

# Eficacia y seguridad de la oxigenoterapia domiciliaria para la cefalea en racimos

Informe preliminar de evaluación de tecnologías sanitarias

Informe rápido preliminar de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) a petición de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud. En este informe se presenta la eficacia y la seguridad de la oxigenoterapia domiciliaria para el tratamiento de la cefalea en racimos.

---

**Fecha de solicitud del informe:** 11 de abril de 2023.

**Fecha de la versión preliminar del informe:** 24 de abril de 2023.

**Responsable y personas de contacto:** Lilisbeth Perestelo Pérez (Responsable del Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud).

**Autorías:** Andrea Duarte Díaz, Yolanda Álvarez Pérez, Amado Rivero Santana, Lilisbeth Perestelo Pérez.

**Documentalista:** Estefanía Herrera Ramos.

## 1. Introducción

La *International Headache Society* (IHS) define la cefalea en racimos por la aparición de ataques de dolor severo y estrictamente unilateral, localizadas habitualmente en región orbitaria, supraorbitaria y temporal, con una duración promedio de 15 a 180 minutos y que ocurren desde una vez cada dos días hasta ocho veces al día [1]. El dolor se asocia con enrojecimiento de la zona conjuntiva ipsilateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración de la frente y la cara, miosis, ptosis y/o edema de los párpados, y/o con inquietud o agitación [1]. El dolor es de gran intensidad, de carácter penetrante, expansivo o pulsátil [2]. La sintomatología se presenta con predominio vespertino o nocturno y los vasodilatadores o la altitud pueden precipitar los ataques [2]. Se han descrito dos variedades evolutivas, caracterizadas por la duración de los síntomas [2]:

- **Cefalea en racimos episódica:** las crisis se presentan en periodos que duran de siete días a un año, separados por fases libres de dolor de al menos tres meses.
- **Cefalea en racimos crónica:** las crisis se presentan durante un año o más, sin remisión, o con periodos de remisión de menos de tres meses.

Es la cefalea más frecuente dentro del grupo de cefaleas trigémino-autonómicas, con una prevalencia de 124 cada 100 000 habitantes y una incidencia de 53 cada 100 000 habitantes [3]. Aparece predominantemente en los hombres [4,5] y tiene un inicio típico en torno a los 30 años [5].

La cefalea en racimos tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas, causando discapacidad y dificultades laborales, especialmente en su variedad crónica [6]. Además, está relacionada con un importante impacto socioeconómico, tanto por los altos costos sanitarios asociados como por los costes indirectos derivados de la disminución de la productividad laboral [6].

La Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS) reconoce el oxígeno inhalado y los triptanes (sumatriptán y zolmitriptán) como terapias de primera línea para el tratamiento sintomático de las crisis de cefalea en racimos [7]. El mecanismo exacto que subyace a los efectos de la oxigenoterapia en las cefaleas es incierto. Entre los mecanismos de acción sugeridos se incluyen la inhibición de la vía parasimpática craneal o el reflejo trigeminoautonómico, la modulación de neurotransmisores o neuropéptidos, la extravasación de proteínas plasmáticas neurogénicas y la vasoconstricción de la arteria cerebral [8].

En España, la Sociedad Española de Neurología (SEN), en su manual de práctica clínica para las cefaleas, publicado en 2020, destaca que la respiración de oxígeno normobárico, a la máxima concentración posible, es eficaz en la mayoría de los pacientes con cefalea en racimos (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) [2]. En ese manual se destaca que la oxigenoterapia debería ser la terapia de elección por su bajo coste, la disminución del consumo de triptanes y la ausencia de efectos secundarios (nivel de evidencia I, grado de recomendación C) [2]. Asimismo, en la Guía Para el Diagnóstico y el Tratamiento de las Cefaleas, del Servicio Canario de la Salud (SCS), la oxigenoterapia está recogida como tratamiento agudo sintomático de los ataques de cefalea en racimos en urgencias [9].

En la mayoría de casos de cefalea en racimos episódica, con episodios poco frecuentes, podría ser suficiente el uso de medicamentos o la administración de oxígeno en entornos sanitarios. Sin embargo, en los casos de cefalea crónica o severa que responde bien a la oxigenoterapia, el tratamiento domiciliario con oxigenoterapia podría ser de utilidad. La *British Thoracic Society* (BTS), en su guía para el uso de oxigenoterapia domiciliaria en personas adultas señala que, en la actualidad, la mayor evidencia disponible sobre el uso de oxigenoterapia domiciliaria proviene de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [10]. No obstante, sus directrices incluyen recomendaciones para su uso en pacientes con una variedad de enfermedades respiratorias crónicas y otros grupos en los que actualmente se prescribe oxígeno, como pacientes con insuficiencia cardíaca, cáncer, enfermedad cardiorrespiratoria, enfermedad terminal o cefalea en racimos [10]. Una revisión publicada en 2022 concluye que la oxigenoterapia es una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la cefalea en racimos y que su perfil de seguridad la convierte en una opción de tratamiento muy atractiva para su uso tanto en servicios de urgencias, como en el domicilio de la persona que la sufre [8].

### 1.1. Justificación de la evaluación

Con fecha 11 de abril de 2023, el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) recibió de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud una solicitud de evaluación y valoración de la eficacia y seguridad de la oxigenoterapia domiciliaria para el tratamiento sintomático de la cefalea en racimos. En este documento se ofrece una respuesta rápida a esta cuestión, a partir de la búsqueda preliminar de bibliografía realizada.

## 2. Pregunta de investigación

A partir de la solicitud recibida y el contexto clínico descrito, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: *¿Es efectiva y segura la oxigenoterapia normobárica domiciliaria para el tratamiento de la cefalea en racimos?*

## 3. Objetivo del informe

Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad y seguridad de la oxigenoterapia normobárica en el ámbito domiciliario para el tratamiento de la cefalea en racimos.

## 4. Metodología

Para abordar el objetivo del presente informe se realizó una revisión rápida de la literatura disponible sobre la efectividad y seguridad de la oxigenoterapia normobárica en el ámbito domiciliario para el tratamiento de la cefalea en racimos.

### 4.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### 4.1.1. Diseño

Se incluyen revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta-análisis (MA) sobre oxigenoterapia normobárica y ensayos controlados aleatorizados (ECA) que apliquen la

intervención en el ámbito domiciliario. Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios no aleatorizados o no controlados, estudios observacionales y estudios cualitativos.

#### 4.1.2. Participantes

Se incluyen estudios en personas con diagnóstico de cefalea en racimos, tanto episódica como crónica. Se excluyen estudios en pacientes con migraña u otras condiciones de salud.

#### 4.1.3. Intervención

Se incluyen estudios que evalúen la eficacia de la oxigenoterapia normobárica domiciliaria. Se excluyen estudios sobre oxigenoterapia hiperbárica.

#### 4.1.4. Comparador

Se incluyen estudios que comparen la oxigenoterapia normobárica frente a placebo, atención habitual o cualquier intervención diferente a la oxigenoterapia. Se incluyen también estudios que comparen distintas modalidades de oxigenoterapia normobárica (i.e., oxigenoterapia de alto flujo vs oxigenoterapia de bajo flujo) o distintas formas de administración (i.e., diferentes tipos de mascarillas).

#### 4.1.5. Medidas de resultado

Se incluyen estudios que reporten datos sobre reducción del dolor, eventos adversos y preferencias de pacientes.

### 4.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta abril de 2023 y en el Anexo 1 se describen las estrategias de búsqueda realizadas.

Tabla 1. Bases de datos consultadas

| Base de datos              | Plataforma de acceso | Periodo de búsqueda |
|----------------------------|----------------------|---------------------|
| MEDLINE(R) ALL             | Ovid                 | 1946-2023           |
| EMBASE                     | Elsevier             | 1974-2023           |
| CINAHL                     | EBSCOhost            | 1982-2023           |
| Cochrane                   | Wiley                | 1995-2023           |
| International HTA database | INAHTA               | 1996-2023           |

### 4.3. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión. Se consultó también <https://clinicaltrials.gov/> para identificar posibles estudios en marcha.

#### 4.4. Evaluación crítica de los estudios incluidos

Las RS fueron evaluadas con el instrumento AMSTAR-2 [11] y el riesgo de sesgo de los ECAs fue evaluado mediante la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane [12].

#### 4.5. Extracción de datos y síntesis

La extracción de datos se llevó a cabo haciendo uso de una hoja de extracción en formato Excel que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autorías, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio), el diseño y metodología (tipo de estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población) y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad). Se llevó a cabo una síntesis narrativa de resultados: en primer lugar, se describen los principales resultados y conclusiones de las RS incluidas para evaluar la eficacia de la oxigenoterapia normobárica, en cualquier de sus modalidades y ámbitos de aplicación, para el manejo de la cefalea en racimos. En segundo lugar, se describen los principales resultados de los ECAs identificados que llevan a cabo la oxigenoterapia en el ámbito domiciliario.

