



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO,
CONTROLADO CON PLACEBO, DE GRUPOS PARALELOS
COMPARANDO N,N'-DIAMINO DIFENILSULFONA
COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN EL MANEJO
DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
N E U R Ó L O G O
P R E S E N T A :
DR. JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO



TUTORES DE TESIS:
DR. MARIO LÓPEZ GÓMEZ
DR. LUIS CAMILO RÍOS CASTAÑEDA

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUAREZ”

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos comparando N,N'-Diaminodifenilsulfona como tratamiento coadyuvante en el manejo de la epilepsia refractaria .

Trabajo de Tesis de Postgrado que para obtener el título de:

NEURÓLOGO

PRESENTA

Dr. Juan Manuel Marquez Romero

TUTORES:

Dr. Mario López Gómez

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

México D.F.

Agosto 2007

INDICE.

Agradecimientos	2
1. Introducción	3
2. Planteamiento del Problema	4
3. Marco Teórico	5
4. Objetivos	11
5. Hipótesis	12
6. Justificación	12
7. Alcance	13
8. Metodología	14
9. Resultados	19
10. Discusión y Conclusiones	29
11. Apéndice I Carta de Consentimiento Informado	32
11. Apéndice II Flujograma del Estudio	35
12. Referencias	36

AGRADECIMIENTOS

**Al Dr. Fernando Zermeño Pöhls y
al Dr. Mario Lopez Gomez por su
apoyo siempre incondicional.**

1) INTRODUCCION.

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 recurrentes crisis epilépticas 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 (3), 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).

Las crisis epilépticas generalizadas aparecen en todas las regiones de la corteza cerebral simultáneamente. 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 pronostico a largo plazo para la remisión de las crisis (4,5).

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.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ninguno de los antiepilépticos de primera generación (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y valproato) o los de segunda generación (lamotrigina, vigabatrin, tiagabine, topiramato, gabapentina y levetiracetam) son eficaces en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Al administrar dapsona como adyuvante en el tratamiento de este problema a pacientes adultos tratados con antiepilépticos, se espera reducir el número de crisis epilépticas en un 50% en relación con el número de crisis presentadas durante el periodo de pre-tratamiento.

3) MARCO TEORICO

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 aproximadamente el 20% de los pacientes con epilepsia generalizada y en el 35% de aquellos con epilepsia parcial (7-10). Esto resulta en efectos deletéreos 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 monoterapia a dosis adecuadas, ni a cambio de monoterapia ni al uso de dos combinaciones de anticonvulsivantes (11). Aun esta definición aun es vaga en términos de medición, por lo que de manera arbitraria algunos autores establecen un número de crisis epilépticas por mes, y nosotros hemos seleccionado un promedio de 3 crisis (ya sean parciales o generalizadas) por mes en la fase de pre-tratamiento para poder evaluar de forma numérica la mejoría del paciente.

Una pobre respuesta a la terapia antiepiléptica tiene muchas causas, las cuales pueden ser diagnósticas o terapéuticas. 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). Posteriormente se deben 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 niveles plasmáticos de los fármacos antiepilépticos (12).

Otros factores relacionados con el ambiente o el estilo de vida del paciente, particularmente entre los jóvenes o adolescentes pueden favorecer el descontrol de las crisis. Ejemplos de esto son, según lo identifican algunos pacientes, 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 (11,13).

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

Si las crisis permanecen descontroladas, o el medicamento no es bien tolerado; se debe descartar la droga seleccionada y sustituirla por otra. Si las crisis persisten a pesar de niveles plasmáticos altos de una segunda droga, se debe intentar el uso de dos fármacos 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 (14).

Se consideran apropiados para politerapia (considerándose politerapia al uso concomitante de dos fármacos con actividad antiepiléptica probada y excluyéndose el uso combinado de antiepilépticos con fármacos auxiliares no aprobados para el manejo crónico de la epilepsia, como las benzodiazepinas, la acetazolamida, etc) los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferente perfil de efectos adversos, pero sin potenciales interacciones farmacológicas o farmacodinámicas (15,16).

