

TEMAS ABORDADOS CRÍTICAMENTE

TEMAS ABORDADOS CRÍTICAMENTE (TAC) EN LA RESIDENCIA DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL PRIVADO DE COMUNIDAD

Por Lucas Martín Romano

INTRODUCCIÓN

En la práctica médica diaria identificamos lagunas en nuestros conocimientos sobre etiología, diagnóstico, pronóstico o tratamiento de las enfermedades de nuestros pacientes. Incluso los médicos más experimentados manifiestan dos «necesidades de información» de cada tres pacientes visitados, es decir hasta 60 veces por semana, y que podría afectar o modificar ocho decisiones clínicas por día.

Estas "necesidades de información" nos lleva a practicar medicina Basada en Evidencias, que consiste en:

1. Traducir estas necesidades en preguntas para las que podemos obtener respuestas.
2. Obtener, mediante la realización de búsquedas bibliográficas, las mejores evidencias disponibles para responder a la pregunta planteada.
3. Valorar críticamente la validez de las respuestas obtenidas y su aplicabilidad en la práctica diaria.

El resumen escrito de estos tres primeros pasos es lo que se denominan "CAT" (critically appraised topics) que podríamos traducir como «Temas Abordados Críticamente» (TAC).

¿QUÉ ES UN TACs?

Es un documento creado en respuesta a una pregunta específica.

Fue inventado por los residentes de Medicina Interna General de la Universidad de Mc Master ante la necesidad de compartir sus evaluaciones críticas y mejorar su capacidad como docentes en Medicina Basada en la Evidencia.

En Oxford los CAT se generaron como respuesta a las «prescripciones educativas» de sus pacientes admitidos en los servicios clínicos. Por ser concisos y de fácil archivo y transporte los CAT's han sido adoptados por muchas instituciones e incorporados a los programas docentes de pre y postgrado.

INTERÉS Y VALOR EDUCATIVO DE LOS TACs

Como están basados en pacientes concretos pueden interesar tanto a los médicos al inicio de sus estudios como a los clínicos muy experimentados; al basarse en evidencias promueven la adquisición y puesta en práctica de habilidades en búsquedas bibliográficas y en lectura crítica, así como la integración de las evidencias en la toma diaria de decisiones clínicas.

La elaboración de los TACs tiene mayor valor formativo que la mera lectura de aquellos que han sido realizados por otros. Por esto, aunque se han creado varios bancos TACs, éstos tienen únicamente un valor referencial y como punto de inicio para actualizar conceptos acerca de temas clínicos.

LIMITACIONES DE LOS CAT

1. Su énfasis en responder en tiempo real a problemas clínicos reales hace que deban ser considerados, en principio, como borradores antes de la revisión crítica por otros colegas. Estos primeros borradores pueden contener evidencias menos importantes o errores de cálculo o interpretación. Estos déficits pueden transformarse en ventajas educativas si los borradores son revisados y valorados junto con otras actividades formativas.
2. Los TACs se basan en rápidas búsquedas bibliográficas de al menos un artículo relevante, no en la exploración exhaustiva de 'toda' la bibliografía disponible. Aunque algunos TACs resumen revisiones sistemáticas, la mayoría se basan en una única investigación, que frecuentemente aborda aspectos parciales del tema y muchas veces pueden no ser representativos de la evidencia existente.
3. Pueden tener una vida corta. Se quedan obsoletos en cuanto se dispone de nuevas y mejores evidencias. Por esta razón los bancos de TACs pueden utilizarse como el inicio de búsquedas actualizadas de evidencias actualizadas.

RESUMEN

Los TACs constituyen una herramienta muy valiosa para ayudar a los médicos a formular preguntas clínicas; buscar las mejores evidencias disponibles; evaluar, organizar y resumir estas evidencias; integrarlas con las habilidades clínicas del médico y practicar medicina basada en evidencias.

SITIOS DE INTERÉS RECOMENDADOS

- <http://www.eboncall.org/> (Centre for Evidence-Based Medicine in Oxford)
- <http://www.uwo.ca/cns/ebn/> (University of Western Ontario, Canada, Evidence Based Neurology)
- <http://www.bestbets.org/> Emergency Department, Manchester Royal Infirmary)
- http://www.racp.edu.au/imsanz/res_cat.htm (Royal Australian College of Physicians)
- <http://www.med.unc.edu/medicine/edursrc!/catlist.htm> (University of North Carolina CATs)
- http://www.nuh.com.sg/doctorhealth/ebm_catlibrary.htm (National University Hospital CATs)
- <http://www.thoracic.org/criticalcare/cccat/library.asp> (Critical Care Assembly CATs)
- <http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm/cat.htm> (University of Michigan Department of Pediatrics)
- http://www.pedsccm.wustl.edu/EBJournal_club.html (Pediatric Critical Care Medicine CATs)
- <http://www.otcats.com/topics/index.html> (Occupational Therapy CATs)



TEMAS ABORDADOS CRÍTICAMENTE

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON RILUZOL EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTE JOVEN CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE E.L.A.

Dr. Luciano Recchia, Grupo de Neurología Basada en la Evidencia

Problema Clínico: Varón de 40 años de edad, con diagnóstico de ELA (esclerosis lateral amiotrófica) hace dos meses. Presenta debilidad y disfagia leves, deambula sin dificultad, espirometría normal. Independiente para actividades de la vida diaria. Consulta sobre el beneficio del tratamiento con riluzol (Rilutek-Aventis) en la supervivencia.

Pregunta Clínica: ¿El tratamiento con riluzol 100 mg/día mejora la supervivencia de un paciente joven con diagnóstico reciente de ELA y escaso compromiso sistémico secundario a su enfermedad?

