



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS

SEDE: CIUDAD UNIVERSITARIA / INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA  
Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SUAREZ

Tesis Que Para Obtener El Grado De Maestro En Ciencias Medicas Presenta

El Medico

**MARIO LOPEZ GOMEZ**

Con El Titulo

***“DAPSONA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL MANEJO DE  
LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL REFRACTARIA A  
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO”***

TUTOR : DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ

COTUTOR: DR CAMILO RIOS CASTAÑEDA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	4
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	20
JUSTIFICACION.....	20
OBJETIVOS.....	22
HIPOTESIS.....	23
MATERIAL Y METODOS.....	24
RESULTADOS.....	33
DISCUSION.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	46
ADENDUM .....	51

## Resumen

La epilepsia resistente al tratamiento farmacológico afecta al 30% de pacientes con epilepsia; la utilización y el desarrollo de nuevas formas de tratamiento adecuadas a la situación social y económica del paciente merecen ser apoyadas para tratar de disminuir los problemas relacionados con este padecimiento. Para determinar la eficacia y seguridad de la dapsona, un medicamento barato y ampliamente conocido, como terapia adyuvante en pacientes adultos con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento, realizamos este estudio. Incluimos 22 pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal refractaria al tratamiento. Después de un periodo de seguimiento de 3 meses, los pacientes recibieron 100 mg de dapsona al día por 3 meses y comparamos la frecuencia de crisis en ambos periodos. Las concentraciones plasmáticas de dapsona y otros antiepilépticos fueron determinados para evaluar interacciones farmacológicas. El 72.7% de pacientes redujeron las crisis en mas del 50% después del tratamiento con dapsona. Tres pacientes permanecieron sin crisis durante el periodo de tratamiento. La dapsona no afectó las concentraciones plasmáticas de ningún antiepiléptico concomitante. No hubo alteraciones en valores de laboratorio durante el tratamiento. Los eventos adversos mas frecuentes fueron metahemoglobinemia leve en 50%, cefalea 31.8%, palidez 27.3% y somnolencia 4.5%. Ninguno fue clínicamente importante.

Este estudio sugiere que el uso adjunto de 100 mg. al día de dapsona es seguro, efectivo y bien tolerado en adultos con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos, con crisis de inicio parcial. Se requiere un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de terapia adyuvante con dapsona en este grupo de pacientes para demostrar la eficacia de este tratamiento.

## ANTECEDENTES

### EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad conocida desde hace más de 4000 años, siendo en la actualidad reconocida como un problema de salud importante. Se considera que el 10% de la población tendrá una crisis convulsiva en su vida y más del 1% tendrá epilepsia (1). El Diccionario de Epilepsia de la Organización Mundial de la Salud define epilepsia como “un trastorno cerebral crónico de diferentes etiologías caracterizado por crisis recurrentes y paroxísticas debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales...” (2). Para fines prácticos, se considera Epilepsia a la condición donde se presentan dos o mas crisis epilépticas no inducidas. La incidencia de la epilepsia es bimodal, con picos en la infancia (epilepsias genéticas) y después de los 60 años (epilepsias sintomáticas).

Las crisis convulsivas se clasifican clínicamente según los síntomas de presentación en simple y generalizadas, conformando en algunos casos, cuadros característicos denominados síndromes epilépticos (3).

En las crisis parciales, la región epileptogénica se localiza en una región restringida (focal) de la corteza cerebral, posteriormente se disemina involucrando otras zonas de la corteza cerebral. El comportamiento de la crisis refleja la región de la corteza en la cual la crisis nace o se disemina (4).

**Tabla 1. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE CRISIS EPILEPTICAS**

I Crisis parciales
A. Crisis parciales simples
1. Con signos motores

2. Con alucinaciones somatosensoriales o sensoriales especiales
3. Con signos y síntomas autonómicos
4. Con síntomas psíquicos
- B. Crisis parciales complejas*
  1. De inicio como parcial simple seguida de alteración de la conciencia
  2. Con trastorno de conciencia desde el inicio
- C. Crisis parciales con generalización secundaria*
  1. Crisis parciales simples que se generalizan
  2. Crisis parciales complejas que se generalizan
  3. Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y se generalizan

## II Crisis generalizadas

### *A. Ausencias*

1. Típicas
2. Atípicas

### *B. Mioclónicas*

### *C. Clónicas*

### *D. Tónicas*

### *E. Tónico-clónicas*

### *F. Atónicas*

## III Crisis no clasificables

Las crisis epilépticas generalizadas aparecen en todas las regiones de la corteza cerebral simultáneamente. Se pueden definir los síndromes epilépticos de acuerdo a diferentes parámetros, como el tipo de crisis, los factores de riesgo y la historia familiar. Dichos síndromes tienen implicación en términos de la etiología potencial, respuesta al tratamiento y pronóstico a largo plazo para la remisión de las crisis (4,5).

## **Tabla 2. CLASIFICACION INTERNACIONAL DE EPILEPSIAS, SINDROMES EPILEPTICOS Y CRISIS SITUACIONALES**

### 1. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS RELACIONADOS A UNA LOCALIZACION (PARCIALES, FOCALES)

#### *1.1 Epilepsias parciales idiopáticas (dependientes de la edad)*

- Epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica)

- Epilepsia infantil benigna con paroxismos occipitales
  - Epilepsia primaria de la lectura
  - 1.2. *Epilepsias Parciales Sintomáticas*
  - Epilepsia parcial continua progresiva de la niñez (síndrome de Kojewnikoff)
  - Síndromes caracterizados por crisis con un modo específico de provocación
  - Epilepsias según localización lobar. (Epilepsias del Lóbulo Frontal, Epilepsias del Lóbulo Parietal, Epilepsias del Lóbulo Temporal, Epilepsias del Lóbulo Occipital)
  - 1.3. *Epilepsias parciales criptogénicas*
- De etiología no constatada u oculta.

## 2. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS GENERALIZADOS

### *2.1. Epilepsias generalizadas idiopáticas (dependientes de la edad)*

- Convulsiones neonatales benignas familiares
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna del niño
- Epilepsia de ausencia de la niñez (picnolepsia)
- Epilepsia de ausencias juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar
- Epilepsias con crisis reflejas
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

### *2.2 Epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas*

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut-Dravet
- Epilepsia con crisis mioclono-astáticas
- Epilepsia con ausencia mioclónicas

### *2.3. Epilepsias generalizadas sintomáticas*

- 2.3.1 Etiología inespecífica
- Encefalopatía mioclónica precoz
- Encefalopatía epiléptica infantil precoz con brotes de supresión
- Otras epilepsias generalizadas sintomáticas
- 2.3.2 Síndromes específicos
- Crisis epilépticas como complicación de otras enfermedades

## 3. EPILEPSIAS Y SINDROMES EPILEPTICOS EN LOS QUE NO ES POSIBLE DETERMINAR SI SON GENERALIZADOS O FOCALES

### *3.1. Epilepsias y síndromes epilépticos que presentan a la vez crisis generalizadas y crisis focales.*

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- Epilepsia con puntas-ondas continuas durante el sueño lento
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Otras epilepsias indeterminadas

### *3.2. Epilepsias y síndromes epilépticos cuyas características no permiten clasificarlos como generalizados o focales*

## 4. SINDROMES ESPECIALES

### 4.1. Crisis en relación a una situación en especial

- Convulsiones febriles
- Crisis aisladas o estados epilépticos aislados
- Crisis relacionadas a eventos metabólicos o tóxicos agudos

Los síndromes epilépticos según Lüders se clasifican en 6 categorías principales: Las epilepsias focales, las epilepsias generalizadas primarias, las crisis neonatales, las convulsiones febriles, las crisis situación-relacionadas y las crisis aisladas (4).

Las epilepsias focales incluyen a la epilepsia del lóbulo temporal, siendo la esclerosis mesial temporal por imagen la alteración mas frecuentemente encontrada.

La característica clínica de este síndrome (epilepsia del lóbulo temporal) es que se presenta con crisis parciales simples de sintomatología focal temporal, crisis parciales complejas y crisis secundariamente generalizadas o combinaciones de estas. Frecuentemente existe historia familiar y en estudios de imagen se sugiere daño a dicha región, mientras que en los estudios funcionales se aprecia hipo metabolismo en dicha región anatómica. Se pueden observar déficit de memoria y el inicio es frecuentemente en niños o adolescentes.

Situaciones clínicas sugestivas del diagnostico de epilepsia del lóbulo temporal, incluyen:

1.-Crisis parciales simples típicamente caracterizadas por síntomas psíquicos o autonómicos, y ciertos fenómenos sensoriales de tipo olfativo y auditivos, incluyendo ilusiones. Más comúnmente es una sensación epigástrica emergente y anormal.

2.-Crisis parciales complejas que suelen iniciar con suspensión de las actividades motoras y automatismos, inicialmente orolinguales y posteriormente de otros tipos. Las crisis son seguidas de amnesia y la recuperación es gradual (6)



Electroencefalográficamente en el registro interictal del cuero cabelludo, los resultados pueden mostrarse sin anormalidades, con alteraciones en la actividad de base o elementos llamados grafoelementos epileptiformes ( Ondas agudas, ondas lentas o combinaciones unilaterales o bilaterales de localización temporal) (6)

Los hallazgos de los estudios de imagen dependen de la etiología, siendo la más común la esclerosis mesial temporal, esperando se encuentren cambios hiperintensos en las secuencias T2 y FLAIR, y disminución en los picos de N-Acetil aspartato en la espectroscopia (4-6).

Existen múltiples fármacos utilizados hoy en día en el manejo de esta patología. La monoterapia (el uso de un solo fármaco a la vez) se prefiere siempre, para minimizar la toxicidad de las combinaciones de medicamentos. La dosis es progresivamente incrementada hasta lograr el control de las crisis o llegar a la toxicidad, en cuyo caso se recomienda cambiar de anticonvulsivante y posteriormente se utilizan combinaciones.