Las guías para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia refractaria recomiendan su referencia a un centro especializado en epilepsia cuando el tratamiento médico no sea efectivo (17). 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 esta 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 (18). La cirugía de epilepsia, un procedimiento subutilizado y a menudo retrasado, controla las crisis en mas de dos tercios de los pacientes cuidadosamente seleccionados y reduce la frecuencia y severidad de las crisis en muchos otros (19). Los pacientes que tienen crisis parciales complejas del lóbulo temporal con anormalidades 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 en la actualidad 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. Este aparato programable que funciona como un marcapasos se conecta mediante dos electrodos estimulantes al nervio vago izquierdo (20). Aunque en Estados Unidos se han obtenido resultados favorables, su uso en nuestro país es limitado debido al costo del mismo, que asciende a los 15,000 dólares estadounidenses.

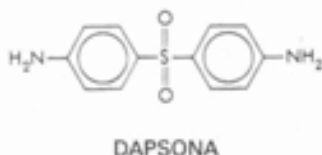
Tradicionalmente, la evaluación de resultados por parte del médico tratante se basa en términos de la frecuencia y severidad de las crisis y los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos (11), pero también se encuentran consecuencias psicosociales, conductuales y cognoscitivas que a menudo imponen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

B- Dapsona:

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. (21)

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 (22).

- **Farmacocinética de la dapsona**

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 cifras máximas de ella en plasma; la vida media es de unas 20 a 30 horas. Cuando se dan dosis repetidas pueden descubrirse indicios hasta 35 días después de interrumpida la terapéutica (21). 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% esta ligado a proteínas plasmáticas (23). Se distribuye en el agua corporal total y está 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 (21). 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 inhibitoras mínimas usuales, incluso en sujetos acetiladores rápidos, en quienes la vida media de dapsona desde el suero es más breve de la normal (21). 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 (24). Disminuye la excreción de los metabolitos de dapsona ácido lábiles por orina en grado significativo, y los de la dapsona libre en menor extensión (25).

- **Efectos adversos de la dapsona**

La dapsona no incrementa el riesgo de producir anomalías en el feto si se administra durante cualquier trimestre del embarazo (21).

El efecto adverso más común es la hemólisis en grado variable, sobre todo a dosis mayores de 200 mg al día. No causa hemólisis dosis de 100 mg o menos en sujetos sanos normales y 50 mg o menos en sujetos sanos con deficiencia de G6PD (26). La metehemoglobinemia también es común y se pueden encontrar cuerpos de Heinz, sobre todo en casos de deficiencia de metahemoglobina reductasa, en donde puede ser severa. 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 (20). 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 (27).

- **Interacciones de la dapsona**

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 (21). No se conocen interacciones con algún fármaco utilizado en el tratamiento de la epilepsia.

- **Dapsona como antiepiléptico**

Estudios en animales

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 animales de epilepsia de lóbulo temporal de tipo kindling. Hamada y colaboradores en 1991, demostraron que la dapsona mostró 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 aun después de la discontinuación del fármaco con niveles séricos menores que los utilizados en el tratamiento de la lepra (28).

El mismo grupo de autores del Centro Nacional de Epilepsia del Hospital Shizuoka Higashi, en Japón; 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 en las crisis puede deberse a la elevación del umbral de disparo post-descarga en ambas localizaciones. Esta acción inhibitoria se mostró prominentemente 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 inferiores 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. (29).

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 (30-32). En estos se demostró electroencefalográficamente la disminución de la actividad epiléptica en ratas sometidas a este modelo. 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) fue capaz de disminuir el tiempo de crisis electroencefalográfica en 52% y 82% para cada dosis, respectivamente, comparándolas con ratas a las que solo se administró ácido kainico. 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 la mortalidad inducida por ácido kainico (75%) de forma estocásticamente significativa (31).

