

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

Revisión Sistemática con Meta-análisis

**“Medicamentos Antiepilépticos de Segunda Generación
como tratamiento adicional en la Epilepsia Refractaria
Parcial”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

MARITZA CLAUDIA ROMERO ESCALONA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE EDUARDO HERRERA ABARCA

NOVIEMBRE 2008



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISION DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 15:00 horas del día 29 del mes de octubre del 2008 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la ESM para examinar la tesis de grado titulada:

“Medicamentos Antiepilepticos de Segunda Generación con tratamiento adicional en la Epilepsia Refractaria Parcial”

Presentada por el alumno:

Romero
Apellido paterno

Escalona
materno

Maritza Claudia
nombre(s)

Con registro:

B	0	4	1	1	1	2
---	---	---	---	---	---	---


aspirante al grado de:

Maestro en Ciencias en Investigación Clínica


Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACION DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.


LA COMISION REVISORA

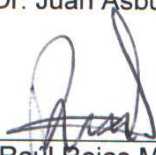
DIRECTOR DE TESIS

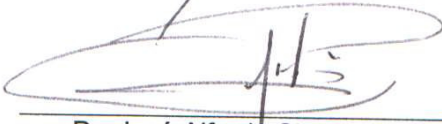

Dr. Jorge E. Herrera Abarca


Dra. Maria Esther Ocharan Hernandez



Dr. Juan Asbun Bojalil


M. en C. Hugo Martinez Rojano


M. en C. Raul Rojas Martínez


Dr. José Alfredo Sierra Ramírez

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO


Dr. Eleazar Lafa Padilla

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
ESCUOLA SUPERIOR DE MEDICINA
I. P. N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
MEXICO, D. F.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D.F. el día 26 del mes septiembre del año 2008, el que suscribe **Maritza Claudia Romero Escalona**, alumno (a) del Programa **Maestría en Ciencias en Investigación Clínica** con número de registro **B041112** adscrito a la **Escuela Superior de Medicina** manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca** y cede los derechos del trabajo intitulado **“Medicamentos Antiepilépticos de Segunda Generación con tratamiento adicional en la Epilepsia Refractaria Parcial”** al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **mitza7@hotmail.com**.

Sí el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Maritza Claudia Romero Escalona

Revisión Sistemática con Meta-análisis

Medicamentos Antiepilépticos de Segunda Generación como tratamiento adicional en la Epilepsia Refractaria Parcial

Versión: Primaria

Fecha de edición: 07 Noviembre 2008.

Revisora: Maritza Claudia Romero Escalona

México D.F.

Tel- +52155 5518531886

Email: revisiones.sistematicas@live.com.mx

Fuentes de apoyo: Financiamiento Propio

Contenido Nuevo:

Agradecimientos

A Dios por hacer posible todo

Al Dr. Jorge Herrera Abarca por su disposición constante y su valiosa
orientación.

A Esther Marquez por su apoyo incasable.

Al Dr.

A todas las personas que han contribuido tanto directa como indirectamente.

Vaya este agradecido reconocimiento a todos los que han hecho valiosas
aportaciones, gracias por comprometer su tiempo para hacer de todo ello
una realidad.

Desde luego llegue al final gracias al apoyo y cariño de mis Padres, Lili y
Rosa, mis amigos y compañeros, gracias sinceras por sus palabras
alentadoras.

CONTENIDO

Agradecimientos.....	5
RESUMEN.....	8
ABSTRAC.....	9
1. ANTECEDENTES.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo principal.....	21
4.2 Objetivo secundario.....	21
5. HIPÓTESIS.....	22
6. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS ESTUDIOS CLÍNICOS.....	23
6.1 Tipos de estudios.....	23
6.2 Tipos de participantes.....	24
6.3 Tipos de intervenciones.....	24
6.4 Tipos de medidas de resultado.....	25
7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS.....	27
6.1. Método de revisión.....	28
6.2. Evaluación de la calidad de los estudios.....	29
8. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	30
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
10. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	35
11. CALIDAD METODOLÓGICA.....	36
12. RESULTADOS.....	37
13. DISCUSIÓN.....	41
14. CONCLUSIONES DE LOS REVISORES.....	42
14.1. <i>Implicaciones para la práctica.....</i>	<i>42</i>
14.2. <i>Implicaciones para la investigación.....</i>	<i>42</i>
15. AGRADECIMIENTOS.....	43
16. CONFLICTOS DE INTERÉS.....	44

17.	REFERENCIAS:	45
17.1.	Referencias de los estudios	45
17.1.1.	Estudios incluidos	45
17.1.2.	Estudios excluidos	62
17.1.3.	Estudios pendientes de evaluación	62
17.1.4.	Estudios en curso	62
17.1.5.	Otras referencias	62
17.2.	Referencias adicionales	62
17.3.	Otras versiones publicadas de esta revisión	65
18.	TABLAS Y FIGURAS:	66
18.1.	Características de los estudios incluidos	66

RESUMEN

Antecedentes: La mayoría de los pacientes con epilepsia tiene un buen pronóstico y serán controlados con uno o dos medicamentos antiepilépticos, pero más del 30% desarrollarán Epilepsia Refractaria que frecuentemente requiere tratamiento con una combinación de antiepilépticos. Estos casos representan un considerable problema terapéutico ya que de 2-3% de la población sufrirán de epilepsia algún momento en su vida.

Objetivo: Evaluar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de los medicamentos Antiepilépticos de segunda generación como tratamiento adicional en adultos con Epilepsia Refractaria Parcial mediante una revisión sistemática.

Estrategia de búsqueda: Se buscó estudios clínicos publicados y no publicados en las siguientes bases de datos La Cochrane Library número1, 2003, MEDLINE, EMBASE y Current Controlled Trials, la búsqueda fue hecha desde 1996 a Abril 2008. Los estudios fueron incluidos si cumplían con todos los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de selección: Estudios clínicos, controlados, con asignación al azar, de grupos paralelos, con medicamentos antiepilépticos de segunda generación como tratamiento adicional en adultos con Epilepsia Refractaria Parcial.

Obtención y análisis de los datos: Un solo revisor extrajo la información para evaluar eficacia y seguridad en un formato establecido, para evaluar eficacia se ingresaron los datos en el programa META realizando una doble revisión, se obtuvieron los datos para evaluar homogeneidad. Para evaluar seguridad se documentó los 5 eventos adversos más frecuentes por fármaco.

Resultados principales: Se obtuvo un total de 88 artículos, solo 48 estudios cumplieron criterios con XXXXX personas. Los estudios no fueron homogéneos y se analizaron por medicamento.

ABSTRACT

Background: Most patients with epilepsy have a good prognosis and their seizures will be controlled with one or two antiepileptic drug, but up to 30% develop refractory epilepsy that often requires treatment with combinations of antiepileptic drugs. These cases represent a considerable therapeutic problem since up to 2-3% of the population will suffer from epilepsy at some time in their lives.

Objective: Evaluate the available clinical evidence about the efficacy of antiepileptic drugs of second generation as add on treatment in adults with Partial Refractory Epilepsy through a systematic review.

Search Strategy: Was searched studies published and unpublished in the following databases The Cochrane Library no.1 2003, MEDLINE, EMBASE and Current Controlled Trials, the search was done since 1996 to April 2008. The trials were included if they fulfilled with all the criteria.

Selection Criteria: Controlled, Randomized, Parallel Groups, clinical trials with antiepileptic drugs of second generation as add on treatment in adults with Partial Refractory Epilepsy.

Obtaining data and analysis: One reviewer extracted the information to evaluate efficacy and safety in a established format, to evaluate efficacy were entered the data in the META program doing a double check, was obtained the data to evaluate homogeneity. To evaluate security were documented the five adverse events most frequently by drug.

Principal results:

1. ANTECEDENTES

Definición de Epilepsia

El Diccionario de Epilepsia de la Organización Mundial de la Salud, define la epilepsia “como un trastorno cerebral crónico, de diferentes etiologías, caracterizado por recurrentes crisis epilépticas debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales” (5). Según la Liga Internacional contra Epilepsia (LICE) la define como “una condición caracterizada por recurrentes crisis epilépticas (dos o más), no provocadas por alguna causa inmediata identificada” y define a la crisis epiléptica como “una manifestación clínica resultado de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas”. (6)

Epidemiología de Epilepsia

La epilepsia es un desorden neurológico común. Es un problema de salud, que afecta, a cerca del 4% de los individuos durante su vida (1). Se estima que la epilepsia se presenta aproximadamente en 50 millones de personas alrededor del mundo. (2)

En estudios poblacionales se ha reportado una prevalencia que varia de 2.7 a más de 40 por 1,000 habitantes.(3) Estudios a gran escala en poblaciones en desarrollo han reportado una prevalencia para epilepsia de alrededor o debajo de 10 por 1,000 habitantes.(4)

La incidencia anual reportada varía entre 40 y 70 por 100,000 habitantes. En poblaciones de países en desarrollo las cifras de incidencia son altas, por arriba de 100, mientras que en países desarrollados varia entre 40 y 70 por 100,000 habitantes. (4)

Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas

La epilepsia puede ser clasificada de acuerdo a un número diferente de criterios, incluyendo severidad, tipo de crisis, etiología, localización anatómica, edad de inicio o hallazgos del Electroencefalograma. La mayoría de las clasificaciones usadas en el pasado se basaron en uno o más de estos criterios y fueron completamente arbitrarias, reflejando el limitado entendimiento de la patofisiología de la epilepsia. En la actualidad la clasificación de las crisis más aceptada es la que se muestra en la tabla 1, que clasifica a las crisis de acuerdo a si su inicio es focal (parcial) o generalizado.