Estrategia de Búsqueda: Bases de datos consultadas: PUBMED, OVID-Cochrane Database of Systematic Reviews, Bireme-Cochrane Library

Límites: metanálisis, RCTs (estudios randomizados controlados), revisiones

Características Clínicas de Importancia:

- La ELA es una enfermedad degenerativa progresiva de la motoneurona, caracterizada por debilidad en músculos de los miembros y bulbares con atrofia, espasticidad, pérdida de peso y finalmente falla respiratoria.
- Es virtualmente siempre fatal, con una letalidad del 50 % en los primeros 3 a 4 años del comienzo de los síntomas.
- El riluzol ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con ELA en varios países. Persisten dudas sobre su eficacia clínica, dado el alto costo y modesta eficacia.

LA EVIDENCIA

- De la búsqueda surge un metanálisis que incluye tres trabajos randomizados, doble-ciego, placebo controlados, con un total de 876 pacientes en el grupo tratamiento y 406 en el grupo control. Desenlace primario: supervivencia libre de traqueostomía.

DATOS

Muerte o traqueostomía a los 12 meses de tratamiento con 100 mg/día de riluzol

Estudio	Placebo n/N (%)	Riluzol n/N (%)	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
Millar (estudios 1 y 2)	123/319 (38%)	82/312 (26%)	0.68 (0.53-0.85)	31% (14-46)	12% (49-190)	8 (5-20)	0.002

RR: riesgo relativo RRA: reducción del riesgo absoluto

RRR: reducción del riesgo relativo NNT: número necesario a tratar

COMENTARIOS:

- De los tres trabajos tomados en cuenta para realizar el metanálisis, sólo los dos primeros incluyen pacientes de características basales similares al de este caso clínico, ya que los pertenecientes al tercero eran mayores de 75 años y se encontraban en una etapa más avanzada de la enfermedad. Por este motivo, en el

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 12 de mayo de 2004

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata, Argentina.

E-mail: lrecchia@hotmail.com

- análisis final sólo son tomados en cuenta los estudios 1 y 2.
- En un paciente joven con diagnóstico reciente de ELA y mínima discapacidad, el tratamiento con riluzol 100 mg/día mejora la supervivencia libre de traqueostomía en un 12 % anual (4 – 19), con un NNT de 8 (5 – 20).
 - El seguimiento máximo en los estudios analizados fue de 18 meses.

REFERENCIAS

- Miller, R; Mitchell, J; Lyon, M; Moore, D. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Volume 1. 2004. Fecha de última actualización 15 de agosto de 2003. Incluye:
 1. Bensimon G, LaComblez L, Meininger V, and the ALS/Riluzole study group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1994;330:585-591
 2. LaComblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, and the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996;347:1425-31
 3. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V. Riluzole/ALS Study Group. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2002;249(5):609-15.



MEMANTINE EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER MODERADA-SEVERA

Cecilia Fiore y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia

Problema Clínico: Paciente de 93 años con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer (MM9/30), deambula sola y es semidependiente para higiene, vestido y comida. Es derivada por su médico de cabecera para conocer la opinión acerca de la efectividad de Memantine en este tipo de pacientes.

Pregunta Clínica: ¿El paciente con demencia tipo Alzheimer (moderada –severa) que recibe memantine presenta el mismo deterioro cognitivo y de las actividades de la vida diaria que aquellos no tratados?

Estrategia de Búsqueda: Sitios: Pub Med, Ovid, Bandolier, Best evidence, Bireme, Lilacs y Biblioteca Cochrane.

Términos utilizados: Alzheimer´s disease (MESH) AND Memantine(MESH)

Características Clínicas de Importancia: El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del encéfalo estimulando receptores postsinápticos incluyendo el N-methyl-D-aspartato (NMDA).La sobre-estimulación puede producir exotoxicidad. Para evitar este efecto se ha utilizado la Memantina, ya que es un antagonista no competitivo del NMDA

La Evidencia

De la búsqueda surgió un estudio multicéntrico que se realizó en 32 centros de Estados Unidos, RCT (randomise control trial) doble ciego que duró 28 semanas e incluyó 252 pacientes: 126 para grupo Memantine y 126 para el grupo placebo.

El desenlace primario fue el efecto de Memantine en pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderado a severo.

El tipo de evidencia es clase 1.

DATOS

Test	Grupo control		Grupo experimental		Diferencia	IC 95%
	Media	DE	Media	DE		
CIBIC-PLUS	4.7	1.13	4.4	1.12	0.300	-0.031 to 0.631
ADCS-sev	-5.9	6.78	-2.5	6.78	-3.400	-5.397 to -1.403
SIB	-10.2	12.66	-4.5	11.48	-5.700	-9.272 to -2.128
MMSS	-0.9	3.09	-0.6	2.61	-0.300	-1.137 to 0.537
FAST	0.5	1.38	0.1	1.24	0.400	0.015 to 0.785
GDS	0.2	0.48	0.1	0.49	0.100	-0.043 to 0.243

CIBIC-Plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, ADCS-ADL sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities Of Daily Living Inventory (modified for severe dementia), SIB: Severe Impairment Battery, FAST: Functional Assessment Staging, MMSE: Mini mental State Examination, GDS: Global Deterioration Scale, DE: desvío estandard

COMENTARIOS

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 02 de junio de 2004
Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata.Argentina.
E-mail: pauladerobles@hotmail.com