### 5. Resultados preliminares

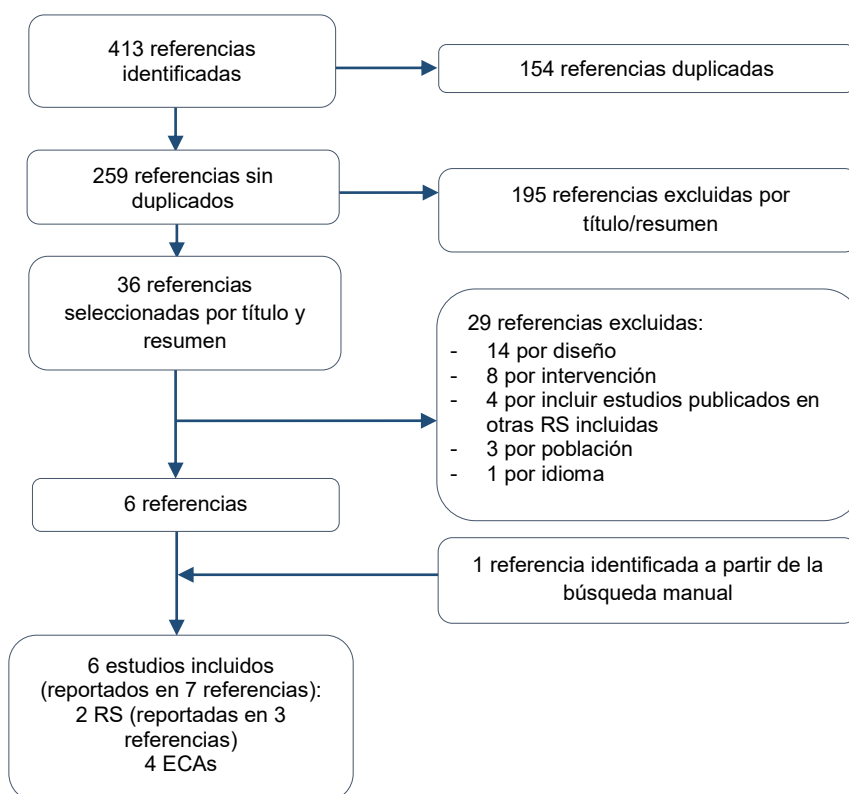
#### 5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 1. La búsqueda electrónica produjo 413 referencias, 259 tras eliminar duplicados (Tabla 2). Se seleccionaron 36 artículos por título y resumen, y tras la lectura del texto completo de los artículos, se incluyeron finalmente 6 estudios: dos RS (reportadas en 3 referencias) [13–15] y 3 ECAs [16–18]. Un ECA adicional fue identificado por búsqueda manual [19]. En el Anexo 2 se presentan los estudios excluidos.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica

| Base de datos                                                 | Plataforma de acceso | Fecha inicial | Fecha acceso | Número de resultados |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|
| MEDLINE(R) ALL                                                | Ovid                 | 1946          | 12/04/2023   | 74                   |
| EMBASE                                                        | Elsevier             | 1974          | 13/04/2023   | 193                  |
| CINAHL                                                        | EBSCOhost            | 1982          | 13/04/2023   | 69                   |
| Cochrane                                                      | Wiley                | 1995          | 14/04/2023   | 74                   |
| International HTA database                                    | INAHTA               | 1996          | 13/04/2023   | 3                    |
| SUMA DE REFERENCIAS RECUPERADAS                               |                      |               |              | <b>413</b>           |
| DUPLICADOS detectados manualmente tras fusionar las búsquedas |                      |               |              | 154                  |
| TOTAL SIN DUPLICADOS                                          |                      |               |              | <b>259</b>           |

Figura 1. Proceso de selección de estudios



## 5.2. Características de los estudios incluidos

En la RS Cochrane de Bennet et al. (2015) [13] se realizó la búsqueda bibliográfica hasta junio de 2015. Esta RS incluyó ECAs que evaluaran la eficacia de la oxigenoterapia (normobárica e hiperbárica), comparada con placebo, otros tratamientos activos o no intervención, para el tratamiento de la migraña y la cefalea en racimos en población adulta. Por su parte, Medrea et al. (2022) [14] realizaron una revisión de alcance, con búsqueda bibliográfica hasta enero de 2021. Incluyeron ECAs y estudios observacionales comparativos que evaluaran la eficacia de intervenciones farmacológicas, procedimientos quirúrgicos, dispositivos e intervenciones comportamentales/psicológicas, en comparación con placebo o tratamiento estándar, en población adulta con diagnóstico de cefalea en racimos. En una publicación posterior [15], llevaron a cabo un MA en red con el objetivo de identificar y clasificar los distintos tratamientos agudos efectivos para la cefalea en racimos, comparando las distintas formas de administración y dosificación. La Tabla 2 muestra las principales características de las RS incluidas.

En cuanto a los ECAs, todos reportados en las RS, tres se llevaron a cabo en Estados Unidos [16,18,19] y uno en Países Bajos [17]. Los tamaños muestrales estuvieron entre 19 y 109, la edad de los participantes entre 20 y 44 y en general en los estudios participaron mayoritariamente hombres. Todos los estudios incluyen pacientes con cefalea en racimos, tanto episódica como crónica. En relación con las intervenciones, un estudio utiliza oxigenoterapia de alto flujo (12L/min) [16], dos estudios emplean oxigenoterapia de bajo flujo (6-7L/min) [18,19], mientras que en Dirkx et al. (2018) [17]

se comparan ambas modalidades. Todos los estudios primarios incluidos utilizan la oxigenoterapia en el ámbito domiciliario. En relación con los comparadores, dos estudios comparan la oxigenoterapia frente a placebo [16,18], uno frente a ergotamina sublingual [19] y el restante compara oxigenoterapia de alto y bajo flujo [17]. En la Tabla 3 se describen las principales características de los ECAs incluidos.

Tabla 3. Características de las RS incluidas

| Primer autor (año), país               | Bases de datos consultadas             | Fecha de búsqueda   | Criterios de selección                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Número total de estudios (estudios primarios sobre O <sub>2</sub> en domicilio) | Instrumento para la evaluación de la calidad          | Medidas de resultado principales                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Valoración de la confianza general en los resultados (AMSTAR-2) |
|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Bennett (2015) [13], Australia         | CENTRAL<br>MEDLINE<br>EMBASE<br>CINAHL | Hasta junio de 2015 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAs.</li> <li>• Adultos (≥18 años) con migraña o cefalea en racimos.</li> <li>• Oxigenoterapia (normobárica e hiperbárica).</li> <li>• Comparadas con otros tratamientos activos, placebo o no intervención.</li> </ul>                                                                                              | 11 (3)                                                                          | Cochrane Risk of Bias Assessment Tool<br><br>GRADE    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de pacientes libres de dolor.</li> <li>• Proporción de pacientes con reducción del dolor.</li> <li>• Proporción de pacientes con alivio mantenido durante 24h.</li> <li>• Frecuencia de ataques.</li> <li>• Número de días con dolor.</li> <li>• Días de trabajo perdidos.</li> </ul> | ALTA                                                            |
| Medrea (2022) [14] (2022) [15], Canadá | MEDLINE<br>EMBASE<br>Cochrane Library  | Hasta enero de 2021 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECAs y estudios observacionales comparativos.</li> <li>• Adultos (≥18 años) con migraña o cefalea en racimos.</li> <li>• Intervenciones farmacológicas, procedimientos quirúrgicos, dispositivos e intervenciones comportamentales/psicológicas.</li> <li>• Comparadas con placebo o tratamiento estándar.</li> </ul> | 56 (5) - revisión<br>19 (3) - NMA                                               | American Academy of Neurology (AAN) Risk of Bias Tool | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta al dolor agudo</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                  | MEDIA                                                           |

ECA = ensayo controlado aleatorizado; NMA = network meta-analysis; O<sub>2</sub> = oxígeno.

Tabla 4. Características de los ECA incluidos sobre oxigenoterapia domiciliaria

| Primer autor (año), país           | N   | Población                               | Edad media (% de mujeres) | Intervención                           | Comparador                             | Ámbito       | Riesgo de sesgo          |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------|--------------------------|
| Cohen (2009) [16], Estados Unidos  | 109 | Cefalea en racimos, episódica o crónica | 39 (18%)                  | O <sub>2</sub> de alto flujo (12L/min) | Placebo (inhalación de aire)           | Domiciliario | Riesgo de sesgo incierto |
| Dirkx (2018) [17], Países Bajos    | 56  | Cefalea en racimos                      | 43 <sup>a</sup> (39%)     | O <sub>2</sub> de bajo flujo (7L/min)  | O <sub>2</sub> de alto flujo (12L/min) | Domiciliario | Alto riesgo de sesgo     |
| Fogan (1985) [18], Estados Unidos  | 19  | Cefalea en racimos                      | 20-50 (0%)                | O <sub>2</sub> de bajo flujo (6L/min)  | Placebo (inhalación de aire)           | Domiciliario | Alto riesgo de sesgo     |
| Kudrow (1981) [19], Estados Unidos | 50  | Cefalea en racimos, episódica o crónica | 44 (16%)                  | O <sub>2</sub> de bajo flujo (7L/min)  | Ergotamina sublingual                  | Domiciliario | Alto riesgo de sesgo     |
| <sup>a</sup> Mediana               |     |                                         |                           |                                        |                                        |              |                          |

### 5.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La valoración de la calidad metodológica de las RS incluidas, evaluadas mediante el instrumento AMSTAR-2 [11] se muestra en el Anexo 3. La valoración de la confianza en los resultados de las dos RS incluidas fue alta en la revisión Cochrane de Bennet et al. (2015) [13] y media en Medrea et al. (2022) [14,15].

La Figura 2 muestra un resumen gráfico de la valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, evaluada mediante la escala RoB-2 de la Colaboración Cochrane [12]. La valoración completa del riesgo de sesgo se describe en el Anexo 4. La calificación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios evaluados o la calificación de riesgo de sesgo incierto en tres o más dominios lleva a calificar el estudio con un alto riesgo de sesgo general.

Figura 2. Riesgo de sesgo de los ECA incluidos

|               | Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización | Dominio 5: Riesgo de sesgo derivado del período y los efectos de arrastre | Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones previstas | Dominio 3: Datos de resultados faltantes | Dominio 4: En la medición del resultado | Dominio 5: En la selección del resultado reportado | Riesgo de sesgo general |
|---------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|
| Cohen (2009)  | +                                                 | ?                                                                         | ?                                                                | +                                        | +                                       | +                                                  | ?                       |
| Dirkx (2018)  | +                                                 | ?                                                                         | ?                                                                | ?                                        | +                                       | +                                                  | -                       |
| Fogan (1985)  | ?                                                 | ?                                                                         | ?                                                                | ?                                        | +                                       | +                                                  | -                       |
| Kudrow (1981) | ?                                                 | ?                                                                         | -                                                                | +                                        | +                                       | ?                                                  | -                       |

## 5.4. Eficacia y seguridad de la oxigenoterapia

### 5.4.1. Revisiones de la literatura

La RS de Bennet et al. (2015) [13] incluyó tres estudios que aplicaron oxigenoterapia normobárica para el tratamiento de la cefalea en racimos: Cohen et al. (2009) [16], Fogan et al. (1985) [18] y Kudrow (1981) [19]. Los resultados de los tres estudios no se pudieron combinar cuantitativamente debido a la alta heterogeneidad entre ellos en relación con los comparadores y las medidas de resultado. La síntesis narrativa de los resultados de estos tres estudios se describe en detalle en el siguiente apartado del informe. En general, los autores concluyen que la proporción de personas que responden al tratamiento fue consistente en estos tres ensayos e indican que es probable que más del 75% de las cefaleas respondan al tratamiento con oxigenoterapia.

