

# Tratamiento con oxígeno hiperbárico para la esclerosis múltiple

Bennett M, Heard R

---

Esta revisión debe ser citada como: Bennett M, Heard R. Tratamiento con oxígeno hiperbárico para la esclerosis múltiple (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

A substantive amendment to this systematic review was last made on 24 Octubre 2003. Cochrane reviews are regularly checked and updated if necessary.

## Resumen

**Antecedentes:** La esclerosis múltiple (ES) es una enfermedad crónica, recurrente y progresiva que no tiene cura. En base a la fisiopatología especulativa, se ha sugerido que el tratamiento con oxígeno hiperbárico (TOHB) puede desacelerar o revertir el progreso de la enfermedad.

**Objetivos:** El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y la seguridad del TOHB en el tratamiento de la EM.

**Estrategia de búsqueda:** Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (Cochrane Multiple Sclerosis Group) (julio de 2002), en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL) (La Cochrane Library, Número 2, 2002), MEDLINE (enero de 1966 a octubre de 2002) y en la base de datos de la National Library of Medicine (NLM) (julio de 2002), junto con recursos hiperbáricos especializados y búsquedas manuales en revistas y actas pertinentes.

**Criterio de selección:** Se evaluaron todos los ensayos controlados aleatorios que incluyeron una comparación entre el TOHB y un tratamiento simulado en la EM.

**Recopilación y análisis de datos:** Dos revisores evaluaron de forma independiente todos los ensayos comparativos identificados, obtuvieron los datos y calificaron su calidad metodológica.

**Resultados principales:** Se identificaron diez informes de nueve ensayos que cumplieron con los criterios de selección (504 participantes en total). Dos ensayos produjeron resultados generalmente positivos, mientras que los siete restantes por lo general no informaron pruebas de un efecto del tratamiento. Ninguno de los tres análisis de subgrupos a priori colocó estos dos ensayos en el mismo grupo y por consiguiente, no pudieron explicar esta diferencia. Tres análisis (de 21) indicaron algún beneficio. Por ejemplo, la Escala Expandida del Nivel de Invalidez (Expanded Disability Status Score, EDSS) promedio a los 12 meses mejoró en el grupo de TOHB (reducción promedio del grupo en la EDSS en comparación con el tratamiento simulado -0,85 de un punto; intervalo de confianza del 95% -1,28 a -0,42; P = 0,0001). Solamente los dos ensayos generalmente positivos informaron sobre este resultado en este momento (16% del total de participantes en esta revisión).

**Conclusiones de los revisores:** No se encontraron pruebas consistentes para confirmar un efecto benéfico del tratamiento con oxígeno hiperbárico para la esclerosis múltiple y no se cree que se justifique el uso sistemático. El pequeño número de análisis que sugieren beneficios es aislado, difícil de atribuir a la plausibilidad biológica y debería confirmarse en ensayos futuros bien diseñados. Se cree que esta revisión no justifica la realización de dichos ensayos.

---

# Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica en la que hay inflamación irregular, desmielinización y gliosis en el sistema nervioso central (SNC). Aunque presenta una marcada variabilidad racial y geográfica en su prevalencia, la EM ocurre con más frecuencia en las razas de Europa del norte (prevalencia 30 a 150 cada 100 000) ([Compston 1998](#)) y es la causa más común de discapacidad neurológica crónica en estos grupos. Aunque hay una considerable variabilidad en las características clínicas y en la tasa de progresión, los cambios histológicos son notablemente constantes ([Prineas 1993](#)). Aparecen y se desarrollan áreas discretas de inflamación en el SNC, que muestran una marcada distribución perivenular. Después de la acumulación perivascular de linfocitos, la alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la salida de las células inflamatorias del compartimiento intravascular se produce la activación de la cascada inflamatoria. El daño se observa en las vainas de mielina y los oligodendrocitos, y con el tiempo la degeneración de los axones causa déficit neurológicos con los que se manifiesta la enfermedad. Es posible alcanzar un grado de recuperación, al menos en los estadios tempranos ([Prineas 1979](#)), pero con episodios inflamatorios sucesivos, la remielinización se hace menos eficiente, se acumula la pérdida axonal y progresa la discapacidad neurológica.

Los datos de imágenes por resonancia magnética (IRM) han demostrado que el deterioro de la BHE es un evento extremadamente precoz en la evolución de una lesión inflamatoria en la EM ([Silver 1998](#)). Se sostiene ampliamente que este proceso, y los estadios posteriores en el desarrollo de una placa se median inmunológicamente ([Bar-Or 1999](#)). A pesar de la amplia adopción actual y el éxito del tratamiento inmunosupresor en la EM (corticosteroides, interferones beta, acetato de glatiramer) las pruebas para esto siguen siendo circunstanciales.

Varias características de la enfermedad sugieren que puede haber una asociación vascular, que incluye la observación de las lesiones perivenulares ([Scheinker 1943](#)), y la permeabilidad anormal ([Aita 1978](#)) y la vasoconstricción ([Brickner 1950](#)) de los vasos cercanos a las lesiones de EM. Un informe resumido ([James 1982](#)) sugirió que los pequeños émbolos grasos pueden ser la causa de las lesiones habituales. James postuló que una forma subaguda de embolización grasa similar a la que se produce luego de un traumatismo puede ser una causa y que varios estímulos desencadenen dichos émbolos. Se postuló que la vascularidad reducida de la corteza en comparación con la sustancia blanca explicaría la distribución anatómica de las lesiones.

Luego, James sugirió el uso del tratamiento con oxígeno hiperbárico (TOHB) para la EM en base a la capacidad demostrada del TOHB de producir vasoconstricción con un mayor suministro de oxígeno y algunas pruebas anecdóticas de eficacia ([James 1982](#)). Los diez años siguientes se caracterizaron por una intensa actividad que produjo numerosos estudios aleatorios en el RU, EE.UU. y Europa, a pesar del escepticismo generalizado en cuanto a la fisiopatología postulada. Los resultados fueron mixtos y, mientras algunos han adoptado el tratamiento con entusiasmo, la mayoría de los neurólogos utilizó estos resultados para abandonar el concepto. El organismo profesional más grande en la medicina hiperbárica no enumera la EM como una de sus indicaciones aceptadas ([UHMS 2001](#)).

Sin embargo, en la actualidad muchos pacientes en el RU continúan con el tratamiento sobre una base recurrente permanente ([Perrins 1996](#)). En algunos centros, los médicos no participan directamente en las decisiones terapéuticas o en la evaluación de resultados. En otros lugares, se están desarrollando grupos de apoyo para prestar este servicio a sus propias comunidades o para proporcionar los fondos necesarios para permitir a los pacientes de EM tener acceso al tratamiento (p.ej. la MUMS Network- [www.netnet.net/mums](http://www.netnet.net/mums) - último acceso septiembre de 2003).

El TOHB se asocia a cierto riesgo de efectos adversos que incluyen daño a los oídos, senos paranasales y pulmones debido a los efectos de la presión, el empeoramiento temporario de la miopía, la claustrofobia y la hiperoxia. Aunque los eventos adversos graves son raros, el TOHB no puede considerarse una intervención totalmente benigna.

Si hay un efecto terapéutico apreciable del TOHB sobre la EM y esto puede generarse a un costo razonable, se debería promover el uso de esta modalidad de tratamiento. Si hay pocas posibilidades de que exista un efecto importante del tratamiento, los médicos deben conocer las pruebas que desalientan el uso de recursos en esta área.

## Objetivos

Los objetivos de esta revisión fueron determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con oxígeno hiperbárico en el tratamiento de pacientes con EM.

Específicamente, se abordaron las siguientes preguntas:

- ¿Es un ciclo de TOHB más eficaz que el placebo o ningún tratamiento para mejorar la discapacidad de pacientes con EM?
- ¿Es un ciclo de TOHB más eficaz que el placebo o ningún tratamiento para desacelerar el progreso de la enfermedad en la EM progresiva?
- ¿Es un ciclo de TOHB más eficaz que el placebo o ningún tratamiento para la prevención o el retraso de la recurrencia en la EM remitente/recurrente?
- ¿Es segura la administración del TOHB?

## Criterios de consideración

### Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios, independientemente del cegamiento y encubrimiento de la asignación. Se consideraron los ensayos en los que el TOHB versus placebo o ningún tratamiento formaron parte de la metodología aleatoria.

### Tipos de participantes

Se consideró la inclusión de los ensayos que reclutaron cualquier paciente de EM de forma independiente del estado o curso de la enfermedad. Se aceptó la selección de pacientes basada en criterios clínicos solos ([McDonald 1977](#)).

### Tipos de intervenciones

El TOHB fue la intervención activa de interés y se evaluó cualquier ensayo que empleara un régimen de TOHB versus placebo o ningún tratamiento.

### Tipos de medidas de resultados

Se incluyeron los ensayos que consideraron al menos una de las siguientes medidas de resultado.

Resultados primarios (evaluaciones objetivas de un neurólogo o médico hiperbárico).

(1) Escala Expandida del Nivel de Invalidez de Kurtzke (EDSS) al momento de la finalización de la intervención, a los seis meses o al cabo de un año ([Kurtzke 1983](#)). Los datos aceptables fueron los promedios de los grupos con desviación estándar donde fuera posible y los datos dicotómicos fueron el número de participantes con mejoría, versus aquellos sin mejoría. La mejoría era una reducción en la EDSS de al menos un punto.

(2) Números de participantes que experimentaron al menos una exacerbación a los seis meses y al cabo de un año. Los datos fueron dicotómicos: número de participantes con al menos una

exacerbación versus número de participantes libres de exacerbaciones. La exacerbación se definió como síntomas de desarrollo reciente o de empeoramiento reciente de la disfunción neurológica, con o sin confirmación objetiva, que duraron más de 24 horas ([Schumacher 1965](#)).

(3) Números de participantes que padecieron efectos secundarios o eventos adversos asociados al tratamiento, incluso los abandonos. Los datos fueron dicotómicos para cada efecto secundario o evento adverso: número de participantes con efectos secundarios o eventos adversos versus número de participantes sin ellos.

Resultados secundarios (puntuaciones funcionales evaluadas por un neurólogo y aquellas informadas por el paciente).

(1) Puntuaciones del Estado Funcional de Kurtzke (FSS) al final de la intervención, a los seis meses o al cabo de un año ([Kurtzke 1983](#)). Se consideraron tanto las estimaciones globales como aquellas estimadas para cada sistema. Los datos aceptables fueron los promedios de los grupos con desviación estándar donde fuera posible y los datos dicotómicos fueron el número de participantes con mejoría, versus aquellos sin mejoría. La mejoría era una reducción en la FSS de al menos un punto.

(2) Número de pacientes con un cambio en los elementos individuales de la FSS. Resultado dicotómico con número de pacientes con mejoría mejor versus sin cambios o deteriorados o números de pacientes deteriorados versus aquellos sin cambios o con mejoría.

La Escala Expandida del Nivel de Invalidez de Kurtzke (EDSS) y la Escala del Estado Funcional (FSS) se resumen en la [Tabla 01](#).