- 1- Los grupos placebo y tratados eran comparables en edad, raza y educación, con predominio de mujeres (10%) en el grupo tratado sin ser estadísticamente significativo.
- 2- En el 95% de los pacientes tratados se obtuvieron: una reducción del deterioro de 0,03 a 0,6 puntos en CIBIC plus (escala del 1-7), de 1.4 a 5.4 puntos en el ADSC-ADLsev (escala de 54 puntos), de 2.1 a 9.2 puntos en SIB (escala de 0-100) y del 0.015 a 0.7 en FAST (escala de 1-7)
- 3- No se observó diferencia estadísticamente significativa en el MMSE ni en GDS
- 4- La reducción del deterioro de los pacientes tratados con Memantine (20 mg/d durante 28 semanas) fue escasa en los test estudiados, estos cambios se observaron en el 95% de los pacientes con Enf de Alz moderado a severo.
- 5- Hubo 32% de abandono en el grupo tratamiento y 22% en el grupo placebo

REFERENCIAS

- *Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ; Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1333-41.*



ACICLOVIR Y CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS DE BELL

Paula de Robles y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia

Problema Clínico: Paciente de sexo femenino de 19 años, no tiene antecedentes patológicos. Concorre hoy al servicio de urgencias por presentar una parálisis facial periférica derecha de horas de evolución. El examen neurológico y de cabeza y cuello no aporta otros hallazgos adicionales. La paciente quiere saber cuál es la estrategia terapéutica más eficaz para su recuperación.

Pregunta Clínica: ¿Cuál es el mejor tratamiento para la parálisis de Bell?

Estrategia de Búsqueda: En Pub Med- OVID- Bireme (Cochrane) se buscó Bell Palsy [Mesh]- Idiopathic Facial Palsy- Therapy [Subheading]. Límites: RCT, Metaanálisis, Guías de práctica, Revisiones

Características Clínicas de Importancia:

1. Para el uso de corticoides la mejor evidencia se obtiene de estudios clase 2 y 3 que demostraron efecto beneficioso pero con débil evidencia. NNT: 11
2. Para aciclovir la mejor evidencia viene de un estudio clase 2, que compara aciclovir más corticoides vs corticoides. NNT: 6. No hay estudios de aciclovir vs placebo
3. Cirugía: No hay buena evidencia

LA EVIDENCIA

Practice parameter: Steroids, Acyclovir and Surgery for Bell's Palsy (an evidence-based review) Para corticoides las recomendaciones se basan en 2 estudios clase I, dos clase II y uno clase III. Para aciclovir más corticoides en un estudio clase II. No hay estudios bien diseñados que hablen de cirugía descompresiva

DATOS

Pacientes que presentan buena recuperación facial (*) con CORTICOIDES VS PLACEBO

Estudio/ Año	Clase	N	X	Y	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
May (1) 1976	I	51	81%	80%	0,99 (0,76- 1,3)	5,3% (-40 - 85) (IRR)	1% (-10- 12) (IRA)	100 (NND)	1
Taverner (2) 1954	I	26	67%	71%	1,07 (0,64- 1,8)	12% (-33 -42)	4% (-8- 16)	25 (6-8)	0,646
Brown (3) 1982	II	82	73%	87%	1,2 (0,97- 1,49)	51,9% (12-73)	14% (3-25)	7,14 (4-33)	0,022
Austin (4) 1993	II	76	83%	100%	1,21 (1,05- 1,39)	97,1% (53-99)	17% (9- 24)	5,88 (4.1- 11)	< 0,0001
Shafshak (5) 1994	III	160	69%	85%	1,24 (1,03- 1,49)	51,6% (16-72)	16% (4- 27)	6,25 (3.7-25)	0,012
(1)+(2)+(3)+(4)	I + II	235	76%	84%	1,16 (1,05-1,29)	37,5%(-12 -65)	9% (-2- 20)	11 (5- 8)	0,15

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 02 de junio de 2004

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata. Argentina.

E-mail: pauladerobles@hotmail.com

Pacientes que presentan buena recuperación facial (*) con Aciclovir más corticoides vs corticoides

Estudio/ Año	Clase	N	X	Y	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
Adour 1996	II	99	76%	93%	1,2 (1,02- 1,45)	70,8% (35- 86)	17% (7-27)	5,88 (4- 14)	0,002

(*) Basada en escala de House y Brackmann o Adour/Swanson, X: Buena recuperación en controles; Y: Buena recuperación en tratados; RR: Riesgo Relativo; RRR: reducción del Riesgo Relativo; RRA: Reducción del Riesgo Absoluto; NNT: Número Necesario a Tratar, IRR: Incremento del Riesgo Relativo; IRA: Incremento del Riesgo Absoluto; NND: Número Necesario a Dañar

COMENTARIOS

Faltan estudios controlados, randomizados, doble ciego, tanto para corticoides, aciclovir y cirugía que demuestren un efecto importante, ya sea beneficioso o perjudicial de los mismos en el tratamiento de la parálisis de Bell

REFERENCIAS:

1. Grogan P, Gronseth G. Practice parameter: Steroids, Acyclovir and Surgery for Bell's Palsy (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56 (7): 830-6.

Estudios incluidos en el mismo:

1. May M, Wette R, Hardin WB, Sullivan J. The use of steroids in Bell's palsy: a prospective controlled study. *Laryngoscope* 1976; 86: 1111-1122.
2. Taverner D. Cortisone treatment of Bell's palsy. *Lancet* 1954; 2: 1052-1056.
3. Brown JS. Bell's palsy: a 5-year review of 174 consecutive cases: an attempted double blind study. *Laryngoscope* 1982; 92: 1369-1373.
4. Austin JR, Peskind SP, Austin SG, Rice DH. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized double blind controlled study of placebo versus prednisone. *Laryngoscope* 1993; 103: 1326-1333.
5. Shafshak TS, Essa AY, Bakey FA. The possible contributing factors for the success of steroid therapy in Bell's palsy: a clinical and electrophysiological study. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 940-943.
6. Adour KK, Rubioyanes JM, Von Doersten PG, et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371-378.



