

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C



Fecha de la modificación más reciente: 21 de marzo de 2005
Fecha de la modificación significativa más reciente: 21 de marzo de 2005

Esta revisión debería citarse como: Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C. Oxigenoterapia hiperbárica para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

La mayoría de los accidentes cerebrovasculares son provocados por deficiencia de flujo sanguíneo al cerebro (isquemia), lo que resulta en una reducción del oxígeno disponible y posterior muerte celular. Se ha postulado que la oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) puede reducir el volumen del cerebro que morirá, al aumentar enormemente el oxígeno disponible y así mejorar el resultado mediante la reducción del edema cerebral. Algunos centros están utilizando la OTHB en forma rutinaria para tratar el accidente cerebrovascular.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad de la OTHB complementaria en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Accidentes Cerebrales Vasculares (Cochrane Stroke Group) (última búsqueda el 9 de enero de 2004), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*The Cochrane Library*, Número 3, 2004), MEDLINE (desde 1966 hasta julio de 2004), EMBASE (desde 1980 hasta julio de 2004), CINAHL (desde 1982 hasta julio de 2004) y DORCTHIM (Base de datos de ensayos controlados aleatorios en medicina hiperbárica [Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine]) (desde el comienzo hasta 2004). Se

realizaron búsquedas manuales en revistas y actas de congresos, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos y se estableció contacto con los investigadores para identificar estudios publicados e inéditos adicionales.

Criterios de selección

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios que compararon el efecto de la OTHB complementaria con ninguna OTHB (ningún tratamiento o simulacro).

Recopilación y análisis de datos

Dos autores, de forma independiente, utilizaron los formularios estandarizados para extraer los datos. Se evaluó la validez interna de cada ensayo y las diferencias se resolvieron mediante discusión. Se extrajeron los datos y se introdujeron en RevMan 4.2.

Resultados principales

Tres ensayos controlados aleatorios (106 participantes) cumplieron con los criterios de inclusión. La calidad metodológica de los ensayos varió, pero generalmente era alta. Los datos se pudieron agrupar para un número limitado de resultados clínicamente importantes. No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad a los seis meses en aquellos que recibieron OTHB en comparación con el grupo control (riesgo relativo 0,61; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,17 a 2,2; valor de P 0,45). Dos de las 15 medidas de la escala de discapacidad y funcionalidad indicaron una mejoría después de la OTHB, ambas después del seguimiento de un año: la Escala de discapacidad de Trouillas media fue inferior con la OTHB (diferencia de medias [DM] 2,2 puntos de reducción con OTHB, IC del 95%: 0,15 a 4,3; valor de P 0,04) y la escala de Orgozo media fue más alta (DM 27,9 puntos; IC del 95%: 4,0 a 51,8; valor de P 0,02). Estas mejoras no se reflejaron en otros ensayos o escalas funcionales.

Conclusiones de los autores

Esta revisión sistemática no ha encontrado pruebas que indiquen que la OTHB mejore los resultados clínicos, al aplicarla durante la presentación aguda del accidente cerebrovascular isquémico. Mientras las pruebas de los tres ensayos controlados aleatorios son insuficientes para proporcionar guías claras para la práctica, el beneficio clínico no parece probable. Se necesita investigación adicional para definir mejor la función de la OTHB en este trastorno.

Esta revisión debería citarse como:

Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C Oxigenoterapia hiperbárica para el accidente cerebrovascular isquémico agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Pocas pruebas de que los pacientes con accidente cerebrovascular se beneficien de la oxigenoterapia hiperbárica.

La oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) es un tratamiento diseñado para aumentar el suministro de oxígeno a la parte del cerebro afectado por el accidente cerebrovascular y reducir la extensión de daño irreversible. La OTHB implica que los pacientes respiren oxígeno puro en una cámara especialmente diseñada (como las que se utilizan para los buzos de aguas profundas que sufren problemas de presión después de ascender a la superficie). Esta revisión encontró sólo tres ensayos aleatorios con un número limitado de participantes. Se ha estudiado a muy pocos pacientes como para afirmar si la OTHB reduce las perspectivas de muerte y sólo un ensayo sugirió mejoras en la capacidad de realizar las tareas cotidianas. En general, por el momento existen muy pocas pruebas que apoyen el uso de la OTHB para pacientes con accidente cerebrovascular.

ANTECEDENTES

El accidente cerebrovascular puede definirse como un déficit neurológico súbito, presuntamente de origen vascular (Bath 2000). Es una causa importante de mortalidad en todo el mundo, que ocasionó aproximadamente 4,4 millones de muertes en 1990 (Murray 1997), y una causa principal de discapacidad. Cerca de un tercio de los supervivientes requiere ayuda significativa para las actividades de la vida diaria al año después del evento (Bamford 1991; Bath 2000).

El accidente cerebrovascular se divide en dos subgrupos amplios: isquémico (deficiencia de flujo sanguíneo) y hemorrágico (sangrado dentro del cerebro); el primero es responsable del 73% al 86% de todo los casos (Sudlow 1997). En promedio, el accidente cerebrovascular isquémico tiene una tasa de mortalidad menor que el accidente cerebrovascular hemorrágico (23% versus 62% al año) y el tratamiento difiere para los dos subgrupos (Bamford 1991; Bath 2000). Por consiguiente, es aconsejable el diagnóstico precoz y preciso. Dado que la evaluación clínica es poco segura para determinar el tipo de accidente cerebrovascular, se requiere el diagnóstico por imagen (preferentemente mediante examen de tomografía computarizada [TC]) para realizar un tratamiento óptimo (Wardlaw 2004).

Durante un evento isquémico cerebral el tejido neurológico sufre de hipoxia. Cuando la hipoxia se prolonga, las neuronas pierden su capacidad para mantener la homeostasis iónica. Los radicales libres del oxígeno se acumulan y degradan las membranas celulares (Ikeda 1990; Siesjo 1989); los cambios irreversibles resultan en una muerte celular inevitable. Estos cambios pueden

ocurrir rápidamente y antes de que pueda instituirse el tratamiento, aunque en algunos pacientes los síntomas empeoran gradualmente en cuestión de horas o días (Robertson 1989). Esta última observación sugiere que quizá sea beneficioso el tratamiento cuidadoso de los factores hemodinámicos, respiratorios y metabólicos diseñados para mantener la oxigenación. En efecto, los protocolos de tratamiento intensivo del accidente cerebrovascular y el tratamiento antiplaquetario han demostrado influir positivamente en los resultados (CASTCG 1997; ISTCG 1997; SUTC 2004).

La oxigenoterapia hiperbárica (OTHB) es una terapia complementaria que se ha propuesto para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico (Hart 1971; Ingvar 1965). La OTHB es la administración terapéutica de oxígeno al 100% a presiones ambientales superiores a 1,0 atmósfera absoluta (ATA). La administración incluye la colocación del paciente en un recinto hermético, el incremento de la presión dentro de ese recinto y la administración de oxígeno al 100% para la respiración. De esta forma es posible administrar una mayor presión parcial de oxígeno a los tejidos. Habitualmente, los tratamientos incluyen presurización entre 1,5 ATA y 3,0 ATA durante períodos de entre 60 minutos y 120 minutos, una o dos veces al día.