La revisión de Medrea et al. (2022) [14] incluyó 5 estudios que aplicaron oxigenoterapia normobárica para el tratamiento de la cefalea en racimos: Cohen et al. (2009) [16], Dirkx et al. (2018) [17], Fogan et al. (1985) [18], Petersen et al. (2017) [20] y Rozen et al. (2013) [21]. En el estudio de Petersen et al. (2017) [20] se compara la eficacia de la oxigenoterapia normobárica frente a placebo, durante el ingreso hospitalario, por lo que no se ha incluido en la descripción de estudios primarios. Tampoco se han incluido los resultados de Rozen et al. (2013) [21], que comparan oxigenoterapia de alto flujo frente a una válvula de demanda de oxígeno ya que solo tres participantes completan el estudio y no se cumple el criterio de aleatorización. En una publicación posterior, Medrea et al. (2022) [15] llevan a cabo un MA en red en el que incluyen los tres estudios restantes: Cohen et al. (2009) [16], Dirkx et al. (2018) [17] y Fogan et al. (1985) [18]. En total, el MA en red incluyó 13 ECAs que evaluaban diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para el tratamiento de la cefalea en racimos. Se observó que la oxigenoterapia normobárica de alto flujo es la terapia más efectiva para la reducción del dolor a los 15-30 minutos (OR = 9.0, 95%IC: 5.3, 15.9 vs placebo), seguida del sumatriptan (OR = 6.4, 95%IC: 3.75, 11.1 vs placebo). Se observó también que la oxigenoterapia de alto flujo es más efectiva que la oxigenoterapia de bajo flujo (OR = 3.75, 95%IC 1.72, 8.4), el octreótido (OR = 4.5, 95%IC 1.64, 12.5) y la estimulación no invasiva del nervio vago (OR = 5.2, 95%IC 2.29, 11.9). La síntesis narrativa de los resultados de Cohen et al. (2009) [16], Dirkx et al. (2018) [17] y Fogan et al. (1985) [18] se describe en detalle en el siguiente apartado del informe.

### 5.4.2. Estudios primarios con oxigenoterapia domiciliaria

#### Eficacia de la oxigenoterapia domiciliaria vs placebo

Dos estudios [16,18] comparan la eficacia de la oxigenoterapia domiciliaria frente a placebo para el manejo de la cefalea en racimos:

En el estudio de Cohen et al. (2009) [16], un ensayo cruzado doble ciego, se aleatorizaron 109 pacientes a dos secuencias de intervención: oxigenoterapia de alto flujo y placebo (inhalación de aire). Después de un breve análisis médico y neurológico, a los pacientes se les enseñó cómo usar un cilindro de aire comprimido, idéntico al que usarían posteriormente en sus domicilios. Posteriormente, se entregó a cada paciente una mascarilla facial y dos cilindros estándar de dos litros, con válvula integrada, regulador, medidor de flujo e instrucciones de funcionamiento: uno etiquetado como "tratamiento 1"; el otro, "tratamiento 2": uno con oxígeno al 100%; el otro, con aire. A los

pacientes se les indicó que administraran un solo tratamiento para cualquier ataque utilizando el cilindro "tratamiento 1" a 12 L/min durante 15 minutos a través de una mascarilla facial firme de plástico sin re-inhalación, y que usaran el cilindro "tratamiento 2" a la misma velocidad y duración, para el siguiente ataque. Se les indicó también que volvieran a cambiar para los dos ataques restantes, alternando así los gases de forma cruzada. Finalmente, 76 pacientes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar, 57 con cefalea en racimos episódica y 19 con cefalea en racimos crónica. El porcentaje de pacientes libres de dolor a los 15 minutos fue significativamente superior con oxigenoterapia (78%, 95%IC: 71%-85% para 150 ataques) que con placebo (20%, 95%IC: 14%-26% para 148 ataques) ( $p < 0.001$ ).

En el estudio de Fogan et al. (1985) [18], un ensayo cruzado doble ciego, se aleatorizaron 19 pacientes con diagnóstico de cefalea en racimos a dos secuencias de intervención: oxigenoterapia de bajo flujo y placebo (inhalación de aire). A los pacientes se les instruyó para que, ante la aparición de un episodio de cefalea, respiraran con normalidad a través de una mascarilla facial sin re-inhalación, a 6 L/min durante 15 minutos. Se les pidió a los participantes que, después de un máximo de seis episodios tratados, devolvieran el cilindro al centro. En ese momento, se les suministraba un nuevo cilindro, que incluía el gas alternativo (oxígeno o aire), y se les pedía que repitieran el mismo procedimiento. Tras el periodo de intervención, la reducción media del dolor fue significativamente superior con oxigenoterapia ( $1.93 \pm 0.22$  puntos, en una escala de máximo de 3 puntos), que con placebo ( $0.77 \pm 0.23$ ) ( $p < 0.01$ ).

#### Eficacia de la oxigenoterapia domiciliaria vs ergotamina sublingual

En el estudio de Kudrow (1981) [19], un ensayo abierto cruzado, se compara la eficacia de la oxigenoterapia de bajo flujo (7L/min) frente a ergotamina sublingual. Se seleccionaron de forma aleatoria 25 pacientes ambulatorios con cefalea en racimos, a los que se les proporcionaron tanques de 244 cc de oxígeno al 100%. Ante la aparición de un ataque, se les indicó que respiraran oxígeno a una tasa de 7L/min durante 15 minutos, mientras permanecían sentados en una silla. Se les indicó que trataran un total de diez ataques, registrando el momento en que comenzaron a inhalar oxígeno y el momento en que se alivió por completo el dolor. Se seleccionaron otros 25 pacientes a quienes se les indicó tratar cada uno de los diez ataques con ergotamina sublingual. Al final del periodo de tratamiento de 10 ataques, los pacientes de ambos grupos se presentaron en la clínica y se inició el periodo de cruce. Al final del ensayo, se informó de una respuesta exitosa en 41 de los 50 participantes intervenidos con oxigenoterapia normobárica (82%) en comparación con 35 de los 50 participantes con ergotamina sublingual (70%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### Eficacia de la oxigenoterapia de alto flujo vs oxigenoterapia de bajo flujo

En el estudio de Dirx et al. (2018) [17], un ensayo cruzado doble ciego, se compara la eficacia de la oxigenoterapia domiciliaria de alto (12L/min) y bajo flujo (7L/min) para el tratamiento de la cefalea en racimos. Un total de 56 pacientes completan el proceso con ambos tratamientos y se analizaron un total de 604 ataques. El porcentaje de ataques tratados con éxito (disminución del 50% en una escala visual analógica (EVA) de 0 a 4 puntos) y la disminución absoluta en la puntuación de la EVA no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ( $p = 0.505$  y  $p = 0.243$ , respectivamente). No obstante, se observó un mayor porcentaje de ataques libres de dolor (EVA = 0) en el grupo de oxigenoterapia de bajo flujo ( $p = 0.039$ ). Sin embargo, la

preferencia de los pacientes al final del estudio, expresada en una escala de 0 (preferencia por 12L/min) a 10 (preferencia por 7L/min), mostró una puntuación mediana de 3.5, favoreciendo a la oxigenoterapia de alto flujo ( $p = 0.005$ ). Los autores concluyen que no existe suficiente evidencia para respaldar las diferencias en el efecto del oxígeno a 12L/min en comparación con 7L/min. Aunque más pacientes estuvieron libres de dolor utilizando 7L/min, esta superioridad no se observó en otras medidas como el porcentaje de ataques tratados con éxito.

#### Seguridad de la oxigenoterapia domiciliaria

Tres estudios reportaron datos sobre la seguridad de la oxigenoterapia para el tratamiento de la cefalea en racimos [16,17,19]:

En el estudio de Cohen et al. (2009) [16] no hubo eventos adversos graves relacionados con los tratamientos. De los pacientes que informaron eventos adversos, la mayoría no requirió ninguna acción adicional. Un paciente fue ingresado en el hospital con cálculos biliares y gastritis que no estaban relacionados con la cefalea en racimos ni con la intervención. Otros eventos adversos leves reportados en el estudio incluyeron: tos, cansancio, dolor punzante prolongado, hormigueo, náuseas y ataques de asma. En Dirx et al. (2018) [17] no se informaron efectos secundarios graves en ninguno de los grupos de tratamiento. Entre los efectos secundarios leves reportados se incluyen: mareo, boca seca, cansancio después del tratamiento, dificultad para respirar, congestión nasal, tos, dificultad para dormir después del tratamiento, náuseas, voz ronca, hormigueo, ardor en los ojos, sensación de frío y visión borrosa. No se observaron diferencias significativas en la aparición de estos efectos secundarios entre los grupos de tratamiento. Todos los pacientes pudieron continuar con el tratamiento a pesar de estos efectos secundarios. Por último, en el estudio de Kudrow (1981) [19] el único efecto secundario de la inhalación de oxígeno fue la sucesión de ataques de cefalea en racimos experimentados por el 25% de los pacientes del estudio. Estos episodios usualmente ocurrían durante los fines de semana y se limitaron a periodos de veinticuatro horas. Los ataques también aumentaron durante los fines de semana en el 15% de los usuarios de ergotamina, pero el periodo libre de dolor de cabeza entre los ataques fue considerablemente más largo.

#### 5.4.3. Estudios en marcha

No se han identificado estudios en marcha en <https://clinicaltrials.gov/>.