Tabla 1. Clasificación de las Crisis.

Crisis parciales
Crisis parciales simples <ul style="list-style-type: none">Con signos motoresCon alucinaciones somatosensoriales o sensoriales especialesCon signos y síntomas autonómicosCon síntomas psíquicos
Crisis parciales complejas <ul style="list-style-type: none">De inicio como crisis parcial simple seguida de alteración de la concienciaCon trastorno de conciencia desde el inicio
Crisis parciales con generalización secundaria <ul style="list-style-type: none">Crisis parciales simples que se generalizanCrisis parciales complejas que se generalizanCrisis parciales simples que evolucionan a complejas y se generalizan

Crisis generalizadas
Ausencias
Típicas
Atípicas
Mioclónicas
Clónicas
Tónicas
Tónico-clónicas
Atónicas
Crisis no clasificables

De la Comisión en clasificación y Terminología de La Liga Internacional contra la Epilepsia. Epilepsia 1982;22:489-501.

Crisis parciales

La epilepsia de tipo parcial es el desorden más común en los pacientes epilépticos. (8) Cerca del 60% de los pacientes con epilepsia refractaria sufren de crisis parciales. (9) La relativa intratabilidad biológica de las epilepsias parciales (crisis refractarias) ha sido comprobada. (8)

Las crisis parciales son de inicio focal, donde la región epileptogénica se localiza en una zona restringida de la corteza cerebral, posteriormente se disemina involucrando otras zonas de la misma. El comportamiento de la crisis refleja la región de la corteza en la cual la crisis se genera o se disemina. Las crisis parciales pueden ser simples, complejas o generalizadas secundariamente. (8, 10)

Los síndromes epilépticos se definen por el tipo de crisis, los factores de riesgo para epilepsia, la historia familiar y tienen implicación en términos

de la etiología potencial, respuesta al tratamiento y pronóstico a largo plazo para la remisión de las crisis.(10,11)

Las crisis parciales son generalmente las más difíciles de controlar, nuevos agentes para el tratamiento y la seguridad a largo plazo, de este tipo de epilepsia, se ha convertido en una significativa necesidad médica.(7)

Epilepsia Refractaria

A pesar del desarrollo de la actual farmacoterapia, los pacientes con epilepsia permanecen con crisis sin control por largo tiempo, los porcentajes varían de entre el 30 a 40% de todos los pacientes, aún con tratamiento temprano y una dosis diaria adecuada de medicamentos antiepilépticos. (2, 4, 12, 13)

Diferentes definiciones de epilepsia refractaria pueden ser apropiadas dependiendo del propósito para el cual sean usadas, ya que no existe una sola definición aceptada. Un paciente sufre de epilepsia refractaria si persiste con crisis epilépticas sin respuesta a las máximas dosis tolerables de los medicamentos apropiados en monoterapia, ni a cambios de monoterapia, ni al uso de dos combinaciones de antiepilépticos (8, 9, 14). Esta definición es vaga en términos de medición, por lo que de manera arbitraria algunos autores establecen un número de crisis epilépticas por mes para definir la epilepsia refractaria.

La epilepsia refractaria esta presente de inicio, más que desarrollarse en un cierto plazo, puesto que las características clínicas de esta enfermedad son evidentes tempranamente.(2) Los expertos agregan, que cuando los pacientes no están libres de crisis por 12 meses durante tratamiento a largo

plazo con varios medicamentos antiepilépticos disponibles a las máximas dosis tolerables, la epilepsia puede ser clasificada como refractaria. (13)

La epilepsia refractaria puede ser atenuada, al menos en parte, esto se observó en un número de estudios aleatorizados controlados con placebo, en los cuales la adición de un antiepiléptico nuevo llevó a una reducción de crisis en 50% de los pacientes con epilepsia refractaria con frecuentes crisis semanales. A pesar de esto solo 5 a 8% de los pacientes quedaron libres de crisis durante el estudio. Tabla 2.(13)

Tabla 2. Resultado de estudios controlados con terapia de adición de antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria parcial.

MAE	Proporción de respondedores*	Porcentaje de pacientes libres de crisis
Gabapentina	26	
Lamotrigina	34	
Levetiracetam	40	8
Oxcarbamazepina	50	
Pregabalina	51	5
Tiagabina	36	
Topiramato	51	
Zonisamida	43	

*Proporción de respondedores: porcentaje de pacientes con un mínimo de 50% de reducción de crisis sobre el periodo basal. Estos datos no representan los pacientes que permanecen libres de crisis en un periodo a largo plazo. (13)

Los pasos iniciales en la evaluación del paciente con epilepsia refractaria es confirmar el diagnóstico y clasificar el tipo de crisis. La historia y exploración neurológica puede indicar la causa del desorden y la localización del inicio de la crisis. (8) La severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento tiende a ser correlacionada con el género, edad, duración de la enfermedad y síndrome epileptogénico. (15)

Tratamiento farmacológico

El tratamiento para epilepsia se dirige al control de los síntomas, esto es, la supresión de las crisis por administración a largo plazo de medicamentos antiepilépticos. (7)

En la práctica los pacientes deben ser tratados con un solo fármaco cuando es posible y recibir la máxima dosis tolerada antes de sustituirlo.(2, 8, 16) La monoterapia es asociada con menor toxicidad a altos niveles de fármaco y con un mejor cumplimiento que en el tratamiento combinado. (8). El tratamiento puede ser cambiado a otro fármaco si las crisis permanecen sin control o si el paciente tiene una reacción idiosincrática o eventos adversos intolerables. Una combinación de fármacos es usada en pacientes en quienes la epilepsia permanece sin control. (2) La adición de un segundo medicamento antiepiléptico se asocia con un control completo de las crisis en solo 11 a 13% de pacientes y el desarrollo de toxicidad de medicamentos antiepilépticos en un 90% (8)

Los Neurólogos pueden elegir de entre 20 diferentes medicamentos, incluyendo fármacos como fenitoina, carbamacepina, fenobarbital y valproato de magnesio (primera generación) y fármacos como lamotrigina, vigabatrin, tiagabine, topiramato, gabapentina y levetiracetam(segunda generación). A pesar de esto el problema de crisis intratables o de difícil control no ha

cambiado en un grado significativo por la introducción de nuevos antiepilépticos, aunque el tratamiento es mejor tolerado para un número de pacientes. (12)

A demás del problema de fármaco resistencia, a los antiepilépticos, incluyendo los de segunda generación, los pacientes sufren de problemas con toxicidad, particularmente efectos secundarios neurotóxicos y reacciones idiosincrásicas tales como erupciones.

Nuevos medicamentos menos tóxicos, eficaces y seguros para el manejo a largo plazo de epilepsia en pacientes con difícil control es una necesidad médica. (7, 12)

Los antiepilépticos de primera generación fueron comparados en estudios clínicos con asignación aleatoria contra los de segunda generación tales como carbamacepina, fenitoína o valproato de magnesio. (9) Encontrando que la eficacia antiepiléptica de estos medicamentos no es superior cuando se compara con carbamacepina o fenitoína, el control de crisis fue similar, excepto para vigabatrin donde carbamacepina fue más efectiva. (9, 17) Los nuevos medicamentos han fallado en lograr un control total de crisis. (17) Solo una pequeña minoría (menos del 5%) de pacientes refractarios a los antiepilépticos de primera generación ha quedado libres de crisis con los nuevos antiepilépticos. (9)

Los medicamentos más usados como politerapia son carbamacepina y valproato. Vigabatrin, lamotrigina y gabapentin fueron los antiepilépticos de primera generación más usados en pacientes con epilepsia refractaria y su uso tiende a incrementar con la severidad. (15) Desafortunadamente muchos pacientes quienes no obtienen un control de crisis con carbamacepina o fenitoína no se vuelven libres de crisis con el uso de otros medicamentos

antiepilépticos. (8) De acuerdo con un estudio realizado por Mattson. (18) Los resultados, mostraron que carbamacepina fue significativamente más efectiva que fenobarbital o primidona para el control total de crisis parciales. (18)

Los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferente perfil de efectos adversos se consideran apropiados para politerapia, pero sin potenciales interacciones farmacológicas o farmacodinámicas.(19, 20). Muchos pacientes con epilepsia parcial intratable quienes toman múltiples medicamentos antiepilépticos han notado tener síntomas de toxicidad crónica, incluyendo somnolencia, ataxia y diplopía. La toxicidad de medicamentos antiepilépticos puede ocurrir aún con niveles terapéuticos o subterapéuticos. (8)

Las guías para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia refractaria recomiendan la referencia del paciente a un centro especializado en epilepsia cuando el tratamiento médico no es efectivo después de 2 años de probar apropiados antiepilépticos. (8, 21)

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia con resección de tejido epileptogénico o neuroestimulación puede ser una alternativa si fallan los medicamentos antiepilépticos. Aunque muchos pacientes continúan en tratamiento con antiepilépticos después de la cirugía. (12) La estimulación del nervio vago puede ser una alternativa de tratamiento para pacientes pobremente controlados con crisis médicamente refractarias, que sufren de efectos tóxicos a largo plazo, de las altas dosis de los medicamentos antiepilépticos.