Existen además otros métodos terapéuticos que generalmente son reservados para cuando se presenta falla al tratamiento farmacológico. Entre estas se destacan la cirugía de epilepsia, la estimulación del nervio vago y el uso de dieta cetogénica. Sin embargo, aun estos tratamientos no son infalibles y existen pacientes que no responden a estos, sobre todo entre los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento medico.

**Tabla 3.- Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos**

<b>Fármaco antiepiléptico</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Carbamazepina	Bloqueo de canales de sodio
Clonazepam	Modifica el influjo de sodio y GABA

Etosuximida	Canales T de calcio
Felbamato	Inhibición de canales de sodio NMDA dependientes Potenciación de la actividad GABAérgica Inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes
Gabapentina	Su mecanismo es desconocido Análogo no polar del GABA que atraviesa la barrera hemato-encefálica No se une a receptores GABA Débil inhibidor de la síntesis de glutamato y de la GABA transaminasa Potencia la liberación de GABA por mecanismos desconocidos
Lamotrigina	Prolonga la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje-dependientes. Bloqueo de los canales de Calcio Antagonista de los receptores de glutamato.
Levetiracetam	Mecanismo preciso desconocido Inhibe la capacidad de descarga neuronal sin inhibir la excitabilidad neuronal normal. Puede inhibir selectivamente la hipersincronización las descargas epileptiformes y la propagación de la actividad epiléptica
Oxcarbazepina	Bloqueo de canales de sodio
Fenobarbital	Modifica el influjo de sodio y de GABA
Fenitoina	Bloqueo de canales de sodio
Primidona	Modifica el influjo de sodio y de GABA
Tiagabina	Incrementa la actividad GABAérgica mediante inhibición neuronal y la recaptura astrocítica de GABA
Topiramato	Inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes. Inhibición del influjo de sodio mediado por receptores AMPA glutaminérgicos. Reducción de la excitación mediada por glutamato. Bloqueo de los canales de sodio. Potenciación del influjo de cloro asociado a receptores GABA. Reforzamiento de la inhibición GABAérgica Inhibidor de la anhidrasa carbónica.
Acido Valproico	Bloqueo de los canales de sodio Posible bloqueo de canales del calcio Incrementa la inhibición GABAérgica. Modifica el receptor GABA-A.
Zonisamida	Bloqueo de los canales T de calcio. Prolonga la inactivación de los canales de sodio Inhibidor de la anhidrasa carbónica Aumenta la inhibición de GABA Zonisamida es una sulfonamida.

## EPILEPSIA REFRACTARIA

La epilepsia es refractaria cuando las crisis son tan frecuentes o severas que limitan las capacidades del paciente para vivir una vida plena de acuerdo a sus deseos, o requiere el

uso de medicamentos que, aunque efectivos producen eventos adversos. A pesar de la terapia médica, las crisis persisten en aproximadamente el 20% de los pacientes con epilepsia generalizada y en el 35% de aquellos con epilepsia parcial (7-10). Esto produce efectos dañinos sustanciales en la salud del individuo y su calidad de vida y en una carga pesada para la sociedad (11).

Se considera epilepsia refractaria la que sufre un paciente que persista con crisis epilépticas sin respuesta a la monoterapia a las dosis adecuadas, ni a cambio de monoterapia ni al uso de dos combinaciones de anticonvulsivantes (11).

Aun esta definición es vaga en términos cuantitativos, por lo que de manera arbitraria algunos autores establecen un número de crisis epilépticas por mes, y nosotros hemos seleccionado de manera arbitraria y para evitar ingresar pacientes que tengan mas probabilidades de fluctuar de manera espontánea que serán 6 crisis de cualquier tipo clínico por mes las que definan la refractariedad de las crisis, además de permitirnos evaluar de forma numérica la mejoría del paciente.

Una respuesta pobre a la terapia antiepiléptica tiene muchas causas. En la actualidad, se han identificado varios mecanismos putativos en los últimos años que pueden explicar esta pobre respuesta, con dos teorías neurobiológicas principales: Remoción del antiepiléptico del tejido epileptogénico a través de una excesiva expresión de transportadores de múltiples fármacos y reducción de la sensibilidad al fármaco en el tejido cerebral epileptogénico (12).

Clínicamente, las posibles explicaciones aumentan. Después de que el diagnóstico ha sido confirmado y que se han descartado eventos diferentes a epilepsia, cuando la frecuencia y severidad de las crisis continua incrementándose a pesar de una dosis estable con niveles plasmáticos terapéuticos de una droga antiepiléptica apropiada, se debe realizar

una Resonancia Magnética Nuclear (IRM) para descartar una lesión estructural tratable con cirugía (11). Se debe tomar en cuenta el apego terapéutico del paciente al tratamiento antiepiléptico, el uso óptimo de los fármacos, el tipo de crisis convulsivas y entonces, decidir sobre el uso de terapias alternativas (11).

La falta de apego terapéutico a la medicación frecuentemente contribuye a la recurrencia de las crisis en los pacientes de todas las edades, capacidades intelectuales y status socioeconómicos- En este sentido, deben realizarse determinaciones sanguíneas de los niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos (13).

Otros factores que pueden favorecer el descontrol de las crisis son 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 otras enfermedades, particularmente las infecciosas (11,14).

Es recomendable iniciar el tratamiento con un solo fármaco de primera línea antes de buscar el manejo con dos o más medicamentos en combinación. (11).

Si las crisis permanecen descontroladas, o el medicamento no es bien tolerado; este se debe descartar y sustituir por otro. Si las crisis persisten a pesar de niveles plasmáticos altos de un segundo fármaco, se debe intentar el uso de dos medicamentos combinados. Esto mejoró el control de las crisis en el 40% de los pacientes y controló el 100% de las mismas en el 10% de los pacientes que no tuvieron buenos resultados con monoterapia en un estudio realizado por Mattson (15).

Se consideran apropiados para la politerapia (considerándose politerapia al uso concomitante de dos o más fármacos con actividad antiepiléptica probada y excluyéndose

el uso de fármacos auxiliares no aprobados para el manejo crónico de la epilepsia, como algunas benzodiazepinas, acetazolamida, etc.) los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferente perfil de efectos adversos, pero sin potenciales interacciones farmacológicas o farmacodinámicas (14-15).

Las guías para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia refractaria recomiendan referir al paciente a un centro especializado en epilepsia cuando el tratamiento médico no sea efectivo (16). Si el control de las crisis no se alcanza en el centro de atención primaria en tres meses, el paciente debe ser referido a un neurólogo. Si las crisis permanecen descontroladas en otros nueve meses, la referencia a un centro especializado en epilepsia está indicada.

Cuando la terapia médica falla, los pacientes tal vez deseen considerar cirugía de epilepsia, intentar con alguna droga antiepiléptica nueva o en investigación o la estimulación del nervio vago (11). Además, se puede utilizar una dieta cetogénica para niños con epilepsia refractaria (19).

La cirugía de epilepsia, un procedimiento subutilizado y a menudo retrasado, controla las crisis en más de dos tercios de los pacientes cuidadosamente seleccionados y reduce la frecuencia y severidad de las crisis en muchos otros (20). Los pacientes que tienen crisis parciales complejas del lóbulo temporal con anomalías focales en la IRM tienen el mejor pronóstico quirúrgico. Muchos pacientes con epilepsia son excelentes candidatos para terapia quirúrgica y nunca son informados de esa posibilidad (11).

Otra posibilidad es la estimulación del nervio vago. Este fue recientemente aprobado en Estados Unidos para su uso como terapia adjunta para reducir la frecuencia de

crisis en pacientes mayores de 12 años que tienen crisis de inicio parcial médicamente refractarios. Esta terapia se basa en el uso de un aparato programable que funciona como un marcapasos y se conecta mediante dos electrodos estimulantes al nervio vago izquierdo (21). Aunque en Estados Unidos se han obtenido resultados favorables, su uso en nuestro país es limitado debido al costo del equipo, que asciende a los 15,000 dólares estadounidenses.

Tradicionalmente, la evaluación de resultados por parte del médico tratante se basa en términos de la frecuencia y severidad de las crisis y los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos (11), pero también se encuentran consecuencias psicosociales, conductuales y cognitivas que a menudo imponen una carga económica al paciente y su familia.

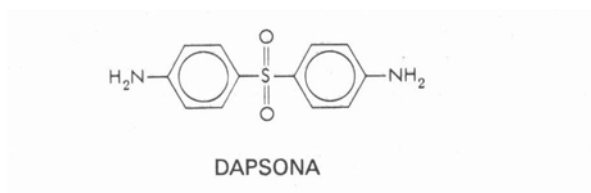
Ante esta perspectiva, la utilización y el desarrollo de nuevas formas de tratamiento acordes con la situación social y económica del paciente merecen ser apoyadas, para tratar de disminuir, así sea de forma parcial, los problemas relacionados con este padecimiento.

## DAPSONA

### PRINCIPIOS GENERALES DE SU ACTUAL UTILIDAD

La dapsona (4, 4'-diaminodifenilsulfona) es un fármaco de la familia de las sulfonas, y en el decenio de 1940 se advirtió que era eficaz para suprimir infecciones experimentales por bacilos de tuberculosis y la lepra de la rata; después de esto se obtuvieron buenos resultados en estudios de tratamiento de lepra en humanos. En la actualidad, la dapsona sigue siendo el medicamento más importante para combatir la lepra. (22)

La estructura química de la dapsona es la siguiente:



La dapsona ha sido utilizada para el tratamiento de la lepra, en donde tiene efecto bacteriostático y se ha calculado que la sensibilidad al fármaco es de 1 a 10 ng / ml en microorganismos recuperados de pacientes no tratados (23).

La dapsona se administra por vía oral, y en adultos, se han obtenido buenos resultados con 100 mg al día; iniciando por lo común con dosis menores y después aumentándolas hasta llegar a las recomendadas en un lapso de uno o dos meses.