SELEGILINA Y RETRASO DE INICIO DE LEVODOPA

*Dr. Lucas Martín Romano y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia**

Problema Clínico: Paciente (pac) de 60 años con diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson (EP) idiopática, estadio I de Hoehn y Yahr, es independiente 100% para AVD, tiene un UPDRS motor de 8, no tiene diskinesias ni compromiso cognitivo. Se plantea la posibilidad de iniciar un tratamiento (tto) con **Selegilina** oral con el fin de retrasar la utilización de levodopa.

Pregunta Clínica: ¿El tratamiento con **Selegilina** retrasa la utilización de levodopa, en pacientes adultos en etapa inicial de enfermedad de Parkinson?

Estrategia de Búsqueda: Pub Med, Ovid-Medline y Bireme-Cochrane.

Limites: Systematic Reviews, Randomized Control Trials, Treatment y Meta-Analysis.

Palabras claves: Selegiline, Parkinson Disease, Deprenyl, IMAO-B inhibitors y Neuroprotection.

Características Clínicas de Importancia:

Las guías actuales de tto inicial en EP, indican a la selegilina con un efecto sintomático beneficioso moderado, sin evidencias de acción neuroprotectora y sin evidencias convincentes de aumento en la mortalidad, ya sea como monoterapia o en combinación con levodopa⁵.

LA EVIDENCIA

1-Palhagen. Incluía a pac. con EP sin previo tto, con diagnóstico idiopático, excluyendo los parkinsonismos atípicos. Randomizado, placebo-control y doble ciego. Fueron asignados a recibir selegiline 10 mg x mañana o placebo. El tto continuaba hasta que el grado de incapacidad funcional del pac necesitara inicio de tto con levodopa. Randomizaron 157 pacientes, 81 selegiline y 76 a placebo. 16 pac abandonaron (9 s y 7 p). Evaluó: UPDRS, Schwab and England AVD, Hoehn y Yahr, Visual Analogue Scale, MMSE y escala Hamilton, de base, 6 semanas, 3 meses, 6 meses y luego cada 6 meses, hasta inicio tto con levodopa.

2-The Parkinson Study Group. RCT, multicéntrico, 800 pacientes, seguimiento máximo 24 meses, con enf Parkinson (estadio I o II) libres de tto. Se asignó 4 grupos de tto: placebo, placebo y tocoferol (2000 IU x día), deprenyl (10 mg x día) y placebo, y deprenyl (10 mg x día) y tocoferol (2000 UI x día). Se evaluó al 1er y 3er mes luego de la randomización, y luego cada 3 meses, con máximo total de seguimiento de 24 meses. Cada evaluación incluía UPDRS (motor, mental y AVD), y la escala de depresión de Halminton de base, 1, 3 y 6 mes.

3-Myllyla. Randomizado, placebo-control, con seguimiento a 24 meses. Incluyó a 52 pac, media edad 61 años, en tto con anticolinérgicos menos 3 meses y ninguna otro tto.

27 pac recibieron selegiline (10 mg cada mañana) y 25 pac placebo. Estudio fue continuado hasta ser necesario comenzar tto con levodopa debido al deterioro funcional. Se evaluó el grado de incapacidad, de base, 3 semanas; 2, 4, 8, y 12 mes; y luego cada 4 meses usando 3 scores. (Hoehn and Yahr staging, Webster Rating Scale [WRS], and the Columbia University Rating Scale [CURS]). La Northwestern University Disability Scale (NUDS) para AVD.

4-Tetrad. Fue el primer estudio en evaluar el efecto de la selegiline a 10 mg/día. Evaluó total 54 pac (rango promedio de edad 61 años). 45 pac completaron el estudio, con una duración de 36 meses.

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 9 de junio de 2004.

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata. Argentina.
E-mail: lucasromano@hotmail.com

Retraso de inicio de tto l-dopa	TEC	TET	RTA	RTR	OR	IC 95%	P
1. Palhagen . Neurology 1998	8,6 meses	12,7 meses	4,1 meses	67%			0,028
2. The Parkin . N Engl J Med 1993	15 meses	24 meses	9 meses	62,50%	0,5	0,41-0,62	<0,001
3. Myllyla . NEurology. 1992	12,4 meses	18,2 meses	5,8 meses	52%			0,03
4. Tetrud . Science 1989	10,4 meses	18,3 meses	7,9 meses	62,50%			<0,001

TEC: tiempo efecto grupo control, TET: tiempo efecto grupo tratamiento, RTA: retraso tiempo absoluto, RTR: retraso tiempo relativo, OR: odds ratio y IC: intervalo de confianza.

COMENTARIOS

- El retraso de inicio de tto con levodopa, expresado como retraso del tiempo absoluto (RTA), vario de 4,1 meses a 9 meses, de acuerdo a los diferentes trabajos, con retraso del tiempo relativo (RTR) de 33% al 48%.
- No hay un criterio uniforme entre los estudios del grado de deterioro funcional necesario para el inicio del tratamiento con l-dopa.