Los beneficios potenciales de la OTHB incluyen inversión de la hipoxia mediante mayor suministro de oxígeno, reducción del edema cerebral (Hills 1999; Sukoff 1982), y varios efectos específicos de la hiperoxia que incluyen reducción de la peroxidación lipídica, inhibición de la activación leucocitaria y restauración de la barrera hematoencefálica funcional (Mink 1995a; Mink 1995b; Thom 1993). Se ha propuesto que la OTHB protege al tejido cerebral con viabilidad escasa (a menudo denominado "penumbra isquémica") del daño adicional en la reperfusión, a través de estos mecanismos que actúan para regular los metabolitos celulares anormales (Badr 2001; Selman 2004). Por el contrario, el oxígeno en dosis altas puede aumentar el estrés oxidativo mediante la producción de grupos de radicales libres de oxígeno y es potencialmente tóxico (Yusa 1987). En efecto, el cerebro está particularmente en riesgo (Clark 1982). Por este motivo, es apropiado postular que en algunos pacientes con accidente cerebrovascular la OTHB puede provocar más daños que beneficios.

Por consiguiente, la OTHB se asocia con cierto riesgo de efectos adversos, que incluyen daño en los oídos, senos paranasales y pulmones, debido a los efectos de la presión, empeoramiento temporal de la falta de visión, claustrofobia e intoxicación por oxígeno. Aunque los eventos adversos graves son raros, la OTHB no puede considerarse como una intervención totalmente benigna.

A pesar de 40 años de interés en la administración de OTHB en pacientes con accidente cerebrovascular, existen pocas pruebas comparativas de su efectividad. La mayoría de los informes han sido de casos únicos o múltiples, y el estudio más grande es una serie de 122 casos informados en 1980 (Neubauer 1980). Una revisión de estos estudios calculó que más de la mitad de los casos mejoraba clínica o electrofisiológicamente con la OTHB, y se llegó

a la conclusión de que había un caso para el establecimiento de estudios controlados (Nighoghossian 1997).

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue examinar la efectividad y seguridad de la OTHB complementaria en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. La efectividad se evaluó mediante varios resultados clínicamente importantes, como mortalidad, discapacidad funcional y evaluación de las actividades de la vida diaria.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios que compararon el efecto de la OTHB complementaria con ninguna OTHB (ningún tratamiento o simulacro).

Tipos de participantes

La investigación se centró en participantes, de cualquier edad o sexo, con accidente cerebrovascular isquémico agudo. El accidente cerebrovascular isquémico agudo se definió como un déficit neurológico súbito, presuntamente de origen vascular, y donde se había excluido la hemorragia mediante TC o resonancia magnética (IRM).

Tipos de intervención

Ensayos que comparaban regímenes de tratamiento estándar diseñados para promover la recuperación después del accidente cerebrovascular isquémico agudo, incluidas las terapias combinadas intensivas, con y sin OTHB.

Eran elegibles para la inclusión los estudios que usaban la OTHB administrada en una cámara de compresión a presiones entre 1,5 ATA y 3,0 ATA para sesiones de tratamiento de entre 30 y 120 minutos, al menos una vez al día.

Tipos de medidas de resultado

Eran elegibles para la inclusión los estudios que informaban cualquiera de las siguientes medidas de resultado.

Medidas de resultado primarias

(1) Tasa de mortalidad

(2) Tasa de discapacidad funcional grave (o muerte) definida como

"somnoliento/estuporoso/inconsciente o incapaz de alimentarse/vestirse de forma independiente" Se procuró asegurar que la muerte estaba incluida como un resultado adverso, al extraer los datos.

Medidas de resultado secundarias

- (1) Escala de estado funcional (p.ej. escala de accidentes cerebrovasculares del National Institutes of Health [NIHSS], puntuación Rankin, escala de resultados de Glasgow).
- (2) Se consideró que tenía un buen resultado funcional evaluado como un resultado binario mediante cualquiera de las escalas anteriores.
- (3) Actividades de la vida diaria (AVD), p.ej. el índice de Barthel.
- (4) Estimación del tamaño o el volumen del infarto mediante TC o IRM.
- (5) Eventos adversos después de la OTHB, como la proporción de participantes con trastornos visuales (a corto y largo plazo), barotrauma (auditivo, sinusal, pulmonar a corto y largo plazo) y toxicidad de oxígeno (a corto plazo); se informaron y discutieron otros efectos adversos registrados.

Debido a las variaciones en la práctica clínica, el momento de aplicación y el registro de los resultados se dividieron en tres estadios para el análisis: precoz (inmediatamente después del ciclo de tratamiento), a mediano plazo (de cuatro a ocho semanas después del tratamiento) y a más largo plazo (una vez finalizado el seguimiento programado). Hubo varias escalas de evaluación utilizadas para cuantificar el resultado en los ensayos. Se ha tomado información acerca de estas escalas del Directorio de Ensayos sobre Accidentes Cerebrovasculares del Centro de Accidentes Cerebrovasculares en Internet (Internet Stroke Centre Stroke Trials Directory) en <http://www.strokecenter.org/ensayos/escalas/index.htm>.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: métodos utilizados por el Cochrane Stroke Group

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de accidentes Cerebrales Vasculares (Cochrane Stroke Group) (la última búsqueda se realizó por el Coordinador del grupo de revisión el 9 de enero de 2004). Además, se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) *The Cochrane Library*, Número 3, 2004), MEDLINE (desde 1966 hasta julio de 2004), EMBASE (desde 1980 hasta julio de 2004), CINAHL (desde 1982 hasta julio de 2004) y DORCTHIM (Base de Datos de Ensayos Controlados Aleatorios sobre Medicina Hiperbárica) (desde el comienzo hasta 2004). Se realizaron búsquedas manuales en revistas y actas de congresos, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos y se estableció contacto con los investigadores para identificar estudios publicados e inéditos adicionales.

La base de datos DORCTHIM se compiló de una búsqueda no centrada de PubMed mediante el uso de "hyperbaric oxygenation" como término MeSH, búsqueda manual en las principales revistas de medicina hiperbárica (ver abajo) desde la primera publicación y la revisión de las referencias en los ECA identificados. Ahora el sitio es interactivo y recibe citas para la revisión formal de los profesionales de asistencia sanitaria en el campo.

En MEDLINE se combinó la siguiente estrategia de búsqueda con la estrategia de búsqueda óptima descrita en el Manual Cochrane del Revisor (Cochrane Reviewers' Handbook) (Alderson 2004). No se aplicó ninguna restricción de idioma. La estrategia de búsqueda se adaptó para otras bases de datos.

MEDLINE (Ovid)

1. Cerebrovascular disorders/
2. exp Brain ischemia/
3. Carotid artery diseases/ or Carotid artery thrombosis/
4. exp Cerebrovascular accident/
5. exp Hypoxia-ischemia, brain/
6. Cerebral arterial diseases/ or Intracranial arterial diseases/
7. exp "Intracranial embolism and thrombosis"/
8. ((brain or cerebr\$ or cerebell\$ or vertebrobasil\$ or hemispher\$ or intracran\$ or intracerebral or infratentorial or supratentorial or middle cerebr\$ or mca\$ or anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ or infarct\$ or thrombo\$ or emboli\$ or occlus\$ or hypoxi\$)).tw.
9. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ or apoplex\$ or cerebral vasc\$ or cerebrovasc\$ or cva or attack\$)).tw.
10. or/1-9
11. Hyperbaric Oxygenation/
12. Oxygen Inhalation Therapy/
13. Oxygen/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use]
14. atmospheric pressure/
15. Atmosphere Exposure Chambers/
16. (hyperbar\$ or HBO\$).tw.
17. (high pressure oxygen or 100% oxygen).tw.
18. ((monoplace or multiplace) adj5 chamber\$).tw.
19. or/11-18
20. 10 and 19
21. limit 20 to human

También se hizo una búsqueda manual de las siguientes publicaciones relevantes.