La dapsona se absorbe rápidamente y en forma casi completa, desde la vía gastrointestinal. Después de dos a ocho horas de administrar dapsona, se detectan concentraciones máximas en plasma; la vida media es de 20 a 30 horas. Cuando se dan dosis repetidas pueden descubrirse trazas del fármaco hasta 35 días después de interrumpida la dosificación (22). Veinticuatro horas después de la ingestión de 100 mg, las concentraciones plasmáticas varían de 0.4 a 1.2 µg/ml, y una dosis de 100 mg de dapsona al día produce un promedio de 2 µg de dapsona libre por gramo de sangre o tejido hepático. En promedio, el 70% del fármaco esta ligado a proteínas plasmáticas (24).

Se distribuye en el agua corporal total y esta presente en casi todos los tejidos. Tiende a ser retenida en piel y músculos y, sobre todo, en hígado y riñones; en dichos órganos, se detectan huellas del fármaco incluso tres semanas después de interrumpir su consumo. Las sulfonas son retenidas en la circulación por largo tiempo por resorción

intestinal, desde la bilis; por esta razón, es conveniente interrumpir de manera periódica el tratamiento (22).

La dapsona es acetilada en el hígado, y la velocidad de acetilación depende de mecanismos genéticos; interviene la misma enzima que lleva a cabo la acetilación de la isoniazida. La administración diaria de 50 a 100 mg genera valores plasmáticos que rebasan las concentraciones inhibitorias mínimas usuales, incluso en sujetos acetiladores rápidos, en quienes la vida media de dapsona desde el suero es más breve de lo normal (22).

La excreción de la dapsona por orina elimina el 70-80% de una dosis. El fármaco aparece en orina en la forma de un mono-N-glucuronido lábil a ácido y un mono-N-sulfamato, además de una cifra no precisada de metabolitos no especificados (25). El probenecid disminuye la excreción de los metabolitos de dapsona ácidosolubles por orina en grado significativo, y los de la dapsona libre en menor extensión (26).

La dapsona no incrementa el riesgo de producir anomalías en el feto si se administra durante cualquier trimestre del embarazo (22).

El efecto adverso más común asociado con el uso de la dapsona es la hemólisis en grado variable, sobre todo a dosis mayores de 200 mg al día. La dapsona no causa hemólisis con dosis de 100 mg o menos en sujetos sanos normales y 50 mg o menos en sujetos sanos con deficiencia de G6PD (27). La metahemoglobinemia también es común y se pueden encontrar cuerpos de Heinz, y puede ser severa en pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa.



Durante su uso casi siempre se observa acortamiento de la vida eritrocitaria y se supone que este es un efecto de su actividad oxidante que depende de la dosis, pero la anemia hemolítica es infrecuente (21).

También puede generar anorexia, náusea y vómitos después de la ingestión. Se han señalado casos aislados de cefalea, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatía periférica axonal reversible (asociada a la deficiencia de la G6PD), fiebre medicamentosa, hematuria, prurito, psicosis y erupción cutánea (28).

Se describen interacciones farmacodinámicas con fármacos que producen hemólisis significativa en los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), como sulfanilamida, nitritos, fenilhidralazina, naftaleno, nitrofurantoina, primaquina e isoniazida (22). No se conocen interacciones con algún fármaco utilizado en el tratamiento de la epilepsia.

#### DAPSONA COMO ANTIEPILEPTICO.

Aunque no se conocen los mecanismos por los cuales la dapsona ejerce un efecto antiepiléptico, desde 1991, y en relación con su parecido estructural con la zonisamida, se han descrito estudios experimentales en modelos de epilepsia de lóbulo temporal de tipo kindling. Hamada y colaboradores en 1991, demostraron que la dapsona tiene actividad anticonvulsivante en un modelo de kindling amigdalino.

Con dosis únicas del fármaco en ratas (6.25-12.5 mg/kg) la actividad epiléptica del modelo se suprime en una forma dosis-dependiente sin toxicidad conductual evidente.

Con la administración oral repetida en gatos, se requirieron dosis inicialmente mayores (13-23 mg/kg) para conseguir la supresión de las crisis y ocurrieron signos neurotóxicos a los pocos días con niveles séricos del fármaco de aproximadamente 20 µg/ml. Aunque la dapsona mostró efectos anticonvulsivantes en ambas especies animales, los niveles séricos efectivos sobrepasaron las dosis totales utilizadas en lepra. En la mayoría de los casos, sin embargo, los efectos de supresión de crisis se mantuvieron aún después de suspender el fármaco, con niveles séricos menores que los utilizados en el tratamiento de la lepra (29).

El mismo grupo de autores del Centro Nacional de Epilepsia del Hospital Shizuoka Higashi, en Japon; publicaron en 1992 los resultados de un estudio comparativo de los efectos anticonvulsivantes de la dapsona administrada a ratas con epilepsia inducida mediante un modelo de kindling amigdalino contra ratas con epilepsia inducida por un modelo de kindling hipocampal. Se utilizaron ratas Wistar adultos macho, estimulándose durante 2 semanas después de la implantación de los electrodos, con estímulos subumbrales. Las ratas fueron sometidas a esta estimulación una vez al día por 7 días consecutivos después de inducirse 3 crisis generalizadas, para estudiar los efectos de la dapsona. Esta demostró un efecto supresor de las crisis a los 12.5 mg/kg en las ratas con kindling amigdalino y con dosis entre 6.25-9.375 mg/kg en las ratas con kindling hipocampal.

Se sugirió con esto que la acción inhibitoria de crisis de la dapsona puede deberse a la elevación del umbral de post-descarga en ambas localizaciones. Esta acción inhibitoria se mostró en concentraciones séricas de 13 µg/ml en ratas con kindling amigdalino y de 6 µg/ml en ratas con kindling hipocampal. Estos niveles son similares a las concentraciones terapéuticas requeridas en el tratamiento de la lepra, recordando que la dosis de 100 mg al

día de forma continuada da concentraciones de 2 µg/ml de forma libre, sin tomar en cuenta la liberación posterior por proteínas plasmáticas. (30).

En México, se han realizado estudios en animales para determinar la eficacia de la dapsona como anticonvulsivante en el modelo de epilepsia inducida por ácido kainico en ratas (31-33). En estos se demostró electroencefalográficamente la disminución de la actividad epiléptica en ratas con este modelo de epilepsia. Igualmente, se demostró la capacidad de la dapsona para atenuar las crisis inducidas por ácido kainico.

Se observó que dosis de 9.375-12.5 mg/kg de dapsona administrada 30 minutos antes de una inyección única de ácido kainico (10 mg/kg) fueron capaces de disminuir el tiempo de crisis electroencefalográfica en 52% y 82% para cada dosis, respectivamente, comparándolas con ratas a las que se administró ácido kainico solamente. Las ratas tratadas con la dosis de 12.5 mg/kg de dapsona tuvieron una disminución tanto de las sacudidas corporales y cefálicas (58%) como de la mortalidad inducida por el ácido kainico (75%) de forma estadísticamente significativa (32).

En nuestro estudio, por ser un estudio de fase II, las dos metas (seguridad y eficacia) son igual de trascendentes, por lo que se utilizaron dosis de 100 mg al día, debido a que es la dosis mejor conocida en humanos con menor cantidad de efectos secundarios en sujetos con lepra o en su uso como coadyuvante en padecimientos reumatológicos

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es útil y segura la administración de dapsona oral como coadyuvante en el tratamiento de pacientes adultos con epilepsia refractaria al manejo farmacológico para disminuir la periodicidad y el número de crisis epilépticas?

## JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y afecta, según algunas estimaciones, aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo. La prevalencia calculada de la epilepsia activa es de 5-8 por 1000 habitantes. La incidencia de la enfermedad está entre 50 y 122 personas por 100,000 personas al año (1).

Tan solo en Estados Unidos, la epilepsia afecta a 1.6 millones de personas y tiene una prevalencia de por vida del 3 por ciento de la población.

Si tomamos en cuenta que cerca del 30% de las personas con epilepsia corresponderán a los pacientes con epilepsia refractaria, entonces consideramos que en el mundo casi 15 millones de personas tendrán este problema. En México consideramos que existen cerca de 500, 000 pacientes con epilepsia y que aproximadamente 150,000 tendrán epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.

Sin embargo, si consideramos los problemas de acceso a los servicios de salud y la pobreza de los habitantes de nuestro país, estas cifras tal vez se vean incrementadas, toda vez que los pacientes con epilepsia no siempre tienen los recursos para allegarse al tratamiento farmacológico adecuado.

Aún cuando existen numerosos tratamientos exitosos para el manejo de la epilepsia, el número de pacientes con epilepsia refractaria es importante.

Ante esta perspectiva, la utilización y el desarrollo de nuevas formas de tratamiento acordes con la situación social y económica del paciente merecen ser apoyadas, para tratar

de disminuir aunque sea de forma parcial los problemas relacionados con este padecimiento.

En este contexto, creemos que la dapsona, siendo un fármaco bien conocido, por su utilización durante mas de 60 años en la terapéutica médica, y debido a su precio accesible, con mínimas interacciones farmacológicas que permiten su uso concomitante con otros anticonvulsivantes, puede convertirse en una opción de tratamiento para esta población específica de pacientes con epilepsia.

Si logramos demostrar su utilidad, estaremos ante la oportunidad de ofrecer una herramienta interesante en el manejo de la epilepsia refractaria a tratamiento, y podremos posteriormente definir de forma mas precisa un perfil de paciente epiléptico idóneo para esta terapia.

## OBJETIVOS

### *Objetivos generales*

- 1.- Determinar la eficacia de la dapsona como adyuvante en el tratamiento de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico
- 2.- Determinar la seguridad de la dapsona como tratamiento adyuvante para el tratamiento de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico.