REFERENCIAS

1. *Palhagen S, Heinson EH, Hagglund J, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. Swedish Parkinson Study Group. Neurology 1998;51:520-525.*
2. *The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993;328:176-183.*
3. *Myllyla VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, Heinson EA. Selegiline as initial treatment in the novo parkinsonian patients: Neurology 1992;42:339-343.*
4. *Tetrad JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegiline) in the natural history of Parkinson's disease. Science 1989;245:519-522.*
5. *Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002.*



EL REPOSO EN DECÚBITO HORIZONTAL LUEGO DE UNA MIELOGRAFÍA NO PREVIENE LA APARICIÓN DE CEFALEA POST-PUNCIÓN LUMBAR

Luciano Recchia y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia*

Problema Clínico: Varón de 56 años será sometido a mielografía diagnóstica. Nos consulta sobre la utilidad del reposo inmediato en decúbito horizontal luego del procedimiento en la prevención de la cefalea post-punción lumbar.

Pregunta Clínica: ¿En un paciente adulto, el reposo luego de una mielografía previene la aparición de cefalea post-punción lumbar?

Estrategia de Búsqueda: Bases de datos consultadas: PUBMED, OVID-Cochrane Database of Systematic Reviews, Bireme-Cochrane Library

Límites: metanálisis, RCT, revisiones

Palabras Clave (MESH-Key Words): post-lumbar punction headache, prevention, bed rest

Características Clínicas de Importancia:

- El reposo prolongado no demostró ser mejor que el breve o la movilización inmediata en la prevención de la cefalea post-mielografía (RR 0,926, IC 95% 0,802-1,070)

La Evidencia

- Este metanálisis incluye pacientes sometidos a punción lumbar o cervical por cualquier razón, asignados en forma aleatoria a descanso en cama breve o prolongado, sin restricciones en cuanto a la duración absoluta del mismo. Anal 16 RCT, agrupados según motivo de la realización de la punción en anestesia, diagnóstica o mielografía (este último grupo incluye seis trabajos).
- En el grupo mielografía, la mayoría de los trabajos no brinda información suficiente de las características de los pacientes. Asumiendo suficiente homogeneidad clínica (no demostrable), el efecto total no indica beneficio del reposo prolongado sobre la movilización inmediata (RR 0,926, IC 95% 0,802 a 1,070)

Comparación entre movilización inmediata o reposo breve versus reposo prolongado en la prevención de la cefalea post-punción luego de una mielografía

	REPOSO BREVE	REPOSO PROLONGADO	RR (IC 95%)	ARR (IC 95%)	NNT	p
CEFALEA	197 / 479	226 / 509	.926 (0.802- 1.070)	.033 (-0.029- 0.094)	30549	0.330

COMENTARIOS

- Los trabajos evaluados en el metanálisis son de moderada calidad metodológica, aunque ninguno impresionó obviamente no válido.
- Para disminuir al máximo el sesgo de publicación, se incluyeron trabajos en cualquier idioma.
- En el grupo mielografía, todos comparan movilización inmediata con reposo de 12 hs (1 trabajo) o 24 hs (5 trabajos). Uno de ellos informa gran beneficio con la movilización inmediata.
- Este grupo no mostró heterogeneidad estadística y resistió el análisis de sensibilidad mostrando un efecto global levemente reducido.

REFERENCIAS:

- Thoennissen J et al. Does bed rest after cervical or lumbar punction prevent headache? A systematic review and meta-analysis. CMAJ 2001; 165(10): 1311-16.

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 07 de julio de 2004

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (B7602BM) Mar del Plata, Argentina
E-mail: lrecchia@hotmail.com

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON DROGAS ANTIEPILEPTICAS EN PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL

Dr. Lucas Romano y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia*

Problema Clínico: Paciente de 65 años con diagnóstico reciente de tumor cerebral supratentorial, derivado al consultorio para iniciar tratamiento (tto) profiláctico con drogas antiepilepticas (DAE) para evitar el desarrollo de convulsiones

Pregunta Clínica: ¿El tratamiento profiláctico con drogas antiepilepticas en paciente con tumor cerebral previene el desarrollo de convulsiones?

Estrategia de Búsqueda: Pub Med, Ovid-Medline y Bireme-Cochrene

Limites: Systematic Reviews, Randomized Control Trials, Treatment y Meta-Analysis

Palabras claves: Seizure, Brain tumor, Anticonvulsant, Prophylactic, Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital. Divalproex sodium.

Características Clínicas de Importancia

En pacientes con tumores cerebrales, la frecuencia de convulsiones ocurre en un 20-40%, variando en relación al tumor (tipo, ubicación y tamaño)¹.

Más de la mitad (55%) de los médicos especialistas encargados del manejo y tratamiento de pacientes con tumores cerebrales, administran tto profiláctico con DAE, a pesar de su eficacia actualmente discutida ¹.