- Libros de texto sobre medicina hiperbárica (Jain 1999; Kindwall 1999; Oriani 1996).
- Las revistas (*Undersea and Hyperbaric Medicine* desde 1992 hasta 2004, *Hyperbaric Medicine Review* desde 1986 hasta 1992, *South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) Journal* desde 1973 hasta 2004, *European Journal of Hyperbaric Medicine* desde 1998 hasta 2004 y *Aviation, Space and Environmental Medicine Journal* desde 1980 hasta 2004).
- Las actas de congresos (Undersea and Hyperbaric Medical Society, SPUMS, European Undersea and Baromedical Society, International Congress of Hyperbaric Medicine) publicados desde 1980 hasta 2003.

Se verificaron las listas de referencias de los ensayos y las revisiones. También se estableció contacto con investigadores actuales en esta área para obtener información sobre datos no publicados o ensayos en curso.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Identificación de ensayos

Los registros recuperados mediante la búsqueda inicial fueron examinados por MB, JW y PK para excluir los estudios claramente no pertinentes, y a continuación dos autores (MB y AS) identificaron los ensayos que podían haber reunido los criterios de inclusión. Tres autores (MB, AS y PK) recuperaron y revisaron las versiones completas de los artículos con el propósito de aplicar los criterios de inclusión de forma independiente. En todos los casos, las diferencias de opinión se resolvieron mediante discusión entre los autores.

Extracción de los datos

Tres autores (MB, AS y CF) extrajeron los datos de los estudios de forma independiente mediante formularios estandarizados desarrollados para esta revisión. Se estableció contacto con los autores de los estudios primarios para solicitar información cuando se encontraban datos que faltaban o incompletos. Todas las discrepancias fueron resueltas mediante discusión entre los autores de la revisión.

Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios se evaluó mediante una adaptación del método descrito en Schulz 1995. Los resultados de la calidad del estudio se presentan de una manera descriptiva. Se evaluaron las siguientes características.

Adecuación del proceso de asignación al azar

A - Se informa una generación de secuencias adecuada mediante tablas de números aleatorios, generador de números aleatorios por computadora, moneda al aire o barajada.

B - No se especificó alguno de los métodos adecuados informados en (A) pero se mencionó el método de asignación al azar.

C - Otros métodos de asignación que parecieron no tener sesgos.

Adecuación del proceso de ocultamiento de la asignación

A - Medidas adecuadas para ocultar las asignaciones, como asignación al azar central; sobres opacos, cerrados, numerados en serie; u otra descripción que contuviera elementos convincentes del ocultamiento.

B - Ensayos con ocultamiento incierto en los que los autores no informaron enfoques del ocultamiento de la asignación o informaron un enfoque que no se ajustaba a una de las categorías de (A).

C - Ensayos con ocultamiento inadecuado, en los que el método de asignación no tuvo ocultamiento, como los métodos de alternación o el uso de números de historias clínicas.

Posibilidad de sesgo de selección después de la asignación

A - Ensayos en los que se puede realizar un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis) y se observa escaso número de abandonos durante el seguimiento.

B - Ensayos que informaron exclusiones (como se enumeran en A, pero con menos del 10% de exclusiones).

C - No hubo informes sobre las exclusiones, hubo más del 10% de exclusiones o diferencias amplias en las exclusiones entre los grupos.

Nivel de enmascaramiento (proveedor de tratamiento, paciente, evaluador de resultado)

A - Doble o triple ciego.

B - Simple ciego.

C - Sin cegamiento.

Análisis

Se utilizó un modelo de efectos fijos donde no había pruebas de heterogeneidad significativa entre los estudios y se planificó emplear un modelo de efectos aleatorios cuando tal heterogeneidad fuera probable (DerSimonian 1986). Se dio importancia a cuán adecuado era el metanálisis en presencia de heterogeneidad clínica o estadística significativa. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la estadística de I^2 y se dio importancia a cuán adecuados eran el agrupamiento y el metanálisis. Cuando era apropiado se exploró la heterogeneidad y se realizaron análisis de subgrupos.

Para las proporciones (resultados dicotómicos), se utilizó el riesgo relativo (RR). Los datos continuos se convirtieron en diferencia de medias (DM) mediante el método de la varianza inversa y se calculó una DM global. El sesgo de publicación se examinó mediante gráficos en embudo ("funnel plots"); sin embargo, esto no fue apropiado dado el escaso número de estudios encontrado.

El análisis de subgrupos se planificó mediante el cálculo del RR o la DM en cada subgrupo y el examen de los intervalos de confianza (IC) del 95%. No se habrían considerado superposiciones en los intervalos para indicar una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos; sin embargo, ningún análisis de subgrupos fue apropiado con los datos disponibles.

Cuando fue posible, todos los análisis se realizaron sobre una base del tipo intención de tratar (intention-to-treat), y cuando no fue posible, se especificó claramente.

Se intentó realizar un análisis de sensibilidad para los datos que faltaban y de la calidad del estudio en los casos apropiados.

Datos que faltaban

Se había planificado emplear un análisis de sensibilidad mediante diferentes enfoques para imputar los datos que faltaban; sin embargo, los resultados binarios no incluyeron datos incompletos y no se requirió este análisis.

Calidad de los estudios

Si era apropiado, también se planificó realizar un análisis de sensibilidad para la calidad del estudio basada en la presencia o ausencia de un método confiable de asignación aleatoria, ocultamiento de la asignación el cegamiento de los participantes o los evaluadores de resultado.

Si existían datos apropiados, se planificó considerar el análisis de subgrupos en base a:

- el tiempo transcurrido entre el accidente cerebrovascular y el inicio de la OTHB;
- la dosis de oxígeno recibido (presión inferior a 2,0 ATA versus superior o igual a 2,0 ATA), el tiempo del tratamiento (menos de 60 minutos versus superior o igual a 60 minutos) y la duración del ciclo de tratamiento (menos de cinco sesiones versus superior o igual a cinco sesiones);
- naturaleza de las modalidades de tratamiento comparativo;
- volumen del infarto cerebral medido por la presentación inicial de imágenes por TC.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificó un total de 962 referencias. El escrutinio independiente de los títulos y los resúmenes identificó 16 artículos potencialmente pertinentes. No se pudo obtener el resumen o el texto completo de seis artículos. Éstos eran principalmente informes cortos en la bibliografía rusa y ninguno de los títulos sugería fehacientemente que representaran estudios aleatorios. Se continúa con la solicitud de textos traducidos. De los diez artículos evaluados en su versión completa, se excluyeron siete porque eran una mezcla de informes de caso, series de caso, ensayos comparativos no aleatorios y revisiones narrativas. Los tres ensayos aleatorios restantes formaron la base de esta revisión.