En pacientes con epilepsia refractaria, quienes no son candidatos para el tratamiento quirúrgico o para estudios con fármacos en investigación, el tratamiento apropiado, puede ser el uso de monoterapia a altas dosis, con carbamacepina o fenitoína, o dos antiepilépticos en combinación, para evitar efectos tóxicos .(8)

Además menos del 10% de pacientes con epilepsia refractaria permanecen en tratamiento adicional con gabapentina y lomotrigena, menos del 30% con topiramato y menos del 40% con levetiracetam, concluyendo que el impacto de estos nuevos antiepilépticos parece ser pequeño, aproximadamente tres de cuatro pacientes discontinuaran la terapia, las razones incluyen eventos adversos y falla de eficacia a largo plazo. (9)

Las causas potenciales del pobre control de las crisis incluyen, la clasificación incorrecta, terapia inadecuada con medicamentos antiepilépticos, la falta de apego terapéutico y el estilo de vida. (8, 9, 22) En este sentido, deben realizarse determinaciones sanguíneas de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos (22). El estrés emocional, la privación de sueño, el ciclo menstrual (usualmente las fases premenstrual y ovulatoria), las luces centelleantes y otros estímulos sensoriales, el uso o privación de alcohol y enfermedades concurrentes, particularmente las infecciosas son otros factores relacionados con el pobre control de crisis. (23). El tratamiento exitoso de las crisis puede mejorar apreciablemente las funciones psicológicas, sociales, sexuales y del comportamiento. (8)

En este contexto, se pretende encontrar en la evidencia clínica de un medicamento antiepiléptico de segunda generación eficaz y con mínimas interacciones farmacológicas que permitan su uso concomitante con otros fármacos anti-epilépticos, para ofrecer una opción de tratamiento eficaz para esta población de pacientes con epilepsia refractaria parcial.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos antiepilépticos de primera o segunda generación, solos o en combinación no han sido eficaces en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Enfermedad que afecta del 20 al 40% de los pacientes con epilepsia.

Antiepilépticos para el tratamiento óptimo de la epilepsia parcial refractaria deben buscarse para pacientes que no cuentan con alternativas eficaces de tratamiento.

Con base en los resultados de estudios clínicos realizados previamente, se busca la evidencia clínica documentada de un medicamento antiepiléptico de segunda generación que usado como tratamiento adicional en adultos con epilepsia refractaria parcial que pudiera ofrecer una alternativa eficaz esperando reducir el número de crisis epilépticas en un 50% o más de forma segura.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la evidencia clínica de la eficacia de los medicamentos antiepilépticos de segunda generación como tratamiento adicional en adultos con Epilepsia Refractaria Parcial?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Evaluar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de los medicamentos Antiepilépticos de segunda generación como tratamiento adicional en adultos con Epilepsia Refractaria Parcial mediante una revisión sistemática.

4.2 Objetivo secundario

Examinar la evidencia clínica existente sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos de segunda generación como tratamiento adicional en adultos con epilepsia refractaria parcial a partir de la proporción de pacientes que se retiraron de los estudios durante la fase de tratamiento.

Describir el perfil de seguridad de los medicamentos antiepilépticos de segunda generación.

5. HIPÓTESIS

La evidencia clínica documentada determinará si los medicamentos antiepilépticos de segunda generación usados como tratamiento adicional serán eficaces en pacientes con Epilepsia Parcial Refractaria comparados contra placebo.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Serán incluidos en esta revisión sistemática todos los estudios identificados en las cuatro bases de datos registradas en la sección de estrategias de búsqueda que cumplan con los siguientes criterios:

6.1 Tipos de estudios

1. Estudios Clínicos publicados o registrados
2. Investigación realizada en Humanos
3. Con asignación aleatoria de tratamiento, usando un método adecuado de asignación.
4. Doble ciegos, en los cuales tanto el paciente como el Investigador están cegados con respecto a la aplicación de la maniobra.
5. Estudios con al menos dos grupos paralelos de los cuales uno pueda ser considerado como grupo control con placebo.
6. Estudios donde la intervención sea la administración de un medicamento antiepiléptico de segunda generación adicional a un tratamiento establecido con medicamentos antiepilépticos por lo menos 12 semanas a las máximas dosis permitidas.
7. Estudios longitudinales
8. Aprobados por Comité de Ética.

6.2 Tipos de participantes

9. Pacientes mayores de 18 y menores o con 65 años.
10. Masculinos o femeninos.
11. Con epilepsia parcial refractaria a 2 o más medicamentos antiepilépticos (es decir, que experimenten crisis parciales simples, crisis parciales complejas o crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas a pesar de estar recibiendo la dosis máxima).
12. Hayan proporcionado voluntariamente su consentimiento informado por escrito.

6.3 Tipos de intervenciones

13. Grupo de tratamiento con:
Gabapentina o Topiramato o Lamotrigina o Levetiracetam o Oxcarbamacepina o Pregabalina o Tiagabina o Zonisamida o Vigabatrina o Remacemida o Brivaracetam o Losigamone o Ezlicarbamacepina o Retigabine, adicional al tratamiento antiepiléptico de base a las máximas dosis tolerables en monoterapia o en combinaciones de antiepilépticos.
14. Grupo control con:
Placebo adicional al tratamiento antiepiléptico de base a las máximas dosis tolerables en monoterapia o en combinaciones de antiepilépticos.

6.4 Tipos de medidas de resultado

15. Reducción del 50% o más en la frecuencia de las crisis:

Se elige como resultado primario para evaluar la eficacia la proporción de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis en el periodo de tratamiento, en comparación con el periodo de la línea base anterior a la asignación aleatoria del tratamiento con algún medicamento de la segunda generación. Se escogió este resultado, ya que se reporta con frecuencia en este tipo de estudios y puede calcularse para estudios que no reportan este resultado, contando con que los datos de las crisis de línea base sean registrados.

16. Retiro del tratamiento:

La proporción de pacientes que tienen retiro de tratamiento durante el periodo de estudio se utilizó como una medida de efectividad global. Es probable que el tratamiento sea suspendido debido a abandono del estudio por parte del sujeto, efectos secundarios, falta de eficacia o por una combinación de ambos, este resultado se utilizará para medir la seguridad.

17. Eventos adversos:

a) La proporción de pacientes que experimentan cualquiera de los siguientes cinco eventos adversos: (i) ataxia (ii) mareo (iii) fatiga (iv) náusea (v) somnolencia.

Se escogieron estos eventos adversos ya que son considerados los más frecuentes e importantes del uso de medicamentos antiepilépticos.

b) La proporción de pacientes que experimenten los cinco eventos adversos más comunes diferentes a los listados anteriormente en a).

7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS

La búsqueda para la identificación de los estudios clínicos será electrónica en las principales cuatro bases de datos y en el siguiente orden:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library) número1, 2003). (Enero 1996 - Abril 2008)
- MEDLINE (Enero 1996 - Mayo 2008)
- EMBASE (Enero 1996 - Mayo 2008)
- Current Controlled Trials (Enero 1996 - Mayo 2008)

Se usarán las siguientes palabras clave:

- Refractory partial epilepsy
- Refractory epilepsy drug therapy
- Antiepileptic drug therapy
- Add on therapy for refractory partial epilepsy
- Adjunctive treatment for refractory partial epilepsy

Periodo de búsqueda:

Enero 1996- a 1 Junio 2008

Restricción del Lenguaje:

Se incluirán todos los estudios en el idioma español e inglés que cumplan criterios de selección únicamente.

Se realizará la búsqueda en cada una de las 4 bases de datos con las palabras antes mencionadas se utilizará la opción de búsqueda avanzada para restringirla usando algunos de los criterios para obtener únicamente estudios potenciales de ser seleccionados.

Por vía electrónica y manual se buscará cada uno de los artículos, en caso de que alguno no se encuentre se contactará al o a los autores para solicitar este material.

Se revisará las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados para buscar estudios clínicos relevantes adicionales que cumplan con todos los criterios para ser incluidos en el análisis.

6.1. Método de revisión

Realizada la búsqueda en las bases de datos se revisaron los títulos de los artículos para eliminar aquellos que desde este punto, apunten que no cumplirán con los criterios de inclusión. Una vez realizada esta selección preliminar se juntaron todas las referencias para eliminar las repetidas. Se revisaron todos los estudios obtenidos por un revisor, los estudios en duda se revisaron y discutieron con el asesor para determinar la relevancia de cada estudio.