LA EVIDENCIA

1. **Practice parameter:** Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors.
2. **Forsyth.** Evaluar si el tto profiláctico con DAE disminuye la incidencia de aparición de 1er convulsión en paciente con tumor cerebral. Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, **No** ciego. Incluyó a pac con diagnóstico de tumor cerebral reciente (<1mes), por biopsia SNC o sistémica, y/o imágenes típica. Seleccionaron 100 pac, 46 GT y 54 Gc. Carga con DFH 15 mg/kg x VO, y mantenimiento 5 mg/kg día, intolerancia fenobarbital (FB). Media de seguimiento 5.4 meses.
3. **Glantz.** Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control. Evaluar si el tto profiláctico con ácido valproico (AcV) disminuye la incidencia de aparición de convulsión en paciente con tumor cerebral. Incluyó 74 pac, 37 GT y 37 Gc. Media de seguimiento de 7 meses.
4. **Franceschetti.** Incluyó 128 pac con tumores cerebrales, pero 64 pac con convulsiones previas, por lo que se evaluó **sólo** a 63 pac. 41 GT y 22 Gc. Analizó el tto profiláctico con DFH o FB.
5. **North.** Estudio doble ciego, incluyó a 281 pacientes con craneotomía por diferentes patologías. Se realizó en subanálisis de 81 pac con tumor cerebral. Evaluar el efecto profiláctico postoperatorio de DFH.
6. **De Santis.** Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado, objetivo de determinar la eficacia de DFH en la prevención del desarrollo de convulsiones tempranas en pacientes con tumores supratentoriales sometidos a craneotomía. Pacientes seleccionados del Instituto Neurosurgery Milán, con craneotomía electiva por tumor cerebral supratentorial, edad 15-75 años, **antecedente de convulsiones previa** y **tto actual con otros DAE**. Seleccionaron 200 pacientes (pac), 100 en grupo tto (GT) y 100 en grupo control (Gc). Día previo a la cirugía, se realizaba carga con difenilhidantoína (DFH) 18 mg/kg, y dosis posteriores ajustadas según niveles séricos de DFH dosados.

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 21 de julio de 2004.

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata. Argentina.

E-mail: lucasromano@hotmail.com

Estudio	n	% total	GT	Gc	ORIC95%	RR	RRR *IRR	RRA *IRA	NNT *NNH	p	DAE
1 Meta-análisis 2-3-4-5					1.09 0.63-1.89					0.8	
2 Forsyth	100	26%	11/46 24%	15/54 28%	0.82 0.33-2.01	0.86 0.4-1.6	13.9% -60-50	3.8% -10-21	26	0.8	DFH
3 Glantz	74	30%	13/37 35%	9/37 24%	1.69 0.61-4.63	1.44 0.7-2.9	*44% -30-190	*10.8% -9-31	*9 3-10	0.3	VPA
4 Franceschetti	63	11%	3/41 7%	4/22 18%	0.36 0.07-1.76	0.4 0.01-1.6	59% -60-90	10.8% -7-20	9 3-14	0.3	DFH o VPA
5 North	81	17%	9/42 21%	5/39 13%	1.85 0.56-6.12	1.67 0.6-4.5	*67% -30-350	*8.6 -7-20	*12 4-13	0.4	DFH
6 De Santis	200	12%	13/100 13%	11/100 11%	1.2 0.56-2.51	1.18 0.5-2.5	*18% -4-150	*2% -7-10	*50	0.8	DFH

n: nro pacientes del estudio, %: total de convulsiones, GT: grupo Tto con DAE, Gc: grupo control, RR: riesgo relativo, RRR: reducción del riesgo relativo, IRR: incremento del riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, IRA: incremento del riesgo absoluto, DAE: droga antiepiléptica, DFH: difenilhidantoina, VPA: ácido valprico, FB: fenobarbital, OR: odds ratio y IC: intervalo de confianza.

COMENTARIOS

- En pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, el tratamiento profiláctico con drogas antiepilépticas no previene la aparición de primera convulsión ¹.
- En pacientes seleccionados de alto riesgo (características del tumor y neurocirugía) el tratamiento profiláctico podría ser razonable, pero no hay evidencia actual que lo demuestre, por lo que se requieren nuevos estudios randomizados para este subgrupo.
- Tampoco en pacientes con antecedentes de convulsión previa y con tratados con DAE, mostró beneficio la administración profiláctica de DFH ⁶.
- No hay estudios con las nuevas DAE.
- Debe considerarse las interacciones con otras drogas, como la reducción del efecto de los corticoides ⁷⁻⁸ y drogas antineoplásicas ⁹⁻¹⁰.

REFERENCIAS

1. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000. Incluye:
2. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. A prospective randomized study of prophylactic anticonvulsants in patients with primary or metastatic brain tumors and without prior seizures. *J Neurooncol* 2000.
- 2'. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2003.
3. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996.
4. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir* 1990.
5. North JB, Penhall RK, Hanieh A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983.
6. De Santis. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia*. 2002. 3
7. Haque N, Thrasher K, Werk E. Studies on dexamethasone metabolism in man: effect of diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1972.
8. Wassner SJ, Malekzadeh MH, Pennisi AJ, et al. Allograft survival in patients receiving anticonvulsant medications. *Clin Nephrol* 1977.
9. Reich SD, Bachur NR. Alterations in adriamycin efficacy by phenobarbital. *Cancer Res* 1976.
10. Chang SM, Kuhn JG, Rizzo J, et al. Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant gliomas: a North American Brain Tumor Consortium report. *J Clin Oncol* 1998.

TIMECTOMÍA EN MIASTENIA GRAVIS NO ASOCIADA A TIMOMA

Dra. Paula de Robles y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia

Problema Clínico: Mujer de 60 años con Miastenia Gravis generalizada, con debilidad bulbar, ACRA (+), TAC de tórax normal, con regular respuesta al tratamiento con piridostigmina más azatioprina. Se plantea la posibilidad de timectomía.

Pregunta Clínica: ¿Es eficaz la timectomía en paciente con Miastenia Gravis (MG) autoinmune generalizada no timomatososa?

Estrategia de Búsqueda: En PubMed-Ovid-Bireme se buscó Myasthenia Gravis [Mesh] AND Thymectomy [Mesh]
Límites: RCT- Metanálisis- Guías de práctica

Características Clínicas de Importancia

No existen RCT de timectomía en Miastenia Gravis.

La mejor evidencia fue de una guía de práctica de la AAN en base a estudios clase II.