### *Objetivos específicos*

1.1.- Determinar la eficacia de la dapsona como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal refractaria para disminuir el número de crisis epilépticas parciales complejas y/o secundariamente generalizadas del paciente.

1.2.- Determinar la eficacia de la dapsona como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia refractaria para disminuir la frecuencia de las crisis.

2.1.- Determinar la frecuencia de presentación de efectos secundarios clínicos atribuibles al uso de la dapsona como tratamiento para los pacientes con epilepsia refractaria.

2.2.- Determinar la frecuencia de presentación de alteraciones en parámetros laboratoriales (hemoglobina, creatinina y funcionalidad hepática) asociada al uso de dapsona en el tratamiento de la Epilepsia refractaria.

2.3.- Determinar la modificación en los niveles séricos de los otros fármacos anticonvulsivantes, utilizados previamente por el paciente, al agregarse dapsona como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento farmacológico

## HIPOTESIS

El uso concomitante de 100 mg de dapsona al día es útil como coadyuvante de la terapia farmacológica en el tratamiento de la epilepsia refractaria para reducir la frecuencia de las crisis parciales complejas y/o secundariamente generalizadas, al menos 58% (que es el efecto observado en el modelo experimental de ácido kainico para reducción de crisis) en relación al previo del paciente.

La dapsona es segura al utilizarse como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.

## MATERIAL Y METODOS

### AREA DE ESTUDIO

Tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico convencional.

### DISEÑO

Ensayo clínico abierto con autocontroles.

Se considera un estudio fase II del desarrollo de nuevos fármacos para uso en epilepsia. Debido a que no existen ensayos abiertos o controlados para determinar el grado de utilidad y seguridad que puede tener esta terapéutica en los pacientes con epilepsia refractaria, se decide realizar este estudio como piloto y para encontrar magnitudes de diferencias que nos permitan realizar posteriormente un estudio doble ciego, controlado con placebo.

### POBLACION Y MUESTRA

Población: Pacientes con Epilepsia del lóbulo temporal que acudieron a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Agosto de 2003 a Febrero de 2004.

Muestra: La muestra fue seleccionada por el Neurólogo encargado de la Clínica de Epilepsia del INNNMVS bajo los siguientes criterios de Selección:

1.-Criterios de inclusión:



- 1.1 Pacientes mayores de 15 años de cualquier género.
- 1.2 Pacientes con Diagnóstico de Epilepsia del lóbulo temporal; definida por la presencia de crisis epilépticas clínicamente relacionadas con el lóbulo temporal y hallazgos de electroencefalografía y resonancia magnética que focalicen la actividad eléctrica anormal al lóbulo temporal.
- 1.3 Pacientes que persistan con crisis parciales complejas o tónico-clónico generalizadas (por lo menos 6 crisis por mes) a pesar del tratamiento con politerapia a dosis adecuadas y con niveles séricos suficientes.
- 1.4 Pacientes atendidos en la Clínica de Epilepsia de el INNNMVS
- 1.5 Aceptación de participación en el estudio mediante lectura, comprensión y firma de carta de consentimiento informado.

## 2.- Criterios de exclusión.

- 2.1 Pacientes con lesiones tumorales como causa de crisis convulsivas
- 2.2 Pacientes con neurocisticercosis activa como causa de crisis convulsivas
- 2.3 Pacientes con epilepsia refractaria que no sea focal al lóbulo temporal.
- 2.4 Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía de Epilepsia.
- 2.5 Existencia de una enfermedad metabólica que condicione la presencia de crisis convulsivas (alteraciones hidroelectrolíticas, alcoholismo, consumo de sustancias, diabetes mellitus, eclampsia)
- 2.6 Mujeres embarazadas.
- 2.7 Pacientes que no firmen consentimiento informado
- 2.8 Pacientes con historia de susceptibilidad a medicamentos que se metabolizan por la vía de la G6PD y/o metahemoglobina reductasa dependiente de NADH.
- 2.9 Pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfas.

## 3.-Criterios de eliminación

- 3.1 Pacientes que sean perdidos del seguimiento durante el estudio

(Estos pacientes serán analizados como fallas al tratamiento totales, donde el paciente se mantendrá sin cambios en el número de crisis)

## CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio representa la evaluación sistemática de una opción nueva de tratamiento para pacientes con epilepsia refractaria. De confirmarse su utilidad representaría un beneficio para una gran población de pacientes.

La dapsona ha sido utilizada en la terapia habitual de los pacientes con lepra, conociéndose a fondo en la actualidad su perfil de toxicidad en humanos en uso prolongado, y en ningún momento se suspenderán los medicamentos antiepilépticos que el paciente esté recibiendo al incluirse en el estudio.

Al no negarse al paciente la administración del mejor tratamiento estándar utilizable en el tratamiento de su epilepsia, como son los medicamentos antiepilépticos, se siguen los criterios de la Declaración Internacional de Helsinki (En su versión revisada por la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong de 1989 y por la 48ª Asamblea General de la OMS de Somerset West, Sudáfrica en 1996).

Por supuesto, todos los pacientes conocieron y entendieron los alcances del proyecto antes de firmar un Consentimiento informado (ANEXO) para la participación en este estudio.

## DEFINICION DE VARIABLES Y MEDICION DE LAS MISMAS

### VARIABLES DEPENDIENTES-

## 1.- EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

### *Definición conceptual*

Trastorno cerebral crónico de diferentes etiologías caracterizado por crisis epilépticas recurrentes, con evidencia clínica y paraclínica de focalización al lóbulo temporal

### *Definición operacional*

Número de crisis epilépticas que presento cada sujeto.

### *Número de crisis epilépticas*

Se trata de una variable numérica discreta, el instrumento de medición fue el calendario de crisis en donde el paciente y su familia llevaron registro del número de crisis por día que tuvo cada individuo.

## 2.- EVENTOS ADVERSOS

### *Definición conceptual*

Condición medica indeseable, incluyendo un deterioro o exacerbación de la condición medica preexistente durante o después de la exposición a un producto farmacéutico, sin importar si se considera o no relacionado causalmente con dicho producto.

### *Definición operacional*

Se tomaron en cuenta todos los síntomas nuevos que presentó cada sujeto durante el estudio, incluyendo las exacerbaciones clínicas de los síntomas de epilepsia, o enfermedades previas existentes ya conocidas y los cambios bioquímicos en exámenes de laboratorio repetidos.

Para los parámetros laboratoriales más importantes, relacionados con eventos adversos de la dapsona y en general, de interés en cualquier estudio de seguridad farmacológica se tomaron como eventos adversos las siguientes modificaciones en los parámetros:

1.-Pruebas de función hepática

A.- Aspartato transaminasa: Incremento entre 2 y 2.5 veces el basal

B.- Alanino transaminasa: Incremento entre 2 y 2.5 veces el basal

2.-Biometría hemática

A.- Hemoglobina: Disminución o aumento mayores a 1 g/dl del basal

B.- Neutrofilos: Disminución por debajo de 2000 neutrofilos totales

3.-Química Sanguínea

A.-Urea: Aumento de más del 50% del basal

B.-Creatinina: Aumento de más del 50% de basal

VARIABLE INDEPENDIENTE-

*1- DAPSONA*

*Definición conceptual*

La dapsona (4, 4'-diaminodifenilsulfona) es un fármaco de la familia de las sulfonas, que se administra por vía oral a dosis de 100 mg al día.

*Definición operacional*

Antes y después del tratamiento con dapsona.

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El presente estudio es un estudio piloto y no se tiene información previa del uso de dapsona como antiepiléptico en humanos, por lo que el tamaño de muestra no es relevante. Sin embargo, para fines académicos realizamos un cálculo del tamaño de muestra de acuerdo con los hallazgos publicados por Altagracia, Ríos y colaboradores en relación con las diferencias encontradas en la disminución de crisis epilépticas inducidas por el modelo de ácido kainico en ratas. En este estudio se encontró una disminución de 58% en las ratas que recibieron dosis de 12.5 mg/kg de dapsona, por lo que calculamos un tamaño muestral basado en diferencias de proporciones para dos grupos no independientes.

$$N = [P1 (100-P1)+P2 (100-P2) / (P2-P1)^2] [f (\alpha,\beta)]$$

Donde: P1= Porcentaje de éxito esperado en el tratamiento estándar.

P2= Porcentaje de éxito en el nuevo tratamiento que se desea detectar.

$f (\alpha,\beta)$  = Función determinada por tablas de los errores tipo I y II.

En este estudio:

$$P1 = 0\%$$

$$P2 = 58\%$$

$$f (\alpha,\beta) \text{ con } \alpha = 0.05 \text{ y } \beta = 0.1 = 10.5$$

$$n = [0(100)+58(42) (0-58)^2] [(10.5)] = 7.6$$

## PROCEDIMIENTOS

Se evaluaron a todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria de la Clínica de Epilepsia del INNNMVS, a través del servicio de Consulta Externa, en el periodo comprendido entre Agosto de 2003 y Febrero de 2004, identificándose 28 candidatos al estudio mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. De estos, 6 pacientes rehusaron participar en el estudio y no firmaron su consentimiento informado, por lo que se incluyeron 22 pacientes.

El diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal refractaria fue realizado por un Neurólogo Clínico en la Consulta Externa del INNNMVS, y el mismo valoró el resto de los criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de Imágenes de Resonancia Magnética y por lo menos 3 EEG; así como exámenes de laboratorio (Biometría hemática, Química sanguínea, Perfil de funcionamiento hepático), determinación niveles plasmáticos de anticonvulsivantes, evaluación Neuropsicológica y Neuropsiquiátrica, como parte de la evaluación clínica de rutina de pacientes con Epilepsia del Lóbulo temporal, como posibles candidatos a Cirugía de Epilepsia

Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado (que fue aprobado previamente por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía).

El estudio fue dividido en dos fases: una de seguimiento basal y la fase de tratamiento activo.