## 6. Conclusiones preliminares

La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la oxigenoterapia domiciliaria es escasa y el riesgo de sesgo de los estudios identificados es alto. Los resultados muestran un efecto significativo e intenso de la oxigenoterapia domiciliaria frente a placebo en dos ensayos cruzados doble ciego con tamaños muestrales pequeños [16,18], y no se observaron diferencias significativas frente a la administración de ergotamina sublingual [19]. De acuerdo a la evidencia disponible, no existen diferencias significativas entre la oxigenoterapia domiciliaria de alto (12L/min) y bajo flujo (7L/min) para el tratamiento de la cefalea en racimos [17]. No se han identificado efectos adversos graves asociados al uso de la oxigenoterapia en el entorno domiciliario, por lo que según los resultados disponibles, el balance riesgo-beneficio de la técnica sería positivo.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 ene;38(1):1-211.
2. Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica de Cefaleas: Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología [Internet]. 2020;
3. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. Cephalalgia. 2008 jun;28(6):614-8.
4. Ekbom K, Svensson D, Träff H, Waldenlind E. Age at Onset and Sex Ratio in Cluster Headache: Observations Over Three Decades. Cephalalgia. 2002 mar;22(2):94-100.
5. Broner SW, Cohen JM. Epidemiology of cluster headache. Curr. Pain Headache Rep. 2009 abr;13(2):141-6.
6. D'Amico D, Raggi A, Grazzi L, Lambru G. Disability, Quality of Life, and Socioeconomic Burden of Cluster Headache: A Critical Review of Current Evidence and Future Perspectives. Headache J. Head Face Pain. 2020 abr;60(4):809-18.
7. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur. J. Neurol. 2006 oct;13(10):1066-77.
8. Mo H, Chung SJ, Rozen TD, Cho S-J. Oxygen Therapy in Cluster Headache, Migraine, and Other Headache Disorders. J. Clin. Neurol. 2022;18(3):271.
9. Servicio Canario de la Salud. Cefaleas. Guía para el diagnóstico y el tratamiento [Internet]. 2016;
10. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. Thorax. 2015 jun;70(Suppl 1):i1-43.
11. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. The BMJ. 2017;(358):j4008.
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 ago 28;4898.
13. Bennett MH, French C, Schnabel A, Wasiak J, Kranke P, Weibel S. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 dic 28;2016(1).
14. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Effects of acute and preventive therapies for episodic and chronic cluster headache: A scoping review of the literature. Headache J. Head Face Pain. 2022 mar;62(3):329-62.

15. Medrea I, Christie S, Tepper SJ, Thavorn K, Hutton B. Network meta-analysis of therapies for cluster headache: Effects of acute therapies for episodic and chronic cluster. *Headache J. Head Face Pain*. 2022 abr;62(4):482-511.
16. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-Flow Oxygen for Treatment of Cluster Headache: A Randomized Trial. *JAMA*. 2009 dic 9;302(22):2451.
17. Dirx THT, Haane DYP, Koehler PJ. Oxygen treatment for cluster headache attacks at different flow rates: a double-blind, randomized, crossover study. *J. Headache Pain*. 2018 dic;19(1):94.
18. Fogan L. Treatment of Cluster Headache: A Double-blind Comparison of Oxygen v Air Inhalation. *Arch. Neurol*. 1985 abr 1;42(4):362.
19. Kudrow L. Response of Cluster Headache Attacks to Oxygen Inhalation. *Headache J. Head Face Pain*. 1981 ene;21(1):1-4.
20. Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 2017 mar;37(3):214-24.
21. Rozen TD, Fishman RS. Demand Valve Oxygen: A Promising New Oxygen Delivery System for the Acute Treatment of Cluster Headache. *Pain Med*. 2013 abr;14(4):455-9.

## 8. Anexos

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda

| MEDLINE 13/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.                | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Results |
| 1                  | exp Cluster Headache/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2907    |
| 2                  | ("cluster headache" or "ciliary neuralgia" or "erythromelalgia of the head" or "erythroprosopalgia of the head" or "hemicrania angiparalytica" or "hemicrania neuralgiformis chronica" or "histaminic cephalalgia" or "horton* headache" or "harris-horton* disease" or "migrainous neuralgia of harris" or "petrosal neuralgia of gardner" or "sluder* neuralgia" or "sphenopalatine neuralgia" or "vidian neuralgia").ti,ab,kw,kf. | 3339    |
| 3                  | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4003    |
| 4                  | Oxygen Inhalation Therapy/ or Oxygen/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 189861  |
| 5                  | (oxygen* or oxigen* or oxygenation* or dioxygen* or 16o or o2).ti,ab,kw,kf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 739947  |
| 6                  | 4 or 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 803099  |
| 7                  | 3 and 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 278     |
| 8                  | Randomized Controlled Trials as Topic/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 161487  |
| 9                  | randomized controlled trial/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 590620  |
| 10                 | Random Allocation/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 106918  |
| 11                 | Double Blind Method/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 174835  |
| 12                 | Single Blind Method/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 32626   |
| 13                 | clinical trial/                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 537713  |
| 14                 | clinical trial, phase i.pt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 24787   |

| MEDLINE 13/04/2023 |                                                                           |         |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.                | Query                                                                     | Results |
| 15                 | clinical trial, phase ii.pt.                                              | 39519   |
| 16                 | clinical trial, phase iii.pt.                                             | 21586   |
| 17                 | clinical trial, phase iv.pt.                                              | 2402    |
| 18                 | controlled clinical trial.pt.                                             | 95262   |
| 19                 | randomized controlled trial.pt.                                           | 590620  |
| 20                 | multicenter study.pt.                                                     | 332609  |
| 21                 | clinical trial.pt.                                                        | 537713  |
| 22                 | exp Clinical Trials as topic/                                             | 381578  |
| 23                 | or/8-22                                                                   | 1558083 |
| 24                 | (clinical adj trial\$.tw.                                                 | 469946  |
| 25                 | ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. | 195983  |
| 26                 | PLACEBOS/                                                                 | 35926   |
| 27                 | placebo\$.tw.                                                             | 244981  |
| 28                 | randomly allocated.tw.                                                    | 35847   |
| 29                 | (allocated adj2 random\$.tw.                                              | 39578   |
| 30                 | or/24-29                                                                  | 771797  |
| 31                 | 23 or 30                                                                  | 1897103 |
| 32                 | case report.tw.                                                           | 390136  |
| 33                 | letter/                                                                   | 1212898 |
| 34                 | historical article/                                                       | 369185  |
| 35                 | or/32-34                                                                  | 1953471 |
| 36                 | 31 not 35                                                                 | 1854788 |
| 37                 | systematic\$ review\$.ti,ab.                                              | 287856  |
| 38                 | meta-analysis as topic/                                                   | 22262   |
| 39                 | meta-analytic\$.ti,ab.                                                    | 9587    |
| 40                 | meta-analysis.ti,ab.pt.                                                   | 257883  |
| 41                 | metanalysis.ti,ab.                                                        | 532     |
| 42                 | metaanalysis.ti,ab.                                                       | 1805    |
| 43                 | meta analysis.ti,ab.                                                      | 227500  |
| 44                 | meta-synthesis.ti,ab.                                                     | 1455    |
| 45                 | metasynthesis.ti,ab.                                                      | 437     |
| 46                 | meta synthesis.ti,ab.                                                     | 1455    |
| 47                 | meta-regression.ti,ab.                                                    | 12517   |
| 48                 | metaregression.ti,ab.                                                     | 942     |
| 49                 | meta regression.ti,ab.                                                    | 12517   |
| 50                 | (synthes\$ adj3 literature).ti,ab.                                        | 5608    |
| 51                 | (synthes\$ adj3 evidence).ti,ab.                                          | 16898   |

| MEDLINE 13/04/2023 |                                                                                                                                                                |         |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.                | Query                                                                                                                                                          | Results |
| 52                 | integrative review.ti,ab.                                                                                                                                      | 4679    |
| 53                 | data synthesis.ti,ab.                                                                                                                                          | 14147   |
| 54                 | (research synthesis or narrative synthesis).ti,ab.                                                                                                             | 6697    |
| 55                 | (systematic study or systematic studies).ti,ab.                                                                                                                | 14869   |
| 56                 | (systematic comparison\$ or systematic overview\$).ti,ab.                                                                                                      | 4493    |
| 57                 | evidence based review.ti,ab.                                                                                                                                   | 2384    |
| 58                 | comprehensive review.ti,ab.                                                                                                                                    | 23975   |
| 59                 | critical review.ti,ab.                                                                                                                                         | 19306   |
| 60                 | quantitative review.ti,ab.                                                                                                                                     | 819     |
| 61                 | structured review.ti,ab.                                                                                                                                       | 1013    |
| 62                 | realist review.ti,ab.                                                                                                                                          | 576     |
| 63                 | realist synthesis.ti,ab.                                                                                                                                       | 324     |
| 64                 | 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 | 511337  |
| 65                 | review.pt.                                                                                                                                                     | 3135552 |
| 66                 | medline.ab.                                                                                                                                                    | 160920  |
| 67                 | pubmed.ab.                                                                                                                                                     | 200569  |
| 68                 | cochrane.ab.                                                                                                                                                   | 130163  |
| 69                 | embase.ab.                                                                                                                                                     | 149047  |
| 70                 | cinahl.ab.                                                                                                                                                     | 43346   |
| 71                 | psyc?lit.ab.                                                                                                                                                   | 917     |
| 72                 | psyc?info.ab.                                                                                                                                                  | 56821   |
| 73                 | (literature adj3 search\$).ab.                                                                                                                                 | 89429   |
| 74                 | (database\$ adj3 search\$).ab.                                                                                                                                 | 93693   |
| 75                 | (bibliographic adj3 search\$).ab.                                                                                                                              | 3677    |
| 76                 | (electronic adj3 search\$).ab.                                                                                                                                 | 32397   |
| 77                 | (electronic adj3 database\$).ab.                                                                                                                               | 45787   |
| 78                 | (computeri?ed adj3 search\$).ab.                                                                                                                               | 3916    |
| 79                 | (internet adj3 search\$).ab.                                                                                                                                   | 4224    |
| 80                 | included studies.ab.                                                                                                                                           | 42409   |
| 81                 | (inclusion adj3 studies).ab.                                                                                                                                   | 24550   |
| 82                 | inclusion criteria.ab.                                                                                                                                         | 126059  |
| 83                 | selection criteria.ab.                                                                                                                                         | 35638   |
| 84                 | predefined criteria.ab.                                                                                                                                        | 2485    |
| 85                 | predetermined criteria.ab.                                                                                                                                     | 1275    |
| 86                 | (assess\$ adj3 (quality or validity)).ab.                                                                                                                      | 110621  |
| 87                 | (select\$ adj3 (study or studies)).ab.                                                                                                                         | 89105   |