La evidencia es débil, pero muestra tendencia al mejor desenlace con respecto a remisión, período asintomático, mejoría y sobrevida en pacientes timectomizados, con respecto a los no.

LA EVIDENCIA

Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review) Las recomendaciones se basan en estudios clase II debido a la ausencia de clase I.

DATOS

Buen desenlace en pacientes timectomizados con respecto a los no

	NH	TH	RR	RRA (95% IC)	RRR (95% IC)	NNT (95% IC)
Remisión (fuera de medicación)	16%	26%	1.62	10%(-1.2 -21)	11.9% (-1.8 -24)	10 (5 - 8)
Período asintomático	27%	43%	1.6	16% (3-29)	22% (3.9 -36)	6.25 (3- 33)
Mejoría	48%	73%	1.52	25% (11.9-38)	48% (24.6- 64)	4 (3- 8)
Sobrevida	81%	87%	1.07	6% (-4-16)	31.6% (-31 -64)	16.6 (6- 8)

NH:% de ptes no timectomizados con buen desenlace; TH: % de ptes timectomizados con buen desenlace; RR: tasa relativa de timectomizados comparados con los no, con buen desenlace; RRA: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: N° necesario a tratar; IC: intervalo de confianza

COMENTARIOS

Se encontraron, en la mayoría de los estudios, asociaciones positivas entre timectomía y mejor desenlace para período asintomático (NNT 6.25) y mejoría clínica (NNT 4), sin cambios estadísticamente significativos con respecto a la remisión o sobrevida.

Para la MG severa, estas asociaciones positivas son un 54% más fuertes con respecto a la media, para la generalizada un 11% y para el sexo femenino un 7%, siendo un 25% más débiles para el sexo masculino. La

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 28 de julio de 2004

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata. Argentina.

E-mail: pauladerobles@hotmail.com

edad no tuvo diferencias con respecto a la media.

Con respecto a las complicaciones de la timectomía, la tasa de mortalidad es menor al 1% y las morbilidades asociadas son también poco frecuentes (falla respiratoria 6%, infección 11% e injuria nerviosa 2%)

Debido a la ausencia de estudios controlados, aleatorizados y ciegos, no se puede establecer, con los estudios disponibles, el beneficio de la timectomía en la MG autoinmune no timomatosa debido a diferencias en las características de base de los subgrupos (timectomizados y no)

REFERENCIAS

1. *Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Gary S. Gronseth and Richard J. Barohn. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):7-15.



RMP DE EPLEY EN EL TRATAMIENTO DEL VPPB

Dr. Lucas Martín Romano y Grupo de Neurología Basada en la Evidencia*

Problema Clínico: Paciente (pac) de 65 años, femenino, sin antecedentes de relevancia, es derivada al consultorio de neurología para tratamiento por vértigo postural de 72 hs de evolución.

Pregunta Clínica: ¿El tratamiento con Maniobra de Reposición de Partículas (MRP) de Epley es mejor que el tratamiento conservador para el vértigo posicional postural benigno (VPPB) de conducto semicircular posterior (CSP)?

Estrategia de Búsqueda: Pub Med, Ovid-Medline y Bireme-Cochrane, Cochrane Central Register of Controlled Trials y EMBASE.

Limites: Systematic Reviews, Randomized Control Trials, Treatment y Meta-Analysis

Palabras claves: canalith repositioning procedure, canalith repositioning maneuver, Epley maneuver, Dix-Hallpike, benign vertigo, benign positional vertigo, benign paroxysmal positional vertigo y BPPV.

Características Clínicas de Importancia:

La causa más frecuente de consulta por vértigo es el VPPB, generalmente por afección del CSP. Entre las terapéuticas actuales la MRP de Epley es la principal, pero su eficacia ha sido cuestionada por la mejoría del VPPB únicamente con el reposo. El objetivo es analizar la eficacia de la MRP de Epley en la mejoría sintomática en el VPPB de CSP.

LA EVIDENCIA

- Se identificaron 15 estudios, sólo 3 estudios se incluyeron¹⁻³ para el análisis y el resto fueron excluidos⁴⁻¹⁵ principalmente por falta de cegamiento e inadecuada aleatorización. Se identificó 3 revisiones¹⁶⁻¹⁸.
- Se aplicó la maniobra modificada por Epley, la secuencia de posicionamiento correspondía a la descripción original de Epley en 1992, pero sin uso de premedicación o vibración mastoidea.
- Análisis de datos completos en 128 pac de 144, pérdida de 16 pac, 11%.
- Máximo seguimiento fue de 1 mes.
- Mejoría Total del 58% en el grupo MRP Epley vs 24% en el grupo control, OR: 4.2, NNT: 3 y $p < .0001$.

1- Lynn 1995

Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, incluyó a 36 pac, entre 23 y 90 años (9 hombres y 24 mujeres). Se evaluó el efecto de la MRP de Epley vs maniobra de sham, para la mejoría sintomática subjetiva a través de "Diarios". Seguimiento por 1 mes. Reporte de vértigo en el diario, 7 días previos a la re-evaluación al mes, se consideraba como falla. Mejoría en el 61% para el grupo MRP Epley vs 20% para el grupo control. Pérdida de 3 pac, 8%.

2- Froehling 2000

Estudio prospectivo, aleatorizado (en bloque, estratificada por edad y sexo) y controlado, incluyó a 50 pac, edad > 18 años (18 hombres y 32 mujeres). Se evaluó el efecto de la MRP de Epley vs maniobra de sham, para la mejoría sintomática subjetiva a través de la pregunta: ¿Su sensación de mareo se resolvió por completo? (si-no) al control entre 1-2 semanas. Seguimiento por 1-2 semanas. Ambos grupos recibían collar cervical x 2 noches e indicación de no dormir sobre el lado afectado. Mejoría en el 50% para el grupo MRP Epley vs 19% para el grupo control.