Rusyniak 2003 incluyó a 33 participantes (22 hombres) que se presentaron en el departamento de emergencias dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del accidente cerebrovascular; con un déficit en una escala de deficiencia aguda, la escala de accidentes cerebrovasculares del National Institutes of Health (NIHSS) de menos de 23 (30 es la discapacidad máxima); y sin pruebas de hemorragia en la TC. Aquellos asignados al azar al brazo de OTHB recibieron una única sesión (respiración de oxígeno al 100% durante 60 minutos en una cámara a 2,5 ATA), mientras los pacientes del brazo de control recibieron un tratamiento simulado (respiración de aire a 1,14 ATA). Las medidas de resultado primarias incluían el porcentaje de participantes con mejorías a las 24 horas y los 90 días. Las mediciones secundarias incluían complicaciones del tratamiento y mortalidad a los 90 días. Los resultados incluían la mortalidad; efectos adversos del tratamiento y cambios en la NIHSS (24 horas y 90 días); una escala de evaluación funcional, la escala de Rankin modificada (90 días); y dos escalas de resultados, el índice de Barthel de las AVD (90 días) y la escala de resultados de Glasgow (90 días).

Nighoghossian 1995 incluyó a 34 participantes (21 hombres), de entre 20 y 75 años de edad, que se presentaban con un déficit neurológico sumamente indicativo de oclusión de la arteria cerebral media. Todos los participantes se presentaron dentro de las 24 horas posteriores al evento cerebral y con una puntuación menor a 80 en la escala funcional de Orgogozo (0 = sin respuesta

alguna; 100 = ningún déficit). Una vez reclutados, todos los participantes recibieron atención de apoyo, incluidas heparina en dosis baja (10 000 unidades divididas en dos dosis diarias), atención de enfermería, rehabilitación, foniatría y terapia ocupacional. Aquellos asignados a la OTHB recibieron oxígeno al 100% (en una cámara a 2,5 ATA por 40 minutos diarios durante diez días), mientras que los controles recibieron un tratamiento simulado de aire (a 2,5 ATA) con el mismo esquema. Los resultados incluyeron mortalidad y cambios en tres escalas de asistencia sanitaria (escala de evaluación aguda: Orgogozo [100 a 0], Trouillas [0 a 10] y escala de evaluación funcional: escala de Rankin) que se utilizaron para evaluar el resultado neurológico a los seis meses y al año.

Anderson 1991 incluyó a 39 participantes no embarazadas, sin especificaciones sobre la distribución de sexos y con una edad entre 20 y 90 años, que se presentaron con un déficit neurológico y una puntuación superior a 20 en una escala creada para este ensayo (0 = ningún déficit; 100 = sin respuesta alguna). Se supuso que el déficit se debía al infarto cerebral isquémico en la región cerebral perfundida por una arteria carótida que ocurrió durante las dos semanas previas. Una vez incluidos, todos los participantes recibieron atención estándar en un centro de cuidados neurológicos intensivos y 400 mg diarios de vitamina A. Aquellos asignados al azar al brazo de OTHB recibieron oxígeno al 100% (durante 60 minutos a 1,5 ATA) cada ocho horas, con un total de 15 sesiones, mientras que los del brazo de control recibieron un tratamiento simulado de aire (a 1,5 ATA) con el mismo esquema. Los cambios en el examen neurológico graduado utilizado al ingreso se emplearon para evaluar el resultado neurológico a los cinco días, a las seis semanas y al año. El volumen del infarto se calculó mediante TC a los cuatro meses, y se registraron las muertes.

CALIDAD METODOLÓGICA

En general, la calidad del estudio se evaluó de bastante buena a alta con respecto a la metodología, pero todos los ensayos fueron pequeños y tuvieron bajo poder estadístico para detectar diferencias clínicas útiles entre los grupos.

Asignación aleatoria

Los procedimientos de asignación al azar se describieron por Rusyniak 2003 (sobres cerrados) pero no se proporcionaron detalles en los otros dos ensayos. El ocultamiento de la asignación se describió de forma adecuada por Rusyniak 2003, mientras que en los otros dos informes no estaba claro que los investigadores no pudieron predecir el grupo posible al que sería asignado un participante.

Características iniciales del participante

Todos los ensayos incluyeron participantes con pruebas clínicas de déficit neurológico atribuible al accidente cerebrovascular isquémico y con una duración superior a 24 horas. Sólo Rusyniak 2003 excluyó específicamente el accidente cerebrovascular hemorrágico con TC antes del reclutamiento.

Rusyniak 2003 y Nighoghossian 1995 incluyeron a participantes dentro de las 24 horas del evento cerebral; mientras que Anderson 1991 aceptó participantes hasta dos semanas después del evento. La extensión y gravedad del déficit al momento del reclutamiento, se describió de manera incompleta y fue difícil realizar comparaciones entre los ensayos debido a que los tres utilizaron diferentes escalas de estado neurológico y de salud para establecer el estado inicial. Nighoghossian 1995 y Anderson 1991 especificaron una apariencia clínica del déficit en un área perfundida por una arteria carótida interna: Anderson 1991 especificó el territorio de la arteria cerebral anterior, Nighoghossian 1995 el territorio cerebral anterior o medio; mientras que Rusyniak 2003 no especificó el área. Todos los ensayos incluyeron a adultos, tanto hombres como mujeres. Un total de 41 participantes (21%) eran mujeres.

Cegamiento

Todos los ensayos utilizaron un tratamiento simulado para enmascarar a los participantes a la OTHB. Rusyniak 2003 y Anderson 1991 también cegaron a los investigadores; Anderson 1991 también especificó el cegamiento del evaluador de resultado. Ningún autor probó formalmente el éxito de su estrategia de cegamiento.

Participantes perdidos en el seguimiento

Nighoghossian 1995 informó un total de siete participantes que se retiraron del tratamiento (grupo control: cuatro, todos por un empeoramiento del estado neurológico con una muerte en el seguimiento de seis meses; grupo de OTHB: tres, uno con empeoramiento del estado neurológico, un infarto de miocardio y una claustrofobia). Anderson 1991 perdió un total de 12 participantes durante el seguimiento a los seis meses (grupo control: cinco, dos muertes, dos no disponible y un rechazo; grupo de OTHB: siete, dos muertes, uno no disponible, tres rechazos y uno que sufrió un segundo accidente cerebrovascular), mientras que Rusyniak 2003 perdió siete participantes durante el seguimiento final (grupo control: seis, dos muertes, cuatro no explicados; grupo de OTHB: una muerte). No se realizaron comparaciones de las características iniciales entre los que se perdieron durante el seguimiento y los que permanecieron en el estudio. Todos los ensayos informaron sobre el destino de todos los participantes incluidos con respecto a los resultados binarios por lo que no se requirieron análisis de sensibilidad planificados para los datos que faltaban.

Análisis del tipo intención de tratar ("intention-to-treat analysis")

Rusyniak 2003 y Nighoghossian 1995 realizaron análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat) mientras informaron la inclusión de aquellos perdidos durante el seguimiento o que no completaron el tratamiento asignado. Para la mortalidad, Anderson 1991 también utilizó la intención de tratar (intention to treat); sin embargo, no está claro si este enfoque se utilizó para otros resultados.

RESULTADOS

Los datos de los tres estudios podrían combinarse sólo para un número limitado de resultados clínicamente importantes. Para la mayoría de los resultados ha habido una limitación a una descripción de los resultados informados individualmente para cada estudio.

Medidas de resultado primarias

Muerte entre los tres meses y seis meses (resultado a más largo plazo) (comparación 01, resultado 01)

Se encontraron datos disponibles para los tres ensayos, que incluyeron a 106 pacientes. No hubo diferencias significativas en la mortalidad (tres muertes [6%] en los que recibieron OTHB versus cinco [10%] con tratamiento simulado). El riesgo relativo (RR) de muerte después de recibir la OTHB fue de 0,61; IC del 95%: 0,17 a 2,2; P = 0,45. No hubo indicación de heterogeneidad significativa entre los ensayos ($I^2 = 0\%$). No se perdieron participantes durante el seguimiento para este resultado.