| MEDLINE 13/04/2023 |                                                                                                    |           |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| No.                | Query                                                                                              | Results   |
| 88                 | (data adj3 extract\$).ab.                                                                          | 94997     |
| 89                 | extracted data.ab.                                                                                 | 20286     |
| 90                 | (data adj2 abstracted).ab.                                                                         | 6451      |
| 91                 | (data adj3 abstraction).ab.                                                                        | 2238      |
| 92                 | published intervention\$.ab.                                                                       | 247       |
| 93                 | ((study or studies) adj2 evaluat\$).ab.                                                            | 243442    |
| 94                 | (intervention\$ adj2 evaluat\$).ab.                                                                | 15136     |
| 95                 | confidence interval\$.ab.                                                                          | 548442    |
| 96                 | heterogeneity.ab.                                                                                  | 226904    |
| 97                 | pooled.ab.                                                                                         | 124546    |
| 98                 | pooling.ab.                                                                                        | 16173     |
| 99                 | odds ratio\$.ab.                                                                                   | 357456    |
| 100                | (Jadad or coding).ab.                                                                              | 229468    |
| 101                | or/66-100                                                                                          | 1951839   |
| 102                | 65 and 101                                                                                         | 333628    |
| 103                | review.ti.                                                                                         | 672001    |
| 104                | 101 and 103                                                                                        | 256362    |
| 105                | (review\$ adj4 (papers or trials or studies or evidence or intervention\$ or evaluation\$)).ti.ab. | 250424    |
| 106                | 64 or 102 or 104 or 105                                                                            | 814322    |
| 107                | letter.pt.                                                                                         | 1212898   |
| 108                | editorial.pt.                                                                                      | 645312    |
| 109                | comment.pt.                                                                                        | 1003145   |
| 110                | 107 or 108 or 109                                                                                  | 2148789   |
| 111                | 106 not 110                                                                                        | 795742    |
| 112                | exp animals/ not humans/                                                                           | 5111074   |
| 113                | 111 not 112                                                                                        | 777188    |
| 114                | 7 and 36                                                                                           | 62        |
| 115                | 7 and 113                                                                                          | 25        |
| <b>116</b>         | <b>114 or 115</b>                                                                                  | <b>74</b> |

| Embase 12/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.               | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Results |
| #1                | 'cluster headache'/exp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6697    |
| #2                | cluster headache':ti,ab,kw OR 'ciliary neuralgia':ti,ab,kw OR 'erythromelalgia of the head':ti,ab,kw OR 'erythroprosopalgia of bing':ti,ab,kw OR 'hemicrania angiparalytica':ti,ab,kw OR 'hemicrania neuralgiformis chronica':ti,ab,kw OR 'histaminic cephalalgia':ti,ab,kw OR 'horton* headache':ti,ab,kw OR 'harris-horton* disease':ti,ab,kw OR 'migrainous neuralgia of harris':ti,ab,kw OR 'petrosal neuralgia | 5179    |

| Embase 12/04/2023 |                                                                                                                                   |         |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.               | Query                                                                                                                             | Results |
|                   | of gardner':ti,ab,kw OR 'sluder* neuralgia':ti,ab,kw OR 'sphenopalatine neuralgia':ti,ab,kw OR 'vidian neuralgia':ti,ab,kw        |         |
| #3                | #1 OR #2                                                                                                                          | 7325    |
| #4                | 'oxygen therapy'/exp                                                                                                              | 104735  |
| #5                | oxygen'/exp OR oxygen*:ti,ab,kw OR oxigen*:ti,ab,kw OR oxygenation*:ti,ab,kw OR dioxygen*:ti,ab,kw OR 16o:ti,ab,kw OR o2:ti,ab,kw | 944630  |
| #6                | #4 OR #5                                                                                                                          | 983576  |
| #11               | #3 AND #6                                                                                                                         | 784     |
| #12               | 'clinical trial'/de                                                                                                               | 1071991 |
| #13               | 'randomized controlled trial'/de                                                                                                  | 430335  |
| #14               | 'controlled clinical trial'/de                                                                                                    | 388700  |
| #15               | 'multicenter study'/de                                                                                                            | 145218  |
| #16               | 'phase 3 clinical trial'/de                                                                                                       | 25912   |
| #17               | 'phase 4 clinical trial'/de                                                                                                       | 2321    |
| #18               | 'randomization'/exp                                                                                                               | 72066   |
| #19               | 'single blind procedure'/de                                                                                                       | 25319   |
| #20               | 'double blind procedure'/de                                                                                                       | 134651  |
| #21               | 'crossover procedure'/de                                                                                                          | 49392   |
| #22               | 'placebo'/de                                                                                                                      | 300200  |
| #23               | 'randomi*ed controlled trial*':ti,ab                                                                                              | 150973  |
| #24               | rct:ti,ab                                                                                                                         | 22807   |
| #25               | (random* NEAR/2 allocat*):ti,ab                                                                                                   | 32419   |
| #26               | 'single blind*':ti,ab                                                                                                             | 18918   |
| #27               | 'double blind*':ti,ab                                                                                                             | 175660  |
| #28               | ((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab                                                                                          | 725     |
| #29               | placebo*:ti,ab                                                                                                                    | 247561  |
| #30               | 'prospective study'/de                                                                                                            | 353547  |
| #31               | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 | 1747732 |
| #32               | 'case study'/de                                                                                                                   | 44113   |
| #33               | 'case report':ti,ab                                                                                                               | 331502  |
| #34               | 'abstract report'/de OR 'letter'/de                                                                                               | 1001369 |
| #35               | 'conference paper'/it                                                                                                             | 741694  |
| #36               | 'conference abstract'/it                                                                                                          | 2447768 |
| #37               | 'conference proceeding'/it                                                                                                        | 0       |
| #38               | 'editorial'/it                                                                                                                    | 519433  |
| #39               | 'letter'/it                                                                                                                       | 955398  |
| #40               | 'note'/it                                                                                                                         | 656399  |
| #41               | #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40                                                                       | 5705375 |

| Embase 12/04/2023 |                                                                |         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|---------|
| No.               | Query                                                          | Results |
| #42               | #31 NOT #41                                                    | 2014642 |
| #43               | #11 AND #42                                                    | 163     |
| #44               | 'systematic review':ti,ab                                      | 104197  |
| #45               | 'systematic* literature review*':ti,ab                         | 8806    |
| #46               | 'systematic review'                                            | 173629  |
| #47               | 'systematic review (topic)'                                    | 18760   |
| #48               | 'meta analysis'                                                | 183798  |
| #49               | 'meta analysis (topic)'                                        | 31938   |
| #50               | 'meta analytic*':ti,ab                                         | 5767    |
| #51               | 'meta analysis':ti,ab                                          | 114518  |
| #52               | metanalysis:ti,ab                                              | 391     |
| #53               | metaanalysis:ti,ab                                             | 5517    |
| #54               | 'meta analysis':ti,ab                                          | 114518  |
| #55               | 'meta synthesis':ti,ab                                         | 461     |
| #56               | metasynthesis:ti,ab                                            | 217     |
| #57               | 'meta synthesis':ti,ab                                         | 461     |
| #58               | 'meta regression':ti,ab                                        | 5365    |
| #59               | metaregression:ti,ab                                           | 698     |
| #60               | 'meta regression':ti,ab                                        | 5365    |
| #61               | (synthes* NEAR/3 literature):ti,ab                             | 2464    |
| #62               | (synthes* NEAR/3 evidence):ti,ab                               | 7003    |
| #63               | (synthes* NEAR/2 qualitative):ti,ab                            | 1296    |
| #64               | 'integrative review':ti,ab                                     | 1367    |
| #65               | 'data synthesis':ti,ab                                         | 10755   |
| #66               | 'research synthesis':ti,ab OR 'narrative synthesis':ti,ab      | 1509    |
| #67               | 'systematic study':ti,ab OR 'systematic studies':ti,ab         | 10396   |
| #68               | 'systematic comparison*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab | 2695    |
| #69               | (systematic NEAR/2 search*):ti,ab                              | 18686   |
| #70               | 'systematic* literature research*':ti,ab                       | 211     |
| #71               | (review NEAR/3 'scientific literature'):ti,ab                  | 1361    |
| #72               | ('literature review' NEAR/2 'side effect*'):ti,ab              | 12      |
| #73               | ('literature review' NEAR/2 'adverse effect*'):ti,ab           | 2       |
| #74               | ('literature review' NEAR/2 'adverse event'):ti,ab             | 2       |
| #75               | ('evidence-based' NEAR/2 'review'):ti,ab                       | 2925    |
| #76               | 'comprehensive review':ti,ab                                   | 11468   |
| #77               | 'critical review':ti,ab                                        | 14738   |
| #78               | 'critical analisis':ti,ab                                      | 1       |

| Embase 12/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.               | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Results |
| #79               | 'quantitative review':ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                               | 631     |
| #80               | 'structured review':ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 805     |
| #81               | 'realist review':ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 133     |
| #82               | 'realist synthesis':ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 89      |
| #83               | (pooled NEAR/2 analysis):ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13257   |
| #84               | ('pooled data' NEAR/6 (studies OR trials)):ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                          | 2087    |
| #85               | medline:ti,ab AND (inclusion NEAR/3 criteria):ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                       | 16891   |
| #86               | (search NEAR/1 (strateg* OR term*)):ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26897   |
| #87               | #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 | 362795  |
| #88               | medline:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 97134   |
| #89               | pubmed:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 78132   |
| #90               | cochrane:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 62543   |
| #91               | embase:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 63678   |
| #92               | cinahl:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18228   |
| #93               | psyc*lit:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 965     |
| #94               | psyc*info:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 15168   |
| #95               | 'lilacs':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5066    |
| #96               | (literature NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                            | 49233   |
| #97               | (database* NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                             | 46346   |
| #98               | (bibliographic NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2004    |
| #99               | (electronic NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                            | 16507   |
| #100              | (electronic NEAR/3 database*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                          | 23269   |
| #101              | (computeri*ed NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3592    |
| #102              | ('internet' NEAR/3 search*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3076    |
| #103              | 'included studies':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15881   |
| #104              | (inclusion NEAR/3 studies):ab                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12425   |
| #105              | 'inclusion criteria':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 91242   |
| #106              | 'selection criteria':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 27013   |
| #107              | 'predefined criteria':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1935    |
| #108              | 'predetermined criteria':ab                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1068    |
| #109              | (assess* NEAR/3 (quality OR validity)):ab                                                                                                                                                                                                                                                                 | 72391   |
| #110              | (select* NEAR/3 (study OR studies)):ab                                                                                                                                                                                                                                                                    | 63812   |
| #111              | (data NEAR/3 extract*):ab                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 55041   |
| #112              | 'extracted data':ab                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12081   |