**FASE DE SEGUIMIENTO BASAL.**

Durante dicha fase se vigilaron los pacientes por un periodo de 3 meses, previo a la administración de dapsona. Dicho periodo constó de cuatro visitas.

En la primera visita se documentó el diagnóstico de Epilepsia del Lóbulo Temporal refractaria a manejo médico y se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión. Se firmó el consentimiento informado y se enseñó al paciente y su familiar a llevar un registro calendarizado y diferenciado por tipos de crisis, para evaluar la frecuencia de las mismas.

En la segunda visita se revisó el calendario de crisis para el primer mes de evaluación pretratamiento.

En la Tercera visita se revisó el calendario de crisis para el segundo mes pretratamiento y se solicitaron exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, niveles plasmáticos de medicamentos antiepilépticos) para la siguiente visita.

En la cuarta visita, se revisó el calendario de crisis para el tercer mes pretratamiento, se revisaron los resultados de los exámenes de laboratorio y se definió si el paciente continuaba cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión para pasar a la fase de tratamiento activo.

## FASE DE TRATAMIENTO ACTIVO

El tiempo de tratamiento con dapsona fue de 3 meses, durante los cuales se administró por vía oral a dosis de 100 mg al día, en una sola toma todos los días por la mañana. En este tiempo se realizaron 6 visitas.

Las evaluaciones se hicieron en los días 0, 15, 30, 45, 60 y 90 desde la administración de dapsona, mediante la evaluación del calendario de crisis llenado por el familiar a cargo del paciente y por el mismo paciente. Se realizaron exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, niveles plasmáticos de medicamentos antiepilépticos) en las visitas de 0, 15, 30, 60 y 90 días.

Los niveles plasmáticos de dapsona fueron determinados mediante cromatografía de líquidos de alta resolución con detección ultravioleta (34). Las concentraciones de fármacos antiepilépticos se evaluaron por ensayo de EMIT o polarización de fluorescencia usando métodos comerciales.

Se dispensó un frasco de 30 pastillas de 100 mg de dapsona al paciente, haciendo recuento de tabletas en las visitas de los días 15 y 45, y recabando los frascos vacíos en las fechas de los días 30, 60 y 90, para evaluar apego al tratamiento.

#### ANALISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Se analizaron los resultados obtenidos mediante el paquete estadístico SPSS-11 para Windows. Se realizó inicialmente la descripción de los datos utilizando medidas de tendencia central o de frecuencias y medidas de dispersión (especialmente desviación estándar) aplicadas a cada variable según sus características. Utilizamos estadística descriptiva únicamente para evaluar la frecuencia de presentación de complicaciones relacionadas con el uso del fármaco de estudio. Para el análisis comparativo de las variables de interés utilizamos el estadístico t (de Student) para muestras pareadas (no independientes) para comparar las variables de eficacia al tratamiento (número crisis).



## RESULTADOS

### Fase de seguimiento inicial

Se incluyeron 22 pacientes de los cuales 13 fueron hombres y 9 mujeres, con edad promedio de  $27 \pm 10$  años (mediana de 29). En promedio, el tiempo de evolución en años de la epilepsia fue de  $15 \pm 11$  años, con mediana de 11. Los pacientes tenían todos 2 o más medicamentos; los más utilizados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.- Uso de anticonvulsivantes**

Medicamento anticonvulsivante	N	%
Fenitoina sódica	10	45.5
Carbamazepina	8	36.4
Acido valproico	10	45.5
Lamotrigina	7	31.8
Topiramato	8	36.4
Primidona	3	13.6
Clobazam	7	31.8
Clonazepam	3	13.6

En cuanto al nivel basal de crisis, el promedio fue de  $14.45 \pm 8.11$  crisis al mes con una mediana de 11.5 crisis por mes, rango de 6 a 36.

Durante el primer mes de seguimiento previo al inicio de la fase de tratamiento con dapsona el promedio de crisis fue de  $13.9 \pm 9.3$ , mediana de 12 rango entre 6 y 45; para el segundo mes previo a tratamiento el promedio fue  $15.4 \pm 9.7$  con mediana de 11.5, rango de 6 a 38 y en el tercer mes de seguimiento pre-tratamiento la media de crisis fue  $13.1 \pm 7.88$  mediana de 10.5 y rango de 6 a 34.

Las crisis fueron dicotomizadas en crisis parciales y crisis de inicio generalizadas o parciales secundariamente generalizadas. Las crisis presentes durante los 3 meses del seguimiento antes del inicio del tratamiento con dapsona se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Crisis previas al tratamiento**

	Media (Mediana)	Desviación Estándar
--	-----------------	---------------------

Promedio de crisis pretratamiento		
CPC	9.65 (7.17)	6.99
Crisis generalizadas	4.45 (4.33)	2.60
Crisis totales	14.11 (10.0)	8.12
Crisis totales pretratamiento		
CPC pretratamiento	28.95 (21.50)	20.97
Crisis generalizadas	13.36 (13.00)	7.81
Crisis totales	42.32 (31.50)	24.35

Todos los niveles séricos de los fármacos tomados por los pacientes estaban en rangos normales; como se muestra en la Tabla 6. Los exámenes de laboratorio realizados fueron: perfil hepático completo, biometría hemática y química sanguínea se encontraban en rangos normales para todos los pacientes.

**Tabla 6.- Niveles sericos de antiepilépticos previos al tratamiento con Dapsona**

Fármaco antiepiléptico	Media $\pm$ Desviación Estándar (Mediana) de niveles plasmaticos	Rangos Normales
Fenitoina sódica	15.09 $\pm$ 3.90 (14.6)	10-20 $\mu$ g / ml
Carbamazepina	6.34 $\pm$ 1.45 (6.20)	4-8 $\mu$ g / ml
Ácido Valproico	91.10 $\pm$ 12.08 (89)	70-120 $\mu$ g / ml
Primidona	6.47 $\pm$ 1.67 (7)	4-12 $\mu$ g / ml

#### Fase de tratamiento activo

Los 22 pacientes incluidos en la fase de seguimiento inicial continuaron con criterios de inclusión para seguir en la fase de tratamiento activo.

No se modificaron los medicamentos ya utilizados durante la fase de evaluación, de manera que todos los pacientes utilizaban 2 o mas medicamentos en la misma distribución que en la fase de seguimiento.

#### A.- Resultados de Eficacia

El promedio de crisis del primer mes postratamiento fue de  $4.27 \pm 4.65$ , con mediana de 4. El promedio de crisis generalizadas fue  $0.73 \pm .94$  con mediana de 1 mientras que las crisis parciales complejas en promedio fueron  $3.54 \pm 4.11$ , mediana de 3.

Durante este primer mes se obtuvo un promedio de reducción de crisis de 70.45% ( $p = 0.039$ ) con respecto al promedio de crisis durante el periodo de seguimiento o basal; con una reducción de crisis parciales complejas del 55.76% y de crisis secundariamente generalizadas de 83.61%.

Durante el segundo mes postratamiento, el promedio de crisis fue de  $5 \pm 5.07$ , con mediana de 4. El promedio de crisis generalizadas fue  $0.82 \pm 1.44$  con mediana de 0, mientras que las crisis parciales complejas en promedio fueron  $4.18 \pm 4.04$ , mediana de 3.

También en relación con el promedio de crisis durante el periodo de seguimiento, en este segundo mes, se observó una reducción en promedio de crisis de 65.39% del total de las crisis ( $p = 0.118$ ); una reducción de crisis parciales complejas del 56.69% y de crisis secundariamente generalizadas de 81.36%.

Para el tercer mes postratamiento el promedio de crisis fue de  $4.55 \pm 5.48$ , con mediana de 3. El promedio de crisis generalizadas fue  $0.64 \pm .95$  con mediana de 0 mientras que las crisis parciales complejas en promedio fueron  $3.91 \pm 4.95$ , mediana de 3.

La reducción del promedio de crisis en este tercer mes fue del 68.51% del total de las crisis ( $p = 0.03$ ); de crisis parciales complejas del 59.49% y de crisis secundariamente generalizadas de 85.63% todas en relación con el promedio de crisis durante el periodo de seguimiento.

En total, el grupo de pacientes presentó durante los tres meses de seguimiento un promedio global de crisis de  $4.88 \pm 5.35$  crisis por mes, con mediana de 3.67. El promedio de crisis de inicio parcial para el periodo de tratamiento fue de  $3.88 \pm 3.95$ , con mediana de 3; mientras que el promedio de crisis secundariamente generalizadas fue de  $0.73 \pm 0.93$ ; con mediana de 0.03. El porcentaje de reducción global de crisis se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7.- Reducción de las crisis con el uso de dapsona como adyuvante**

Variable	Numero o media (mediana)	Porcentaje o DS
Reducción de crisis		
50% reducción global	16	72.7
50% reducción CPC	16	72.7
50% reducción crisis generalizadas	19	86.4
Promedio de crisis pretratamiento		
CPC	9.65 (7.17)	6.99
Crisis generalizadas	4.45 (4.33)	2.60
Crisis totales	14.11 (10.0)	8.12
Crisis totales pretratamiento		
CPC pretratamiento	28.95 (21.50)	20.97
Crisis generalizadas	13.36 (13.00)	7.81
Crisis totales	42.32 (31.50)	24.35
Crisis totales postratamiento		
CPC postratamiento	11.64 (9.00)	11.85
Crisis generalizadas	2.18 (1.00)	14.08
Crisis totales	13.82 (11.00)	2.79
Promedio de reducción de crisis		
CPC	45.04 (60.59)	79.72
Crisis generalizadas	77.43 (88.19)	29.75
Crisis totales	65.12 (74.17)	32.13

De acuerdo con el porcentaje de reducción de crisis para cada paciente; 3 pacientes (13.6%) presentaron una reducción del 100% de las crisis, 8 (36.4%) tuvieron una reducción entre el 75 y el 99% de las crisis; 5 (22.7%) tuvieron una reducción entre el 74 y el 50% de sus crisis; mientras que 6 pacientes (27.3%) tuvieron una reducción menor al 50% (Figura 1).