## Estrategia de búsqueda para identificación de los estudios

See: [Cochrane Multiple Sclerosis Group](#) search strategy

- Hicimos búsquedas en las siguientes bases de datos:
- (1) El registro de ensayos del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple (búsqueda en julio de 2002) mediante las palabras clave "hyperbaric oxygenation" y "multiple sclerosis".
- (2) El Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (The Cochrane Library Número 2, 2002).
- (3) MEDLINE (desde enero 1966 hasta noviembre 2002)
- (4) EMBASE (desde 1974 a noviembre 2002)
- (5) La base de datos Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine (DORCTHIM) \Bennett 2001}
- (6) La base de datos de la National Library of Medicine (NLM) (julio 2002),
- Además:
- (6) se realizaron búsquedas manuales en todas las actas, textos y revistas hiperbáricas desde 1970 a noviembre de 2002.
- (7) se examinaron las listas de referencias de las publicaciones pertinentes identificadas más arriba.
- (8) se estableció contacto con los autores de todos los ensayos publicados pertinentes para obtener referencias de cualquier estudio adicional no identificado mediante la búsqueda mencionada más arriba.

Se consideraron las publicaciones en idiomas distintos al inglés y si era necesario fueron traducidas por un servicio profesional.

## Métodos de revisión

Un revisor (MB) examinó los resultados de la búsqueda e identificó los estudios comparativos que podían ser pertinentes. Dos revisores (MB y RH), uno con experiencia profesional en el tratamiento de la EM y otro con experiencia profesional en la medicina hiperbárica y epidemiología clínica recuperaron y revisaron de forma independiente la versión completa de todos los ensayos clínicos comparativos identificados. Mediante un formulario de obtención de datos desarrollado para esta revisión, cada revisor obtuvo los datos pertinentes, calificó la calidad metodológica mediante el método de Jadad ([Jadad 1996](#)) y recomendó su inclusión o exclusión de la revisión. El método de Jadad califica los ensayos en tres criterios (asignación al azar, doble ciego y descripción de retiradas), y si están presentes, cada uno recibe una puntuación de uno. Los puntos adicionales están disponibles para la descripción de un método de asignación al azar confiable y el uso de un placebo. La puntuación total equivale a una estimación de la calidad global. Un epidemiólogo clínico independiente estaba disponible para resolver las diferencias, pero no fue necesario.

Todos los datos obtenidos reflejaron el grupo de asignación original para permitir un análisis por intención de tratar ("intention-to-treat"). Se identificaban los abandonos cuando los ensayos proporcionaban esta información. Se utilizaron análisis de sensibilidad a priori mediante diferentes enfoques para imputar los datos que faltan. El escenario del mejor caso presupuso que de los participantes reclutados originalmente, que faltaban del análisis primario del grupo de tratamiento, ninguno tuvo el mal resultado de interés mientras que todos los participantes que faltaban del grupo de control sí lo hicieron. El escenario del peor caso fue a la inversa.

Para algunos resultados, varios estudios no informaron pacientes con el resultado de interés en ninguno de los grupos. Puesto que esta revisión trata en su mayoría los resultados que son poco comunes, la inclusión de tales datos es de relevancia clínica. Sin embargo, dichos datos no contribuyen al metanálisis realizado con RevMan 4.1, y esto se observa en la sección de resultados donde fuera pertinente. La lista de los estudios y resultados afectados se enumera en la [Tabla 02](#).

- Análisis de los datos
- Con el programa informático RevMan 4.1 se realizaron análisis por separado de todos los resultados primarios identificados más arriba. Se examinó la ausencia de mejoría en la EDSS mediante la comparación de los promedios de los grupos y DE (diferencia entre promedios entre los ensayos). Debido a la ausencia de disponibilidad de estos datos en varios ensayos, el número de participantes que no pudo mejorar un punto en la EDSS también se comparó como una variable dicotómica y los resultados se presentaron como un odds-ratio de falta de mejoría. Otros resultados se consideraron de forma similar como variables dicotómicas en lugar de variables continuas con estimaciones de odds-ratios para la ausencia de mejoría en la FSS, la prevención de exacerbaciones y la incidencia de efectos secundarios del tratamiento.

Todos los datos de variables dicotómicas se analizaron mediante el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird y se presentaron con intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad entre los ensayos se probó mediante una prueba estándar de ji cuadrado y cuando  $P < 0,05$  se aceptaba que había heterogeneidad significativa. Cuando se consideraba necesario, se calculaba el número necesario a tratar para lograr un resultado favorable adicional y se presentaba con intervalos de confianza del 95%. El análisis de subgrupos se consideró por la dosis de nitrógeno de una sesión de tratamiento individual (naturaleza del tratamiento simulado), la dosis de oxígeno del tratamiento individual (presión del tratamiento) y la duración del tratamiento (un mes (20 sesiones de tratamiento) versus seis meses o un año). En vista de la escasez de datos presentados acerca de la gravedad de los pacientes al ingreso, la clasificación de la enfermedad y los tratamientos de comparación ([Tabla 01](#)), no se consideró adecuado realizar análisis de subgrupos en base a estos factores.

Para evaluar el posible efecto de los abandonos que no ingresaron al análisis en estos estudios, se realizó un análisis de sensibilidad donde fuera apropiado como un mejor caso

(todos los abandonos de los grupos activos se consideraron éxitos, todos los abandonos del grupo de tratamiento simulado se consideraron fracasos) y como un peor caso (todos los abandonos del grupo activo se consideraron fracasos, todos los del grupo simulado se consideraron éxitos).

## Descripción de los estudios

Se identificaron 36 publicaciones que abordaron el tratamiento de la EM con TOHB (MEDLINE 16, DORCTIHM cuatro, BÚSQUEDA MANUAL ocho, REFERENCIAS seis, NO PUBLICADOS dos). El examen inicial sugirió 19 posibles ensayos comparativos. Después de la evaluación del informe completo se excluyeron nueve publicaciones: dos eran revisiones (una semicuantitativa, una cualitativa) que no contenían datos nuevos ([Gottlieb 1988](#); [Kleijnen 1995](#)), una consistía en los resultados de un registro prospectivo ([Kindwall 1991](#)), dos eran estudios comparativos, pero no aleatorios ([Pallotta 1986](#); [Worthington 1987](#)) y cuatro eran resúmenes de estudios aleatorios que no contenían datos de resultados clínicos adecuados ([Erwin 1985](#); [Massey 1985](#); [Murthy 1985](#); [Slater 1985](#)). Ninguno de estos resúmenes se ha publicado como informe completo y el contacto establecido con los autores no produjo datos adicionales. (Ver "Tabla de estudios excluidos").

En total, nueve ensayos contribuyeron a esta revisión. Un ensayo era el tema de dos publicaciones, una trataba los resultados a corto plazo después del tratamiento ([Barnes 1985](#)), y la otra trataba los resultados a más largo plazo a los seis meses y los dos años ([Barnes 1987](#)). Todos los ensayos incluidos se publicaron entre 1983 ([Fischer 1983](#)) y 1990 ([Oriani 1990](#)) y los revisores desconocen cualquier ECA en curso en el área. En total, estos ensayos incluyen datos sobre 504 participantes, 260 recibieron TOHB y 244 placebo y el más grande ([Barnes 1985](#); [Barnes 1987](#)) representa el 29,7% de los casos. (Ver "Tabla de estudios incluidos").

La dosis de oxígeno por sesión de tratamiento varió entre los estudios. La dosis más baja administrada ([Harpur 1986](#)) fue 1,75 ATA durante 90 minutos, mientras que la dosis más alta fue 2,5 ATA durante 90 minutos ([Confavreux 1986](#); [Oriani 1990](#)). Todos los otros utilizaron 2,0 ATA durante 90 minutos. Todos los ensayos utilizaron un ciclo inicial de 20 sesiones de tratamiento durante cuatro semanas, mientras que dos ([Harpur 1986](#); [Oriani 1990](#)) continuaron con la administración de tratamientos de "aumento de dosis" (ver "Tabla de los estudios incluidos"). Los análisis de subgrupos para los resultados primarios se realizaron con respecto a la dosis de oxígeno y al uso del tratamiento de aumento de dosis cuando había datos disponibles.

El método de tratamiento simulado también varió entre los estudios. Cuatro estudios (cinco informes) utilizaron aire administrado a una presión insignificante supuestamente suficiente como para convencer a los participantes de la compresión, una presión parcial inspirada de oxígeno (PIO<sub>2</sub>) de aproximadamente 167 mmHg y nitrógeno (PIN<sub>2</sub>) de aproximadamente 608 mmHg ([Barnes 1985](#); [Neiman 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Wiles 1986](#)), cuatro utilizaron aire enriquecido con nitrógeno para alcanzar una PIO<sub>2</sub> igual al aire en 1 ATA (152 mmHg) a la misma presión que el grupo de tratamiento activo y en consecuencia, la PIN<sub>2</sub> alta varió aproximadamente de 1100 mmHg a 1345 mmHg ([Fischer 1983](#); [Wood 1985](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#)), mientras que Oriani ([Oriani 1990](#)) utilizó aire a la misma presión que el grupo de tratamiento (PIO<sub>2</sub> 380 mmHg, PIN<sub>2</sub> 1520 mmHg). El análisis de subgrupos para los resultados principales se realizó con respecto a la PIN<sub>2</sub> simulada cuando había datos disponibles.

Todos los ensayos incluyeron participantes con una evaluación clínica de EM definitiva. Cuatro ensayos utilizaron los criterios clínicos de Poser ([Neiman 1985](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Oriani 1990](#)), dos los criterios clínicos de Schumacher ([Fischer 1983](#); [Barnes 1985](#)) y uno los criterios clínicos de McDonald ([Wood 1985](#)) ([Schumacher 1965](#); [McDonald 1977](#); [Poser 1983](#)). Para los dos ensayos restantes, los criterios clínicos fueron inciertos ([Confavreux 1986](#); [Wiles 1986](#)). Los criterios específicos de exclusión variaron entre los ensayos, pero en general incluyeron un período de entre tres meses y 12 meses libres de una exacerbación ([Fischer](#)

1983; [Barnes 1985](#); [Wood 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Harpur 1986](#); [Wiles 1986](#); [Oriani 1990](#)), ninguna administración reciente de un nuevo fármaco inmunosupresor ([Fischer 1983](#); [Confavreux 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Wiles 1986](#)) y ninguna contraindicación específica al TOHB (todos los ensayos). Varios estudios requirieron puntuaciones de EDSS entre los valores especificados o menores que el valor especificado ([Oriani 1990](#) = 5; [L'Hermitte 1986](#) = 6; [Barnes 1985](#) = 7; [Wood 1985](#) 3 to 8). Las exclusiones de ensayos individuales identificadas fueron Barnes ([Barnes 1985](#)) (mayores de 60 años de edad), Oriani ([Oriani 1990](#)) (enfermedad definitiva durante más de diez años), Fischer ([Fischer 1983](#)) (enfermedad definitiva durante más de cinco años) y Wiles ([Wiles 1986](#)) (capaz de caminar 50 metros con o sin ayuda). Todos los ensayos menos uno proporcionaron un promedio y una DE para las puntuaciones de EDSS de ingreso en cada grupo, la excepción fue Wood ([Wood 1985](#)), que proporcionó un promedio y un rango de EDSS de ingreso.

Ninguno de los estudios mencionó detalles acerca del período de reclutamiento. Los períodos de seguimiento variaron entre inmediatos a un mes (todos los ensayos), seis meses ([Fischer 1983](#); [Neiman 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)) y un año ([Fischer 1983](#); [Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)). Todos los estudios incluidos informaron al menos un resultado clínico de interés. Los resultados considerados para esta revisión fueron: las diferencias de promedios de los grupos en la EDSS antes del tratamiento hasta inmediatamente después del tratamiento, seis meses después del tratamiento y un año después del tratamiento; la mejoría definida como una reducción de al menos un punto en la EDSS al final del tratamiento, a los seis meses y al cabo de un año; la mejoría en la FSS en criterios similares a estos momentos de evaluación; las clasificaciones subjetivas de mejoría en los sistemas individuales de la FSS; las recurrencias durante el tratamiento y a los seis meses y al cabo de un año; y la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento, específicamente los trastornos visuales y el barotrauma auditivo. Los detalles de los resultados clínicos evaluados en cada período de tiempo para cada ensayo se pueden observar en la "Tabla de los estudios incluidos".