| Embase 12/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| No.               | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Results    |
| #113              | (data NEAR/2 abstracted):ab                                                                                                                                                                                                                                                              | 6465       |
| #114              | (data NEAR/3 abstraction):ab                                                                                                                                                                                                                                                             | 1667       |
| #115              | 'published intervention*':ab                                                                                                                                                                                                                                                             | 159        |
| #116              | ((study OR studies) NEAR/2 evaluat*):ab                                                                                                                                                                                                                                                  | 191922     |
| #117              | (intervention* NEAR/2 evaluat*):ab                                                                                                                                                                                                                                                       | 10934      |
| #118              | 'confidence interval*':ab                                                                                                                                                                                                                                                                | 351759     |
| #119              | heterogeneity:ab                                                                                                                                                                                                                                                                         | 149596     |
| #120              | pooled:ab                                                                                                                                                                                                                                                                                | 84778      |
| #121              | pooling:ab                                                                                                                                                                                                                                                                               | 12218      |
| #122              | 'odds ratio*':ab                                                                                                                                                                                                                                                                         | 240856     |
| #123              | jadad:ab OR coding:ab                                                                                                                                                                                                                                                                    | 167618     |
| #124              | 'evidence based':ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                                   | 100919     |
| #125              | #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102 OR #103 OR #104 OR #105 OR #106 OR #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR #115 OR #116 OR #117 OR #118 OR #119 OR #120 OR #121 OR #122 OR #123 OR #124 | 1429880    |
| #126              | review:it                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2219395    |
| #127              | #125 AND #126                                                                                                                                                                                                                                                                            | 420        |
| #128              | review:ti                                                                                                                                                                                                                                                                                | 401919     |
| #129              | #125 AND #128                                                                                                                                                                                                                                                                            | 99900      |
| #130              | (review* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab                                                                                                                                                | 397477     |
| #131              | (retriev* NEAR/10 (papers OR trials OR 'trial data' OR studies OR evidence OR intervention* OR evaluation* OR outcome* OR findings)):ti,ab                                                                                                                                               | 20433      |
| #132              | #87 OR #127 OR #129 OR #130 OR #131                                                                                                                                                                                                                                                      | 668366     |
| #133              | letter:it                                                                                                                                                                                                                                                                                | 963063     |
| #134              | editorial:it                                                                                                                                                                                                                                                                             | 525230     |
| #135              | #133 OR #134                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1488293    |
| #136              | #132 NOT #135                                                                                                                                                                                                                                                                            | 668365     |
| #137              | animal OR nonhuman NOT 'human'/exp                                                                                                                                                                                                                                                       | 5631905    |
| #138              | #136 NOT #137                                                                                                                                                                                                                                                                            | 643218     |
| #139              | 'cochrane database of systematic reviews*':jt OR 'the cochrane database of systematic reviews':jt                                                                                                                                                                                        | 15449      |
| #140              | #138 NOT #139                                                                                                                                                                                                                                                                            | 629414     |
| #141              | 'conference abstract':it                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4729528    |
| #142              | #140 NOT #141                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1102353    |
| #143              | #11 AND #142                                                                                                                                                                                                                                                                             | 63         |
| #144              | #43 OR #143                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>193</b> |

| CINAHL 13/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| No.               | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Results   |
| S1                | MH cluster headache                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,252     |
| S2                | TI ( cluster headache OR ciliary neuralgia OR erythromelalgia of the head OR erythroprosopalgia of bing OR hemicrania angiparalytica OR hemicrania neuralgiformis chronica OR histaminic cephalalgia OR horton* headache OR harris-horton* disease OR migrainous neuralgia of harris OR petrosal neuralgia of gardner OR sluder* neuralgia OR sphenopalatine neuralgia OR vidian neuralgia ) OR AB ( cluster headache OR ciliary neuralgia OR erythromelalgia of the head OR erythroprosopalgia of bing OR hemicrania angiparalytica OR hemicrania neuralgiformis chronica OR histaminic cephalalgia OR horton* headache OR harris-horton* disease OR migrainous neuralgia of harris OR petrosal neuralgia of gardner OR sluder* neuralgia OR sphenopalatine neuralgia OR vidian neuralgia ) OR SU ( cluster headache OR ciliary neuralgia OR erythromelalgia of the head OR erythroprosopalgia of bing OR hemicrania angiparalytica OR hemicrania neuralgiformis chronica OR histaminic cephalalgia OR horton* headache OR harris-horton* disease OR migrainous neuralgia of harris OR petrosal neuralgia of gardner OR sluder* neuralgia OR sphenopalatine neuralgia OR vidian neuralgia ) | 1,679     |
| S3                | S1 OR S2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1,679     |
| S4                | MH oxygen OR MH oxygen therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 19,059    |
| S5                | TI ( (oxygen* or oxigen* or oxygenation* or dioxygen* or 16o or o2) ) OR AB ( (oxygen* or oxigen* or oxygenation* or dioxygen* or 16o or o2) ) OR SU ( (oxygen* or oxigen* or oxygenation* or dioxygen* or 16o or o2) )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 97,593    |
| S6                | S4 OR S5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 97,593    |
| S7                | (S4 OR S5) AND (S3 AND S6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 166       |
| S8                | (MH "Clinical Trials+")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 350,502   |
| S9                | PT Clinical trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 114,827   |
| S10               | TX ( (singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*) ) or TX ( (doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*) ) or TX ( (tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*) ) or TX ( (trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*) )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,338,466 |
| S11               | (MH "Random Assignment")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 78,628    |
| S12               | TX random* allocat*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 25,745    |
| S13               | TX placebo*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 142,769   |
| S14               | (MH "Placebos")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 14,042    |
| S15               | (MH "Quantitative Studies")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 34,798    |
| S16               | TX allocat* random*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4,565     |
| S17               | (S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,672,613 |
| S18               | (MH "Meta Analysis")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 68,841    |
| S19               | TI metaanaly* or AB metaanaly*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1,374     |
| S20               | TI meta-analy* or AB meta-analy*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 105,42    |
| S21               | AB cochrane or TI cochrane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 54,059    |
| S22               | PT nursing interventions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1,891     |
| S23               | PT systematic review                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 141,251   |
| S24               | TI review* or TI overview*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 306,13    |
| S25               | (MH "Literature Review+")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 135,044   |
| S26               | (MH "Literature Searching+") or (MH "Computerized Literature Searching+")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8,081     |
| S27               | TX synthes* N3 literature* or TX synthes* N3 research or TX synthes* N3 studies or TX synthes* N3 data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 42,879    |

| CINAHL 13/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                      |           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| No.               | Query                                                                                                                                                                                                                                                | Results   |
| S28               | TX medline or medlars or embase or scisearch or psycinfo or psychinfo or psychlit or psyclit                                                                                                                                                         | 150,122   |
| S29               | TX hand N2 search* or TX manual N2 search* or TX database* N2 search* or TX computer* N2 search* S20 TX pooled analy* or TX data N2 pool*                                                                                                            | 80,954    |
| S30               | (MH "Reference Databases+") or (MH "Reference Databases, Health+")                                                                                                                                                                                   | 103,554   |
| S31               | TX electronic* N2 database* or TX electronic* N2 "data base*" or TX bibliographic* N2 database* or TX bibliographic* N2 data base*                                                                                                                   | 34,76     |
| S32               | PT review                                                                                                                                                                                                                                            | 359,254   |
| S33               | AB systematic* or AB methodologic* or AB quantitative* or AB research* or AB literature* or AB studies or AB trial* or AB effective*                                                                                                                 | 2,904,717 |
| S34               | S32 AND S33                                                                                                                                                                                                                                          | 168,111   |
| S35               | AB systematic* N10 review* or AB methodologic* N10 review* or AB quantitative* N10 review* or AB research* N10 review* or AB literature* N10 review* or AB studies N10 review* or AB trial* N10 review* or AB effective* N10 review*                 | 276,444   |
| S36               | AB systematic* N10 overview* or AB methodologic* N10 overview* or AB quantitative* N10 overview* or AB research* N10 overview* or AB literature* N10 overview* or AB studies N10 overview* or AB trial* N10 overview* or AB effective* N10 overview* | 11,881    |
| S37               | S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S34                                                                                                                                                | 633,688   |
| S38               | S7 AND S17                                                                                                                                                                                                                                           | 53        |
| S39               | S7 AND S37                                                                                                                                                                                                                                           | 28        |
| S40               | (S38 OR S39)                                                                                                                                                                                                                                         | 69        |

| COCHRANE 13/04/2023 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| No.                 | Query                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Results |
| 1                   | MeSH descriptor: [Cluster Headache] explode all trees                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 164     |
| 2                   | ("cluster headache" or "ciliary neuralgia" or "erythromelalgia of the head" or "erythroprosopalgia of bing" or "hemicrania angioparalytica" or "hemicrania neuralgiformis chronica" or "histaminic cephalalgia" or "horton* headache" or "harris-horton* disease" or "migrainous neuralgia of harris" or "petrosal neuralgia of gardner" or "sluder* neuralgia" or "sphenopalatine neuralgia" or "vidian neuralgia").ti,ab,kw,kf. | 403     |
| 3                   | 1 or 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 413     |
| 4                   | oxygen*:ti,ab,kw OR oxigen*:ti,ab,kw OR oxygenation*:ti,ab,kw OR dioxygen*:ti,ab,kw OR 16o:ti,ab,kw OR o2:ti,ab,kw                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 67979   |
| 6                   | 3 and 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 74      |

| International HTA database       |   |
|----------------------------------|---|
| (cluster headache) AND (oxygen*) | 3 |

## Anexo 2. Listado de referencias excluidas

### Referencias excluidas por diseño (n = 14)

- Allardet-Servent, J., Sicard, G., Metz, V., & Chiche, L. (2019). Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose!. *La Revue de Médecine Interne*, 40(10), 670-676.
- Becker, W. J. (2013). Cluster headache: conventional pharmacological management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(7), 1191-1196.
- Drescher, J., Khouri, A., Amann, T. K., Gaul, C., Kropp, P., Siebenhaar, Y., & Scheidt, J. (2021). Effectiveness of medication in cluster headache. *BMC neurology*, 21(1), 174.
- Haane, D. Y. P., Plaum, A., Koehler, P. J., & Houben, M. P. W. A. (2016). High-flow oxygen therapy in cluster headache patients has no significant effect on nociception specific blink reflex parameters: a pilot study. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 1-4.
- Hardinge, M., Annandale, J., Bourne, S., Cooper, B., Evans, A., Freeman, D., ... & British Thoracic Society Standards of Care Committee. (2015). British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICE. *Thorax*, 70(Suppl 1), i1-i43.
- McLeod, M. S., Andrasik, F., Packard, R. C., & Miller, B. D. (2002). Cold room air inhalation to abort cluster headaches: an exploratory study. *The Journal of headache and pain*, 3, 33-36.
- Gallagher, R. M., Mueller, L., & Ciervo, C. A. (1996). Analgesic use in cluster headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 36(2), 105-107.
- Mo, H., Chung, S. J., Rozen, T. D., & Cho, S. J. (2022). Oxygen Therapy in Cluster Headache, Migraine, and Other Headache Disorders. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 18(3), 271.
- Moon, K. T. (2010). Is High-Flow Oxygen Effective for Treatment of Cluster Headaches?. *American Family Physician*, 82(3), 284-284.
- Petersen, A. S., Barloese, M. C., & Jensen, R. H. (2014). Oxygen treatment of cluster headache: a review. *Cephalalgia*, 34(13), 1079-1087.
- Robbins, M. S., Starling, A. J., Pringsheim, T. M., Becker, W. J., & Schwedt, T. J. (2016). Treatment of cluster headache: The American Headache Society evidence-based guidelines. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(7), 1093-1106.
- Rozen, T. D., & Fishman, R. S. (2013). Demand valve oxygen: a promising new oxygen delivery system for the acute treatment of cluster headache. *Pain Medicine*, 14(4), 455-459.
- Sutherland, A. M., Clarke, H. A., Katz, J., & Katznelson, R. (2016). Hyperbaric oxygen therapy: a new treatment for chronic pain?. *Pain Practice*, 16(5), 620-628.
- Tfelt-Hansen, P. C., & Jensen, R. H. (2012). Management of cluster headache. *CNS drugs*, 26, 571-580.