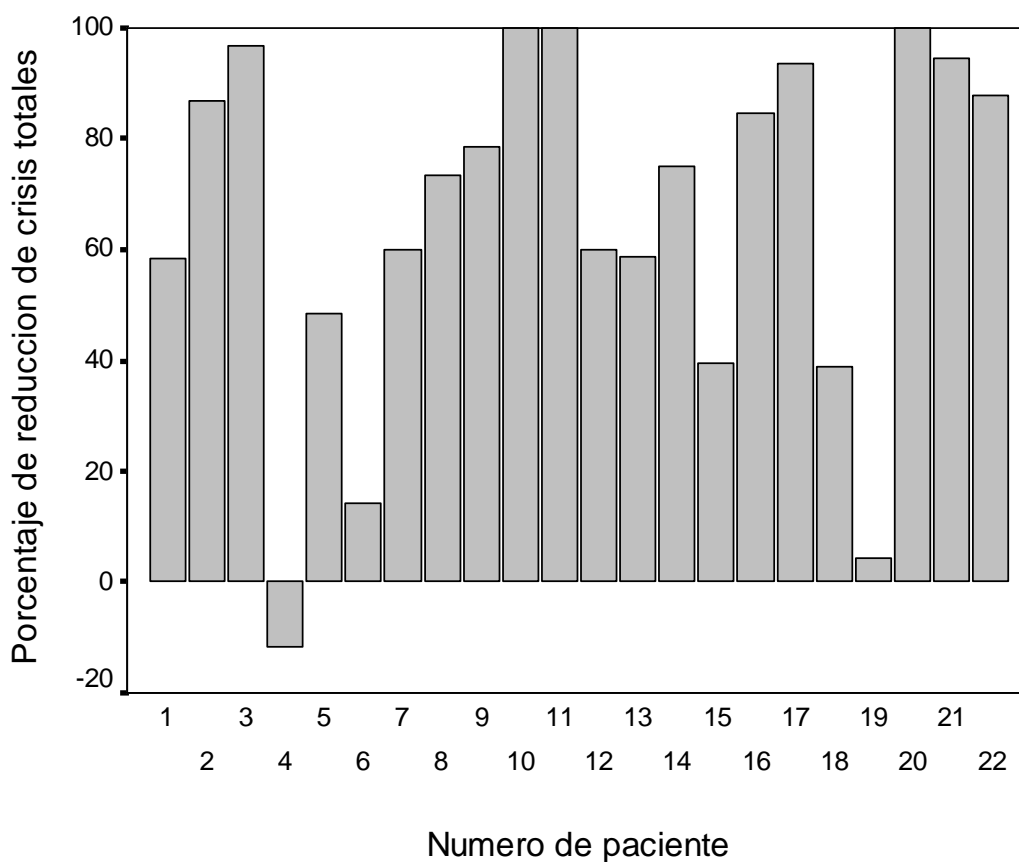


Figura 1.- Porcentaje de reducción de crisis totales por paciente

Solo un paciente presento un incremento de las crisis totales en el periodo postratamiento, pero aun en este paciente se observó que las crisis generalizadas redujeron en el 100%, y fueron las crisis parciales las que aumentaron.

Esto significa, que el porcentaje de pacientes con respuesta adecuada (disminución de más del 50% de las crisis) fue de 72.7% de los pacientes; siendo el mayor la efectividad para la reducción de las crisis secundariamente generalizadas que para las crisis parciales complejas, ya que disminuyeron más del 50% de las crisis secundariamente generalizadas en el 86.4% de los pacientes, mientras que el porcentaje de pacientes con reducción de más del 50% de las crisis parciales complejas fue del 72.7%.

Los niveles plasmáticos de dapsona se midieron únicamente en la visita de 90 días después de la administración del fármaco. El nivel promedio fue de  $1.30 \pm 1.01$ , con mediana de 0.94 (rango de 0.26 - 3.70). No se encontró correlación de los niveles de dapsona con la eficacia ni los eventos adversos, incluyendo metahemoglobinemia.

Posteriormente, se realizó un análisis de los factores clínicos y demográficos que pudieran influenciar el desenlace de buena respuesta (Disminución de las crisis en más del 50%); describiéndose en la tabla 8 los hallazgos de dicho análisis.

**Tabla 8.- Variables asociadas con disminución de mas del 50% de las crisis**

<b>Variable</b>	<b>Pacientes con buena respuesta</b>	<b>Pacientes con mala respuesta</b>	<b>P</b>
Genero femenino	5 (31.3%)	4 (66.7%)	0.155
Edad	25.4 ± 9.5	31.7 ± 11.8	0.277
Tiempo de evolución de epilepsia	18 ± 12.8	14.25 ± 10.8	0.542
Uso de DFH	8 (50%)	2 (33.3%)	0.417
Uso de CBZ	6 (37.5%)	2 (33.3%)	0.631
Uso de AVP	5 (31.3%)	5 (83.3%)	0.043
Eventos adversos			
Cefalea	6 (37.5%)	1 (16.7%)	0.349
Palidez	3 (18.8%)	3 (50%)	0.176
Somnolencia	1 (6.3%)	0	0.727
Cualquiera	10 (62.5%)	3 (50%)	0.173
Niveles de Dapsona	1.10 ± 0.92	1.80 ± 1.15	0.220
Niveles de metahemoglobina	1.63 ± 1.96	1.98 ± 2.16	0.737
Disminución de Hb >1 g/dL	4 (25%)	4 (66.7%)	0.096

#### B.- Resultados de Seguridad: Eventos Adversos

El 59.1% de los pacientes (n = 13) refirió algún efecto adverso relacionado con el inicio del fármaco de estudio durante el periodo de seguimiento.

De hecho, solo se reportaron 3 tipos de eventos adversos:

1).- Cefalea, que fue reportada por 7 pacientes (31.8%) con características de pulsátil, holocraneana, de predominio vespertino (cuando la toma del fármaco se indicó en todos los casos por la mañana), de corta duración (minutos), pero diaria, y con respuesta

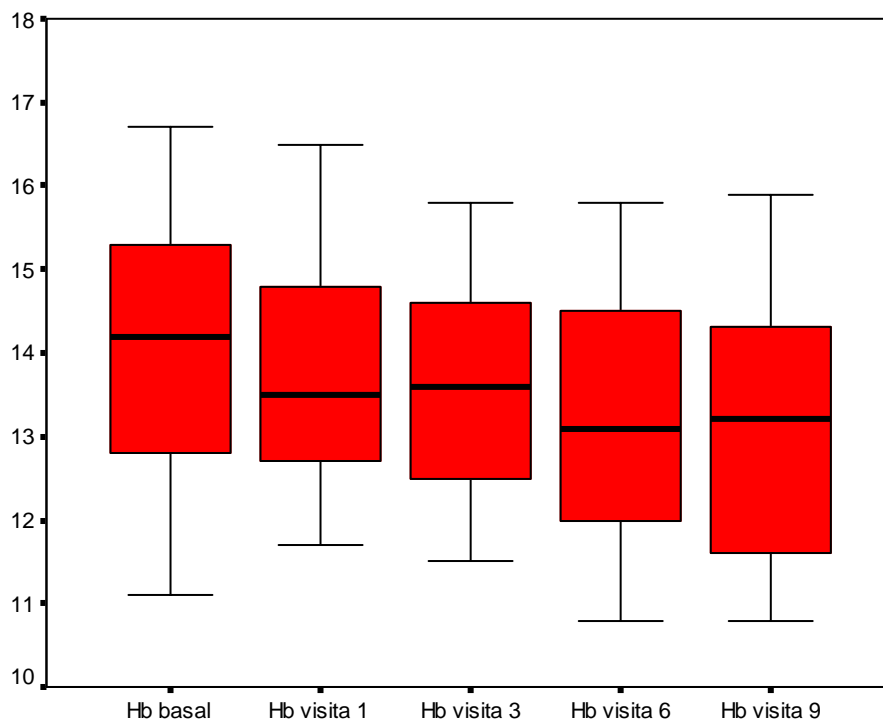
buenos analgésicos simples. En todos los casos, fue notoria la presencia de dicha cefalea como resultante del uso de la dapsona.

2).-Palidez, que fue reportada por 6 pacientes (27.3%) la cual se presentó como reportada en la visita del primer mes en todos los pacientes y solo uno de los casos la reporto de forma persistente durante el estudio. En ninguno de los pacientes con palidez se corroboró anemia severa, ni hubo correlación con los niveles de metahemoglobinemia o dapsona.

3).-Somnolencia; que fue reportada por un paciente, que ya tomaba benzodiazepinas, y en quien no se encontraron niveles de dapsona elevados ni metahemoglobinemia

Dentro de las evaluaciones de seguridad en pruebas de laboratorio, mediante análisis de Mediciones Repetidas solo se encontraron diferencias significativas en la disminución de la Hemoglobina, mediciones que se muestran en la Figura 2.