El revisor comenzó con la revisión imparcial del artículo completo, se leyó en su totalidad y se fueron evaluando los 17 criterios de selección

usando la lista de cotejo. Los artículos que fueron seleccionados se identifico los principales datos a extraer y se conjuntaron en la tabla de compilación. Al final de la revisión se resumirá en una lista los estudios excluidos proporcionando las principales razones de su exclusión para documentar que fueron considerados.

6.1. Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad Metodología de cada artículo se evaluará con la escala de calidad de Jadad. Todos los artículos para que se ingresen deben de tener 5 puntos en esta escala.

8. EXTRACCIÓN DE DATOS

El mismo revisor extraerá la siguiente información de los estudios clínicos incluidos en un formato estándar.

Diseño metodológico del estudio

- Método de asignación aleatoria.
- Método de cegado
- Si algún participante ha sido excluido del análisis reportado.
- Duración del periodo de línea base.
- Duración del periodo de tratamiento.
- Medicamento utilizado
- Dosis usadas

Información demográfica del paciente

- Número total de pacientes seleccionados
- Número de pacientes seleccionados pero no incluidos en el tratamiento (falla en la selección)
- Número total de participantes asignados a cada grupo de tratamiento
- Edad y sexo
- Tipos de crisis
- Frecuencia de las crisis durante el período de línea base.
- Número de medicamentos concomitantes
- Número de participantes en cada grupo que alcanzaron una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis por grupo de tratamiento
- Número de participantes que abandonaron el tratamiento después de la asignación por grupo de tratamiento

-
- Número de pacientes excluidos y razón de la exclusión.

Si alguno de los excluidos alcanzo una reducción del 50% o más en la frecuencia de sus crisis durante la fase de tratamiento.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se va a usar el programa “META”, para hacer el análisis estadístico. Los resultados de los estudios serán expresados como odds ratio “OR”. En el programa se ingresaran los datos de los estudios, artículo por artículo, se ordenara por año de publicación. Cada entrada se identificará con un número progresivo, el nombre del autor y el año de publicación, adicional a esta información se capturará si es un artículo completo o corresponde al resumen y en que revista se publico.

Para calcular el OR se ingresarán los números de pacientes expuestos al tratamiento y a control; se ingresara el número de pacientes que redujeron sus crisis en mas del 50% comparado con el periodo basal y el número de pacientes que no alcanzo este porcentaje de reducción de crisis.

Heterogeneidad

Una vez extraídos los datos, el primer paso es analizar la heterogeneidad para analizar si tiene sentido o no combinar estadísticamente los resultados si podemos asumir que estos resultados puedan darnos una evaluación del efecto, el cual debe ser el mismo para todos los estudios y ver si los efectos evaluados pueden ser parte de la misma distribución, estas aseveraciones deben ser verificada con una prueba estadística para heterogeneidad.

El **Índice I^2** se obtendrá para expresar el porcentaje de la variación total a través de los estudios debido a la heterogeneidad. Se obtendrá el valor de I^2 y su intervalo de confianza al 95% para expresar un juicio

cuantitativo sobre la heterogeneidad, este cálculo se obtiene de la prueba de Cochran Q.

Meta-análisis

Una vez analizada la heterogeneidad dependiendo del resultado se decidirá que análisis adicional se usará para el metanálisis:

- ***Modelos de efectos fijos***
- ***Modelos de efectos al azar***

Los ***Modelos de efectos fijos*** para considerar la variabilidad presente en cada estudio y ver si son lo suficientemente homogéneos para combinarlos y hacer el meta-análisis. Este análisis nos permitirá evaluar si los estudios en evaluación se distribuyen con el mismo parámetro o no.

- **Modelo de efectos fijos**

El cálculo del OR se realizará usando los métodos de Mantel-Haenszel, Peto y Gart.

a) Método de Mantel-Haenszel

$$OR = \frac{A/B}{C/D} = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Nos indicará cuantas veces la exposición o el tratamiento incrementa el riesgo del evento.

El intervalo de confianza al 95% se calculará usando la siguiente fórmula:

$$IC (95\%) = \exp[\ln OR \pm 1.96 * SE(\ln OR)]$$

Donde SE(Ln OR) es el error estándar del logaritmo natural del OR.

b) Método de Peto

El método de Peto se basa en una modificación Método de Mantel-Haenszel. El primer paso es el cálculo del valor esperado de los eventos en cada grupo de acuerdo a la fórmula estándar del producto de los totales marginales divididos por n .

- **Modelos de efectos al azar**

Prueba para sesgos de publicación

Si el resultado del meta-análisis es estadísticamente significativo se necesita examinar los sesgos de publicación. Se usará el método gráfico del embudo (***Funnel plot***) el cual se elaborará usando el tamaño del efecto y el tamaño de muestra de cada estudio. La figura resultante en ausencia de sesgos de publicación es un embudo invertido, de este gráfico se puede obtener un juicio visual. Se aplicará la prueba de asimetría a la gráfica del embudo, graficando ORs en el eje de la Y, y la precisión en el eje de la X, para cada estudio una línea de regresión debe dibujarse, si no hubiera sesgos de publicación la intersección en el eje de la Y, (α) debe ser 0.

Sí de la prueba anterior se indica que hay sesgos de publicación presentes, se va a usar la fórmula de Klein, el valor obtenido de esta prueba nos indicará, cuántos estudios no publicados nulos o negativos son necesarios para influenciar los resultados del meta-análisis, y ver si este estudio es confiable.

10. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron las búsquedas en las bases de datos Registro de Cochrane de Ensayos controlados, MEDLINE, EMBSE y en Current Controlled Trials.

Se obtuvo un total de 88 artículos seleccionados de la búsqueda en las cuatro bases de datos acerca de estudios clínicos controlados, realizados en humanos adultos, en inglés y español.

Estos 88 artículos se revisaron por título, de esta revisión preliminar por títulos se eliminaron 16 y se seleccionaron 71 estudios.

A estos 72 estudios se les aplico criterios de inclusión, solo 48 estudios cumplieron con los criterios ver apartado 17.2 lista de cotejo de criterios.

11. CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad Metodología de cada artículo se evaluó con la escala de calidad de Jadad. Todos los artículos para que se ingresen deben de tener 5 puntos en esta escala. A los 48 artículos a los que se les aplico los criterios de selección cumplieron con estos 5 criterios de calidad.

12. RESULTADOS

De los 48 grupos de tratamiento que se obtuvieron de los estudios que cumplieron con criterios para ingresarlo al me-análisis. A continuación se encuentran los 48 grupos de tratamiento, el ingreso de los datos fue hecho el 17 de Septiembre del 2008 en la siguiente tabla se observa en número de pacientes que se ingresaron a los grupos de tratamiento de cada unos de ellos los que tuvieron una reducción mayor al 50% en sus crisis comparado con la visita basal.

File: EPILEPSIAFR.DB - Aim: REDUCCION > 50 % EN CRISIS
Type of analysis: ITT (Intention To Treat)

Date: 17/09/2008

ORIGINAL DATA								
Author	Journal	Score	Year	PLACEBO		TRATAMIENTO		
				Ent.	Obs.	Ent.	Obs.	
1	PRIVITERA 600	NEUROLOGY	0	1996	47	4	48	21
2	PRIVITERA 800	NEUROLOGY	0	1996	47	4	49	19
3	PRIVITERA 1000	NEUROLOGY	0	1996	47	4	47	18
4	FAUGHT 200	NEUROLOGY	0	1996	45	8	45	12
5	FAUGHT 400	NEUROLOGY	0	1996	45	8	45	21
6	FAUGHT 600	NEUROLOGY	0	1996	45	8	46	21
7	BEN-MENACHEM 600	EPILEPSIA	0	1996	28	0	28	12
8	SHARIEF 400	EPILEPSY RESEARCH	0	1996	22	2	17	6
9	BEN-MENACHEM 400	EPILEPSIA	0	1997	24	2	23	8
10	BEN-MENACHEM 600	EPILEPSIA	0	1997	30	3	30	14
11	BEN-MENACHEM 800	EPILEPSIA	0	1997	28	0	28	12
12	KÄLBÄINEN 30	EPILEPSY RESEARCH	0	1998	69	5	66	11
13	BYUNG-IN LEE 600	EPILEPSIA	0	1999	86	11	91	46
14	HSIANG-YU	EPILEPSIA	0	1999	21	3	20	11
15	BARCS 600	EPILEPSIA	0	2000	173	22	169	44
16	BARCS 1200	EPILEPSIA	0	2000	173	22	177	73
17	BARCS 2400	EPILEPSIA	0	2000	173	22	174	87
18	SHORVON 1000	EPILEPSIA	0	2000	112	12	106	24
19	SHORVON 2000	EPILEPSIA	0	2000	112	12	106	33
20	CEREGHINO 1000	NEUROLOGY	0	2000	93	10	94	31
21	CEREGHINO 3000	NEUROLOGY	0	2000	93	10	98	39
22	BETS 2000	SEIZURE	0	2000	31	5	27	13
23	BETS 4000	SEIZURE	0	2000	31	5	28	8
24	YEN 300	EPILEPSIA	0	2000	23	3	23	11
25	BRUNI 1000	SEIZURE	0	2000	53	14	58	26
26	BALLAC 1200	EPILEPSY RESEARCH	0	2003	79	9	76	13
27	BALLAC 1500	EPILEPSY RESEARCH	0	2003	79	9	73	21
28	BRODIE 400	SEIZURE	0	2004	71	10	73	22
29	BRODIE 100	EPILEPSIA	0	2004	117	21	58	17
30	BRODIE 300	EPILEPSIA	0	2004	117	21	59	25
31	BRODIE 500	EPILEPSIA	0	2004	117	21	117	61
32	ELGER 600	EPILEPSIA	0	2004	73	0	137	62
33	ARROYO 150	EPILEPSIA	0	2004	96	6	99	14
34	ARROYO 600	EPILEPSIA	0	2004	96	6	92	40
35	SACKELLARES 7KG	EPILEPSIA	0	2004	74	12	78	22
36	BEYDOUN 600 BID	NEUROLOGY	0	2005	81	7	71	31
37	BEYDOUN 600 TID	NEUROLOGY	0	2005	81	7	86	42
38	YAMAUCHI 1200	PSYCHIATRY AND CLIN	0	2006	75	5	80	13
39	YAMAUCHI 1800	PSYCHIATRY AN CLINI	0	2006	75	5	35	7