Estudios en humanos

Las pruebas farmacológicas que demuestran la eficacia y seguridad de la Dapsona para uso en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos se obtuvieron de un estudio clínico abierto realizado en un grupo de 22 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria que acudieron al servicio de consulta externa y al servicio de neurología del Instituto de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de la ciudad de México.

Los resultados de eficacia demostraron que la Dapsona a una dosis entre 50 y 200 mg por día fue capaz de reducir en 66% en promedio el número de crisis epilépticas. El fármaco se empleó de manera segura en estos pacientes ya que no se presentaron efectos adversos graves. Los efectos adversos no serios observados fueron palidez, somnolencia, cefalea y metahemoglobinemia.

Con el fin de obtener una evidencia médica sólida para el uso de dapsona en la terapia de la epilepsia refractaria, se propone llevar a cabo un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos para determinar la eficacia y seguridad de la dapsona en dos diferentes dosificaciones (50 y 100mg) como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

4) OBJETIVOS

A- Objetivo General:

Determinar la eficacia y seguridad de dapsona a dosis de 100mg/día como terapia adyuvante administrada en un periodo de tres meses y en comparación con un grupo control que recibe placebo en pacientes adultos con epilepsia refractaria con tratamiento medicamentoso.

B- Objetivos Específicos:

1. Determinar la eficacia y seguridad de dapsona a dosis de 100 mg/día como terapia adyuvante administrada en un periodo de tres meses y en comparación con un grupo de pacientes adultos con epilepsia refractaria que reciban placebo.
 - Determinar la eficacia de dapsona para reducir el número de crisis epilépticas a dosis de 100mg/día como terapia adyuvante administrada en un periodo de tres meses y en comparación con un grupo de pacientes adultos con epilepsia refractaria que reciban placebo.
 - Determinar la eficacia para reducir el número global de crisis epilépticas de dapsona a dosis de 100mg/día como terapia adyuvante administrada en un periodo de tres meses y en comparación con un grupo de pacientes adultos con epilepsia refractaria que reciban placebo.
 - Determinar la proporción de pacientes adultos con epilepsia refractaria con reducción del 50% o más del número de crisis epilépticas en el grupo de dapsona a dosis de 100mg/día como terapia adyuvante administrada por un periodo de tres meses y en comparación con un grupo que reciban placebo.
 - Determinar la seguridad de la administración de dapsona a dosis de 100mg/día como terapia adyuvante administrada en un periodo de tres meses y en comparación con un grupo de pacientes adultos con epilepsia refractaria que reciban placebo.

5) HÍPOTESIS

La administración durante tres meses de 100 mg de dapsona al día concomitante al esquema antiepiléptico previamente utilizado es más eficaz para lograr una reducción del 50% o mayor en el número de crisis epilépticas en una proporción mayor de pacientes con epilepsia refractaria, comparándolo con placebo; con una incidencia de efectos adversos similar entre grupos.

6) JUSTIFICACIÓN

Una tercera parte de los pacientes con epilepsia no logran un control adecuado de sus crisis a pesar de recibir tratamiento temprano lo que conlleva a tener epilepsia resistente a medicamentos o “refractaria”. En la epilepsia refractaria no se observa una mejoría clínicamente relevante en el control de las crisis epilépticas a las máximas dosis tolerables de apropiados antiepilépticos. Durante la última década han surgido varios antiepilépticos nuevos, sin embargo la eficacia de estos no superó a la de los viejos y con frecuencia se acompañan de efectos adversos, neurotoxicidad y reacciones idiosincrásicas. Los nuevos antiepilépticos han tenido un impacto modesto en la epilepsia refractaria y solo una pequeña minoría (<5%) de los pacientes refractarios a viejos antiepilépticos han quedado libre de crisis con la adición de estos nuevos fármacos. La alternativa terapéutica para los pacientes que no logran controlar sus crisis son los procedimientos quirúrgicos, con los consecuentes riesgos involucrados y los altos costos directos e indirectos por hospitalización. Se ha calculado que en la Unión Europea, el manejo de pacientes refractarios produce gastos de hasta 2,000 euros por año, por paciente. Es por ello que hay necesidad de nuevos antiepilépticos menos tóxicos y eficaces en el tratamiento de la epilepsia refractaria, además a un costo menor.