Los resultados no clínicos informados incluyeron potenciales evocados visuales ([Neiman 1985](#); [Wood 1985](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Wiles 1986](#); [Oriani 1990](#)), potenciales evocados somatosensoriales ([Wood 1985](#); [L'Hermitte 1986](#); [Oriani 1990](#)), potenciales evocados auditivos ([L'Hermitte 1986](#); [Oriani 1990](#)), imágenes de resonancia magnética ([Harpur 1986](#); [Wiles 1986](#)), cistometrografía miccional ([Wiles 1986](#)) y la producción de cortisol ([Wiles 1986](#)).

## Metodología de calidad

- Jadad score
- En general, la calidad de los estudios se evaluó como alta. Tres de los nueve estudios incluidos recibieron una puntuación de cinco ([Fischer 1983](#), [Neiman 1985](#), [Wood 1985](#)), mientras que los seis estudios restantes recibieron una puntuación de cuatro. La significación de esta pequeña variación es incierta y no se utilizó como base para un análisis de sensibilidad por la calidad del estudio.
- Asignación al azar
- Dos estudios describieron el encubrimiento de la asignación de forma adecuada ([Fischer 1983](#); [Oriani 1990](#)), mientras que fue incierto en los estudios restantes. Los procedimientos de asignación al azar se describieron en términos generales en estos estudios (cuando hubo alguna descripción) y no hay indicaciones claras de que los investigadores no pudieran predecir el grupo prospectivo al que un participante sería asignado. En un estudio, ([Harpur 1986](#)), los participantes fueron colocados en pares y luego asignados al azar al TOHB o al tratamiento simulado.
- Características iniciales de los pacientes
- Todos los participantes estaban en un estado clínicamente estable en todos los estudios a excepción de L'Hermitte, en el que no hubo ninguna mención específica en cuanto a exacerbaciones recientes ([L'Hermitte 1986](#)). Hubo diferencias en el promedio y el rango de EDSS de ingreso. Los casos más leves al momento del ingreso fueron los

de Oriani ([Oriani 1990](#)), donde los criterios de ingreso fueron EDSS menor que cinco y las puntuaciones promedio fueron 3,39 (DE: 1,16) en el grupo activo y 2,97 (DE: 0,84) en el grupo de control, mientras que los participantes afectados con mayor gravedad fueron los reclutados por Confavreux ([Confavreux 1986](#)) (EDSS promedio: 6,2; DE: 0,7 grupo activo; promedio 6,9; DE: 1,4 grupo de control). La mayoría de los estudios reclutó participantes con puntuaciones entre tres y ocho. No hubo diferencias obvias entre los grupos del mismo estudio, aunque ningún autor hizo una afirmación específica para confirmar esto.

- Cegamiento
- Los participantes fueron cegados en todos los estudios, aunque sólo Harpur intentó probar el éxito del cegamiento de pacientes mediante un cuestionario (no se informan resultados numéricos) ([Harpur 1986](#)). Este autor describió el cegamiento como "preservado, aunque la mayoría de los participantes creyó que había recibido placebo debido a la ausencia de efectos anticipados". Todos los estudios informaron de manera similar el cegamiento de los evaluadores de resultados a la asignación. En todos los ensayos, la evaluación de resultados clínicos primarios estuvo a cargo del neurólogo tratante fuera de la institución de tratamiento. Aunque no se ha mencionado con claridad, es probable que muchos de los médicos encargados del tratamiento en los ensayos hayan tenido conocimiento de la asignación al tratamiento. El personal de la institución hiperbárica que administró los gases debía conocer la mezcla que administraba. Cuatro ensayos; ([Fischer 1983](#); [Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), definieron específicamente qué personas de la institución fueron cegadas a la asignación.
- Pacientes perdidos durante el seguimiento
- Los números de participantes perdidos durante el seguimiento se resumen en la [Tabla 03](#). No hubo participantes retirados o perdidos durante el seguimiento que aparecieran en el análisis de cualquiera de los estudios. El análisis de sensibilidad de esta revisión ha realizado análisis del mejor y del peor caso para examinar los efectos potencialmente importantes sobre el resultado. En total, hubo 31 participantes perdidos durante el seguimiento final (7,7% del número total reclutado).
- Análisis por intención de tratar ("intention-to-treat")
- Esto no se mencionó como estrategia en ninguno de los ensayos. Mientras que se excluyeron del análisis los participantes retirados o perdidos durante el seguimiento, no hubo reasignaciones al placebo de los participantes que no finalizaron el tratamiento activo. No hay información disponible acerca de estos participantes.

## Resultados

### Resultados primarios

#### Mejoría de la discapacidad

(1) Mejoría de la EDSS promedio al final de 20 tratamientos.

Cinco ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Fischer 1983](#); [Neiman 1985](#); [Harpur 1986](#); [Wiles 1986](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 271 participantes (54% del total incluido en esta revisión), 134 asignados al azar para recibir TOHB y 137 a un tratamiento simulado. El ensayo de Neiman contribuyó con el mayor peso al análisis (58%). No hubo reducciones significativas en la EDSS promedio en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de tratamiento simulado ( $P = 0,4$ ; cambio promedio en el grupo activo comparado con el grupo de tratamiento simulado de  $-0,07$ ; IC del 95%:  $-0,23$  a  $0,09$ ). La prueba de heterogeneidad fue marginal ( $I^2 9,48$ ;  $P = 0,05$ ). El análisis de subgrupos por PIN2 durante el tratamiento y la dosis de oxígeno no explicaron esta posible heterogeneidad.

(2) Mejoría de la EDSS promedio a los seis meses.

Tres ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Fischer 1983](#); [Harpur 1986](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 163 participantes (32% del total), 80 asignados al azar al TOHB, 83 al tratamiento simulado. El ensayo de Harpur contribuyó con el mayor peso al análisis (44,2%). No hubo reducciones significativas en la EDSS promedio en el grupo de TOHB comparado con el grupo de tratamiento simulado, (cambio promedio en el grupo activo comparado con el grupo de tratamiento simulado -0,22; IC del 95%: -0,54 a 0,09; P = 0,17). Hubo heterogeneidad significativa en este análisis ( $i^2$  7,55; gl 2; P = 0,023). El análisis de subgrupos por duración del tratamiento sugirió que hubo un beneficio significativo del TOHB para aquellos que tuvieron un ciclo de tratamiento más corto (20 tratamientos) comparado con 20 tratamientos más cinco meses de refuerzos. Esto reflejó los resultados de un solo ensayo ([Fischer 1983](#)) que utilizó el ciclo más corto (cambio promedio del ciclo corto en el grupo activo en comparación con el grupo de tratamiento simulado -0,84; IC del 95%: -1,43 a -0,25; P = 0,006; cambio promedio del ciclo largo -0,29; IC del 95%: -0,91 a 0,33; P = 0,4).

(3) Mejoría de la EDSS promedio a los 12 meses.

Solamente dos ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Fischer 1983](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 81 participantes (16% del total), 39 asignados al azar al TOHB y 42 al tratamiento simulado. Hubo una reducción significativa de la EDSS en el grupo activo en comparación con el grupo de tratamiento simulado, (cambio promedio en el grupo activo en comparación con el grupo de tratamiento simulado -0,85; IC del 95%: -1,28 a -0,42; P = 0,0001). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. Debe tenerse en cuenta que los dos ensayos que contribuyeron con este resultado fueron los únicos dos de los nueve ensayos que informaron resultados generalmente positivos. Uno de los ensayos ([Fischer 1983](#)), solamente administró 20 tratamientos, mientras que el otro ([Oriani 1990](#)) administró un ciclo inicial de 20 tratamientos más un régimen de "aumento de dosis" hasta un año.

(4) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la EDSS al final de 20 tratamientos.

Ocho ensayos aportaron datos para este resultado ([Wiles 1986](#) la excepción), que incluyeron 411 participantes (82% del total), 215 asignados al azar al TOHB y 196 al tratamiento simulado. En tres ensayos, ninguno de los participantes mejoró en ninguno de los brazos ([Barnes 1985](#); [Neiman 1985](#); [L'Hermitte 1986](#)) y por consiguiente, estos ensayos no contribuyen al metanálisis. Hubo pocos participantes con mejoría en cualquiera de los grupos, 11 (5%) en el grupo de TOHB y tres (1,5%) en el grupo de tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de pacientes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,33; IC del 95%: 0,09 a 1,18; P = 0,09). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. Un análisis de sensibilidad planeado con anterioridad que examinó el efecto de la asignación de los abandonos mediante un mejor caso (todos los abandonos en el grupo activo se consideraron éxitos, todos los abandonos en el grupo de tratamiento simulado se consideraron fracasos) y un peor caso (todos los abandonos en el grupo activo se consideraron fracasos, todos los abandonos en el grupo de tratamiento simulado se consideraron éxitos) no alteró el resultado. (Odds del mejor caso de participantes sin mejoría con TOHB OR: 0,36; IC del 95%: 0,09 a 1,49; P = 0,16; OR del peor caso: 0,84; IC del 95%: 0,19 a 3,67; P = 0,82).

(5) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la EDSS a los seis meses.

Siete ensayos aportaron datos para el resultado ([Wood 1985](#), [Wiles 1986](#) las excepciones) e incluyeron 363 participantes (72% del total), 192 asignados al azar al TOHB y 171 al tratamiento simulado. En tres ensayos, ([L'Hermitte 1986](#), [Confavreux 1986](#), [Neiman 1985](#)), no hubo participantes con mejoría en ninguno de los brazos y por lo tanto, estos ensayos no contribuyeron al metanálisis. Dieciséis participantes (8,3%) mejoraron en el grupo del TOHB y ocho participantes (4,7%) en el grupo de tratamiento simulado. El ensayo de Oriani contribuyó con el 53% del peso en este análisis. No hubo reducciones significativas en los odds de participantes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,42; IC del 95%: 0,16 a 1,08; P = 0,07). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. El

análisis fue sensible a la asignación de los abandonos. Con las presuposiciones del mejor caso, hubo una reducción significativa en los odds de participantes que no mejoraron con el TOHB (OR: 0,35; IC del 95%: 0,15 a 0,83; P = 0,02), mientras que con las presuposiciones del peor caso, el resultado siguió siendo no significativo (OR: 1,58; IC del 95%: 0,47 a 5,29; P = 0,45).

(6) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la EDSS a los 12 meses.