Discapacidad funcional grave (comparación 02)

Ningún ensayo presentó datos para este resultado.

Medidas de resultado secundarias

Puntuaciones de las escalas funcionales (comparación 03)

Puntuación temprana de la evaluación neurológica media (día cinco) (comparación 03, resultado 01)

Sólo Anderson 1991 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo control (38,5 versus 43,8: DM 5,3 puntos; IC del 95%: -7,5 a 18,1; valor de P 0,42).

Puntuación de la evaluación neurológica media a mediano plazo (semana seis) (comparación 03, resultado 02)

Sólo Anderson 1991 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo control (28,3 versus 38,5: DM 10,2 puntos, IC del 95%: -8,5 a 28,9; valor de P 0,28).

Puntuación de la evaluación neurológica media a más largo plazo (un año) (comparación 03, resultado 03)

Sólo Anderson 1991 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo control (25,8 versus 31,4: DM 5,6 puntos, IC del 95%: -15,1 a 26,2; valor de P 0,59).

Escala de Orgogozo media a más largo plazo (seis meses) (comparación 03, resultado 04)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue mayor (mejor resultado) en el grupo de OTHB (72,9 versus 54,7: DM 18,2 puntos, IC del 95%: -5,2 a 41,6; valor de P 0,13).

Escala de Orgogozo media a más largo plazo (un año) (comparación 03, resultado 05)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue mayor (mejor resultado) en el grupo de OTHB (78,2 versus 50,3: DM 27,9 puntos, IC del 95%: 4,0 a 51,8; valor de P 0,02).

Media de la escala de discapacidad de Trouillas a más largo plazo (seis meses) (comparación 03, resultado 06)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo de OTHB (4,6 versus 6,1: DM 1,5 puntos, IC del 95%: -1,2 a 4,2; valor de P 0,27).

Media de la escala de discapacidad de Trouillas a más largo plazo (un año) (comparación 03, resultado 07)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo de OTHB (4,1 versus 6,3: DM 2,2 puntos, IC del 95%: 0,15 a 4,3; valor de P 0,04).

Media de la escala de evaluación funcional de Rankin modificada, a más largo plazo (seis meses) (comparación 03, resultado 08)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo de OTHB (2,6 versus 3,2: DM 0,6 puntos, IC del 95%: -0,18 a 1,4; valor de P 0,13).

Media de la escala de evaluación funcional de Rankin modificada, a más largo plazo (un año) (comparación 03, resultado 09)

Sólo Nighoghossian 1995 informó este resultado. La puntuación media fue más baja (mejor resultado) en el grupo de OTHB (2,4 versus 3,0: DM 0,6 puntos, IC del 95%: -0,18 a 1,4; valor de P 0,13).

Se consideró que alcanzó un buen resultado (comparación 04, resultados 01 a 04)

Rusyniak 2003 informó el número de participantes que lograban un "buen resultado" predefinido mediante cuatro escalas diferentes de resultado. Las diferencias se informan a continuación.

Cero o cuatro puntos con mejoría de NIHSS en el resultado precoz (24 horas) (comparación 04, resultado 01)

Tres participantes en el grupo de OTHB alcanzaron este resultado versus cinco en el grupo control (RR 1,8; IC del 95%: 0,5 a 6,2; valor de P 0,37 para un buen resultado con tratamiento de control).

Puntuación de Rankin inferior a dos a mediano plazo (90 días) (comparación 04, resultado 02)

Cinco participantes en el grupo de OTHB alcanzaron este resultado versus nueve en el grupo control (RR 1,9; IC del 95%: 0,8 a 4,5; valor de P 0,14 para un buen resultado con tratamiento de control).

Puntuación de resultado de Glasgow de cinco a mediano plazo (90 días) (comparación 04, resultado 03)

Seis participantes en el grupo de OTHB lograron este resultado versus diez en el grupo control (RR 1,8; IC del 95%: 0,8 a 3,7; valor de P 0,13 para un buen resultado con tratamiento de control).

Puntuación de NIHSS inferior a dos a mediano plazo (90 días) (comparación 04, resultado 04)

Cinco participantes en el grupo de OTHB alcanzaron este resultado versus

ocho en el grupo control (RR 1,7; IC del 95%: 0,7 a 4,1; valor de P 0,24 para un buen resultado con tratamiento de control).

Actividades de la vida diaria (comparación 05)

Índice de Barthel de 95 o 100 a mediano plazo (90 días) (comparación 05, resultado 01)

Sólo Rusyniak 2003 informó sobre el número de participantes con este resultado. Ocho participantes en el grupo de OTHB alcanzaron esta puntuación versus nueve en el grupo control (RR 0,8; IC del 95%: 0,43 a 1,6; valor de P 0,6 para un buen resultado con la OTHB).

Volumen del infarto promedio (comparación 06)

Volumen de infarto medio a más largo plazo (cuatro meses) (comparación 06, resultado 01)

Sólo Anderson 1991 informó este resultado. El volumen de infarto promedio fue menor en el grupo control (29,0 cm³ versus 49,2 cm³), pero la diferencia no fue significativa (DM 20,2 cm³; IC del 95%: -13,4 a 53,8; valor de P 0,24).

Efectos adversos del tratamiento (comparación 07)

Barotrauma auditivo durante el tratamiento (comparación 07, resultado 01)

Sólo Rusyniak 2003 informó sobre este resultado. Un participante en el grupo de OTHB sufrió de dolor auditivo significativo versus ninguno en el grupo control (RR 2,8; IC del 95%: 0,1 a 64,9; valor de P 0,51).

La claustrofobia y el desconcierto relacionado fue un problema significativo en las cámaras utilizadas en todos los ensayos para ambos brazos. La gravedad de estos problemas varió entre los estudios y se informó en forma diferencial. Anderson 1991 informó sobre 15 participantes (39%) que no pudieron completar el tratamiento programado, mientras que Rusyniak 2003 no retiró participantes del tratamiento. Es probable que este hecho refleje por un lado el diseño de tratamiento único del estudio de Rusyniak 2003 y por el otro el esquema muy intensivo planificado por Anderson 1991.