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.

Tan solo en Estados Unidos, la epilepsia afecta a 1.6 millones de personas y tiene una prevalencia de por vida de 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, no contamos con estadísticas confiables respecto a la prevalencia de la enfermedad, pero transpolando las cifras de forma hipotética, 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.

7) ALCANCE

Aún cuando existen numerosos tratamientos con éxito 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, en relación a su utilización por 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.

8) METODOLOGÍA

A- Diseño

Estudio clínico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos para comparar la dosis de dapsona de 100mg/día) con placebo, en pacientes con epilepsia refractaria con tratamiento medicamentoso con antiepilépticos combinados. El estudio consto de dos fases: 1) Pre-tratamiento y 2) Pos-tratamiento. Todos los pacientes podían ser incluidos una vez que se hayan cumplido los criterios de inclusión / exclusión y que hayan firmado el Consentimiento Informado. El parámetro principal de inclusión en este estudio fue el de diagnóstico de epilepsia refractaria al momento del ingreso. Una vez que el paciente hubo ingresado al estudio las dosis de los medicamentos antiepilépticos no cambiaron y el paciente no recibió ningún antiepiléptico adicional. Se requirió que el paciente estuviera recibiendo dosis estables de los medicamentos antiepilépticos desde un mes antes de su ingreso al estudio. Los pacientes que cumplieron satisfactoriamente el periodo de pre-tratamiento, en el periodo de tratamiento se aleatorizaron con un sistema de números al azar manejado por computadora asignándolo al grupo de tratamiento (dapsona) o al grupo control (placebo). Los pacientes del grupo de tratamiento permanecieron con las dosis fijas de antiepilépticos que habían estado recibiendo y también recibieron la dapsona por vía oral comenzando en la visita del tercer mes y retirando el medicamento en la visita del sexto mes. Los pacientes del grupo control permanecieron con las dosis fijas de los medicamentos antiepilépticos más placebo, el cual se inicio y retiro en las mismas citas.

B.- Población y muestra

a. Población:

Pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia refractaria tratados en el INNN.

b. Muestra:

De acuerdo con los resultados del trabajo abierto realizado por nuestro grupo, en donde se utilizó dapsona 100 mg al día, se calculó un tamaño de muestra basado en diferencias de proporciones para dos grupos no independientes.

$$n = (z_{1-\alpha} \sqrt{p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p(1-p) / p - p})^2$$
$$n = (2.326 (0.3570) + 2.326 (0.4737) / 0.51)^2$$

$$n = 15$$

La meta era incluir en el estudio a 30 pacientes (15 en el grupo de dapsona 100 mg y 15 en el grupo control) que cumplieran con los criterios de inclusión, no presentaran ninguno de los criterios de exclusión y hubieran dado su consentimiento informado.

a) Criterios de inclusión

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. Sexo indistinto
- c. Con epilepsia refractaria a medicamentos, con un promedio de 3 crisis al mes en los tres meses previos al tratamiento, con crisis parciales simples, parciales complejas o generalizadas.
- d. Proporcionen consentimiento informado por escrito

b) Criterios de exclusión

- a. Pacientes con crisis atónicas y mioclónicas
- b. Pacientes con reacciones alérgicas a sulfonas
- c. Pacientes con anemia hemolítica
- d. Con enfermedad cardiaca, hepática, renal, tiroidea ó pulmonar que a criterio del investigador impida la participación del sujeto.
- e. Embarazo o lactancia. Las mujeres en edad reproductiva deberán estar utilizando un método confiable de anticoncepción.
- f. Pacientes tomando actualmente sulfanilamida, nitritos, fenilhidrazina, naftaleno, nitrofurantoína y primaquina
- g. Antecedentes de abuso drogas o alcohol
- h. Pacientes programados a recibir tratamiento quirúrgico en los siguientes tres meses
- i. Uso de medicamentos en investigación en los últimos 30 días
- j. Pacientes con historia de susceptibilidad a medicamentos que sean metabolizados por la vía de la G6PD y/o metahemoglobina reductasa dependiente de NADH.