Solamente tres ensayos aportaron datos para este resultado ([Barnes 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 176 participantes (35% del total), 90 asignados al azar al TOHB y 86 al tratamiento simulado. En un ensayo, ([Confavreux 1986](#)), no hubo participantes con mejoría en ninguno de los brazos y por lo tanto, estos ensayos no contribuyeron al metanálisis. Trece participantes (14,3%) mejoraron en el grupo de TOHB y cuatro participantes (4,5%) en el grupo de tratamiento simulado. Este análisis refleja en gran parte el estudio de Oriani, al que contribuye con el 84,7% del peso. Hubo una reducción significativa en los odds de falta de mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,2; IC del 95: 0,06 a 0,72). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. El análisis de subgrupos según la duración del tratamiento (20 tratamientos versus más de 20 tratamientos) se vio afectado por tener un solo estudio en cada subgrupo, aunque sugiere un beneficio para el grupo de TOHB para el ciclo más largo administrado por Oriani (OR: 0,19; IC del 95%: 0,05 a 0,73; P = 0,02), pero ningún beneficio del ciclo más corto administrado por Barnes y Confavreux (OR: 0,34; IC del 95%: 0,01 a 8,64; P = 0,52). El resultado fue sensible a la asignación de los abandonos con una pérdida de cualquier ventaja significativa por la administración de TOHB con las presuposiciones del peor caso (OR: 1,34; IC del 95%: 0,08 a 21,75, P = 0,21). El análisis sugiere que sería necesario tratar diez participantes con TOHB para lograr un paciente adicional con una mejoría de un punto en la EDSS al cabo de un año, pero se tendrían que tratar 71 pacientes (NNT = 10; IC del 95%: 5 a 71).

#### Prevención del deterioro

(1) Prevención de exacerbaciones durante un mes de tratamiento.

Solamente un ensayo ([Barnes 1985](#)) informó la incidencia de exacerbaciones durante el período inicial de 20 tratamientos en un mes. Este ensayo incluyó a 117 participantes (23% del total). Solamente un participante experimentó una exacerbación durante este período y ese participante se encontraba en el grupo de tratamiento simulado. No hubo diferencias significativas en los odds de exacerbaciones en ningún grupo (OR: 0,31; IC del 95%: 0,01 a 7,80; P = 0,5).

(2) Prevención de exacerbaciones durante seis meses.

Solamente dos ensayos brindaron información sobre este resultado ([Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#)), que incluyeron 122 participantes (24% del total), 73 asignados al azar al TOHB y 49 al tratamiento simulado. Diez participantes del grupo activo (13,7%) y siete participantes del grupo de tratamiento simulado (14,3%) sufrieron una exacerbación. No hubo reducciones significativas en la incidencia de exacerbaciones después de la administración de TOHB (OR: 0,74; IC del 95%: 0,25 a 2,22; P = 0,6). Sin embargo, este resultado fue sensible a la asignación de los abandonos mediante las presuposiciones del mejor caso (OR del mejor caso: 0,36; IC del 95%: 0,14 a 0,94; P = 0,04). No hubo alteraciones con las presuposiciones del peor caso (OR del peor caso: 1,22; IC del 95%: 0,42 a 3,55).

(3) Prevención de exacerbaciones durante 12 meses.

Solamente dos ensayos brindaron información sobre este resultado ([Fischer 1983](#); [Barnes 1987](#)) que incluyeron 153 participantes (30% del total), 77 asignados al azar al TOHB y 76 al tratamiento simulado. Veinte participantes (25,9%) sufrieron una exacerbación en los 12 meses posteriores a la administración de TOHB, mientras que 28 participantes (36,9%) lo hicieron en el grupo de tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de

exacerbaciones después de la administración de TOHB (OR: 0,38; IC del 95%: 0,04 a 3,22; P = 0,4). El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 0,31; IC del 95%: 0,04 a 2,57; P = 0,3; OR del peor caso: 0,61; IC del 95%: 0,16 a 3,22).

## Resultados secundarios

### Mejoría en la escala del estado funcional

(1) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la FSS al final de un mes de tratamiento.

Cuatro ensayos contribuyeron datos al resultado ([Neiman 1985](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 194 participantes (39% del total), 107 asignados al azar al TOHB y 87 al tratamiento simulado. Treinta y un participantes (29%) mejoraron en el grupo de TOHB y 24 participantes (28%) en el grupo de tratamiento simulado. No se produjeron aumentos significativos de los odds de mejoría después de la administración de TOHB (OR: 1,17; IC del 95%: 0,59 a 2,33). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 1,02; IC del 95%: 0,52 a 1,99; P = 1; OR del peor caso: 1,43; IC del 95%: 0,58 a 3,50; P = 0,4).

(2) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la FSS a los seis meses.

Cuatro ensayos contribuyeron datos al resultado ([Neiman 1985](#); [Harpur 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 185 participantes (37% del total), 105 asignados al azar al TOHB y 80 al tratamiento simulado. Veinticuatro participantes (23%) mejoraron en el grupo de TOHB y 22 participantes (28%) en el grupo de tratamiento simulado. Un estudio (Harpur) contribuyó con el 50,3% del peso a este análisis. No se produjeron aumentos significativos de los odds de pacientes sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 1,09; IC del 95%: 0,55 a 2,18; P = 0,8). No hubo heterogeneidad significativa en este análisis. El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 0,74; IC del 95%: 0,38 a 1,45; P = 0,4; OR del peor caso: 2,07; IC del 95%: 0,69 a 6,18; P = 0,19).

(3) Número de participantes sin mejoría de al menos un punto en la FSS a los 12 meses.

Solamente un ensayo midió este resultado ([Oriani 1990](#)). Hubo nueve participantes (41%) de cada grupo con mejoría.

(4) Sin mejoría de la función del esfínter vesical o intestinal después de 20 tratamientos.

Ocho ensayos contribuyeron datos a este resultado ([L'Hermitte 1986](#) la excepción), que incluyeron 408 participantes (81% del total), 203 asignados al azar al TOHB y 205 al tratamiento simulado. Cuarenta y tres participantes (21,2%) mejoraron en el grupo de TOHB y 32 participantes (15,6%) en el grupo de tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de participantes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,72; IC del 95%: 0,33 a 1,60; P = 0,4). No se encontró heterogeneidad significativa entre los ensayos examinados. El análisis de sensibilidad para el efecto de los abandonos no fue factible debido a que varios ensayos no informaron el estado de la función del esfínter al ingreso de todos los abandonos.

(5) Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal a los seis meses.

Cuatro ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Confavreux 1986](#); [Harpur 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 247 participantes (49% del total), 124 asignados al azar al TOHB y 123 al tratamiento simulado. Veintisiete participantes (21,7%) mejoraron después del TOHB y 21 participantes (17,1%) después del tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de participantes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,50; IC del 95%: 0,08 a 2,94; P = 0,4). Hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos en este análisis ( $I^2$  11,94;  $gI$  3; P = 0,008). El análisis de

subgrupos por duración del tratamiento (20 tratamientos versus 20 tratamientos más refuerzos durante seis meses) sugirió que hubo un beneficio significativo del TOHB para aquellos que solamente recibieron un ciclo corto (OR: 0,24; IC del 95%: 0,07 a 0,80; P = 0,02), mientras que no se encontraron dichos beneficios para aquellos participantes que recibieron más de 20 tratamientos (OR: 0,65; IC del 95%: 0,02 a 19,07; P = 0;8). El último análisis siguió demostrando heterogeneidad significativa ( $I^2$  4,74;  $gI$  1; P = 0,03). Por lo tanto, este análisis de subgrupos debe interpretarse con cautela. No se intentaron realizar análisis de sensibilidad ya que varios ensayos no informaron el estado del funcionamiento de la vejiga en el ingreso de todos los abandonos.

(6) Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal a los 12 meses.

Solamente tres ensayos aportaron datos para este resultado ([Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 174 participantes (35% del total), 87 asignados al azar tanto al TOHB como al tratamiento simulado. Quince participantes (17,2%) mejoraron en el grupo de TOHB y cinco (5,7%) en el grupo de tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de participantes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,36; IC del 95%: 0,11 a 1,19; P = 0,09). No hubo una heterogeneidad significativa entre los ensayos. No fue factible realizar análisis de sensibilidad para la asignación de los abandonos ya que no todos los autores informaron el estado del funcionamiento de la vejiga al momento del ingreso de todos los abandonos.

(7) Sin mejoría en la función piramidal después de 20 tratamientos.

Cinco ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Fischer 1983](#); [Barnes 1985](#); [Wood 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Oriani 1990](#)) que incluyeron 250 participantes (50% del total), 125 asignados al azar tanto al TOHB como al tratamiento simulado. En un ensayo ([Wood 1985](#)) ningún participante mejoró en ninguno de los brazos y por consiguiente, este ensayo no contribuye al metanálisis. Siete participantes (5,6%) mejoraron en el grupo de TOHB y un participante (0,8%) en el grupo de tratamiento simulado. No hubo reducciones significativas en los odds de participantes que no mejoraron después de la administración de TOHB (OR: 0,30; IC del 95%: 0,06 a 1,47; P = 0,14). No hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos de este análisis. Ningún análisis de sensibilidad para la asignación de los abandonos fue factible ya que no todos los autores informaron la función piramidal al ingreso para los abandonos.

(8) Sin mejoría en la función piramidal a los seis meses.

Solamente tres ensayos aportaron datos para este resultado ([Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 176 participantes (35% del total), 89 asignados al azar al TOHB y 87 al tratamiento simulado. En un ensayo, ([Confavreux 1986](#)), ningún participante mejoró en ninguno de los brazos, y por consiguiente este ensayo no contribuye al metanálisis. Diez participantes (11%) mejoraron en el grupo de TOHB y dos participantes (2,3%) en el grupo de tratamiento simulado. Un ensayo ([Oriani 1990](#)) contribuyó enormemente al peso de este análisis (78,5%). Hubo una reducción significativa en los odds de participantes que siguieron sin mejoría después de la administración de TOHB (OR: 0,17; IC del 95%: 0,07 a 0,78; P = 0,02). No se encontró heterogeneidad significativa entre los ensayos examinados. El análisis sugiere que sería necesario tratar 11 pacientes con TOHB para lograr un paciente adicional con mejoría de la función piramidal a los seis meses (NNT = 11; IC del 95%: 6 a 63).

(9) Sin mejoría en la función piramidal a los 12 meses.

Solamente tres ensayos aportaron datos para este resultado ([Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)) que incluyeron 176 participantes (35% del total), 89 asignados al azar al TOHB y 87 al tratamiento simulado. En dos ensayos, ([Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#)), ningún participante mejoró en ninguno de los brazos, y por consiguiente estos ensayos no contribuirían al metanálisis. Doce participantes (13,2%) mejoraron en el grupo de TOHB y cuatro participantes (4,5%) en el grupo de tratamiento simulado. Un ensayo ([Oriani 1990](#)) aportó el 46,9% de los participantes y es el único ensayo capaz de contribuir al análisis (peso del 100%). Si se analiza por separado, este ensayo sugiere una reducción significativa de los odds de falta

de mejoría cuando se utiliza TOHB, (OR: 0,13; IC del 95%: 0,03 a 0,58; P = 0,007). Este análisis sugiere que sería necesario tratar 11 pacientes con TOHB para lograr un paciente adicional con mejoría en la función piramidal a los 12 meses (NNT = 11; IC del 95%: 6 a 197).

#### Prevención del deterioro funcional

(1) Prevención del deterioro en la función del esfínter vesical o intestinal al cabo de 20 tratamientos.

Cinco ensayos brindaron información sobre este resultado ([Neiman 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Harpur 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 279 participantes (55% del total), 141 asignados al azar al TOHB y 138 al tratamiento simulado. En dos ensayos, ([Oriani 1990](#); [Neiman 1985](#)), no hubo participantes con mejoría en ninguno de los brazos, y por consiguiente estos ensayos no pudieron contribuir al metanálisis. Diez participantes (7%) sufrieron deterioro en la función del esfínter en el grupo activo y ocho participantes (5,7%) en el grupo de tratamiento simulado. Un ensayo ([Harpur 1986](#)) contribuyó en gran parte al peso en este análisis (83,3%). No se produjeron aumentos significativos en los odds de función deteriorada del esfínter con la aplicación del TOHB (OR: 1,26; IC del 95%: 0,50 a 3,19; P = 0,62). No hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos examinados. El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 0,72; IC del 95%: 0,25 a 2,09; P = 0,55; OR del peor caso: 1,36; IC del 95%: 0,54 a 3,43; P = 0,52). A menudo la función del esfínter fue autoinformada y por consiguiente, no puede considerarse un resultado sólido.