DISCUSIÓN

Esta revisión ha incluido datos de tres ensayos. Se cree que representan todos los ensayos aleatorios en esta área, tanto publicados como inéditos, en el momento de efectuar búsquedas en las bases de datos. No se hallaron pruebas convincentes de que la OTHB mejore los resultados cuando se la aplica durante la presentación aguda del accidente cerebrovascular isquémico. Los datos agrupados de todos los ensayos no indicaron beneficios significativos en la mortalidad en los seis meses después de la presentación. Hubo cierta indicación de un ensayo (Nighoghossian 1995) para la mejoría en una escala de discapacidad (Trouillas) y una escala descriptiva clínica (Orgogozo). Estas mejoras no se reflejaron en otros ensayos o escalas funcionales, y estaban presentes al año pero no a los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Sólo tres ensayos con 106 pacientes estaban disponibles para la evaluación mediante las comparaciones planificadas, y el metanálisis no fue apropiado o posible para la mayoría de los resultados. Otro problema importante para esta revisión consistió en las múltiples escalas de resultado utilizadas para evaluar la capacidad funcional y la gravedad clínica entre los ensayos. Ninguna escala se utilizó o se informó por más de uno de estos ensayos, lo que imposibilitó el agrupamiento de los datos para el análisis. Aún más, es posible que el análisis de estas escalas ordinales para producir puntuaciones medias para las comparaciones de los grupos no sea apropiado. Este hecho es particularmente cierto para las escalas de Rankin y Trouillas, dado su rango limitado de puntuaciones desde cero a diez, pero ninguno de los informes produjeron diagramas de los datos experimentales en cualquiera de estas escalas a fin de justificar el uso de tales pruebas paramétricas. No se ha cuestionado en absoluto la utilidad de tales escalas para calcular el resultado (Van Gijn 1992). Hay desventajas características en muchas escalas utilizadas, incluida la tendencia a equiparar los déficit pequeños múltiples con unos pocos déficit principales, y una capacidad deficiente para calcular el déficit de accidente cerebrovascular en los extremos de gravedad (Orgogozo 1998). Una revisión llegó a la conclusión de que de nueve escalas de accidente cerebrovascular probadas, la NIHSS fue una de las tres más confiables, mientras que el índice de Barthel fue la escala de discapacidad más confiable (D'Olhaberriague 1996). Otros problemas al evaluar los datos incluyen no informar los resultados funcionales primarios, la variabilidad en el intervalo de tiempo entre el evento de accidente cerebrovascular y el reclutamiento, y la dosis variable de OTHB. Estos problemas demandan una interpretación cuidadosa de los resultados.

Estos ensayos se publicaron durante un período de 12 años, hasta 2003. Se había propuesto realizar análisis de subgrupos en lo que se refiere al tiempo transcurrido entre el accidente cerebrovascular y el inicio de la OTHB, la dosis de oxígeno recibida y la duración del ciclo de tratamiento. Ninguno de estos análisis fue apropiado debido al escaso número de análisis agrupados y a la falta relativamente uniforme de efecto demostrada en los estudios individuales. En los dos análisis combinados que fueron posibles, la heterogeneidad no fue un problema ($I^2 = 0\%$). Hubo una amplia gama de dosis de oxígeno en estos estudios. Rusyniak 2003 administró solamente una sesión; Anderson 1991 administró un régimen intensivo de exposiciones cada ocho horas durante tres días; mientras que Nighoghossian administró tratamiento diario durante diez días. Tanto Nighoghossian 1995 como Anderson 1991 aplicaron una presión hiperbárica moderada de 1,5 ATA versus la aplicada por Rusyniak 2003, de 2,5 ATA, en su sesión única de tratamiento. Esta revisión no permite conclusiones sólidas con respecto al esquema de dosificación de oxígeno, pero se puede observar que las únicas tendencias globalmente positivas fueron las informadas por Nighoghossian 1995.

El análisis de los datos combinados para los resultados clínicos de interés podría realizarse en lo que se refiere a sólo un análisis primario: mortalidad. Aunque menos participantes habían muerto en el grupo de OTHB durante el último seguimiento informado, los números son muy pequeños y quizá revierta esta tendencia la muerte de sólo uno o dos participantes adicionales de aquellos perdidos durante el seguimiento. Entre los resultados de los estudios

individuales había tendencias no significativas a favor de la OTHB para tres escalas de estado neurológico (Orgogozo, Trouillas y Rankin modificada) a los seis meses, y para la escala de Rankin modificada al año en Nighoghossian 1995, mientras que el resto de los resultados enumerados más arriba demostró una tendencia hacia mejores resultados en el grupo control simulado.

La OTHB se considera una intervención relativamente benigna. Hay pocos efectos adversos importantes posibles (barotrauma pulmonar, reacciones al fármaco, lesiones o muerte relacionada con el incendio de la cámara), y ninguno de los estudios incluidos informó tales eventos. Hay algunas otras complicaciones menores que pueden ocurrir frecuentemente pero que tampoco se informaron en los estudios incluidos. El trastorno visual, generalmente reducción de la agudeza visual secundaria a los cambios conformacionales en las lentes, se informa muy frecuentemente, quizás hasta en el 50% de los que tienen un ciclo de 30 tratamientos (Khan 2003). Aunque la gran mayoría de los pacientes que presenta trastornos visuales 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. El segundo efecto adverso más frecuente asociado a la OTHB es el barotrauma. El barotrauma puede afectar cualquier cavidad llena de aire del cuerpo (incluidos oído medio, pulmones y senos paranasales) y ocurre como resultado directo de la compresión. El más frecuente es el barotrauma auditivo, porque el espacio de aire del oído medio es pequeño, y está rodeado de hueso y de la membrana timpánica sensitiva. Generalmente requiere esfuerzo activo por parte del paciente para inyectar aire al oído medio a través de la trompa de Eustaquio en cada lado. Por lo tanto, el barotrauma no es una consecuencia directa de la OTHB, sino de las condiciones físicas requeridas para su administración. La mayoría de los episodios de barotrauma son leves, fáciles de tratar o de recuperación espontánea y no requieren tratamiento para ser superados. Menos frecuentemente, la OTHB puede asociarse con toxicidad neurológica aguda que se manifiesta como crisis convulsiva.

Mientras se ha hecho todo lo posible por ubicar datos inéditos adicionales, sigue siendo posible que esta revisión esté sujeta a un sesgo de publicación positivo, con ensayos generalmente favorables con más probabilidad de lograr información. Con respecto a los resultados a largo plazo después de la OTHB y cualquier efecto sobre la calidad de vida para estos pacientes, no se han encontrado datos pertinentes.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Se encontraron muy pocos datos clínicos sobre los cuales fundamentar las recomendaciones. En los tres ensayos pequeños publicados, no hay pruebas suficientes para sugerir que la OTHB afecte significativamente el resultado después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo. El uso de la OTHB en pacientes con accidente cerebrovascular no se puede justificar mediante esta revisión.

Implicaciones para la investigación

Dado el escaso número de participantes en los ensayos incluidos, no se puede asegurar que se haya excluido un beneficio de la OTHB. Aunque hay un argumento para ensayos adicionales, tales investigaciones se deberían planificar cuidadosamente. Puede ser útil más información sobre un subconjunto de gravedad de enfermedades y el momento adecuado del tratamiento. No se conoce el efecto de la diferente dosificación de oxígeno y de otros tratamientos administrados simultáneamente.

Cualquier ensayo futuro debería considerar especialmente:

- tamaños apropiados de la muestra con poder estadístico para detectar diferencias clínicamente importantes;
- definición detallada y selección de pacientes objetivo;
- rango apropiado de dosis de oxígeno por sesión de tratamiento (presión y duración);
- tratamiento de comparación apropiado y cuidadosamente definido;
- uso de un tratamiento simulado eficaz;
- cegamiento eficaz y explícito de los evaluadores de resultado;
- medidas de resultado apropiadas, incluidas todas aquellas enumerados en esta revisión;
- aclaración detallada de los efectos adversos;
- El costo-utilidad del tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo y las sugerencias de Hazel Fraser y a los editores del Grupo Cochrane de Accidentes Cerebrales Vasculares (Cochrane Stroke Group) por su ayuda en la preparación de esta revisión. En particular se agradece la ayuda de Brenda Thomas en la elaboración de la estrategia de búsqueda utilizada y de Daniel Rusyniak, Peter Langhorne, Ale Algra, Anne Rowat y Steff Lewis por su amplia asistencia editorial.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido. El Dr. Bennett es un médico hiperbárico que no trata sistemáticamente el accidente cerebrovascular.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Anderson 1991
--------------	----------------------