c) Criterios de eliminación

- a. 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).

d) Falla al tratamiento

- a. Pacientes que no muestren cambios en la frecuencia de sus crisis en el periodo de tratamiento, sin embargo, sus análisis se hará en conjunto con los pacientes con éxito. En cuanto al tratamiento que se le ofrecerá en caso de ser falla al tratamiento será de primera intención la neurocirugía para epilepsia.

e) Criterios de suspensión del tratamiento

- a. Eventos que obliguen a la suspensión del tratamiento por cuestiones de protección del paciente. Se incluyen los pacientes con síndrome de hipersensibilidad a fármacos asociada a dapsona (en el análisis clínicos se consideran fallas al tratamiento).

f) **Pacientes perdidos en el seguimiento**

- a. Pacientes que sean perdidos del seguimiento durante el estudio .

C.- Variables

Dependiente

1. Epilepsia refractaria

Definición conceptual

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. Establecimos para los fines del estudio cualquier paciente con 3 o más crisis al mes de tipo parcial simple, parcial compleja o tónicas, clónicas o tónico-clónicas generalizadas refractarias a por lo menos dos medicamentos.

Definición operacional

Para su operacionalización se evaluó en dos formas diferentes:

El número de crisis epilépticas que presentó el sujeto por mes de seguimiento. (Escala numérica continua).

El porcentaje de reducción de crisis por mes de cada sujeto (Escala categórica, que se dicotomizó a respuesta de 50% o más como respondedores vs respuesta menor a 50% como no respondedores)

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 presento el sujeto durante el estudio, incluyendo las exacerbaciones clínicas de los síntomas de epilepsia, o enfermedades previas existentes ya conocidas.

Se vigilaron de igual manera cambios bioquímicos en exámenes de laboratorio repetidos, con lo que se vigilaron la aparición de alteraciones en los parámetros de laboratorio que representen eventos adversos. Los parámetros de laboratorio 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. Se tomaron las siguientes variables:

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 gr. /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

4.- Metahemoglobinemia

Se evaluó con escala numérica discreta.

5.-Reticulocitosis

Se evaluó con escala numérica discreta dependiendo del porcentaje de reticulocitos.

B. 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

Operacionalmente se manejará como variable politómica entre la dosis de 100 mg al día como tratamiento; la dosis de 50 mg al día y el placebo (como controles).

C. Variables posibles confusoras

Se consideraron variables confusoras las variables demográficas como la edad, género, tiempo de diagnóstico de la epilepsia, tratamiento farmacológico previo y tipo de crisis epilépticas.

D.- Procedimientos

Se realizaron 7 visitas de seguimiento.

Visita de Selección

En esta visita de selección se registraron los antecedentes, se evaluaron los datos demográficos y de la enfermedad, se realizó un examen físico que incluía su peso, estatura, presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria. Se tomaron muestras de sangre para determinación de niveles séricos de medicamentos antiepilépticos, para química sanguínea, biometría hemática y pruebas de función hepática. A las mujeres en

edad fértil se les practico una prueba de embarazo y debía tener un método anticonceptivo seguro.

Se decidió si el sujeto cumplía con los requisitos para participar en el estudio. Se proporciono un diario en el cual registro el número total de crisis epilépticas y se le pidió regresar en un mes a la visita Mes 1 con su diario.

Visitas de Seguimiento (Mes 1, Mes 2 y Mes 3)

En estas visitas se practicó una breve exploración física, toma de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, se interrogó a los pacientes sobre los signos y síntomas de cualquier efecto secundario o reacción. Se evaluó el cumplimiento con la toma de sus medicamentos antiepilépticos, así mismo se revisó su diario.