### Referencias excluidas por intervención (n = 8)

- Sabato, F. D., Giacobazzo, M., Cristalli, G., Rocco, M., & Fusco, B. M. (1996). Effect of hyperbaric oxygen on the immunoreactivity to substance P in the nasal mucosa of cluster headache patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 36(4), 221-223.
- Di Sabato, F., Rocco, M., Martelletti, P., & Giacobazzo, M. (1997). Hyperbaric oxygen in chronic cluster headaches: influence on serotonergic pathways. *Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 24(2), 117-122.
- Di Sabato, F., Fusco, B. M., Pelaia, P., & Giacobazzo, M. (1993). Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain*, 52(2), 243-245.
- Gravdahl, G. B., Aakerøy, L., Stovner, L. J., Engstrøm, M., Müller, K. I., Bjørk, M. H., & Tronvik, E. (2023). Continuous positive airway pressure in cluster headache: A randomized, placebo-controlled, triple-blind, crossover study. *Cephalalgia*, 43(1), 03331024221128273.
- Petersen, A. S., Barloese, M. C., Lund, N. L., & Jensen, R. H. (2017). Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*, 37(3), 214-224.
- Remahl, A. N., Ansjön, R., Lind, F., & Waldenlind, E. (2002). Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia*, 22(9), 730-739.
- Yildiz, S., Uzun, G., & Kiralp, M. Z. (2006). Pain management and hyperbaric oxygen therapy. *Clinical Practice*, 3(5), 597.
- Yildiz, S., Uzun, G., & Kiralp, M. Z. (2006). Hyperbaric oxygen therapy in chronic pain management. *Current pain and headache reports*, 10, 95-100.

### Referencias excluidas por incluir estudios publicados en otras revisiones (n = 4)

- Argyriou, A. A., Vikelis, M., Mantovani, E., Litsardopoulos, P., & Tamburin, S. (2021). Recently available and emerging therapeutic strategies for the acute and prophylactic management of cluster headache: a systematic review and expert opinion. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(2), 235-248.
- Matharu, M., & Silver, N. (2008). Cluster headache. *BMJ clinical evidence*.
- Matharu, M., & Silver, N. (2010). Cluster headache. *BMJ clinical evidence*.
- Pichardo, E. Q. (2017). Importance of medical oxygen in multiple therapeutic uses. *European journal of clinical pharmacy: atención farmacéutica*, 19(2), 125-133.

### Referencias excluidas por población (n = 3)

- Myers, D. E., & Myers, R. A. (1995). A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 35(4), 197-199.
- Ozkurt, B., Cinar, O., Cevik, E., Acar, A. Y., Arslan, D., Eyi, E. Y., ... & Madsen, T. (2012). Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of emergency medicine*, 30(9), 1760-1764.
- Ozkurt, B., Cinar, O., Cevik, E., Acar, A., Arslan, D., Eyi, E., ... & Madsen, T. (2011). 20 Efficacy of High-Flow Oxygen Therapy in All Types of Headache: A

Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Annals of Emergency Medicine, 58(4), S184.

**Referencias excluidas por idioma (n = 1)**

- Schnabel, A., Bennet, M., Schuster, F., Roewer, N., & Kranke, P. (2008). Hyper- or normobaric oxygen therapy to treat migraine and cluster headache pain: Cochrane Review. Der Schmerz, 22, 129-136.

### Anexo 3. Evaluación de la calidad metodológica de las RS incluidas

| Dominio                                                                                                                                                                                                                                | Bennet<br>(2015) | Medrea<br>(2022) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?                                                                                                                        | Sí               | Sí               |
| 2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?                 | Sí               | Sí               |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?                                                                                                                           | Sí               | Sí               |
| 4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?                                                                                                                                             | Sí               | Sí parcial       |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?                                                                                                                                                      | Sí               | Sí               |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?                                                                                                                                                        | Sí               | No               |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?                                                                                                                          | Sí               | Sí               |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?                                                                                                                                             | Sí               | Sí               |
| 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?                                                                                 | Sí               | Sí               |
| 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?                                                                                                                       | No               | No               |
| 11. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?                                                                                                          | Sí               | Sí               |
| 12. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?                                             | Sí               | Sí               |
| 13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?                                                                                    | Sí               | Sí               |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?                                                                        | Sí               | Sí               |
| 15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? | Sí               | Sí               |
| 16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?                                                       | Sí               | Sí               |
| CONFIANZA                                                                                                                                                                                                                              | ALTA             | MEDIA            |
| MA = metanálisis; RS = revisión sistemática                                                                                                                                                                                            |                  |                  |

## Anexo 4. Evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Estudio: Cohen (2009)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Study design</b><br><input type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial<br><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial<br><input checked="" type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Specify which outcome is being assessed for risk of bias:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Porcentaje de pacientes libres de dolor<br><br><div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">           El porcentaje de pacientes libres de dolor a los 15 minutos fue significativamente superior con oxigenoterapia (78%, 95%CI: 71%-85% para 150 ataques) que con placebo (20%, 95%CI: 14%-26% para 148 ataques) (p &lt; 0.001).         </div> |                                                               |
| <b>Is the review team's aim for this result...?</b><br><input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)<br><input type="checkbox"/> to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial<br><input type="checkbox"/> Trial protocol<br><input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)<br><input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)<br><input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)<br><input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)<br><input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial<br><input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)<br><input type="checkbox"/> Research ethics application<br><input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Personal communication with trialist<br><input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Signalling questions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Comments</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Response options</b>                                       |
| <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>"Randomization...was performed using opaque sealed envelopes, inside of which was a card labelled "A" or "B," which determined the order the patient received active treatment or placebo."</i>                                                                                                                                                        | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information        |
| <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <i>"Copies of the randomization code were locked in the office of the principal investigator and the manufacturer, where they remained unbroken until the end of the trial."</i>                                                                                                                                                                          | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information        |
| <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yes / Probably yes / <b>Probably No</b> / No / No information |

|                                                                                                                                                                        |                                                                                                                     |                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects                                                                                                       |                                                                                                                     |                                                                        |
| Signalling questions                                                                                                                                                   | Comments                                                                                                            | Response options                                                       |
| S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?                                                                       | El número de participantes asignado a cada grupo fue equivalente                                                    | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?                                                                                              | No hay información suficiente.                                                                                      | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?                                            | No hay información suficiente                                                                                       | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                            | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)                                                        |                                                                                                                     |                                                                        |
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?                                                                                          | Ensayo doble ciego                                                                                                  | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                                                | Ensayo doble ciego                                                                                                  | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?                                    | No aplica                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?                                                                                        | No aplica                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                                                                       | No aplica                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                                                                             | Se llevó a cabo un análisis por intención de tratar.                                                                | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | No aplica                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                            | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 3: Missing outcome data                                                                                                                                         |                                                                                                                     |                                                                        |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                                                                              | Hubo más de un 5% de pérdidas.                                                                                      | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                                                                       | Es posible que el resultado estuviese sesgado porque no se utilizó ningún método de análisis para corregir el sesgo | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No                  |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?                                                                                         | Los motivos de las pérdidas parecen ser independientes a la intervención                                            | Yes / Probably yes / Probably no / No                                  |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                                                                        | No aplica                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                | Low / High / Some concerns                                             |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                      |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome</b>                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                               |
| <b>4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?</b>                                                                                                                          | El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| <b>4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?</b>                                                                                    | El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| <b>4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?</b>                                                                     | Ensayo doble ciego                                                                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| <b>4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?</b>                                                                  | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| <b>4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?</b>                                                            | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| <b>Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result</b>                                                                                                                          |                                                                                      |                                                                               |
| <b>5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?</b> | Trial Registration: ISRCTN94092997                                                   | Yes / <b>Probably yes</b> / Probably no / No / No information                 |
| <b>Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...</b>                                                                           |                                                                                      |                                                                               |
| <b>5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?</b>                                                                           | Trial Registration: ISRCTN94092997                                                   | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| <b>5.3 ... multiple eligible analyses of the data?</b>                                                                                                                                     | Trial Registration: ISRCTN94092997                                                   | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| <b>Overall risk of bias</b>                                                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                               |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                              | Riesgo de sesgo incierto                                                             | Low / High / <b>Some concerns</b>                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Estudio: Dirkx (2018)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Study design</b><br><input type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial<br><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial<br><input checked="" type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Specify which outcome is being assessed for risk of bias:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Porcentaje de ataques tratados con éxito<br><div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;">           El porcentaje de ataques tratados con éxito no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (p = 0.505)         </div> |                                                               |
| <b>Is the review team's aim for this result...?</b><br><input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)<br><input type="checkbox"/> to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial<br><input type="checkbox"/> Trial protocol<br><input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)<br><input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)<br><input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)<br><input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)<br><input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial<br><input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)<br><input type="checkbox"/> Research ethics application<br><input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Personal communication with trialist<br><input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>Signalling questions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Comments</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Response options</b>                                       |
| <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <i>"Randomization was conducted via a random-number generator and we used a blocked-randomization design."</i>                                                                                                                                                            | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information        |
| <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <i>An independent investi- gator kept the randomization key, which was only shared with the researchers when performing the final analysis.</i>                                                                                                                           | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information        |
| <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No parece haber diferencias aparentes entre los grupos en línea base                                                                                                                                                                                                      | Yes / Probably yes / <b>Probably No</b> / No / No information |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Low</b> / High / Some concerns                             |
| <b>Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                               |