Methods	RCT stratified for disease severity. Allocation concealment not clear, method of randomisation not stated. Patient, investigator, treating team and outcome assessors unaware of group. Powered to find a 30% relative improvement in HBOT group with 45 subjects in each group (stopped early, no clear stopping rule applied).
Participants	39 adults with onset of ischaemic cerebral infarction within two weeks and greater than 20 severity score out of 100 on a graded neurological scale designed to test for deficits in the areas supplied by the internal carotid. No contraindications to HBOT or unstable medical conditions.
Interventions	Both groups received standard measures in neurological intensive care. Vitamin E 400 mg eight hourly during compression period. Control: Sham therapy on air at 1.5 ATA for 60 minutes within six hours of enrollment and then every eight hours to a total of 15 exposures (over 5 days). HBOT: 100% oxygen at 1.5 ATA on the same schedule as above.
Outcomes	Graded neurological examination on a 0 to 100 scale as at admission. Repeated at day 5, week 6, year 1. Infarct volume on CT scan at four months.
Notes	Schulz rating: randomisation B; allocation concealment B; selection bias B; blinding A.
Allocation concealment	B
Study	Nighoghossian 1995
Methods	RCT with allocation concealment and blinding unclear. Participants must have been blinded because sham therapy was employed.
Participants	34 adults (21 men) with ischaemic cerebral infarction confirmed with CT and presenting within 24 hours of onset of neurological deficit suggestive of middle cerebral artery occlusion and scoring less than 80 on the Orgogozo scale (100 is normal). No contraindications to HBOT, old infarct, congestive heart failure or uncontrolled hypertension. 17 allocated to each arm.
Interventions	Both groups received standard measures including low dose heparin and supportive care. Control: Sham therapy on air at 1.2 ATA daily for 40 minutes for 10 days. HBOT: 100% oxygen at 1.5 ATA on the same schedule as above. Subjects were withdrawn from protocol if they deteriorated to coma or did not tolerate therapy (7 total - 4 sham, 3 HBOT).

Outcomes	Graded neurological examination on three scales: Orgogozo (100 to 0), Trouillas (0 to 10) and Rankin Disability Scale. Orgogozo was calculated at baseline, while all were calculated at six months and one year. Adverse effects of HBOT.
Notes	Schulz rating: randomisation B; allocation concealment B; selection bias B; blinding C.
Allocation concealment	B
Study	Rusyniak 2003
Methods	RCT stratified by time from onset to enrolment (0 to 12 hours and 12 to 24 hours) with allocation concealment by sealed envelopes and blinding of subjects and investigators (including outcome assessors).
Participants	33 adults with presumed ischaemic cerebral infarction with no evidence of cerebral bleed on CT and presenting within 24 hours of onset of neurological deficit. All subjects scored less than 23 points on the NIHSS. No contraindications to HBOT, previous infarct within three months or evidence of potentially serious cardiac arrhythmia.
Interventions	Control: Sham therapy on air at 1.14 ATA for 60 minutes. HBOT: 100% oxygen at 2.5 ATA on the same schedule as above.
Outcomes	NIHSS measured at 24 hours and 90 days. Barthel Index, Rankin Scale (modified) and Glasgow Outcome Scale calculated at 90 days. Mortality. Adverse effects of HBOT.
Notes	Schulz rating: randomisation A; allocation concealment A; selection bias B; blinding A.
Allocation concealment	A

ATA: atmosphere absolute

CT: computerised tomography

HBOT: hyperbaric oxygen therapy

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

RCT: randomised controlled trial

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Belokurov 1988	Review only, not focused on stroke.
Efuni 1987	Not a RCT, non-random controls.

Elinsky 1984	Not a RCT, non-random controls.
Gusev 1990	Not a RCT, case series only.
Holbach 1979	RCT, all patients received HBOT.
Kaasik 1988	Not a RCT.
Sarno 1972a	Not a RCT, case series only.

HBOT: hyperbaric oxygen therapy

RCT: randomised controlled trial

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Anderson 1991{Solo datos publicados}

Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991;22(9):1137-42.

Nighoghossian 1995{Solo datos publicados}

Nighoghossian N, Trouillas M, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischaemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke* 1995;26:1369-72.

Rusyniak 2003{Solo datos publicados}

Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 2003;34(2):571-4.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Belokurov 1988

Belokurov YuM, Golland AV, Kochetov KhA. Hyperbaric oxygenation in hypoxic brain injuries. *Khirurgiya* 1988;64(8):12-7.

Efuni 1987

Efuni SN, Lebedeva RN, Shikunova LG, Demurov EA, Mutuskina EA. Hyperbaric oxygenation in the therapy of hypoxic brain damage. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 1987;3:24-7.

Elinsky 1984

Elinsky MP, Rafikov AM, Ivanova NE, Kesaev SA. Therapeutic application of hyperbaric oxygenation in ischemic strokes. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova* 1984;84(9):1321-5.

Gusev 1990

Gusev EI, Kazantseva NV, Nifontova LA, Petukhov EB, Makarova LD, Zhuravlev AK, et al. On the mechanism of the therapeutic effect of hyperbaric oxygenation at minor differential pressure in patients with brain stroke. Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova 1990;90(1):34-40.

Holbach 1979

Holbach KH, Wassmann H. Advantage of using hyperbaric oxygenation (HO) in combination with extra-cranial arterial bypass (EIAB) in the treatment of completed stroke. Acta Neurochirurgica 1979;28 (Suppl):309.

Kaasik 1988

Kaasik A-EA, Dmitriev KK, Tomberg TA. Hyperbaric oxygenation in the treatment of patients with ischemic stroke. Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii Imeni S.S. Korsakova 1988;88(9):34-42.

Sarno 1972a

Sarno JE, Rusk HA, Diller L, Sarno MT. The effect of hyperbaric oxygen on the mental and verbal ability of stroke patients. Stroke 1972;3(1):10-5.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Boschetty 1970

Boschetty V, Dostal J, Holec J. Use of hyperbaric oxygenation in acute cerebrovascular accidents. (Preliminary report). Bratislavske lekarske listy 1970;53(2):160-4.

Heyman 1966

Heyman A, Saltzman HA, Whalen RE. The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. Circulation 1966;33(5 Suppl):II20-7.

Lebedev 1983

Lebedev VV, Isakov IuV, Pravdenkova SV. Effect of hyperbaric oxygenation on the clinical course and complications of the acute period of ischemic strokes. Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni N. N. Burdenko 1983;May-June(3):37-42.

Pravdenkova 1983

Pravdenkova SV, Isakov IuV, Ioffe IuS. Therapeutic effect of hyperbaric oxygenation in the acute stage of an ischemic stroke. Anesteziologiya i reanimatologiya 1983;Nov-Dec(6):26-30.

Pravdenkova 1984

Pravdenkova SV, Romasenko MV, Shelkovskii VN. Hyperbaric oxygenation and prevention of recurrent cerebral circulatory disorders

in the acute stage of a stroke. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 1984;84(8):1147-51.

Sarno 1972b

Sarno MT, Sarno JE, Diller L. The effect of hyperbaric oxygen on communication function in adults with aphasia secondary to stroke. Journal of Speech and Hearing Research 1972;15(1):42-8.

Referencias adicionales

Alderson 2004

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 [updated December 2003]. In: The Cochrane Library, 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Badr 2001

Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, Zhang JH. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion. Brain Research 2001;916(1-2):85-90.

Bamford 1991

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991;337(8756):1521-6. 1675378.