(2) Prevención del deterioro en la función del esfínter vesical o intestinal a los seis meses.

Cuatro ensayos brindaron información sobre este resultado ([Confavreux 1986](#); [Harpur 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)) que incluyeron 255 participantes (51% del total), 131 asignados al azar al TOHB y 124 al tratamiento simulado. Dieciocho participantes (13,7%) sufrieron deterioro en el grupo activo, mientras que 22 participantes (17,8%) lo hicieron en el grupo de tratamiento simulado. Un ensayo (Harpur) contribuyó con el 44,8% del peso a este análisis. No hubo reducciones significativas de los odds de función deteriorada del esfínter con la aplicación de TOHB (OR: 0,70; IC del 95%: 0,30 a 1,63; P = 0,4). El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 0,54; IC del 95%: 0,26 a 1,12; P = 0,1; OR del peor caso: 0,74; IC del 95%: 0,30 a 1,83; P = 0,5).

(3) Prevención del deterioro en la función del esfínter vesical o intestinal a los 12 meses.

Solamente tres ensayos brindaron información sobre este resultado ([Confavreux 1986](#); [Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)), que incluyeron 177 participantes (35% del total), 90 asignados al azar al TOHB y 87 al tratamiento simulado. Doce participantes (13,3%) sufrieron deterioro en el grupo de OHB, mientras que 17 participantes (19,5%) lo hicieron en el grupo de tratamiento simulado. Un ensayo ([Barnes 1987](#)) contribuyó en gran parte al peso de este análisis (57,7%). No hubo reducciones significativas de los odds de sufrir deterioro después de la administración de TOHB (OR: 0,49; IC del 95%: 0,13 a 1,86; P = 0,3). El resultado no fue sensible a la asignación de los abandonos (OR del mejor caso: 0,52; IC del 95%: 0,22 a 1,21, OR del peor caso: 0,49; 0,12 a 2,02).

#### Efectos adversos

(1) Incidencia de trastornos visuales durante el tratamiento.

Cuatro ensayos contribuyeron datos a este resultado ([Fischer 1983](#); [Barnes 1985](#); [Confavreux 1986](#); [Wiles 1986](#)), que incluyeron 259 participantes (51% del total). Ciento veintinueve asignados al azar al TOHB y 130 al tratamiento simulado. Setenta y un participantes (55%) sufrieron deterioro en la agudeza visual en el grupo de TOHB y tres participantes (2,3%) en el grupo de tratamiento simulado. Hubo un aumento significativo de los odds de deterioro de la visión después de la administración de TOHB (OR: 24,87; IC del 95%: 1,44 a 428,50; P = 0,03). Aunque el efecto fue común a todos los estudios, hubo pruebas de heterogeneidad significativa

entre los estudios examinados ( $i^2$  15,33,  $gl$  3;  $P = 0,002$ ). Esto se debió a una tasa muy alta de deterioro visual en el grupo de TOHB del estudio de Barnes (92%). Ningún autor informó acerca de la resolución de los cambios visuales después de la interrupción del tratamiento. El análisis sugiere que el número necesario a tratar con TOHB para obtener una queja adicional de trastornos visuales es muy bajo ( $NNT = 1$ ; IC del 95% 1 a 2).

(2) Incidencia de barotrauma.

Seis ensayos aportaron datos para este resultado ([Fischer 1983](#); [Barnes 1985](#), [Wood 1985](#); [Confavreux 1986](#); [L'Hermitte 1986](#); [Wiles 1986](#)), que incluyeron 349 participantes (69% del total), 184 asignados al azar al TOHB y 165 al tratamiento simulado. Cuarenta y cinco participantes (24,5%) en el grupo de TOHB padecieron un episodio de barotrauma y 15 participantes (9,3%) en el grupo de tratamiento simulado. No hubo un aumento significativo en los odds de barotrauma después de la administración de TOHB (OR: 2,94; IC del 95%: 0,62 a 13,91;  $P = 0,17$ ). Hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos examinados ( $i^2$  12,3;  $gl$  5;  $P = 0,031$ ), sin embargo esto no pudo explicarse en el análisis de subgrupos de aquellos ensayos que utilizaron una simulación a la presión de tratamiento y aquellos que emplearon una simulación a baja presión (OR de presión elevada: 1,74; IC del 95%: 0,57 a 5,29;  $P = 0,3$ ; OR de presión baja: 4,26; IC del 95%: 0,13 a 142,15;  $P = 0,4$ ).

(3) Incidencia de hiperoxia.

No hubo datos disponibles para este resultado.

## Discusiones

Se encontraron pocas pruebas de un efecto significativo para la administración de TOHB en esta revisión. No hubo beneficios claros ni clínicamente importantes de la administración de TOHB con respecto a los resultados primarios. Aunque hubo un beneficio moderado demostrado en la EDSS promedio a los 12 meses, este resultado es incierto dado que sólo dos ensayos informaron sobre este resultado en este momento (16% del total de participantes de esta revisión) y fueron los únicos ensayos de los nueve de esta revisión que sugirieron beneficios. De forma similar, el beneficio moderado sugerido al mismo tiempo en la proporción de participantes con mejoría en la EDSS reflejó un solo ensayo ([Oriani 1990](#)), que contribuyó el 84,7% del peso a ese análisis y fue sensible a la asignación de los abandonos. Todos los otros ensayos que informaron este resultado a los seis meses sugirieron que no hubo beneficios clínicamente útiles. De forma similar, hubo muy pocas pruebas consistentes de beneficios con respecto a los resultados secundarios relacionados con mejorías en la FSS. Ningún análisis indicó beneficios en la FSS global o en el elemento sobre la función del esfínter vesical o intestinal de esta escala. El beneficio en el elemento de función piramidal a los seis meses y 12 meses reflejó un solo ensayo positivo ([Oriani 1990](#)). De los 20 factores de resultado separados donde el metanálisis fue posible, solamente tres sugirieron beneficios significativos. En los casos donde resultó apropiado se realizaron tres análisis de subgrupos previamente planeados con respecto a la duración del tratamiento (20 versus 20 más "aumento de dosis"), la naturaleza del tratamiento simulado (concentraciones elevadas de nitrógeno inspirado versus concentraciones bajas de nitrógeno inspirado) y la dosis de oxígeno por sesión de tratamiento (dosis alta > 2,0 ATA versus dosis baja). Ninguno de estos análisis de subgrupos pudo explicar la heterogeneidad entre los resultados de Fischer y Oriani por un lado, y los otros siete ensayos, ya que esos dos ensayos se separaron en el análisis en los tres subgrupos.

Esta revisión ha incluido los datos de nueve ensayos controlados aleatorios y se cree que incluye la versión completa publicada de todos estos estudios. Tres estudios adicionales presentados en forma de resumen no sólo no contenían datos útiles de resultado sino que tampoco se ha publicado su versión completa, a pesar de haber finalizado antes de 1985. No se tiene conocimiento de otros estudios no publicados. En general estos estudios recibieron una calificación alta con los criterios de Jadad para la calidad de los estudios ([Jadad 1996](#)), sin embargo, sólo dos estudios definieron claramente el encubrimiento de la asignación y por consiguiente, no se puede afirmar con certeza que no haya habido un elemento de sesgo de

selección en el reclutamiento de algunos estudios. Esta revisión se ve limitada no sólo por el modesto número total de participantes reclutados (504), sino también por el hecho de que todos estos estudios son pequeños (el más grande reclutó 120 participantes ([Barnes 1985](#), 29,7% del total) y existe una considerable variación en los criterios de ingreso y en la duración del tratamiento. Una limitación adicional para el metanálisis es que para ciertos resultados de algunos ensayos no hubo participantes con el resultado de interés en ninguno de los brazos del estudio. Estos datos no pueden contribuir al metanálisis mediante RevMan 4.1 y esto tiene el efecto de magnificar cualquier diferencia entre los grupos que exista en los ensayos restantes. Los resultados en los que ningún paciente de ningún brazo experimentó el resultado de interés se enumeran en la [Tabla 02](#).

Estos estudios se publicaron entre 12 y 19 años antes de esta revisión y para determinar la elegibilidad de los mismos se utilizaron criterios de diagnóstico clínico ([Schumacher 1965](#), [McDonald 1977](#), [Poser 1983](#)). Los criterios de ingreso para la gravedad y la clasificación de la enfermedad de muchos de estos ensayos se definieron de forma incompleta y variaron considerablemente entre los ensayos. Mientras algunos especificaron una EDSS mínima y máxima de ingreso, otros solamente especificaron un criterio físico máximo o no tan bien definido como la capacidad de entrar a la cámara sin ayuda. Otros parecen haber reclutado sobre una base oportunista. En general, las puntuaciones de EDSS de ingreso indicaron que la mayoría de los participantes tenía discapacidades leves o moderadas. Aunque hubiera sido preferible utilizar datos de pacientes individuales como base de esta revisión, esto no fue posible debido al período transcurrido desde que se informaron estos ensayos. Por consiguiente, no se han podido realizar análisis basados en la clasificación o gravedad de la enfermedad al ingreso como se planeó originalmente.

Los estudios incluidos utilizaron una variedad de medidas de resultado, entre ellas, la más común es la EDSS y FSS desarrolladas por Kurtzke ([Kurtzke 1965](#), [Kurtzke 1983](#)). Estas escalas se resumen en la [Tabla 01](#). El estudio original ([Fischer 1983](#)) definió una reducción de un punto en la EDSS como una "mejoría importante", y una reducción similar de un punto en la FSS como una "mejoría menor". La mayoría de los autores posteriores siguieron este ejemplo. Cuando hubo datos disponibles se eligieron las reducciones relativas de la EDSS promedio entre los grupos como la medida de resultado primaria de esta revisión. Para incluir la mayor cantidad posible de información de los estudios que no mencionaron la EDSS promedio, también se compararon los números de participantes de cada grupo que mejoraron al menos un punto en esta escala. Las reducciones o los aumentos de al menos un punto en la FSS se consideraron medidas de resultado secundarias.