40 TSAI 1000	EPILEPSIA	0	2006	47	20	47	30
41 ELGER 800 QD	EPILEPSIA	0	2007	47	13	50	27
42 ELGER 800 BID	EPILEPSIA	0	2007	47	13	46	19
43 VAN PAESSEHEN 50	EPILEPSIA	0	2007	52	12	53	21
44 VAN PASSCHEM 160	EPILEPSIA	0	2007	52	12	52	17
45 FRENCH 5	EPILEPSIA	0	2007	54	9	50	16
46 FRENCH 20	EPILEPSIA	0	2007	54	9	52	22
47 FRENCH 50	EPILEPSIA	0	2007	54	9	52	29
48 ZHOU 1500	EPILEPSY BEHAVIOR	0	2008	11	2	13	8
TOTALS				3300	437	3181	1202

Resultado para evaluar Homogeneidad

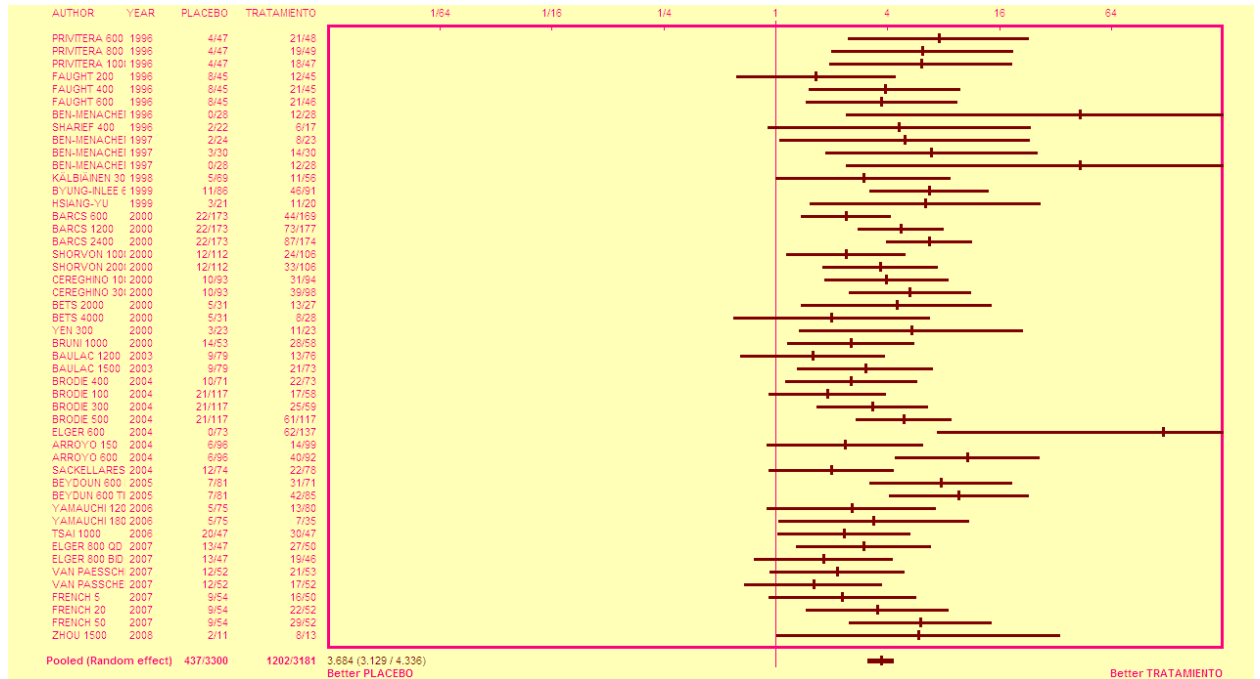
Como se puede observar la Q es de 67.904 para prueba de Mantel Haenzel con una p de 0, observándose una diferencia estadística significativa lo que nos indica que hay heterogeneidad los resultados por lo tanto no se pueden mezclar los datos y deben analizarse por separado usando el método de modelos al azar.

METANALYSIS

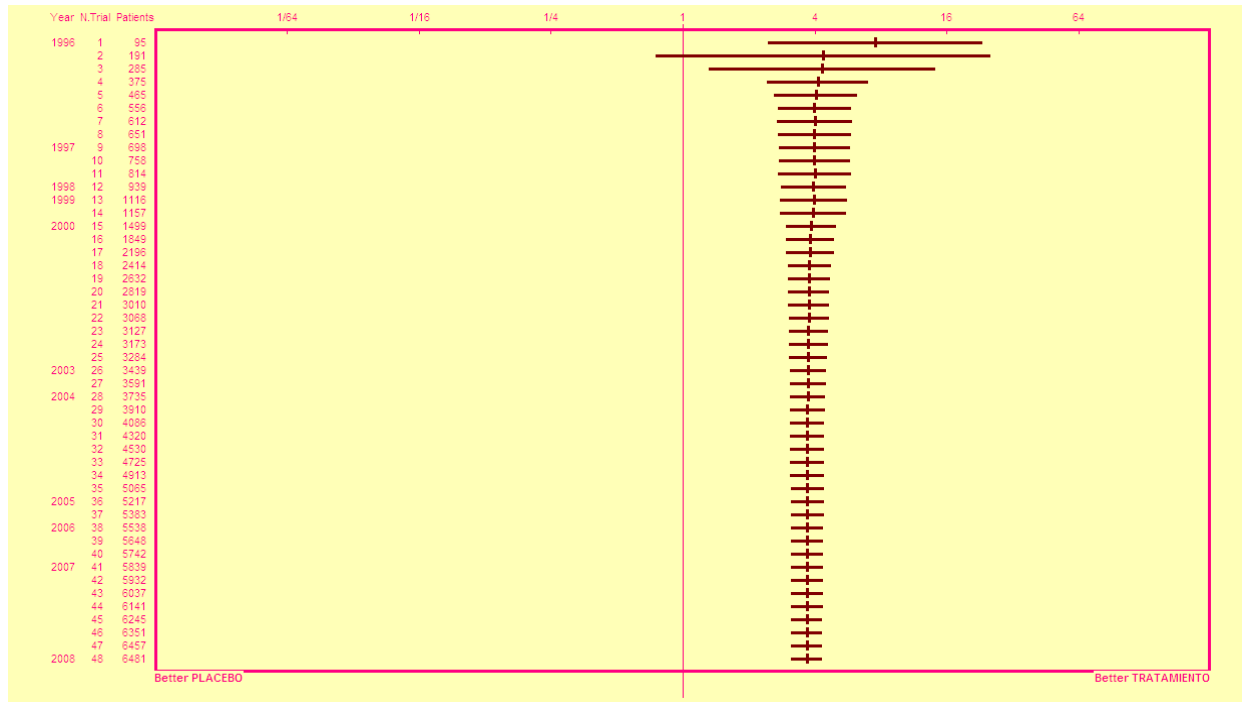
	FIXED EFFECT MODEL				RANDOM EFFECT MODEL	
	DIFFERENCE OF PERCENTAGE	LOG ODDS RATIO			DIFFERENCE OF PERCENTAGE	LOG ODDS RATIO
		Peto	Gart	Mantel Haenszel		
ϕ	0.239	1.324	1.300	1.403	0.245	1.304
SE(ϕ)	0.010	0.058	0.055	0.064	0.018	0.063
z	24.213	22.736	20.031	21.821	13.298	15.671
p(z)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Q	148.702	66.040	71.207	67.904		
p(Q)	0.000	0.035	0.013	0.025		
df	47	47	47	47		
I ² is the percentage of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance						
I ²	69.1	30.3	35.4	32.3		
95%CI	79.4	53.7	57.1	55.0		
	53.5	0.0	2.8	0.0		
OR		3.758	3.669	4.068		3.684
95%CI	0.259	3.352	3.231	3.587	0.282	3.129
	0.220	4.212	4.167	4.615	0.209	4.336
Quality Adjusted						
QA	0.239		3.669			
95%CI	0.220		3.231			
	0.259		4.167			
PUBLICATION BIAS ASSESSMENT (number of void or negative trials necessary to render meaningless the meta analysis.): 4965						
Number Needed to Treat (95% C.I.): 4 (4 / 5)						
Number Needed to Treat (95% C.I.) (R.E.M.): 4 (4 / 5)						
Test of funnel plot asymmetry: $\alpha=0.99$ 95%C.I.= -0.12 / 2.09 p(z)=0.08						