Bath 2000

Bath PM, Lees KR. ABC of arterial and venous disease. Acute stroke. BMJ 2000;320(7239):920-3. 10742005.

Bennett 2004

Bennett MH, Connor D. The Database of Randomised Controlled Trials in Hyperbaric Medicine (DORCTIHM). www.hboevidence.com. 2002 (updated monthly).

CASTCG 1997

Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997;349(9066):1641-9. 9186381.

Clark 1982

Clark JM. Oxygen toxicity. In: Bennett PB, Elliott DH, editor(s). The Physiology and Medicine of Diving. 3rd Edition. London: Bailliere, Tindall and Cox, 1982:200-38.

D'Olhaberriague 1996

D'Olhaberriague L, Mitsias P. A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. Stroke 1998;27:2331-6.

DerSimonian 1986

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7(3):177-88.

Hart 1971

Hart GB, Thompson RE. The treatment of cerebral ischemia with hyperbaric oxygen (OHP). *Stroke* 1971;2(3):247-50. 5165167.

Hills 1999

Hills BA. A role for oxygen-induced osmosis in hyperbaric oxygen therapy. *Medical Hypotheses* 1999;52(3):259-63. 10362286.

Ikeda 1990

Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 1990;27:1-11. 2198480.

Ingvar 1965

Ingvar DH, Lassen NA. Treatment of focal cerebral ischaemia with hyperbaric oxygen. Report of 4 cases. *Acta Neurologica Scandinavica* 1965;41:92-5. 14274097.

ISTCG 1997

The International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81. 9174558.

Jain 1999

Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 3rd Edition. Seattle: Hogrefe and Huber, 1999. 0-88937-203-9.

Khan 2003

Khan B, Evans AW, Easterbrook M. Refractive changes in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy: a prospective study. *Undersea and Hyperbaric Medicine* 2003;24 (Supl):9.

Kindwall 1999

Kindwall EP, Whelan HT. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd Edition. Flagstaff: Best Publishing Company, 1999. 0-941332-78-0.

Mink 1995a

Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits does not promote brain lipid peroxidation. *Critical Care Medicine* 1995;23(8):1398-404. 7634811.

Mink 1995b

Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995;26(12):2307-12. 7491656.

Murray 1997

Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9061):1269-76. 9142060.

Neubauer 1980

Neubauer RA, End E. Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis. A review of 122 patients. *Stroke* 1980;11(3):297-300. 7394869.

Nighoghossian 1997

Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *Journal of Neurological Sciences* 1997;150(1):27-31. 9260854.

Orgogozo 1998

Orgogozo J-M. Advantages and disadvantages of neurological scales. *Cerebrovascular Diseases* 1998;8 (Suppl 2):2-7.

Oriani 1996

Oriani G, Marroni A, Wattel F. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. 1st Edition. Milan: Springer, 1996. 3-540-75016-9.

Robertson 1989

Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P Jr, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *Journal of Neurosurgery* 1989;70:222-30. 2913221.

Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273(5):408-12.

Selman 2004

Selman WR, Lust WD, Pundik S, Zhou Y, Ratcheson RA. Compromised metabolic recovery following spontaneous spreading depression in the penumbra. *Brain Research* 2004;999(2):167-74.

Siesjo 1989

Siesjo BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Review* 1989;1:165-211. 2701375.

Sudlow 1997

Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 1997;28(3):491-9. 9056601.

Sukoff 1982

Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery* 1982;10(1):29-38. 7057975.

SUTC 2004

Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 2004. CD000197.

Thom 1993

Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1993;123(2):248-56. 8248932.

Van Gijn 1992

Van Gijn J. Measurement of outcome in stroke prevention trials. *Cerebrovascular Disease* 1992;2 (Suppl 2):23-34.

Wardlaw 2004

Wardlaw JM, Keir SL, Seymour J, Lewis S, Sandercock PA, Dennis MS, et al. What is the best imaging strategy for acute stroke?. *Health Technology Assessment* 2004;8(1):1-180. 14731377.

Yusa 1987

Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *Journal of Applied Physiology* 1987;63:353-8.

GRÁFICOS

01 Mortalidad				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Muerte entre los 3 y 6 meses	3	106	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	0.61 [0.17, 2.20]
03 Escalas funcionales				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Puntuación neurológica	1	38	Diferencia de medias	5.30 [-7.47,

media a los 5 días			ponderada (efectos fijos) IC del 95%	18.07]
02 Puntuación neurológica promedio a las 6 semanas	1	32	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	10.20 [-8.48, 28.88]
03 Puntuación neurológica media al año	1	25	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	5.60 [-15.02, 26.22]
04 Puntuación de Orgogozo media a los 6 meses	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-18.20 [-41.62, 5.22]
05 Puntuación de Orgogozo media al año	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-27.90 [-51.79, -4.01]
06 Puntuación de Trouillas media a los 6 meses	1	20	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-1.50 [-4.16, 1.16]
07 Puntuación de Trouillas media al año	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-2.20 [-4.25, -0.15]
08 Puntuación de Rankin media a los 6 meses	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-0.60 [-1.38, 0.18]
09 Puntuación de Rankin media al año	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	-0.60 [-1.38, 0.18]

04 Se consideró que tenía un buen resultado				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Cero o 4 puntos con mejoría de NIHSS a las 24 horas	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.77 [0.50, 6.23]
02 Puntuación de Rankin modificada inferior a 2 a los 90 días	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.91 [0.81, 4.49]
03 Puntuación de resultado de Glasgow de 5	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.77 [0.84, 3.74]
04 NIHSS inferior a 2	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.70 [0.70, 4.12]
05 Actividades de la vida diaria				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Índice de Barthel 95 ó 100 a los 90 días	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	1.20 [0.62, 2.32]
06 Volumen medio de infarto en la TC				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Volumen medio de infarto a los 4 meses	1	27	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	20.20 [-13.37, 53.77]
07 Efectos adversos del tratamiento				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Dolor de oído	1	33	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	2.83 [0.12, 64.89]

CARÁTULA

Titulo	Oxigenoterapia hiperbárica para el accidente cerebrovascular isquémico agudo
Autor(es)	Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, Kranke P, French C
Contribución de los autores	MH Bennett: diseño de la revisión, antecedentes, evaluación crítica, experto en contenido de medicina hiperbárica, análisis estadístico, coautor para la descripción de los estudios y la discusión. J Wasiak: estrategia de búsqueda y ejecución, evaluación crítica, experto en revisión sistemática, coautor para la descripción de los estudios y la discusión. C French: antecedentes de la revisión, experto del contexto neurológico, evaluación crítica. P Kranke: evaluación crítica, experto en contenido hiperbárico, editor del texto. A Schnabel: desarrollo del protocolo, evaluación crítica y editor del texto.
Número de protocolo publicado inicialmente	2004/4
Número de revisión publicada inicialmente	2005/3
Fecha de la modificación más reciente	21 marzo 2005
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	21 marzo 2005

Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Michael Bennett FANZCA, DipDHM Medical Director Diving and Hyperbaric Medicine Prince of Wales Hospital Barker Street Randwick 2031 NSW AUSTRALIA tel: +61 2 9382 3880 m.bennett@unsw.edu.au fax: +61 2 9382 3882
Número de la Cochrane Library	CD004954-ES
Grupo editorial	Cochrane Stroke Group
Código del grupo editorial	HM-STROKE

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

Brain Ischemia [complications] [therapy]; Cerebrovascular Accident [etiology] [therapy]; Hyperbaric Oxygenation; Randomized Controlled Trials

Mesh check words: Humans

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.