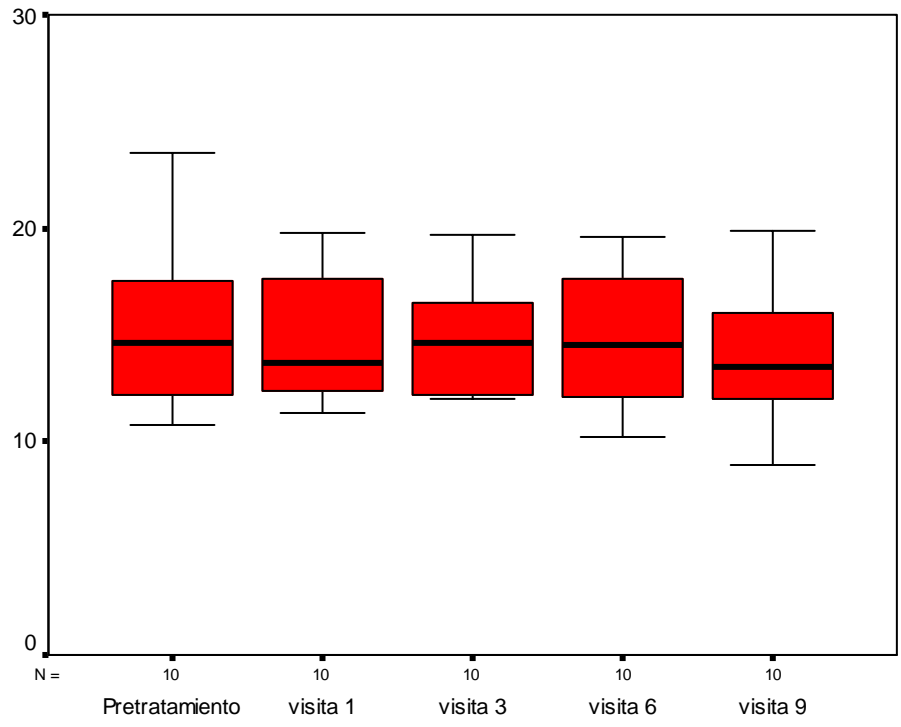


**Figura 2.- Determinaciones seriadas de Hemoglobina**

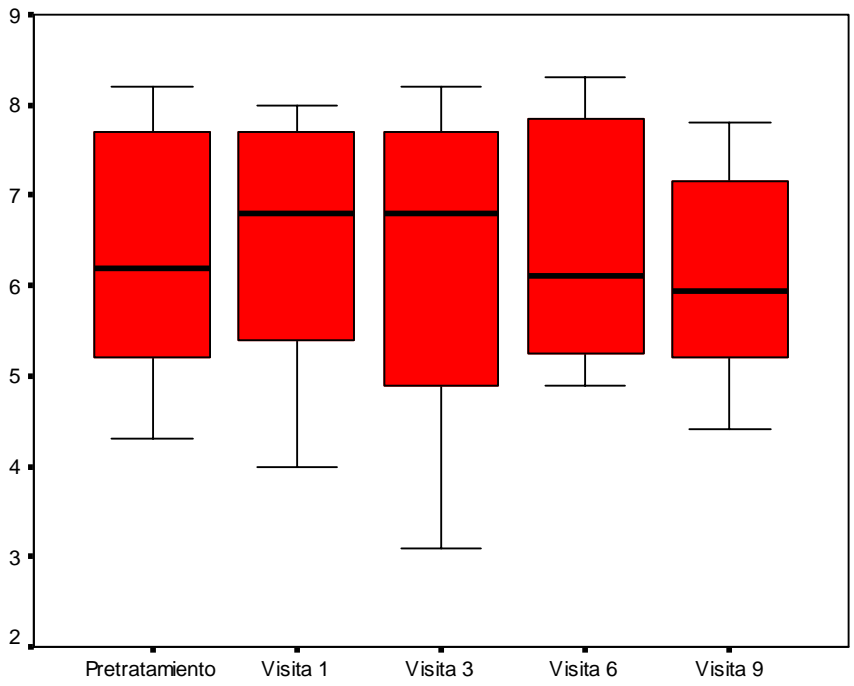
### C.- Resultados de Seguridad: Interaccion con antiepilépticos

Como se mencionó, todos los pacientes estaban recibiendo politerapia con 2 o 3 fármacos. Los niveles séricos de Ácido Valproico, Carbamazepina, Fenitoina sódica y Primidona se muestran en la tabla 6 para cada visita, sin embargo, los niveles de Topiramato, Lamotrigina, Clobazam y Clonazepam; no fueron medidos por no contar con los recursos tecnológicos para hacerlo.

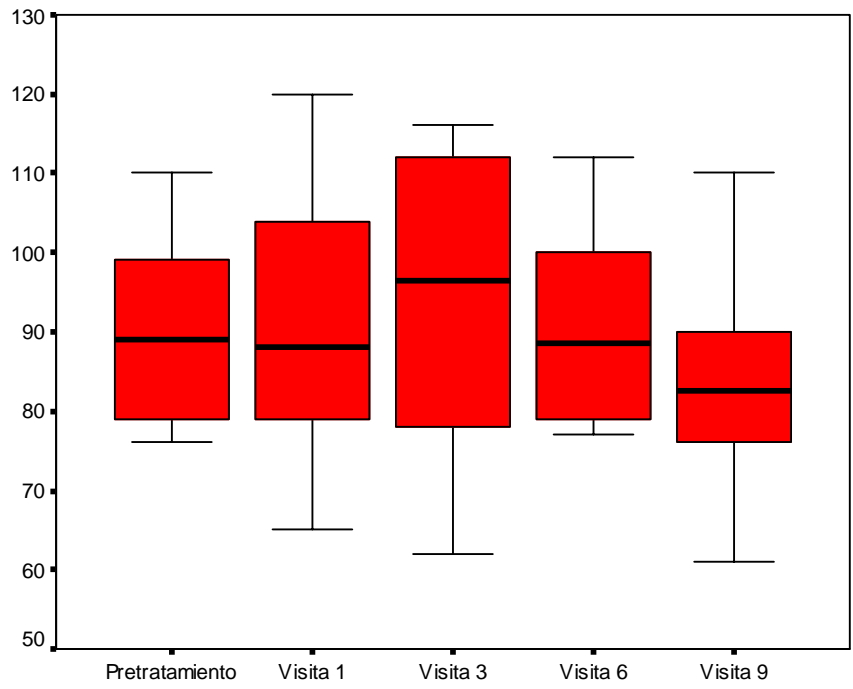
En el análisis de Mediciones Repetidas, no se evidenciaron diferencias significativas en los niveles séricos durante el periodo de estudio.



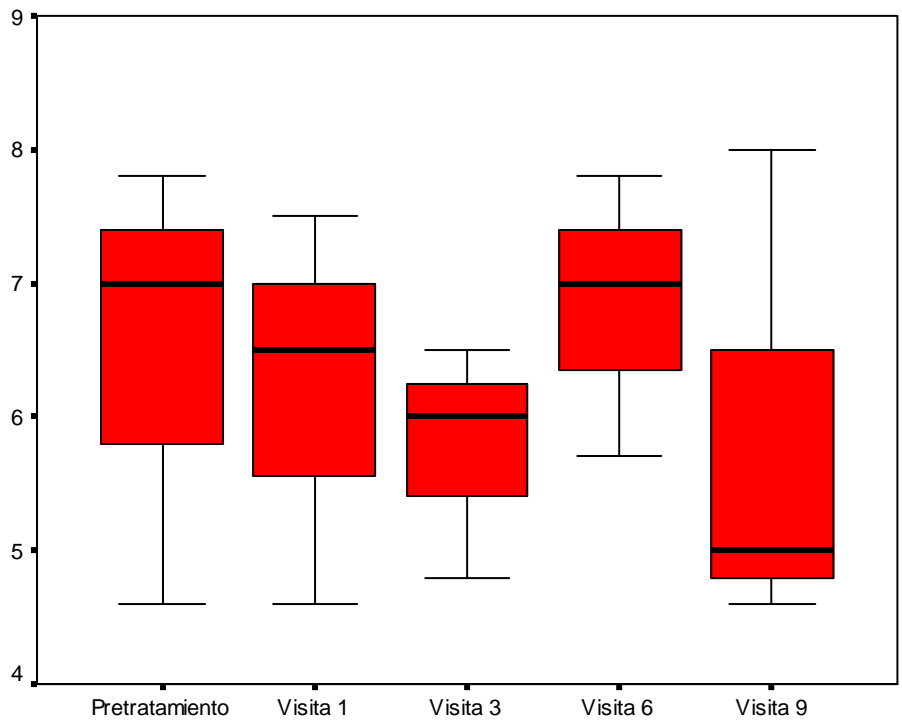
**Figura 3.- Niveles sericos de Fenitoina**



**Figura 4.- Niveles séricos de Carbamazepina**



**Figura 5.- Niveles séricos de Acido valproico**



**Figura 6.- Niveles séricos de Primidona**

## DISCUSION

Este ensayo terapéutico abierto demostró que la terapia coadyuvante con 100 mg de dapsona al día es segura y bien tolerada, así como efectiva en el manejo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a medicamentos.

Los eventos adversos relacionados con el uso de dapsona fueron la presencia de alteraciones hematológicas leves como reducción de hemoglobina menor a 1 g. en 90 días y la presencia de metahemoglobinemia menor al 7%, que es el nivel mas bajo relacionado con la presencia de síntomas en un estudio reciente (35).

Clínicamente, el hallazgo más frecuente fue la presencia de cefalea. En todos los casos fue leve, y no requirió tratamientos de largo plazo, ya que se mejoró con analgésicos comunes de forma infrecuente, pero llama la atención ya que no se reporta como evento adverso con el uso de dapsona en forma extensa en la literatura medica.

El porcentaje global de pacientes respondedores (con disminución de mas del 50% de las crisis) fue de 72.7%, con 3 pacientes permaneciendo libres de crisis durante el seguimiento del estudio. La eficacia fue observada tanto para las crisis parciales como para las crisis generalizadas.

Estos resultados son los primeros obtenidos con el uso de dapsona en pacientes epilépticos, y son prometedores del efecto de la dapsona en epilepsia, si tomamos en cuenta que el tipo de pacientes incluidos en este estudio fue de muy difícil control y prácticamente candidatos a otros tratamientos no farmacológicos (cirugía de epilepsia, Estimulador del Nervio Vago).

Solo un paciente experimentó incremento de las crisis por mes, de 17.3 a 19.3 crisis por mes durante la evaluación (11.5 % de incremento), pero con una disminución concurrente del numero de crisis secundariamente generalizadas.

La dapsona fue más efectiva para reducir las crisis secundariamente generalizadas que las crisis parciales. Este hallazgo es similar a lo descrito con otros antiepilépticos en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico (36-40).