En la visita Mes 3 se evaluó la inclusión a la fase de tratamiento. Se asignó aleatoriamente al paciente a uno de los dos grupos de tratamiento: grupo de 100 mg/día de Dapsona o al grupo control tratado con placebo en forma ciega. Se proporcionó un diario de crisis, se tomaron muestras de sangre para nuevos BH, QS, perfil hepático y niveles séricos de antiepiléptico; y se entregó el fármaco del estudio de acuerdo al grupo asignado.

Visitas de seguimiento Mes 4, Mes 5 y Mes 6

En estas visitas se practicó una breve exploración física, toma de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, se interrogó sobre los signos y síntomas de cualquier efecto secundario o reacción. Se evaluó apego al tratamiento preestablecido mediante niveles séricos, y del medicamento de estudio, mediante conteo de tabletas y devolución de paquete prefabricados para un mes de tratamiento. Se revisó el diario y se tomaron muestras de sangre para determinación de niveles de dapsona, metahemoglobinemia y reticulocitos, así como BH, QS y Perfil hepático. En la visita Mes 6 se recogió el diario de estudio.

g) Análisis estadístico

Se analizaron los resultados obtenidos mediante el paquete estadístico SPSS-11 para Windows, utilizando las siguientes bases:

Se realizó inicialmente la descripción de los datos utilizando medidas de tendencia central y medidas de dispersión (especialmente desviación estándar) aplicadas a cada variable según sus características. Determinando la distribución de los resultados para dichas variables mediante pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas.

Para el comparativo de las variables dicotomicas de eficacia (proporción de pacientes con disminución de 50% o más del número de crisis) se utilizó la prueba de chi-cuadrada para comparar las diferencias entre los grupos de tratamiento.

9) RESULTADOS

En un periodo de 10 meses se enrolaron 36 pacientes con epilepsia refractaria en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. De estos se excluyeron 7 por no consentir en participar en el estudio. Fueron evaluados en la etapa pre-tratamiento 29 pacientes y al final de la visita 3 fueron excluidos 9 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión en cuanto a la refractariedad de la epilepsia.

Los 20 pacientes que entraron en la etapa de tratamiento fueron asignados de forma aleatoria 12 al grupo Dapsona (n=12) y 8 al grupo placebo (n=8).

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes que pasaron a la fase de tratamiento.

En el grupo placebo 8 pacientes fueron enrolados, de estos 3 fueron excluidos. 1 por la presencia de exacerbación de crisis severa que posteriormente se corroboró por medio de video EEG que correspondía a pseudocrisis haciendo necesario el retiro de la paciente del estudio. Otro paciente presento psicosis post ictal posterior a una crisis generalizada haciendo necesaria su hospitalización, ajuste y cambio de medicamentos por lo que también fue excluido del análisis. Finalmente 1 paciente del grupo placebo se perdió al seguimiento.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes.

	Placebo	Dapsona
Sexo		
Masculino	1(20)	7(63)*
Femenino	4(80)	4(37)*
Edad	32.8 (±14.5)	38.5(±12)
Tiempo de evolución	23(±13.4)	24.3(±13.9)

Se muestran los datos n (%) o X (±DE) según corresponda. * = p< 0.05 t-test.

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a edad, tiempo de evolución de la epilepsia pero si en cuanto a la distribución por sexo quedando está prácticamente invertida; 20% contra 63% de hombres y 80% contra 37% mujeres para los grupos placebo y Dapsona respectivamente.

Tratamiento de la Epilepsia.

En cuanto a los FAE el 100% de los pacientes en el grupo Dapsona y el 80% del grupo placebo tomaban una combinación de ácido valpróico con algún otro fármaco siendo este carbamazepina en el 60% de los casos para ambos grupos. Hubo diferencias significativas en el uso de fenobarbital pues ningún paciente del grupo placebo lo tomaba; en el caso del topiramato 40% contra 9% y en uso de lamotrigina 20% contra 9% en los grupos placebo y Dapsona respectivamente. La tabla 2 muestra estos datos.