| Signalling questions                                                                                                                                                   | Comments                                                                                                                                                                               | Response options                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?                                                                       | El número de participantes asignado a cada grupo fue equivalente                                                                                                                       | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information                 |
| S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?                                                                                              | No hay información suficiente.                                                                                                                                                         | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?                                            | No hay información suficiente                                                                                                                                                          | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                                               | Low /High / Some concerns                                              |
| Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)                                                        |                                                                                                                                                                                        |                                                                        |
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?                                                                                          | Ensayo doble ciego                                                                                                                                                                     | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                                                | Ensayo doble ciego                                                                                                                                                                     | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?                                    | No aplica                                                                                                                                                                              | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?                                                                                        | No aplica                                                                                                                                                                              | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                                                                       | No aplica                                                                                                                                                                              | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                                                                             | Los análisis se realizaron sólo con los participantes que completaron el estudio                                                                                                       | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | No parece que haya habido un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados                               | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                                               | Low /High / Some concerns                                              |
| Domain 3: Missing outcome data                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                        |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                                                                              | Hubo más de un 5% de pérdidas.                                                                                                                                                         | Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information                 |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                                                                       | Es posible que el resultado estuviese sesgado porque no se utilizó ningún método de análisis para corregir el sesgo                                                                    | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No                  |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?                                                                                         | Algunos motivos de pérdidas no quedan suficientemente documentados.                                                                                                                    | Yes / Probably yes / Probably no / No                                  |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                                                                        | "Ten patients used both treatments but did not answer the question considering preferred valve. There were no significant differences in these 10 patients on other outcome measures." | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                                               | Low /High / Some concerns                                              |
| Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                        |                                                                        |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?                                                                                                                          | El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado                                                                                                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                                                                    | El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos                                                                                 | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?                                                                     | Ensayo doble ciego                                                                                                                                                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?                                                                  | No aplica                                                                                                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?                                                            | No aplica                                                                                                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result                                                                                                                          |                                                                                                                                                                      |                                                                               |
| 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Trial registration: European Union Clinical Trials Register (2012–003648-59), registered 1 October 2012. Dutch Trial Register (NTR3801), registered 14 January 2013. | Yes / <b>Probably yes</b> / Probably no / No / No information                 |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...                                                                           |                                                                                                                                                                      |                                                                               |
| 5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?                                                                           | Trial registration: European Union Clinical Trials Register (2012–003648-59), registered 1 October 2012. Dutch Trial Register (NTR3801), registered 14 January 2013. | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?                                                                                                                                     | Trial registration: European Union Clinical Trials Register (2012–003648-59), registered 1 October 2012. Dutch Trial Register (NTR3801), registered 14 January 2013. | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| Overall risk of bias                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                      |                                                                               |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Alto riesgo de sesgo                                                                                                                                                 | Low / <b>High</b> / Some concerns                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Estudio: Fogan (1985)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |                                                               |
| <b>Study design</b><br><input type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial<br><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial<br><input checked="" type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                                               |
| <b>Specify which outcome is being assessed for risk of bias:</b><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 40%;">         Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.       </div> <div style="width: 55%; border: 1px solid black; padding: 5px;">         Reducción media del dolor<br/><br/>         Tras el periodo de intervención, la reducción media del dolor fue significativamente superior con oxigenoterapia (1.93±0.22 puntos, en una escala de máximo de 3 puntos), que con placebo (0.77±0.23) (p &lt; 0.01).       </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                |                                                               |
| <b>Is the review team's aim for this result...?</b><br><input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)<br><input type="checkbox"/> to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                                               |
| <b>Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial<br><input type="checkbox"/> Trial protocol<br><input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)<br><input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)<br><input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)<br><input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)<br><input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial<br><input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)<br><input type="checkbox"/> Research ethics application<br><input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Personal communication with trialist<br><input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor |                                |                                                               |
| <b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                                                               |
| <b>Signalling questions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Comments</b>                | <b>Response options</b>                                       |
| <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No hay información suficiente. | Yes / Probably yes / Probably No / No / <b>No information</b> |
| <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No hay información suficiente. | <b>Yes</b> / Probably yes / Probably No / No / No information |
| <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No hay información suficiente. | Yes / Probably yes / <b>Probably No</b> / No / No information |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Riesgo de sesgo incierto       | Low /High / <b>Some concerns</b>                              |
| <b>Domain 5: Risk of bias arising from period and carryover effects</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |                                                               |

| Signalling questions                                                                                                                                                   | Comments                                                                                                                                                 | Response options                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?                                                                       | El número de participantes asignado a cada grupo fue equivalente                                                                                         | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information                 |
| S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?                                                                                              | No hay información suficiente.                                                                                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?                                            | No hay información suficiente                                                                                                                            | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                 | Low /High / Some concerns                                              |
| Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)                                                        |                                                                                                                                                          |                                                                        |
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?                                                                                          | Ensayo doble ciego                                                                                                                                       | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                                                | Ensayo doble ciego                                                                                                                                       | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?                                    | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?                                                                                        | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                                                                       | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                                                                             | Los análisis se realizaron sólo con los participantes que completaron el estudio                                                                         | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | No parece que haya habido un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                 | Low /High / Some concerns                                              |
| Domain 3: Missing outcome data                                                                                                                                         |                                                                                                                                                          |                                                                        |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                                                                              | Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participante                                                                       | Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information                 |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                                                                       | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?                                                                                         | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                                                                        | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                                                     | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                        |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?                                                                                                                          | El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                                                                    | El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?                                                                     | Ensayo doble ciego                                                                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?                                                                  | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?                                                            | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result                                                                                                                          |                                                                                      |                                                                               |
| 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / <b>No information</b>                 |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...                                                                           |                                                                                      |                                                                               |
| 5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?                                                                            | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?                                                                                                                                     | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Riesgo de sesgo incierto                                                             | Low / High / <b>Some concerns</b>                                             |
| Overall risk of bias                                                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                               |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Alto riesgo de sesgo                                                                 | Low / <b>High</b> / Some concerns                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Estudio: Kudrow (1981)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |                                                               |
| <b>Study design</b><br><input type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial<br><input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial<br><input checked="" type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                                               |
| <b>Specify which outcome is being assessed for risk of bias:</b><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 40%;">         Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.       </div> <div style="width: 55%; border: 1px solid black; padding: 5px;">         Respuesta al tratamiento<br/><br/>         Al final del ensayo, se informó de una respuesta exitosa en 41 de los 50 participantes intervenidos con oxigenoterapia normobárica (82%) en comparación con 35 de los 50 participantes con ergotamina sublingual (70%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.       </div> </div>                                                                                                                                                                                                       |                                |                                                               |
| <b>Is the review team's aim for this result...?</b><br><input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)<br><input type="checkbox"/> to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |                                                               |
| <b>Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial<br><input type="checkbox"/> Trial protocol<br><input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)<br><input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)<br><input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)<br><input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)<br><input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial<br><input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)<br><input type="checkbox"/> Research ethics application<br><input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)<br><input type="checkbox"/> Personal communication with trialist<br><input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor |                                |                                                               |
| <b>Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |                                                               |
| <b>Signalling questions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Comments</b>                | <b>Response options</b>                                       |
| <b>1.1 Was the allocation sequence random?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | No hay información suficiente. | Yes / Probably yes / Probably No / No / <b>No information</b> |
| <b>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | No hay información suficiente. | <b>Yes</b> / Probably yes / Probably No / No / No information |
| <b>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | No hay información suficiente. | Yes / Probably yes / <b>Probably No</b> / No / No information |
| <b>Risk-of-bias judgement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Riesgo de sesgo incierto       | Low /High / <b>Some concerns</b>                              |
| <b>Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |                                                               |

| Signalling questions                                                                                                                                                   | Comments                                                                                                                                                 | Response options                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?                                                                       | El número de participantes asignado a cada grupo fue equivalente                                                                                         | Yes / Probably yes / Probably No / No / No information                 |
| S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?                                                                                              | No hay información suficiente.                                                                                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?                                            | No hay información suficiente                                                                                                                            | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Riesgo de sesgo incierto                                                                                                                                 | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)                                                        |                                                                                                                                                          |                                                                        |
| 2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?                                                                                          | No hay información suficiente.                                                                                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                                                | No hay información suficiente.                                                                                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?                                    | No hay información suficiente.                                                                                                                           | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?                                                                                        | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?                                                                       | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                                                                             | Los análisis se realizaron sólo con los participantes que completaron el estudio                                                                         | Yes / Probably yes / Probably no / No / No information                 |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? | No parece que haya habido un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Alto riesgo de sesgo                                                                                                                                     | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 3: Missing outcome data                                                                                                                                         |                                                                                                                                                          |                                                                        |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?                                                                              | Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participante                                                                       | Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information                 |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                                                                       | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?                                                                                         | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                                                                        | No aplica                                                                                                                                                | No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                 | Bajo riesgo de sesgo                                                                                                                                     | Low / High / Some concerns                                             |
| Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                        |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?                                                                                                                          | El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                                                                    | El método para medir los resultados parece haber sido comparable en todos los grupos | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?                                                                     | Ensayo doble ciego                                                                   | Yes / Probably yes / Probably no / <b>No</b> / No information                 |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?                                                                  | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?                                                            | No aplica                                                                            | <b>No applicable</b> / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Bajo riesgo de sesgo                                                                 | <b>Low</b> / High / Some concerns                                             |
| Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result                                                                                                                          |                                                                                      |                                                                               |
| 5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / Probably no / No / <b>No information</b>                 |
| Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...                                                                           |                                                                                      |                                                                               |
| 5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?                                                                            | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?                                                                                                                                     | No hay registro disponible                                                           | Yes / Probably yes / <b>Probably no</b> / No / No information                 |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Riesgo de sesgo incierto                                                             | Low / High / <b>Some concerns</b>                                             |
| Overall risk of bias                                                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                               |
| Risk-of-bias judgement                                                                                                                                                              | Alto riesgo de sesgo                                                                 | Low / <b>High</b> / Some concerns                                             |