De cualquier forma, nuestro estudio está limitado por el pequeño número de pacientes evaluados y por el diseño de ensayo terapéutico abierto.

No encontramos cambios significativos en los niveles plasmáticos de los antiepilépticos concomitantes, pero se requiere de más información para determinar los mecanismos farmacodinámicos que expliquen porque hubo menos pacientes respondedores (con disminución de más del 50% de las crisis) entre los usuarios de Ácido Valproico

En relación a los mecanismos por los cuales la dapsona ejerce sus efectos antiepilépticos, es interesante notar que la zonisamida, un fármaco antiepiléptico capaz de bloquear los canales de entrada de Calcio a la neurona, tiene un grupo sulfonamida en su estructura similar al de la dapsona (41), sin embargo, esto solo queda en el nivel de especulación hasta la realización de otros estudios.

Los resultados de este ensayo terapéutico abierto sugieren que la dapsona a una dosis de 100 mg al día es segura y bien tolerada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (de inicio parcial) resistente a fármacos.

Para determinar de forma definitiva la eficacia de la dapsona como terapia coadyuvante en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento médico, se requiere un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, fase III, el cual actualmente se está llevando al cabo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: The prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991. 32 (4): 429-445.
2. Gastaut H: Diccionario de epilepsia. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1973.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989. 30: 389-399.
4. Cockerell OC, Shorvon SD: Epilepsy: Current concepts. *Current Medical Literature*. London. 1996. 1ª ed.: 23-31.
5. Barry J. Diagnostic and therapeutic issues in epilepsy. In: Psychiatric disorders related to epilepsy. CME course. American Psychiatric Association. 153<sup>rd</sup> annual meeting. 2000. Pp 1-10.
6. Foldvary N, Wyllie E. Epilepsy. In: Textbook of Clinical Neurology. Goetz CG and Pappert EJ(eds). WB Saunders Company. Philadelphia, 1999. pp 1035-1044.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med*. 2000; 342: 314-319.
8. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1995; 45: 1469-1476.
9. Cascino GD. Intractable partial epilepsy: evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 1578-1586.
10. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology*. 1995; 45: 1469-1476.

11. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Eng J Med.* 1999; 340 (20): 1565-1570.
12. Schmidt D, Löscher . Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858-77.
13. Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology.* 1995; 45 (Suppl 1):S25-S28.
14. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 1997; 38: 1082-1088.
15. 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.
16. Macdonald RL. Is there a mechanistic basis for rational polypharmacy? *Epilepsy Res.* 1996. 11 (Suppl): 79-93.
17. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology.* 1995; 45 (Supp 2): S12-S16.
18. Recommended guidelines for diagnosis and treatment in specialized centers. *Epilepsia.* 1990; 31 (Suppl 1): S1-S2.
19. Vining EPG. Ketogenic Diet. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Vol 2. Engel J, Pedley TA (Eds). Philadelphia. Lippincott Raven. 1997: 1339.1344.
20. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Eng J Med.* 1996; 334: 647-652.
21. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled Trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology.* 1995; 45: 224-230.
22. Mandell GL, Petri WA Jr. Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium avium* y la lepra. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* Hardman JG,

- Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. 9a. edición. 1996, Ed McGraw Hill. Pp 325-365.
23. Levy L, Shepard CC, Fasal P. Clofazimine therapy of lepromatous leprosy caused by dapsona-resistant *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg.* 1972, 21: 315-321.
  24. Pochopin NL, Charman WN, Stella VJ. Pharmacokinetics of dapsona and amino acid prodrugs of dapsona. *Drug Metab Dispos.* 1994 Sep-Oct;22(5):770-5
  25. Shepard CC. Chemotherapy of leprosy. *Annu Rev Pharmacol.* 1969; 9: 37-50.
  26. Goodwin CS, Sparell G. Inhibition of dapsona excretion by probenecid. *Lancet* 1969; 2: 884-885.
  27. De Gowin RL. A review of the therapeutic and hemolity effects of dapsona. *Arch Intern Med* 1967; 120: 242-248.
  28. Rapoport AM, Guss SB. Dapone-induced peripheral neuropathy. *Arch Neurol.* 1972; 27: 184-186.
  29. Hamada K, Hiyoshi T, Kobayashi S, Ishida S, Yagi K, Seino M. Anticonvulsive effect of dapsona on amygdala-kindled seizures in rats and cats. *Epilepsy Res* 1991; Nov-Dec 10 (2-3): 93-102.
  30. Ishida S, Hamada K, Yagi K, Seino M. Comparing the anticonvulsive effects of dapsona on amygdala-kindled seizures and hippocampal-kindled seizures in rats. *Acta Neurol Scand* 1992; Feb 85 (2): 132-135.
  31. Rios C, Altagracia M, Kravzov J, Monroy-Noyola A, Alvarado-Calvi R, Manjares-Marmolejo J, Osorio Rico L. EEG evaluation of the anticonvulsive effect of dapsona in the kainic acid modelo of epilepsy. *Proc West Pharmacol Soc* 1993; 36: 259-261.



32. Altagracia M, Monroy-Noyola A, Osorio-Rico L, Kravzov J, Alvarado-Calvillo R, Manjares-Marmolejo J, Rios C. Dapsone attenuates kainic acid-induced seizures in rats. *Neurosci Lett* 1994; Jul 18; 176 (1): 52-54.
33. Garcia-Arenas G, Flores Murrieta FJ, Rios C. Anticonvulsive effect of dapsone: interaction with phenytoin in the kainic acid model of seizures. *Proc West Pharmacol Soc* 1997; 40: 95-96.
34. Ronn AM, Lemnge MM, Angelo HR, Bygbjerg IC. High-performance liquid chromatography determination of dapsone, monoacetyldapsone, and pyrimethamine in filter paper blood spots. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 79-83.
35. Williams S, MacDonald P, Hoyer JD, Barr RD, Athale UH. Methemoglobinemia in children with acute lymphoblastic leukemia receiving dapsone for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis: a correlation with cytochrome b5 reductase and enzyme levels. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 44: 55-62.
36. The US Gabapentin-Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy: a double-blind placebo controlled parallel-group study. *Neurology* 1993; 43:2292-8.
37. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: A double-blind placebo controlled study The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.
38. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski JJ, Mattson R, Pellock JM, Valakas AM, Womble G, Risner M. Lamotrigine for partial seizures: A multicenter, placebo controlled, double blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35: 113-21.
39. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy usini

- 200-, 400- and 600-mg daily dosages: Topiramate YD Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1684-190.
40. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy* 2000; 41: 1179-86.
41. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure*. 2004 ;13 Suppl 1:S5-9.

## ADENDUM

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

#### DAPSONA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL REFRACTARIA A TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Distinguido Sr. (A)

Nos gustaría invitarle a tomar parte en este estudio de investigación que será conducida por el Dr. Mario López Gómez en este Hospital. Si usted desea tener más información acerca del mismo, le rogamos que siga leyendo la información que se le ofrece a continuación y realice todas aquellas preguntas que considere necesarias sobre este estudio.

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de una medicina llamada dapsona que nunca ha sido utilizada para el manejo de la epilepsia. Dicha medicina es sin embargo, muy conocida por su uso para tratar una enfermedad llamada lepra, por lo que es una medicina de la cual conocemos el tipo de reacciones indeseables que puede provocar.

Usted padece una enfermedad denominada epilepsia primaria refractaria al tratamiento. Esta es una forma de epilepsia caracterizada por la presencia de crisis que no ha mejorado a pesar de recibir medicamentos para su control.

La epilepsia refractaria es una enfermedad que resulta en una mala calidad de vida a las personas que la padecen ya que limita sus actividades de la vida diaria de forma que limita sus actividades en el trabajo, en la escuela, en su hogar, y provoca cambios de conducta, además de costos económicos altos por el uso de medicamentos.

La Dapsona es un medicamento que se administra por la boca, una sola tableta al día, y que como ya mencionamos, se utiliza actualmente para el tratamiento de la lepra.

Este medicamento tiene algunos efectos indeseables, siendo estos:

Hemólisis, que significa que se produce muerte de las células rojas de la sangre con la presencia de anemia y la posibilidad de sufrir problemas en el riñón. Esta complicación se presenta de forma más importante cuando se utilizan dosis de 200 mg al día o más, y usted recibirá una dosis de 100 mg al día, por lo que este efecto es poco probable.

Ocasionalmente se puede presentar disminución de las células de defensa (leucopenia), por lo que estaremos vigilando sus niveles de leucocitos en la sangre. Este evento puede provocar que se presenten enfermedades infecciosas importantes y repetidas.

Algunos pacientes han reportado falta de hambre, vómitos y náuseas, dolor de cabeza, nerviosismo, visión borrosa, sensaciones de adormecimiento en las piernas y manos, fiebre por medicamentos, comezón, sangrado por la orina, y alergia en la piel. Los eventos antes mencionados son poco frecuentes.

Le agradecemos de antemano participar en el estudio. El número de contacto ante cualquier eventualidad será 52699800 clave 9981191, con el Dr. Mario López.

Si esta de acuerdo después de haber leído esta información desea seguir participando en este estudio, le solicitamos que firme lo correspondiente al consentimiento informado a continuación.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Yo,.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido aclarar todas mis dudas preguntando al investigador
- He recibido suficiente información sobre el estudio que se me propone
- He comprendido que puedo retirarme del estudio bajo mi voluntad en cualquier momento, sin que esto afecte la atención que recibo y recibiré por parte del personal del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

Y presto mi conformidad a participar en este estudio que me ha propuesto el Dr. Mario López Gómez, encargado del mismo.

México, D. F., a..... de..... de 200\_.

\_\_\_\_\_  
Nombre, fecha y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre fecha y firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, fecha y firma del medico

\_\_\_\_\_  
Nombre fecha y firma del testigo 2