Para el resultado primario de reducciones promedio en la EDSS, no hubo beneficios significativos en el grupo de TOHB comparado con el grupo de tratamiento simulado al final de los 20 tratamientos o a los seis meses. Aunque hubo una tendencia hacia una mejoría modesta en el grupo de TOHB, es poco probable que sea clínicamente importante. Al final de los 20 tratamientos hubo un cambio promedio relativo en la EDSS de -0,07 (IC del 95%: -0,23 a 0,09), mientras que a los seis meses el cambio fue -0,22 (IC del 95%: -0,54 a 0,09). Ninguno de estos cambios sería clínicamente detectable en un paciente individual. Aunque hubo una reducción significativa en la EDSS promedio en el grupo de TOHB a los 12 meses (-0,84; IC del 95%: -1,28 a -0,42), este resultado sigue siendo casi indetectable en el examen clínico y de beneficio clínico incierto. Además, este resultado debe interpretarse con cautela por varias razones. Principalmente, como se discutió más arriba, los únicos dos estudios que contribuyeron a este resultado también fueron los únicos dos estudios en la revisión que informaron resultados generalmente favorables y es posible que haya habido sesgo hacia la información posterior de esos ensayos que demostraron resultados satisfactorios en comparación con aquellos en los que los hallazgos iniciales fueron poco alentadores. También es biológicamente improbable que un beneficio esté ausente seis meses después del tratamiento y presente a los 12 meses. Los defensores del TOHB sugieren que es posible que se requiera un ciclo de tratamiento largo para demostrar beneficios ([James 1985](#)) y que esos ensayos que solamente administraron 20 tratamientos cometieron un error en este sentido. Otros también sostienen que los tratamientos de más de 2 ATA son tóxicos y poco útiles ([Neubauer 1983](#)). Sin embargo, estas dos afirmaciones son difíciles de sostener, ya que de los dos ensayos que contribuyeron a este resultado significativo, uno administró un ciclo corto a sólo 2 ATA ([Fischer 1983](#)), mientras que el otro continuó con los tratamientos de aumento de dosis a los 12 meses y utilizó 2,5 ATA

([Oriani 1990](#)), y ambos demostraron beneficios después de 20 tratamientos y a los seis meses. Además, el único otro ensayo que administró un ciclo más largo de tratamiento ([Harpur 1986](#)) no pudo sugerir beneficios en la EDSS al cabo de 20 tratamientos o a los seis meses (no hay datos a los 12 meses). No hay ninguna razón para extrapolar esos datos de otros ensayos, incluso Harpur, habría confirmado un beneficio después de 12 meses, sin haberlo podido hacer en análisis anteriores.

Como era de esperar, los análisis primarios relacionados que compararon los números de participantes con la mejoría en las puntuaciones de EDSS de al menos un punto reflejan los anteriores en relación con las puntuaciones promedio. Sólo una pequeña proporción de participantes se benefició en cualquiera de los grupos (al cabo de 20 tratamientos 6,8% en el grupo de TOHB, 3% en el grupo de tratamiento simulado). No hubo beneficios significativos después de la administración de TOHB al final de 20 tratamientos o a los seis meses, mientras que el resultado a los 12 meses nuevamente fue estadísticamente significativo. Los odds de participantes que siguieron sin mejoría en el grupo de TOHB a los 12 meses fueron inferiores, (OR: 0,2; IC del 95%: 0,06 a 0,72; P = 0,01) y se podría prever que se necesiten diez participantes para producir un paciente adicional con una mejoría en la EDSS a los 12 meses, aunque quizás se necesiten hasta 71 (NNT = 10; IC del 95%: 5 a 71). Este resultado se ve afectado por muchos de los mismos problemas que se discutieron más arriba para el análisis de la EDSS promedio a los 12 meses. Aquí, los resultados son muy similares a los del estudio de Oriani, al que presta el 84,7% del peso. Además, este resultado es sensible a la asignación de un pequeño número de abandonos que no se analizó en los ensayos originales (12 participantes, 4,2%). Si estos participantes son asignados según las presuposiciones del peor caso, el beneficio del TOHB deja de ser significativo (OR: 1,34; IC del 95%: 0,08 a 21,75; P = 0,21).

Solamente cuatro ensayos informaron sobre la aparición de una exacerbación en cualquier momento y no hubo diferencias significativas en el número de participantes que padeció una exacerbación en cualquier análisis. Por ejemplo, a los 12 meses aproximadamente un tercio de los participantes ingresados en los dos estudios que informaron este resultado ([Barnes 1987](#); [Oriani 1990](#)) había sufrido una exacerbación (25,9% en el grupo de TOHB y 36,9% en el grupo de tratamiento simulado).

Con respecto a los resultados secundarios, no hubo pruebas de un beneficio de la administración de TOHB en la proporción de participantes con mejorías en la estimación de la FSS global. Cuando finalizaron los 20 tratamientos, había mejorado el 29% de aquellos que habían recibido TOHB y el 28% del grupo de tratamiento simulado. Únicamente Oriani ([Oriani 1990](#)) informó sobre las mejorías globales en la FSS después de 12 meses y no encontró diferencias entre los grupos (41% en cada brazo del estudio).

Es posible que ciertos elementos de la FSS sean más susceptibles de mejorar durante el tratamiento. Anecdóticamente, la mayoría de las mejorías informadas ha sido en la función del esfínter y en la función del sistema piramidal, y estos ensayos se centran especialmente en estas áreas. Ningún otro elemento de la FSS se informó por separado en más de un ensayo. No hubo pruebas derivadas de esta revisión para apoyar la mejoría de la función vesical o intestinal después del TOHB en comparación con un tratamiento simulado. Sin embargo, una proporción significativa de los participantes de ambos grupos informó mejorías. Por ejemplo, cuando finalizaron los 20 tratamientos, el 21,1% de los participantes que recibieron TOHB y el 16,5% del grupo de tratamiento simulado informaron mejorías. Es interesante que el análisis a los seis meses sufriera una heterogeneidad significativa y el análisis de subgrupos por duración del tratamiento (20 tratamientos en un mes versus 20 tratamientos en un mes más cinco meses de tratamientos de aumento de dosis) sugiriera que hubo un beneficio significativo para aquellos participantes que tuvieron el ciclo más corto (OR: 0,24; IC del 95%: 0,07 a 0,80; P = 0,02). Es difícil encontrar alguna explicación convincente para esto, que va en contra de los defensores del TOHB en la EM (que recomiendan continuar con el tratamiento). Este resultado debe interpretarse con extrema precaución.

En esta revisión también se examinó la mejoría en la función piramidal. Aunque no hubo pruebas para apoyar el uso del TOHB en la evaluación realizada al cabo de 20 tratamientos,

hubo un efecto estadísticamente significativo a los seis meses a favor de aquellos participantes que recibieron TOHB. Se redujeron los odds de falta de mejoría después del TOHB (OR: 0,24; IC del 95%: 0,06 a 0,92; P = 0,04), y este análisis sugiere que sería necesario tratar 11 pacientes para que un paciente adicional mejore a los seis meses. Nuevamente, este análisis refleja en gran medida los resultados de un ensayo ([Oriani 1990](#)) que contribuye con gran parte del peso hacia la estimación final (78,5%) y este resultado se debe interpretar con cierta cautela. [Oriani 1990](#) también fue el único ensayo que informó algún beneficio en la función piramidal a los 12 meses.

Mientras que muchos de los que utilizan el TOHB lo hacen en base a la prevención del deterioro en la función o la discapacidad, en estos ensayos se midieron pocos resultados desde ese punto de vista. Sin embargo, cinco ensayos informaron el número de participantes con deterioro de la función vesical o intestinal y esta revisión no pudo encontrar pruebas de un efecto significativo de la administración del TOHB. Después de 20 tratamientos, el 9% de participantes que recibió TOHB se había deteriorado, versus el 8% de aquellos asignados al tratamiento simulado. A los 12 meses, estas proporciones habían aumentado al 13,3% y 19,5% respectivamente.

El TOHB se considera una intervención relativamente benigna. Hay pocos efectos adversos graves (barotrauma pulmonar, reacciones a los fármacos, muerte o lesiones relacionadas con el incendio de la cámara) y aunque todos éstos son lo suficientemente raros como para encontrarlos en los ensayos incluidos en esta revisión, deben incluirse al considerar el beneficio de este tratamiento. En la práctica es probable que un efecto benéfico lo suficientemente fuerte como para identificarse claramente en los ensayos clínicos desestime la consideración de dichos eventos raros. Sin embargo, existen otras complicaciones menores que aparecen comúnmente y varios autores informaron acerca de las mismas. Un evento adverso que se informa con mucha frecuencia es el trastorno visual, generalmente la reducción de la agudeza visual secundaria a los cambios adaptativos en el cristalino. En esta revisión, los participantes que recibieron TOHB tuvieron significativamente más probabilidades de presentar una reducción de la agudeza visual en comparación con los participantes que recibieron tratamiento simulado (55% versus 2,3%). Aunque la gran mayoría de los pacientes se recupera espontáneamente durante un período de días a semanas, hay una pequeña proporción que sigue requiriendo corrección para restaurar la vista a los niveles previos al tratamiento. Ningún ensayo intentó examinar la recuperación. El segundo efecto adverso más común asociado al TOHB es el barotrauma auditivo. El barotrauma puede afectar cualquier cavidad llena de aire del cuerpo (que incluye el oído medio, los pulmones y los senos paranasales) y ocurre como resultado directo de la compresión. El barotrauma auditivo es el más común ya que el espacio aéreo del oído medio es pequeño, rodeado en gran parte por hueso y la sensible membrana timpánica, y por lo general requiere del esfuerzo activo por parte del paciente para inflar el oído medio a través de la trompa de Eustaquio en cada lado. Por lo tanto, el barotrauma no es una consecuencia directa del TOHB, sino de las condiciones físicas requeridas para su administración. Por consiguiente, no es sorprendente que en los ensayos que utilizaron un tratamiento simulado con compresión no se hayan demostrado diferencias significativas entre aquellos que recibieron TOHB y aquellos que recibieron tratamiento simulado. Las cifras combinadas de esos ensayos que informaron casos de barotrauma auditivo sugieren que se podría esperar que el 23,9% de los pacientes presente un episodio de barotrauma auditivo lo suficientemente grave como para interrumpir su tratamiento. Esto refleja ampliamente la práctica clínica. Los problemas pueden resolverse con educación o con uno de varios dispositivos y técnicas para mejorar o reemplazar la función de la trompa de Eustaquio, de manera que un episodio de barotrauma generalmente no imposibilita que el tratamiento continúe.

El oxígeno en dosis altas es tóxico para los tejidos y esto se manifiesta de forma aguda como una amplia variedad de síntomas preconvulsivos o como francas convulsiones, en la cámara. Estos eventos son autolimitantes a medida que disminuye la tensión de oxígeno cerebral y rara vez causan secuelas permanentes. La incidencia varía con la dosis de oxígeno y por lo tanto, es más probable con presiones de tratamiento más elevadas. La incidencia a 2,5 ATA durante 90 minutos de respirar oxígeno es aproximadamente 1:1500. Aunque muchos pacientes continúan con el tratamiento después de tales eventos, el episodio puede ser traumático y

provocar el retiro de tratamientos posteriores. Ninguno de los ensayos incluidos en esta revisión presentó datos acerca de la hiperoxia.

## Conclusiones

### Implicaciones para práctica

No se encontraron pruebas consistentes para confirmar un efecto benéfico del tratamiento con oxígeno hiperbárico para la esclerosis múltiple y no se cree que se justifique el uso sistemático. El pequeño número de análisis que sugieren beneficios es aislado, difícil de atribuir a la plausibilidad biológica y debería confirmarse en ensayos futuros bien diseñados

### Implicaciones para búsqueda

Aunque los ensayos incluidos en esta revisión son algo anticuados y difíciles de interpretar comparados con las investigaciones actuales, no se cree que haya argumentos decisivos para realizar investigaciones adicionales en este área ya que hay pocos indicios de efectos fuertes del tratamiento. Sin embargo, es posible que existan beneficios modestos del tratamiento en un subconjunto de clasificación o gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, uno de los dos ensayos que indicaron algún beneficio ([Oriani 1990](#)), reclutó pacientes con discapacidades relativamente leves y es posible que el TOHB cumpla un papel en la enfermedad leve. Cualquier ensayo futuro debería considerar especialmente:

- Tamaños de las muestras apropiados con potencia para detectar diferencias previstas
- Una detallada definición y una cuidadosa selección de pacientes objetivo
- Dosis de oxígeno apropiada por sesión de tratamiento (presión y duración)
- Demostración de cualquier efecto diferencial del tratamiento entre ciclos de tratamiento intensivos e individuales y tratamientos regulares en curso
- Medidas de resultado apropiadas que incluyan datos cuantitativos de IRM seriada y medidas de calidad de vida
- Aclaración detallada de cualquier efecto adverso
- Coste-beneficio del tratamiento

## Aceptación

Los autores agradecen la ayuda del Grupo Cochrane de Esclerosis Múltiple en la preparación de esta revisión.

