlada-de-dioxido-de-carbono>
- Ahmad, A., Abu Soliman, A., Shaheen, E., & Obaya, H. (2022). Effect of adding high-intensity interval training to diet and carboxytherapy on metabolic cardiovascular risk factors in women with metabolic syndrome. *Gastroenterology Review*, 17(4), 280-287. <https://doi.org/10.5114/pg.2022.121822>
- Akahane, S., Sakai, Y., Ueha, T., Nishimoto, H., Inoue, M., Niikura, T., & Kuroda, R. (2017). Transcutaneous carbon dioxide application accelerates muscle injury repair in rat models. *International Orthopaedics*, 41(5), 1007-1015. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3417-2>
- Arellano, M. P. (2013). Aplicación subcutánea de dióxido de carbono para atenuación de cicatrices. *Revista ECIPerú*, 9(2), 42-45. <https://doi.org/10.33017/RevECIPeru2012.0019/>
- Bagherani, N., Smoller, B. R., Tavoosidana, G., Ghanadan, A., Wollina, U., & Lotti, T. (2023). An overview of the role of carboxytherapy in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(9), 2399-2407. <https://doi.org/10.1111/jocd.15741>
- Balik, O., Yilmaz, M., & Bagriyanik, A. (2011). Does Carbon Dioxide Therapy Really Diminish Localized Adiposities? Experimental Study with Rats. *Aesthetic Plastic Surgery*, 35(4), 470-474. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9638-z>
- Body, J. P. (2014). Good indications of CO₂ therapy. *Journal of Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine*, 77(5), 556-557. <https://doi.org/10.11390/onki.77.556>
- Bolevich, S., Kogan, A. H., Zivkovic, V., Djuric, D., Novikov, A. A., Vorobyev, S. I., & Jakovljevic, V. (2016). Protective role of carbon dioxide (CO₂) in generation of reactive oxygen species. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 411(1), 317-330. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2594-9>
- Brandi, C. (2022). Carboxiterapia. Manual práctico con indicaciones clínicas y protocolos (Edición en español 2022). Amolca.

- Brandi, C., D'Aniello, C., Grimaldi, L., Bosi, B., Dei, I., Lattarulo, P., & Alessandrini, C. (2001). Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: Clinical study and histopathological correlations. *Aesthetic Plastic Surgery*, 25(3), 170-174. <https://doi.org/10.1007/s002660010116>
- Brochado, T. M. M., De Carvalho Schweich, L., Di Pietro Simões, N., Oliveira, R. J., & Antonioli-Silva, A. C. M. B. (2019). Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *International Wound Journal*, 16(2), 316-324. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
- Costa, C. S., Otoch, J. P., Seelaender, M. C. L., Neves, R. X. das, Martinez, C. A. R., y Margarido, N. F. (2011). Avaliação citométrica dos adipócitos localizados no tecido subcutâneo da parede anterior do abdome após infiltração percutânea de CO₂. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 38(1), 15-23. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912011000100004>
- Cummins, E. P., Selfridge, A. C., Sporn, P. H., Sznajder, J. I., & Taylor, C. T. (2014). Carbon dioxide-sensing in organisms and its implications for human disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(5), 831-845. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1470-6>
- Diji, A., & Greenfield, A. D. M. (1960). The local effect of carbon dioxide on human blood vessels. *American Heart Journal*, 60(6), 907-914. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(60\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(60)90122-8)
- Dogliotti, G., Galliera, E., Iorio, E., De Bernardi Di Valserra, M., Solimene, U., & Corsi, M. M. (2011). Effect of immersion in CO₂-enriched water on free radical release and total antioxidant status in peripheral arterial occlusive disease. *International Angiology*, 30(1), 12-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248668/>
- Engin, A. B. (2017). What Is Lipotoxicity? En A. B. Engin & A. Engin (Eds.), *Obesity and Lipotoxicity*. Springer International Publishing, 960, 197-220. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_8
- Fabry, R., Monnet, P., Schmidt, J., & Baguet, J.-C. (2006). Carbothérapie Et Phénomènes De Raynaud Un Essai Clinique Randomisé En Double Insu, Mené À Royat. *La Presse thermale et climatique*, 143, 127-138. <https://www.auvergne-thermale.com/download/dp-2010-thermauvergne-2-pdf.pdf>
- Ferreira, J. C. T., Haddad, A., & Tavares, S. A. N. (2008). Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats. *Journal of Drugs in Dermatology*, 7(3), 201-206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380201/>
- Galganska, H., Jarmuszkiewicz, W., & Galganski, L. (2021). Carbon dioxide inhibits COVID-19-type proinflammatory responses through extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, novel carbon dioxide sensors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(24), 8229-8242. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04005-3>