* Sin conflicto de intereses. Fecha: 24 de agosto de 2005.

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602BM) Mar del Plata. Argentina.

E-mail: lucasromano@hotmail.com

3- Yimtae 2003

Estudio prospectivo, aleatorizado (en bloque de 4, estratificada por duración de síntomas, > o < 2 semanas, y grupo, MRP o control), incluyó a 58 pac, edad > 18 años (15 hombres y 43 mujeres). Se evaluó el efecto de la MRP de Epley vs controles sin tratamiento, para la mejoría sintomática subjetiva a través de un cuestionario: empeoramiento/estable – mejoría - asintomático. Ambos grupos recibieron cinarizine durante el estudio. Para el análisis se dicotomizó los resultados a la 4ta semana en asintomático vs sintomático (empeoramiento/estable + mejoría). Seguimiento por 4 semanas. Mejoría en el 64% para el grupo MRP Epley vs 35% para el grupo control. Pérdida de 13 pac, 22%.

Estudios	Mejoría Sintomática		RRA IC95%	RRR IC95%	OR IC95%	NNT	p
	MRP Epley	Control					
Lynn 1995 (n=33/36*)	11/18 (61%)	3/15 (20%)	0.41 (0.1-0.7)	0.51 (0.08-0.7)	6.3 (1.2-30)	2.4 (1-9)	0.43
Froehling 2000 (n=50)	12/24 (50%)	5/26 (19%)	0.31 (0.05-0.5)	0.38 (0.03-0.6)	4.2 (1.2-14)	3.25 (2-18)	0.04
Yimtae 2003 (n=45/58*)	16/25 (64%)	7/20 (35%)	0.29 (0.009-0.5)	0.44 (-0.2-0.7)	3.3 (0.9-11)	3.4 (2-111)	0.01
Total (n=128/144*)	39/67 (58%)	15/61 (24%)	0.33 (0.1-0.5)	0.44 (0.2-0.6)	4.2 (2-9)	3 (2-6)	.0001

n: nro pacientes del estudio, RRR: reducción del riesgo relativo, RRA: reducción del riesgo absoluto, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, NNT: nro necesario de pacientes a tratar.

* Pérdida de seguimiento, 3 y 13 pac, total de 16, 11%.

COMENTARIOS

La evidencia señala que la MRP de Epley es efectiva para la mejoría sintomática del VPPB de CSP a corto plazo, basado en resultados de sólo tres estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

REFERENCIAS

- Lynn S, Pool A, Rose D, Brey R, Suman V. Randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1995;113:712-20.
- Froehling DA, Bowen JM, Mohr DN, Brey RH, Beatty CW, Wollan PC, et al. The canalith repositioning procedure for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75(7):695-700.
- Yimtae K, Srirompotong S, Srirompotong S, Sae-seaw P. A randomized trial of the canalith repositioning procedure. *Laryngoscope* 2003;113:828-32.
- Angeli S, Hawley R, Gomez O. Systematic approach to benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2003;128:719-25.
- Asawavichianginda S, Isipradit P, Snidvongs K, Supiyaphun P. Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo: a randomized, controlled trial. *Ear, Nose, and Throat Journal* 2000;79(9):732-4, 736-7.
- Blakley BW. A randomized, controlled assessment of the canalith repositioning maneuver [see comments]. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1994;110(4):391-6.
- Cohen HS, Jerabek J. Efficacy of treatments for posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 1999;109(4):584-90.
- Herdman SJ, Tusa RJ, Zee DS, Proctor LR, Mattox DE. Single treatment approaches to benign paroxysmal positional vertigo. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 1993;119(4):450-4.
- Li JC. Mastoid oscillation: a critical factor for success in the canalith repositioning procedure. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1995;112:670-5.
- Massoud EA, Ireland DJ. Post-treatment instructions in the nonsurgical management of benign paroxysmal positional vertigo. *Journal of Otolaryngology* 1996;25(2):121-5.
- Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Lempert T. A modified Epley's procedure for self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 1999;53(6):1358-60.
- Sherman D, Massoud E. Treatment outcomes of benign paroxysmal positional vertigo. *Journal of Otolaryngology* 2001;30(5):295-9.
- Soto Varela A, Bartual Magro J, Santos Perez S, Velez Regueiro M, Lechuga Garcia R, Perez-Carro Rios TA, Caballero L. Benign paroxysmal vertigo: a comparative prospective study of the efficacy of Brandt and Daroff exercises, Semont and Epley manoeuvre. *Vertige 3 positionnel paroxystique benin: etude comparative prospective sur l'efficacite des exercices de Brandt et Daroff, la manoeuvre de Semont et las manoeuvre d'Epley, Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie* 2001;122(3):179-83.

14. Steenerson RL, Cronin GW. Comparison of the canalith repositioning procedure and vestibular habituation training in forty patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1996;114(1):61-4.
15. Wolf M, Hertanu T, Novikov I, Kronenberg J. Epley's manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo: a prospective study. *Clinical Otolaryngology* 1999;24(1):43-6.
16. Hilton M, Pinder D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004. Review.
17. Woodworth BA, Gillespie MB, Lambert PR. The canalith repositioning procedure for benign positional vertigo: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2004 Jul;114(7):1143-6.
18. Hilton M, Pinder D. The Epley manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo – systematic review. *Clin Otolaryngol.* 2002, 27: 440-445.