## Conflictos de interés

El Dr. Bennett es el director médico de una institución hiperbárica y habitualmente no trata pacientes con esclerosis múltiple. No ha participado en ensayos patrocinados pertinentes.

El Dr. Heard es neurólogo especialista y director de una unidad de neuroinmunología donde trata habitualmente pacientes con esclerosis múltiple. No ha participado en ensayos patrocinados pertinentes.

## Tablas de revisiones

### Características de inclusión

Study	Barnes 1985
-------	-------------

Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	120 EM patients with EDSS less than 8. Allocation 60 sham, 60 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0ATA for 90 minutes.Control: Air 20 daily sessions at 1.1ATA for 90 minutes.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy. Bladder and bowel sphincter function improved at end of therapy.Pyramidal function improved at end of therapy.Bladder and bowel function deteriorated at end of therapy.Relapse at end of therapy.Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 4.Includes two separate reports, one of immediate and 6 month findings, the other at 12 months.See Barnes2.
Allocation concealment	B
Study	Barnes 1987
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	120 EM patients with EDSS less than 8. Allocation 60 sham, 60 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0 ATA for 90 minutes.Control: Air 20 daily sessions at 1.1 ATA for 90 minutes.
Outcomes	EDSS improved at 6 months and 12 months.Bladder and bowel sphincter function improved at 6 months and 12 months.Pyramidal function improved at 6 months and 12 months.Bladder and bowel function deteriorated at 6 months and 12 months.Relapse at 6 months and 12 months.
Notes	Jadad score 4.Includes two separate reports, one of immediate and 6 month findings, the other at 12 months.See Barnes1.
Allocation concealment	B
Study	Confavreux 1986
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers.
Participants	17 EM patients with EDSS 3 to 8. Allocation 9 sham, 8 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.5 ATA for 90 minutes.Control: Air 20 daily sessions at 1.1 or 1.2 ATA for 90 minutes.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Bladder and bowel sphincter function improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Pyramidal function improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Bladder and bowel function deteriorated at end of therapy, 6 months and 12 months.Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 4. Short course steroids given as indicated.
Allocation concealment	B
Study	Fischer 1983
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.

Participants	40 EM patients with EDSS less than 6. Allocation 20 sham, 20 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0 ATA for 90 minutes.Control: 10% oxygen 20 daily sessions at 2.0 ATA for 90 minutes.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy and 6 months.Bladder sphincter function improved at end of therapy.Pyramidal function improved at end of therapy.Relapse at 12 months.Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 5.
Allocation concealment	A
Study	Harpur 1986
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	82 EM patients with EDSS 3 to 7.5.Allocation 41 sham, 41 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 1.75 ATA for 90 minutes. 7 similar "booster" sessions over 6 months.Control: 12.5% oxygen 20 daily sessions at 1.75 ATA for 90 minutes, plus 7 "booster" sessions over 6 months.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy and 6 months.Bladder sphincter function improved at end of therapy and 6 months.Bladder function deteriorated at end of therapy and 6 months.Relapse at 6 months.KFSS improved at end of therapy and 6 months.
Notes	Jadad score 4.
Allocation concealment	B
Study	L'Hermitte 1986
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	49 EM patients with group EDSS mean approx 5.25.Allocation 15 sham, 34 TOHB .
Interventions	Active: (1) TOHB 20 daily sessions at 2.3 ATA plus diazepam 5mg for 90 minutes. (2) TOHB 20 daily sessions at 2.0ATA for 90 minutes.Control: 10.5% oxygen 20 daily sessions at 2.0 or 2.3 ATA for 90 minutes.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy and 6 months.Relapse at 6 months. KFSS improved at end of therapy and six months.Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 4. Two active groups versus one control.
Allocation concealment	B
Study	Neiman 1985
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	24 EM patients with mean EDSS 6 (active)and 6.1(control). Allocation 12 sham, 12 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0 ATA for 90 minutes.Control:

	Air 20 daily sessions at 1.2 ATA for 5 minutes, then 1.0ATA for 85 minutes.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy and 6 months.Bladder sphincter function improved at end of therapy and 6 months.Bladder function deteriorated at end of therapy.KFSS improved at end of therapy and 6 months.
Notes	Jadad score 5.
Allocation concealment	B
Study	Oriani 1990
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	44 EM patients with EDSS less than 5. Mean EDSS 3.39 (active) and 2.97 (control).Allocation 22 sham, 22 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.5ATA for 90 minutes. 5 similar "booster" sessions each month to 1 year.Control: Air 20 daily sessions at 2.5ATA for 90 minutes, plus 5 "booster" sessions each month to 1 year.
Outcomes	EDSS improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Bladder and bowel sphincter function improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Pyramidal function improved at end of therapy, 6 months and 12 months.Bladder and bowel function deteriorated at end of therapy, 6 months and 12 months.KFSS improved at end of therapy, 6 months and 12 months.
Notes	Jadad score 4.
Allocation concealment	A
Study	Wiles 1986
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	84 EM patients with mean EDSS 5.4 (active) and 5.9 (control).Allocation 42 sham, 42 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0ATA for 90 minutes.Control: Air 20 daily sessions at 1.1ATA for 90 minutes.
Outcomes	Bladder sphincter function improved at end of therapy.Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 4.
Allocation concealment	B
Study	Wood 1985
Methods	Randomised, controlled trial. Participants and observers blinded.
Participants	44 EM patients with EDSS less than 3 to 8.Allocation 23 sham, 21 TOHB .
Interventions	Active: TOHB 20 daily sessions at 2.0ATA for 90 minutes.Control: 10% oxygen 20 daily sessions at 2.0ATA for 90 minutes.

Outcomes	EDSS improved at end of therapy. Bladder sphincter function improved at end of therapy. Pyramidal function improved at end of therapy. Adverse effects during therapy.
Notes	Jadad score 5.
Allocation concealment	B

ATA: Atmospheres Absolute  
EDSS: Extended Disability Status Score  
FSS: Functional Status Score  
TOHB : Hyperbaric Oxygen Therapy  
EM : Multiple Sclerosis

### Características de exclusión

Study	Reason for exclusion
Erwin 1985	Abstract only. No clinical outcome data for analysis. Same trial as Massey 1985.
Gottlieb 1988	Not a randomised comparative study.
Kindwall 1991	Not a randomised comparative study.
Kleijnen 1995	A semi-quantitative review.
Massey 1985	Abstract only. Crossover trial with no clinical data after first phase. same study as Erwin 1985.
Murthy 1985	Abstract only. No data supplied.
Pallotta 1986	Not a randomised comparative study.
Slater 1985	Abstract only. No data supplied.
Worthington 1987	Not randomised and selection method unclear. No useful clinical data for analysis.

### Tablas adicionales

Table 01 Summary of Kurtzke Scales for Disability and Functional Status

EDSS	FSS
0 - Normal neurological examination.	Pyramidal: 0 - Normal, 1 - Signs without disability, 2 - Mild disability, .... 6 - Quadriplegia, 9 - Unknown
1.0 - No disability. Minimal signs on one FS.	Cerebellar: 0 - Normal, 1 - Signs without disability, 2 - Mild ataxia .... 5 - Unable to perform co-ordinated movements because of ataxia, 9 - Unknown
1.5 - No disability. Minimal signs on >1 FS.	Brainstem: 0 - Normal, 1 - Signs only, 2 - moderate nystagmus ..... 5 - Inability to swallow or speak, 9 - Unknown
2.0 - Minimal disability in 1 FS.	Sensory: 0 - Normal, 1 - Vibration or figure writing decreased in one or two limbs, 2 -

	Mild decrease in touch, pain or position sense..... 6 - sensation lost below head, 9 - Unknown
2.5 - Minimal disability in 2 FS.	Visual: 0 - Normal, 1 - Scotoma with corrected acuity >20/30, 2 - Scotoma with worse eye corrected acuity 20/30 to 20/59 ..... 6 - Worse eye corrected acuity < 20/200 and betetr eye <20/60, 9 - Normal
3.0 - Moderate disability in 1 FS, or mild disability in 3-4 FS. Fully ambulatory.	Mental: 0 - Normal, 1 - Mood alteration, 2 - Mild decrease in mentation ..... 5 - Dementia severe or incompetent, 9 - Unknown
3.5 - Fully ambulatory. Moderate disability in 3-4 FS.	Bladder/bowel: 0- Normal, 1 - Mild urinary hesitance, urgency or retention, 2 - Moderate same or occasional incontinence ..... 6 - Loss of bladder and bowel function, 9 - Unknown
4.0 - Fully ambulatory, walk without aid 500m. Up and about 12 hours/day despite relatively severe disability.	Other
4.5 - Fully ambulatory, walk 300m without aid. Up and about much of day, able to work a full day but may have some limitation of full activity or require minimal assistance.	
5.0 - Ambulatory without aid for 200m. Disability impairs full daily activities.	
5.5 - Ambulatory for about 100m. Disability precludes full daily activity.	
6.0 - Intermittent or unilateral constant assistance required to walk 100m with or without resting.	
6.5 - Constant bilateral support required to walk 20m without resting.	
7.0 - Unable to walk beyond 5m with aid. essentially restricted to wheelchair. wheels self, transfers alone.	
7.5 - A few steps only. restricted to wheelchair, needs aid to transfer. Wheels self but may need motorised chair for full days activities.	
8.0 - Essentially restricted to bed, chair or wheeled. may be out of bed much of the day. Retains self-care functions. generally effective use of arms.	
8.5 - Essentially restricted to bed much of the day. Some effective use of arms, some self-care functions.	

9.0 - Helpless bed patient. can communicate and eat.	
9.5 - Unable to communicate effectively, eat or swallow.	
10 - Dead.	

Table 02 Outcomes where no patients in either arm experienced the outcome of interest

Study	Outcome
Barnes 1985, 1987	Improvement in EDSS at 20 treatments. Improvement in pyramidal function at 12 months.
Confavreux 1986	Improvement in EDSS at 6 months and 12 months. Improvement in pyramidal function at 6 months and 12 months.
L'Hermitte 1986	Improvement in EDSS at 20 treatments and 6 months.
Neiman 1895	Improvement in EDSS at 20 treatments and 6 months. Deterioration of bladder function at 20 treatments.
Oriani 1990	Deterioration of bladder function at 20 treatments.
Wood 1985	Improvement in pyramidal function at 20 treatments.

Table 03 Patients lost to follow-up

Study	Lost but included	Lost to follow-up	% of patients
Barnes	0	4	3.3%
Confavreux	0	1	5.9%
Fischer	0	3	7.5%
Harpur	0	0	0%
L'Hermitte	0	5	10.2%
Neiman	0	5	20.8%
Oriani	0	0	0%
Wiles	0	7	8.3%
Wood	0	3	12%

## Citaciones

Citaciones incluidas

Barnes 1985 *{published data only}*

\* Barnes MP, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Shaw DA. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: short term results of a placebo-controlled, double-blind trial. The Lancet 1985;8424(1):297-300.