- Gałgańska, H., Jarmuszkiewicz, W., & Gałgański, Ł. (2023). Carbon dioxide and MAPK signalling: Towards therapy for inflammation. *Cell Communication and Signaling*, *21*(1), 280. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01306-x>
- Hall, J. E., Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology: Student consult. Activate at studentconsult.com. Searchable full text online (12. ed). Saunders, Elsevier.
- Hartmann, B., Drews, B., Kürten, B., & Bassenge, E. (1989). CO₂-induced increase in skin circulation and transcutaneous oxygen partial pressure of the top of the foot in patients with intermittent claudication. *VASA. Supplementum*, *27*, 251-252.
- Irie, H., Tatsumi, T., Takamiya, M., Zen, K., Takahashi, T., Azuma, A., Tateishi, K., Nomura, T., Hayashi, H., Nakajima, N., Okigaki, M., & Matsubara, H. (2005). Carbon Dioxide-Rich Water Bathing Enhances Collateral Blood Flow in Ischemic Hindlimb via Mobilization of Endothelial Progenitor Cells and Activation of NO-cGMP System. *Circulation*, *111*(12), 1523-1529. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159329.40098.66>
- Kołodziejczak, A., Rybak, A., & Rotsztein, H. (2025). The Impact of Carboxytherapy in Monotherapy and in Combination with Lactobionic or Ferulic Acid and Ascorbic Acid on the Hydration and Viscoelasticity of the Skin Around the Eyes. *Applied Sciences*, *15*(4), 1876. <https://doi.org/10.3390/app15041876>
- Kuroiwa, Y., Fukui, T., Takahara, S., Lee, S. Y., Oe, K., Arakura, M., Kumabe, Y., Oda, T., Matsumoto, T., Matsushita, T., Akisue, T., Sakai, Y., Kuroda, R., & Niikura, T. (2019). Topical cutaneous application of CO₂ accelerates bone healing in a rat femoral defect model. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *20*(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2601-5>
- Macura, M., Ban Frangez, H., Cankar, K., Finžgar, M., & Frangez, I. (2020). The effect of transcutaneous application of gaseous CO₂ on diabetic chronic wound healing—A double-blind randomized clinical trial. *International Wound Journal*, *17*(6), 1607-1614. <https://doi.org/10.1111/iwj.13436>
- Minamiyama, M., & Yamamoto, A. (2010). Direct evidence of the vasodilator action of carbon dioxide on subcutaneous microvasculature in rats by use of intra-vital video-microscopy. *Journal of Biorheology*, *24*(1), 42-46. <https://doi.org/10.1007/s12573-010-0023-y>
- Niikura, T., Iwakura, T., Omori, T., Lee, S. Y., Sakai, Y., Akisue, T., Oe, K., Fukui, T., Matsushita, T., Matsumoto, T., & Kuroda, R. (2019). Topical cutaneous application of carbon dioxide via a hydrogel for improved fracture repair: Results of phase I clinical safety trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *20*(1), 563. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2911-7>
- Nishida, R., Fukui, T., Niikura, T., Kumabe, Y., Yoshikawa, R., Takase, K., Yamamoto, Y., Kuroda, R., & Oe, K. (2024). Preventive effects of transcutaneous CO₂ application on disuse osteoporosis and muscle atrophy in a rat hindlimb suspension model. *Bone*, *189*, 117262. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117262>

- Oe, K., Ueha, T., Sakai, Y., Niikura, T., Lee, S. Y., Koh, A., Hasegawa, T., Tanaka, M., Miwa, M., & Kurosaka, M. (2011). The effect of transcutaneous application of carbon dioxide (CO₂) on skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 407(1), 148-152. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.128>
- Oliveira, S. M. D., Rocha, L. B., da Cunha, M. T. R., Cintra, M. M. M., Pinheiro, N. M., & Mendonça, A. C. (2020). Effects of carboxytherapy on skin laxity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(11), 3007-3013. <https://doi.org/10.1111/jocd.13337>
- Park, J. H., Wee, S. Y., Chang, J., Hong, S., Lee, J. H., Cho, K. W., & Choi, C. Y. (2018). Carboxytherapy-Induced Fat loss is Associated with VEGF-Mediated Vascularization. *Aesthetic Plastic Surgery*, 42(6), 1681-1688. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1222-y>
- Prazeres, J., Lima, A., & Ribeiro, G. (2025). Effects of Carbon Dioxide Therapy on Skin Wound Healing. *Biomedicines*, 13(1), 228. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010228>
- Saito, K., & Nonomura, M. (2006). Carbon dioxide rich water bathing increases local vegf secretion and CD34+CD33+ endothelial progenitor cells in ischemic lower limbs of DM and ASO patients. *Bone*, 38(3), 37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.01.138>
- Sakai, Y., Miwa, M., Oe, K., Ueha, T., Lee, S. Y., Koh, A., Niikura, T., Kuroda, R., & Kurosaka, M. (2012). The Effect of Transcutaneous Carbon Dioxide Application on the Recovery from Muscle Fatigue. Poster N° 1278. ORS 2012 Annual Meeting, Japon.
- Shtroblia, V., Filip, S., & Lutsenko, R. (2023). Versatile application of carboxytherapy in medicine. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 23(3), 231-236. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.3.231>
- Wollina, U., Heinig, B., & Uhlemann, C. (2004). Transdermal CO₂ Application in Chronic Wounds. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 3(2), 103-106. <https://doi.org/10.1177/1534734604265142>

Declaración de roles de autores

- Arellano-Salazar Martha P.: Conceptualización; metodología; escritura, y administración del proyecto, revisión y edición.

Financiamiento de la investigación/ Agradecimientos

El artículo de investigación fue autofinanciado por la investigadora.