Representación gráfica del meta-análisis

Gráfico del Árbol



Gráfica Acumulado



13. DISCUSIÓN

Evaluando la heterogeneidad se encuentra que los estudios no son homogéneos por lo cual no se pueden mezclar y no se pueden usar los datos en conjunto por lo que se realizó un análisis usando el método de efectos al azar para intentar hacer un análisis por medicamento y tratar de explicar a que se debió la variabilidad ínter grupos.

La grafica del meta-análisis se observa el diamante de decisión en un OR de 3.6 donde nos indica que los medicamentos antiepilépticos de segunda generación usados como tratamiento adicional tiene un efecto de 3.6 veces más que si solo se diera placebo en reducir el 50 % o más de las crisis comparado con el periodo basal en los pacientes de los 48 grupos.

En la grafica del análisis acumulativo los estudios aparecen listados en orden cronológico de publicación. El primer OR se refiere al valor del Or del primer estudio el segundo a es el resultado de un OR combinado entre el primer y el segundo estudio, el tercer es la combinación entre los primeros tres estudios y así sucesivamente. El último OR es el resultado del meta-análisis de todos los estudios. Este grafico nos indica como cada nuevo estudio adicionado al meta-análisis previo esta disponible a modificar el resultado del propio meta-análisis.

14. CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

No hay suficiente evidencia para determinar un resultado, por lo que de necesitan más estudios clínicos, así mismo se necesitan más estudios clínicos controlados comparando entre si los medicamentos antiepilépticos de segunda generación ya que hasta el momento existe muy poca evidencia clínica. La mayoría de los estudios tiene una tendencia a mostrar eficacia para el grupo de tratamiento adicional que para placebo.

Los principales cinco eventos adversos observados en los grupos corresponden con lo descrito en la literatura para cada medicamento, no hubo ningún nuevo evento adverso reportado, por lo que corresponde a su denominación de ya comercializados.

14.1. Implicaciones para la práctica

Estos resultados alientan a una revisión detallada del caso clínico y buscar en la literatura de acuerdo a las características del individuo buscar el mejor esquema de tratamiento.

14.2. Implicaciones para la investigación

Orienta hacia la formulación y diseño de más estudios clínicos controlados que ayuden a dar validez científica a los datos ya existentes para que se sumen y se incremente el número de estudios y así poder dar una sugerencia o esquema de tratamiento con la suficiente validez clínica y estadística.

15. AGRADECIMIENTOS

Ninguno

16. CONFLICTOS DE INTERÉS

Ningún conflicto de interés conocido incluyendo los de tipo económico, personal, político. Este trabajo fue elaborado con fines académicos.

17. REFERENCIAS:

17.1. Referencias de los estudios

17.1.1. Estudios incluidos

- 1. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures**
Zhou, B., Zhang, Q., Tian, L., Xiao, J., Stefan, H., and Zhou, D.
Year: 2008
- 2. A double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to evaluate the efficacy and tolerability of carisbamate (RWJ-333369) as adjunctive therapy in patients with refractory partial epilepsy**
Faught RE, Rosenfeld WE, Holmes GL, Novak G, Haas M, Neto W, Schmitt J, and Greenspan A
Year: 2007
- 3. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures.**
Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD
Year: 2007
- 4. Efficacy and tolerability of 5, 20 and 50 mg/day brivaracetam (UCB 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures**
French JA, Brodsky A, von Rosenstiel P, and Brivaracetam N01193

Study Group

Year: 2007

5. **Efficacy and tolerability of 50 and 150 mg/day brivaracetam (UCB 34714) as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy**

van Paesschen W, Brodsky A, and Brivaracetam N01114 Study Group

Year: 2007

6. **Efficacy and tolerability of brivaracetam as adjunctive treatment for adults with refractory partial-onset epilepsy.**

van Paesschen W and von Rosenstiel P

Year: 2007

7. **Efficacy and tolerability of brivaracetam as adjunctive treatment for adults with refractory partial-onset seizures.**

French J and von Rosenstiel P

Year: 2007

8. **Long-term efficacy of zonisamide for patients with refractory partial-onset epilepsy.**

Wroe S and Yeates A

Year: 2007

9. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):497-504. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17319919 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10. **The cost effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy.**

Spackman-D-Eldon, Yeates-Andrew, Rentz-Anne-M, Hutton-John.
Journal of Medical Economics, {J-Med-Econ}, 2007, vol. 10, no. 4, p.
455-473, 26 refs, CODEN: JMECF, ISSN: 1369-6998.

11. **Controlled trial of lamotrigine for the treatment of refractory partial seizures.**

Carignani M, Matassa J, and Rosso D
Year: 2006

12. **Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.**

Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, Lai CW
Year: 2006

13. **Efficacy of retigabine on complex partial seizures in refractory epilepsy patients.**

Alves M, Li Y, and Nohria V
Year: 2006

14. **Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.**

Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S
Year: 2006

15. **Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures.**

Brodie MJ
Year: 2006

-
16. **Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam.**
Meencke-H-J, Buyle-S.
European Journal of Neurology, {Eur-J-Neurol}, September 2006, vol. 13, no. 9, p. 942-946, 12 refs, CODEN: EJNEF, eISSN: 1468-1331, ISSN: 1351-5101.
17. **Measurement of seizure freedom in adjunctive therapy studies in refractory_partial_epilepsy: The levetiracetam experience.**
Leppik-Ilo, De-Rue-Katrien, Edrich-Pascal, Perucca-Emilio.
Epileptic Disorders, {Epileptic-Disord}, June 2006, vol. 8, no. 2, p. 118-130, 59 refs, CODEN: EPDIF, ISSN: 1294-9361.
18. **Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory_partial_seizures in clinical practice.**
Pauletto-Giada, Bergonzi-P, Amerio-R, Bassetti-M-A, Benetello-P, Bongiovanni-G, Cagnin-G, Candeago-R-M, Dolso-P, Durisotti-C, Garofano-P-G, Gigli-G-L, Masè-G, Micaglio-G-F, Muneratti-V, Niego-R, Paladin-F, Panico-A, Rozza-L, Serena-M, Stenta-G, Tonon-A, Zamagni-M, Zanoni-T.
Seizure, {Seizure}, April 2006, vol. 15, no. 3, p. 150-155, 26 refs, CODEN: SEIZE, ISSN: 1059-1311.
19. **Pregabalin: A new antiepileptic drug for refractory_epilepsy.**
Hamandi-Khalid, Sander-Josemir-W.
Seizure, {Seizure}, March 2006, vol. 15, no. 2, p. 73-78, 21 refs, CODEN: SEIZE, ISSN: 1059-1311.
20. **Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label**
-

single-arm study.

Beran RG, Berkovic SF, Black AB, Danta G, Hiersemenzel R, Schapel GJ, Vajda FJ

Year: 2005

21. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study.

Beran RG, Berkovic SF, Black AB, Danta G, Hiersemenzel R, Schapel GJ, Vajda FJ

Year: 2005

22. Efficacy of zonisamide against refractory partial seizures in an evaluable patient population.

Brodie MJ and Vespignani H

Year: 2005

23. Efficacy and safety of rufinamide monotherapy for the treatment of patients with refractory partial seizures.

Lesser RP, Biton V, Sackellaes JC, Van Ness PC, Perdomo C, and Arroyo S

Year: 2005

24. Levetiracetam in patients with refractory epilepsy: results of the SKATE trial in Austria, Germany and Switzerland.

Steinhoff BJ, Trinka E, Wieser HG, for the DACH-LEV Study Group

Year: 2005

25. Long-term efficacy of levetiracetam for partial seizures.

Abou-Khalil B, Schaich L

Year: 2005

26. Oxcarbazepine as add-on therapy in Thai epileptic patients with refractory partial seizures.

Kraiprab P, Chinvarun Y, Tantisira MH

Year: 2005

27. Beran RG, Berkovic SF, Black AB, Danta G, Hiersemenzel R, Schapel GJ, Vajda FJ. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. *Epilepsy Res.* 2005 Jan;63(1):1-9. Epub 2005 Jan 6. PMID: 15716083 [PubMed - indexed for MEDLINE]

28. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA; Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology.* 2005 Feb 8;64(3):475-80. PMID: 15699378 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2005 Jan;46(1):31-41. PMID: 15660766 [PubMed - indexed for MEDLINE]

30. Controlled trial of lamotrigine for the treatment of refractory partial seizures.

Carignani MAC and Matassa JCM

Year: 2004

31. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures.

Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S, Pregabalin 1008-011 International Study Group
Year: 2004

32. Pregabalin add-on trial: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study to compare flexible- and fixed-dose treatment in refractory patients with partial seizures.

Elger CE, Anhut H, Lee C, and Messmer S
Year: 2004

33. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures.

Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK
Year: 2004

34. Tegretol versus lamotrigine in patients with partial refractory epilepsy: a 6 month clinical study.

Kuzmanovski I, Nikodijevic-Kedeva D, Petrovska D, Cvetkovska E, Pashu M, Vaskov T, and Babinkostova Z
Year: 2004

35. Zonisamide is an effective adjunctive therapy for patients with refractory partial epilepsy: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study.

Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, and Bitensky V
Year: 2004

-
36. Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. **Seizure**. 2004 Dec;13 Suppl 1:S66-70; discussion S71-2. PMID: 15511696
[PubMed - indexed for MEDLINE]
37. **Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures.**
French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA
Year: 2003
38. **Efficacy and safety of Losigamone in partial seizures: a randomized double-blind study.**
Baulac M, Klement S, Losigamone Study Group
Year: 2003
39. **Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy.**
Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B, Sander JW, Schmidt B
Year: 2003
40. **Exposure-response analysis of pregabalin add-on treatment of patients with refractory partial seizures.**
Miller R, Frame B, Corrigan B, Burger P, Bockbrader H, Garofalo E, Lalonde R
Year: 2003
41. **Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy.**
Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH, Dam M
Year: 2003
-

-
42. **Levetiracetam: A new therapeutic option for refractory epilepsy.**
Pinto-A, Sander-J-W.
International Journal of Clinical Practice, {Int-J-Clin-Pract}, September 2003, vol. 57, no. 7, p. 616-621, 40 refs, CODEN: IJCPF, ISSN: 1368-5031.
43. **A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy.**
Peeters-Katrien, Adriaenssen-I, Wapenaar-R, Neto-W, Pledger-G.
Acta Neurologica Scandinavica, {Acta-Neurol-Scand}, 1 July 2003, vol. 108, no. 1, p. 9-15, 15 refs, CODEN: ANRSA, ISSN: 0001-6314.
44. **36Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy.**
Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wroe S
Year: 2002
45. **Long-term efficacy and safety of oxcarbazepine (Trileptal®) combination therapy in patients with refractory partial seizures.**
Walker EB, Ferroni A, Lopez CA, Sfikas N, and Sturm Y
Year: 2002
46. **Clinical evaluation of Gabitril and Lamictal for drug-resistant epilepsy in adults.**
Chmielewska B, Stelmasiak Z ELIMINADO
Year: 2001
47. **Long-term safety and efficacy of oxcarbazepine in patients with refractory partial epilepsy.**
Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, D'Souza J
Year: 2001
-

48. 39Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures.

Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE, Zonisamide 922 Trial Group

Year: 2001

49. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures.

Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE, Zonisamide 922 Trial Group

Year: 2001

50. Tiagabine: efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures.

Crawford P, Meinardi H, Brown S, Rentmeester TW, Pedersen B, Pedersen PC, Lassen LC

Year: 2001

51. Wang Y, Zhou D, Pauli E, Stefan H. Topiramate on ictal seizure semiology: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study. *Epilepsy Res.* 2001 Sep;46(3):271-7. PMID: 11518628 [PubMed - indexed for MEDLINE]

52. Biraben A, Beaussart M, Josien E, Pestre M, Savet JF, Schaff JL, Tourniaire D, Sevestre M, Renault-Djouadi J. Comparison of twice- and three times daily tiagabine for the adjunctive treatment of partial seizures in refractory patients with epilepsy: an open label, randomised, parallel-group study. *Epileptic Disord.* 2001 Jun;3(2):91-100. PMID: 11431171 [PubMed - indexed for MEDLINE]

53. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy.

Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS

Year: 2000

- 54. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy.**

Betts T, Waegemans T, Crawford P

- 55. Efficacy of therapy with new antiepileptic drugs (tiagabine, gabapentin, topiramate) in drug-resistant epilepsy.**

Kazibutowska Z and Stelmach-Wawrzyczek M

Year: 2000

- 56. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial.**

Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I

Year: 2000

- 57. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures.**

Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P

Year: 2000

- 58. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group.**

Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P

Year: 2000

59. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy.

Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J

Year: 2000

60. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group.

Abou-Khalil B

Year: 2000

61. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: A double-blind, placebo-controlled multicentre study.

Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C

Year: 2000

62. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group.

Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C

Year: 2000

63. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy.

Hsiang-Yu Y, Der-Jen Y, Chun-Hing Y, and Ming-Shung S

Year: 1999

64. Felbamate as add-on therapy in adult patients with partial drug-resistant epilepsy.

Binelli S, Canafoglia L, Mamoli D, Avanzini G, Guidolin L, Canger R,

Politini L, Sartori I, Tartara A, Perucca E, Giubergia S, Mazzari P, Zagnoni P, Garofalo P, Durisotti C, Ricci S, Manfredi M, Mainardi F, Paladin F, Michelucci R, Tassinari CA, Sasso E, Mancina D, Zaccara G, Mascia V, Marrosu F, Nocerino C, Striano S, Spinelli A, Specchio LM, Russo M, Alagna A, Pisani F, Di Perri R, Raspanti G, Daniele O, Bettini B, Zibetti A, Montanini R, Lunardi G

Year: 1999

65. [Gabapentin as adjuvant therapy in the treatment of refractory partial epilepsy]

Tomović M, Ilić T, Mihajlović M, Jovčić A

Year: 1999

66. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: Double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial.

Lee B-I, Kim W-J, Kim D-K, Lee S-A, Kang J-K, Ma H-I, Lee S- K, Nam H-W, Shin S-K, Chang I-J, Hong S-B, Suh D-W, Song H-K, Kim H- C, Shin D-J, Lee S-J, Huh K, Kim J-S, Park H-Y

Year: 1999

67. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. Korean Topiramate Study Group.

Year: 1999

68. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group.

Kälviäinen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K

Year: 1998

69. Efficacy and tolerability of levetiracetam (ucb L059) as add-on therapy in patients with refractory partial and generalized seizures.

Betts T, Laskar P, Crawford PM, Debrabandere L, and Selak I

Year: 1998

70. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial.

Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, Shu V

Year: 1998

71. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, Drake ME Jr, Green PM, Leppik IE, Shu VS, Ringham GL, Sommerville KW. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. Arch Neurol. 1997 May;54(5):595-601. PMID: 9152116 [PubMed - indexed for MEDLINE]

72. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience.

Ben-Menachem E

Year: 1997

73. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience.

Faught E

Year: 1997

74. [Felbamate: a long-term study in subjects with refractory epilepsy]

De Romanis F, Sopranzi N

Year: 1997

75. Gabapentin as add-on therapy in patients with partial seizures with or without secondary generalization in refractory epilepsy.

Saidon P, Silva W, Oddo Sj, Guzman I, Giobelina R, Consalvo D, Centurión E, and Kochen S

Year: 1997

76. A pharmacological and clinical review on Topiramate, a new antiepileptic drug.

Perucca-Emilio.

Pharmacological Research, {PHARMACOL-RES}, April 1997, vol. 35, no. 4, p. 241-256, 119 refs, CODEN: PHMRE, ISSN: 1043-6618.

77. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: Pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials.

Reife-R-A, Pledger-G-W.

Epilepsia, {EPILEPSIA}, 1997, vol. 38, no. SUPPL. 1, p. S31-S33, 6 refs, CODEN: EPILA, ISSN: 0013-9580.

78. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy.

Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R

Year: 1996

79. Topiramate: A new antiepileptic drug for refractory epilepsy.

Walker-M-C, Sander-J-W-A-S.

Seizure, {SEIZURE}, 1996, vol. 5, no. 3, p. 199-203, 33 refs, CODEN: SEIZE, ISSN: 1059-1311.

80. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy.

Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, Dam M, Reife R, Pledger G, Karim R

Year: 1996

81. Clinical efficacy of new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: Experience in the United States with three novel drugs.

French-Jacqueline-A.

Epilepsia, {EPILEPSIA}, 1996, vol. 37, no. SUPPL. 2, p. S23-S26, 17 refs, CODEN: EPILA, ISSN: 0013-9580

82. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures.

Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R

Year: 1996

83. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of ucbL059 (500mg b.i.d. and 1500mg b.i.d.) as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy.

Dreifuss F, Cereghino J, Debrabandere L, and Johnscher G

Year: 1996

84. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages.

Topiramate YD Study Group.

Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM

Year: 1996

85. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group.

Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R

Year: 1996

86. Gabapentin in refractory partial epilepsy - A trial in India.

Dixit-S-N, Jain-S, Padma-M-V, Maheshwari-M-C.

Acta Neurologica Scandinavica, {ACTA-NEUROL-SCAND}, 1996, vol. 93, no. 2-3, p. 85-87, 7 refs, CODEN: ANRSA, ISSN: 0001-6314.

87. A study of the efficacy and safety of topiramate in the treatment of patients with epilepsy. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. Epilepsy Res. 1996 Nov;25(3):217-24. CR005563. Last updated May 11, 2007

88. A study of the efficacy and safety of topiramate in the treatment of patients with difficult to control partial epilepsy. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. Neurology. 1996 Jun;46(6):1684-90. CR005458. Last updated October 19, 2007.

17.1.2. Estudios excluidos

17.1.3. Estudios pendientes de evaluación

17.1.4. Estudios en curso

17.1.5. Otras referencias

17.2. Referencias adicionales

- 1) Broene, T.R. Holmes, G.L. Epilepsy. New Engl. J. Med. 2001, 344, 1145-1151.
- 2) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Eng J Med. 2000; 342: 314-319.
- 3) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia. 1991; 32: 429-445.
- 4) Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry, 1996;61:433-443.
- 5) Gastaut H: Dictionary of epilepsy. Geneva, World Health Organization. 1973.
- 6) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Epilepsia, 34:592-596,1993.

-
- 7) Ben Menachem, Elionor and col. Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*, 1996;37:539-543.
 - 8) Casino, G. Intractable Partial Epilepsy: Evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 65:1578-1586, 1990.
 - 9) Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy research* 2002; 1-12.
 - 10) Cockerell OC, Shorvon SD. *Epilepsy: Current concepts*. Current Medical Literature. London. 1996. 1^a ed.: 23-31.
 - 11) Barry J. Diagnostic and therapeutic issues in epilepsy. In: *Psychiatric disorders related to epilepsy*. CME course. American Psychiatric Association. 153rd annual meeting. 2000. pp 1-10.
 - 12) Löscher Wolfgang, Schmidt, Dieter. New Horizons in development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research* 50(2002) 3-16.
 - 13) Schmidt, D. Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. *Epilepsia* 46(6):858-877, 2005.
 - 14) Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Eng J Med*. 1999; 340: 1565-1570.
 - 15) Tetto A, Manzoni P, Nillul A, Beghi E, Garattini L, Tartara A, Avanzini G. The cost of epilepsy in Italy A prospective cost-of-illness study in

referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Research* 48. 2002, 207-216.

16) Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy. Guidelines for Therapeutic Monitoring on Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 34:585-587, 1993.

17) Schmidt D., Rogawski M. New strategies for the identification of drugs to prevent the development or progression of epilepsy. *Epilepsy research* 2002; 50: 71-78.

18) Mattson, Cramer JA, Collins JF. Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Eng J Med*. 1985; 313: 145-151.

19) Macdonald RL. Is there a mechanistic basis for rational polypharmacy? *Epilepsy Res*. 1996. 11 S79-S93.

20) Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995; 45: S12-S16.

21) Recommended guidelines for diagnosis and treatment in specialized centers. *Epilepsia*. 1990; 31 (Suppl 1): S1-S2.

22) Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology*. 1995; 45 (Suppl 1):S25-S28.

23) Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 1082-1088.

17.3. Otras versiones publicadas de esta revisión

18. TABLAS Y FIGURAS:

18.1. Características de los estudios incluidos

Estrategia de Búsqueda

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library)

Se acceso a través de la página electrónica el día 15 de Abril del 2008 la búsqueda se realizó para el período de 1996 a la fecha de búsqueda.

De esta búsqueda se obtuvo un total de 224 artículos de la selección preliminar se obtuvieron 66 referencias potenciales de cumplir con criterios de inclusión.

- MEDLINE

Se acceso a través de Pub Med desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de Estados Unidos de América, fue consultada el 02/05/2008 a las 17:36 para el periodo entre Enero 1996 hasta la fecha de búsqueda utilizando la siguiente estrategia:

Search	Most Recent Queries	Time	Results
#14	Search #13 Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, English, Spanish, All Adult: 19+ years	18:01:02	76
#13	Search ("1996"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND ((#1) AND (#8)) Limits: Humans, English, Spanish, All Adult:	17:52:36	306

19+ years		
#12 Search (#1) AND (#8) Limits: Humans, English, Spanish, All Adult: 19+ years	17:51:57	413
#11 Search (#1) AND (#8) Limits: Humans, All Adult: 18+ years	17:46:05	443
18+ years		
#10 Search (#1) AND (#8) Limits: Humans	17:45:05	716
#9 Search (#1) AND (#8)	17:44:09	730
#8 Search (#2) OR (#7)	17:43:31	1771
#7 Search (#3) OR (#4) OR (#5)	17:41:06	126
#5 Search Adjunctive treatment for refractory partial epilepsy	17:39:02	158
#4 Search Add on therapy for refractory partial epilepsy	17:38:32	226
#3 Search Antiepileptic drug therapy	17:37:59	45251
#2 Search Refractory epilepsy drug therapy	17:37:18	1648
#1 Search Refractory partial epilepsy	17:36:20	1541

De esta búsqueda se obtuvieron 76 referencias las cuales fueron revisadas eliminándose 33 artículos por no cumplir desde el título con algunos de los criterios de selección en algunos casos se revisó el resumen para descartar definitivamente o dejar como potencial de selección.

➤ EMBASE

Se acceso a través de la página electrónica el día 20 de Mayo del 2008 la búsqueda se realizó para el período de 1996 a la fecha de búsqueda.

De esta búsqueda se obtuvo un total de 39 artículos de la selección pre-eliminar se obtuvieron 26 referencias potenciales de cumplir con criterios de inclusión.

No.	Database	Search term	Info added since	Results	
CP		[Clipboard]		0	-
1	EMED	YEAR=2008 OR YEAR=2007 OR YEAR=2006 OR YEAR=1997 OR YEAR=1996 OR YEAR=2005 OR YEAR=2004 OR YEAR=2003 OR YEAR=2002 OR YEAR=2001 OR YEAR=2000 OR YEAR=1999 OR YEAR=1998	19960101	6049618	show titles
2	EMED	LG=EN	19960101	5462308	show titles
3	EMED	LG=ES	19960101	72081	show titles
4	EMED	REFRACTORY ADJ PARTIAL ADJ EPILEPSY AND CLINICAL-TRIAL# AND ADULT=YES	19960101	44	show titles
5	EMED	(REFRACTORY ADJ	19960101	39	show

		PARTIAL ADJ EPILEPSY).AB. AND CLINICAL-TRIAL# AND ADULT=YES			titles
--	--	--	--	--	------------------------

➤ Current Controlled Trials

Esta base de datos se acceso el 02 de Junio la búsqueda se realizo de 1996 a la fecha se obtuvieron 9 referencias de las cuales solo fueron potenciales 2.

17.2 Tabla de cotejo de criterios de inclusión.

Autor	Año	Revista	FI
Antiepiléptico		Duración del tratamiento	
Crisis:		Severidad	Medida

CRITERIOS DE INCLUSIÓN		
TIPOS DE ESTUDIO	SI	NO
Estudios Clínicos Publicados y/o Registrados		
Investigación realizada en Humanos		
Con asignación aleatoria de tratamiento, usando un método adecuado de asignación.		
Doble ciegos, en los cuales tanto el paciente como el Investigador están cegados con respecto a la aplicación de la maniobra.		
Estudios con al menos dos grupos paralelos de los cuales uno pueda ser considerado como grupo control.		
Estudios donde la intervención sea la administración de un medicamento antiepiléptico de segunda generación adicional a un tratamiento establecido con medicamentos antiepilépticos por lo menos 12 semanas.		
Estudios longitudinales		
Aprobados por Comité de Ética		

TIPOS DE PARTICIPANTES		
Pacientes mayores de 18 y menores o con 65 años.		
Masculinos o femeninos.		
Con epilepsia parcial refractaria a 2 o más medicamentos antiepilépticos de primera generación (es decir, que experimenten crisis parciales simples, crisis parciales complejas o crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas).		
Hayan proporcionado su consentimiento informado por escrito.		
TIPOS DE MEDIDAS DE INTERVENCIONES		
· Grupo de tratamiento con:		
Gabapentina o Topiramato o Lamotrigina o Levetiracetam o oxcarbamacepina o Pregabalina o Tiagabina o Zonisamida o Vigabatrina o Remacemida, Losigamone, Elicarbamacepina, adicional al tratamiento antiepiléptico.		
· Grupo control con:		
Placebo adicional al tratamiento con antiepilépticos de la primera generación.		
TIPOS DE MEDIDAS DE REAULTADO		
Reducción del 50% o más en la frecuencia de las crisis		
Retiro del tratamiento:		
Eventos adversos:		

CUMPLE CON LOS 17 CRITERIOS

Comentarios

Realizada
Por: _____