Barnes 1987 *{published data only}*

\* Barnes MP, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Shaw DA. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: final results of a placebo-controlled, double blind trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50(11):1402-6.

Confavreux 1986 *{published data only}*

\* Confavreux C, Mathieu C, Cacornac R, Aimard G, Devic M. Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis [Inefficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans la sclérose en plaques]. *La Presse Médicale* 1986;15(28):1319-22.

Fischer 1983 *{published data only}*

\* Fischer BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric-oxygen treatment of multiple sclerosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *New England Journal of Medicine* 1983;308(4):181-6.

Harpur 1986 *{published data only}*

\* Harper GD, Suke R, Bass BH, Bass MJ, Bull SB, Reese L, et al. Hyperbaric oxygen therapy in chronic stable multiple sclerosis: double-blind study. *Neurology* 1986;36(7):988-91.

L'Hermitte 1986 *{published data only}*

\* L'Hermitte F, Rouillet E, Lyon-Caen O et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic multiple sclerosis. Results of a placebo-controlled double-blind study in 49 patients [Traitement en double insu de 49 formes chroniques de sclérose en plaques par l'oxygène hyperbare]. *Revue Neurologique (Paris)* 1986;142(3):201-6.

Neiman 1985 *{published data only}*

\* Neiman J, Nilsson BY, Barr PO, Perrins DJD. Hyperbaric oxygen in chronic progressive multiple sclerosis: visual evoked potentials and clinical effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985;48(6):497-500.

Oriani 1990 *{published data only}*

\* Oriani G, Barbieri S, Cislighi G, Albonico G, Scarlato G, Mariani C, et al. Long-term hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind trial with evoked potentials studies. *Journal of Hyperbaric Medicine* 1990;5:237-45.

Wiles 1986 *{published data only}*

\* Wiles CM, Clarke CRA, Irwin HP, Edgar EF, Swan AV. Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: a double blind trial. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1986;292(6517):367-71.

Wood 1985 *{published data only}*

\* Wood J, Stell R, Unsworth I, Lance JW, Skuse N. A double-blind trial of hyperbaric oxygen in the treatment of multiple sclerosis. *The Medical Journal of Australia* 1985;143(6):238-41.

\* *Indica la publicación principal para el estudio*

Citaciones excluidas

Erwin 1985

\* Erwin CW, Massey EW, Brendle AC, Shelton DL, Bennett PB. Hyperbaric oxygen influences on the visual evoked potentials in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1985;35(Suppl 1):104.

Gottlieb 1988

Gottlieb SF, Neubauer RA. Multiple sclerosis: its etiology, pathogenesis and therapeutics with emphasis on the controversial use of HBO. *Journal of Hyperbaric Medicine* 1988;3:143-64.

Kindwall 1991

Kindwall EP, McQuillen MP, Khatri BO, Grucho HW, Kindwall ML. Treatment of multiple sclerosis with hyperbaric oxygen. Results of a national registry. *Archives of Neurology* 1991;48(2):195-9.

Kleijnen 1995

Kleijnen J, Knipschild P. Hyperbaric oxygen for multiple sclerosis. Review of controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995;91(5):330-4.

Massey 1985

Massey EW, Shelton DL, Pact V, Greenburg J, Erwin W, Satzman H, et al. Hyperbaric oxygen in multiple sclerosis: a double-blind crossover study of 18 patients. *Neurology* 1985;35(Suppl 1):104.

Murthy 1985

\* Murthy KN, Maurice PB, Wilmeth JB. Double-blind randomised study of hyperbaric oxygen (HBO) versus placebo in multiple sclerosis (EM ). *Neurology* 1985;35(Suppl 1):104.

Pallotta 1986

Pallotta R. Hyperbaric therapy of multiple sclerosis. *Minerva-Medica* 1982;73(42):2947-54.

Slater 1985

\* Slater GE, Anderson DA, Sherman R, Ettiger MG, Haglin J, Hitchcock C. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1985;35(Suppl 1):315.

Worthington 1987

\* Worthington J, DeSouza L, Forti A, Jones R, Modarres-Sadeghi H, Blaney A. In: Rose FC, Jones R, editor(s). *Multiple Sclerosis. Immunological, Diagnostic and Therapeutic Aspects* London: John Libbey, 1987:229-40.

Citaciones adicionales

Aita 1978

Aita JF, Bennett DR, Anderson RE, Ziter F. Cranial CT appearance of acute multiple sclerosis. *Neurology* 1978;28(3):251-5.

Bar-Or 1999

Bar-Or A, Oliveira E, Anderson D, Hafler D. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 1999;100(1-2):252-9.

Bennett 2001

Bennett MH. The Database of randomised controlled trials in hyperbaric medicine (DORCTIHM). [www.hboevidence.com](http://www.hboevidence.com) December 2001.

Brickner 1950

Brickner RM. The significance of localised vasoconstrictions in multiple sclerosis. Transient sudden miniature attacks of multiple sclerosis. In: *Association of Respiratory, Nervous and Mental Diseases Proceedings*. Vol. 28. 1950:236-44.

Compston 1998

Compston D. In: Compston D, Ebers G, Lassmann H, McDonald W, Matthews W, Wekerle H, editor(s). *McAlpine's Multiple Sclerosis* London: WB Saunders, 1998:45-142.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12.

James 1982

James PB. Evidence for subacute fat embolism as the cause of multiple sclerosis. *Lancet* 1982;1(8268):380-6.

James 1985

James PB. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis. *Lancet* 1985;1(8428):572.

Kurtzke 1965

Kurtzke JF. Further notes on disability evaluation in multiple sclerosis with scale modifications. *Neurology (Minneapolis)* 1965;15:654-61.

Kurtzke 1983

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.

McDonald 1977

Mc Donald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *British Medical Bulletin* 1977;33(1):4-9.

Neubauer 1983

Neubauer RA. *Hyperbaric oxygen therapy of multiple sclerosis. A multi-centre survey.* Lauderdale-By-The-Sea, Florida: RA Neubauer, 1983.

Perrins 1996

Perrins DJD. Treatment of multiple sclerosis with prolonged courses of hyperbaric oxygen a twelve year update. In: Marroni A, Oriani G, Wattel F, editor(s). International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine Proceedings. Bologna: Graphica Victoria, 1996:203-7.

Poser 1983

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Annals of Neurology 1983;13(3):227-31.

Prineas 1979

Prineas J, Connell F. Remyelination in multiple sclerosis. Annals of Neurology 1979;5(1):22-31.

Prineas 1993

Prineas J, Barnard R, Revesz T, Kwon E, Sharer L, Cho E. Multiple Sclerosis. Pathology of recurrent lesions. Brain 1993;116(3):681-93.

Scheinker 1943

Sheinker M. Histogenesis of the early lesions of multiple sclerosis. Archives of Neurology 1943;49(1):178-85.

Schumacher 1965

Schumacher GA, Beebe GW, Kilber RF, Kurland LT, Kurzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials in multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences 1965;122:552-68.

Silver 1998

Silver N, Lai M, Symms M, Barker G, McDonald W, Miller D. Serial magnetisation transfer imaging to characterize the early evolution of new EM lesions. Neurology 1998;51(3):758-64.

UHMS 2001

The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee of the UHMS. The hyperbaric oxygen therapy committee report 2001. Bethesda Md: UHMS Publications, 2001.

## Gráficos

### Gráficos y tablas

*Para ver una tabla o gráfico clicar en el índice el título de la tabla*

01 Tratamiento con oxígeno hiperbárico versus Placebo				
Título del resultado	Número de estudios	Número de participantes	Métodos estadísticos	Efecto del tamaño
<a href="#">01 Cambio en la EDSS promedio después de 20 tratamientos</a>			Diferencia de promedios ponderados (Fija)	

			IC del 95%	
<a href="#">02 Cambio en la EDSS promedio al cabo de 20 tratamientos. Análisis de subgrupos por dosis de oxígeno</a>			Diferencia de promedios ponderados (aleatoria) IC del 95%	
<a href="#">03 Cambio en la EDSS promedio al cabo de 20 tratamientos. Análisis de subgrupos por dosis de nitrógeno durante el tratamiento.</a>			Diferencia de promedios ponderados (aleatoria) IC del 95%	
<a href="#">04 Cambios en la EDSS promedio a los seis meses</a>			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	
<a href="#">05 Cambio en la EDSS promedio a los seis meses. Análisis de subgrupos por duración del tratamiento</a>			Diferencia de promedios ponderados (aleatoria) IC del 95%	
<a href="#">06 Cambio en la EDSS promedio a los 12 meses</a>			Diferencia de promedios ponderados (Fija) IC del 95%	
<a href="#">07 Sin mejoría de al menos un punto en la EDSS después de 20 tratamientos</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">08 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS al cabo de 20 tratamientos. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">09 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS al cabo de 20 tratamientos. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">10 Sin mejoría de al menos un punto en la EDSS a los seis meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">11 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS a los seis meses. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">12 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS a los seis meses. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">13 Sin mejoría de al menos un</a>			Odds-ratio	

<a href="#">punto en la EDSS a los 12 meses</a>			(Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">14 Sin mejoría de al menos un punto en la EDSS a los 12 meses (análisis de subgrupos por duración del tratamiento)</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">15 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS a los 12 meses. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">16 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la EDSS a los 12 meses. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">Sin mejoría en la EDSS al cabo de 20 tratamientos.</a>			Odds-ratio (Fijo) IC del 95%	
<a href="#">Sin mejoría en la EDSS a los seis meses.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">19 Análisis de sensibilidad: Exacerbación en un período de seis meses. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">20 Análisis de sensibilidad: Exacerbación en un período de seis meses. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">21 Pacientes que experimentaron exacerbaciones en un período de 12 meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">22 Análisis de sensibilidad: Exacerbación en un período de 12 meses. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">23 Análisis de sensibilidad: Exacerbación en un período de 12 meses. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">24 Sin mejoría de al menos un punto en la FSS después de 20 tratamientos</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">25 Análisis de sensibilidad: sin mejoría en la FSS al cabo de 20 tratamientos. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">26 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la FSS al cabo de 20 tratamientos. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95% :	
<a href="#">27 Sin mejoría de al menos un punto en la FSS a los seis</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del	

<a href="#">meses</a>			95%:	
<a href="#">28 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la FSS a los seis meses. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">29 Análisis de sensibilidad: Sin mejoría en la FSS a los seis meses. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">30 Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal después de 20 tratamientos</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">31 Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal a los seis meses.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">32 Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal a los seis meses (por duración del tratamiento)</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">33 Sin mejoría en la función del esfínter vesical o intestinal a los 12 meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">34 Sin mejoría en la función piramidal después de 20 tratamientos.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">35 Sin mejoría en la función piramidal a los seis meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">36 Sin mejoría en la función piramidal a los 12 meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">37 Deterioro en la función vesical o intestinal después de 20 tratamientos</a>			Odds-ratio (Fijo) IC del 95%	
<a href="#">38 Análisis de sensibilidad: Deterioro de la función del esfínter al cabo de 20 tratamientos. Mejor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">39 Análisis de sensibilidad: Deterioro en la función del esfínter al cabo de 20 tratamientos. Peor caso.</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">40 Deterioro en la función del esfínter vesical o intestinal a los seis meses</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del 95%:	
<a href="#">41 Análisis de sensibilidad: 21 Pacientes que experimentaron</a>			Odds-ratio (Aleatorio) IC del	