Ninguno de los pacientes sufrió modificaciones en su esquema de FAE o en la dosis que recibió durante los 6 meses que duro el estudio.

Tabla 2. Uso de FAE

FAE	Placebo	Dapsona
AVP	4(80)	11(100)
CBZ	3(60)	7(63)
PMD	1(20)	2(18)
LAM	1(20)	1(9)*
TOP	2(40)	1(9)*
FNB	0(0)	1(9)*

Se muestran los datos n (%). * = p < 0.05 U-Mann Whitney.

Se realizaron mediciones de niveles séricos de los FAE en las visitas 1, 3, 4,5 y 6 para todos los pacientes, las figuras 1, 2 y 3 muestran la variación de los niveles séricos a lo largo del estudio. Cabe señalar que en ningún momento hubo disminución de los niveles por debajo del umbral terapéutico (50-125ug/mL para ácido valproico, 4-8ug/mL para carbamazepina, 4-12ug/mL para primidona y 10-40ug/mL para el fenobarbital). No se realizaron mediciones séricas de lamotrigina y topiramato por no estar disponibles en el laboratorio clínico del INNN. No se grafica el fenobarbital pues solo un paciente del grupo Dapsona lo tomaba pero los niveles séricos siempre se mantuvieron en rango terapéutico.

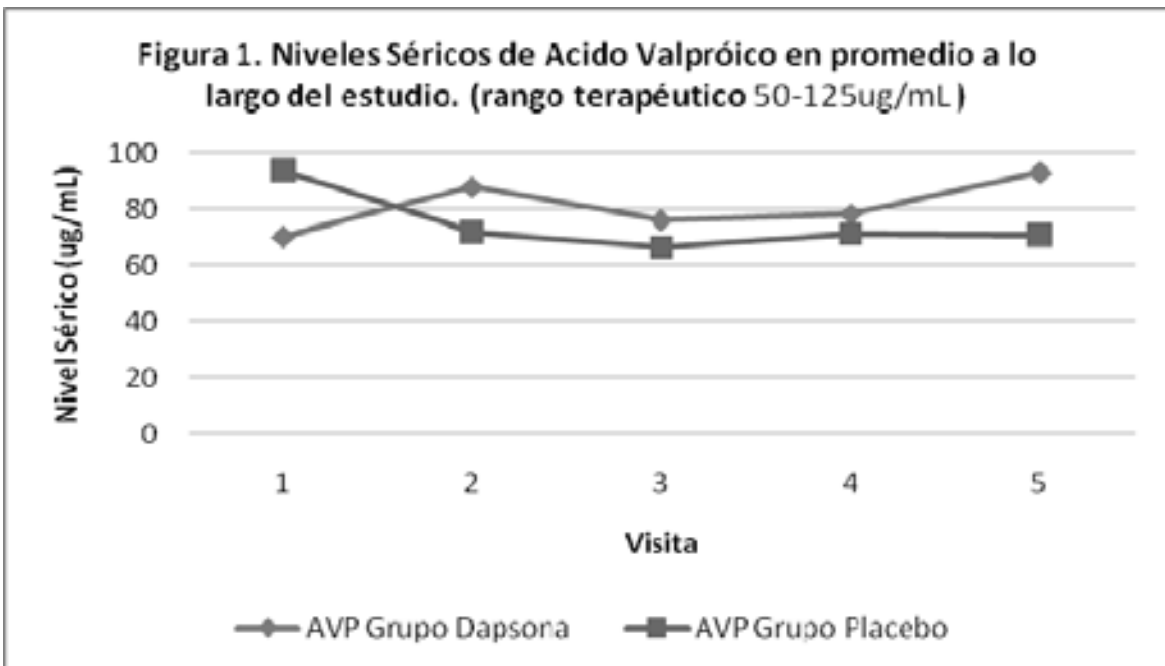


Figura 2. Niveles Séricos de Carbamazepina en promedio a lo largo del estudio. (rango terapéutico 4-8ug/mL)

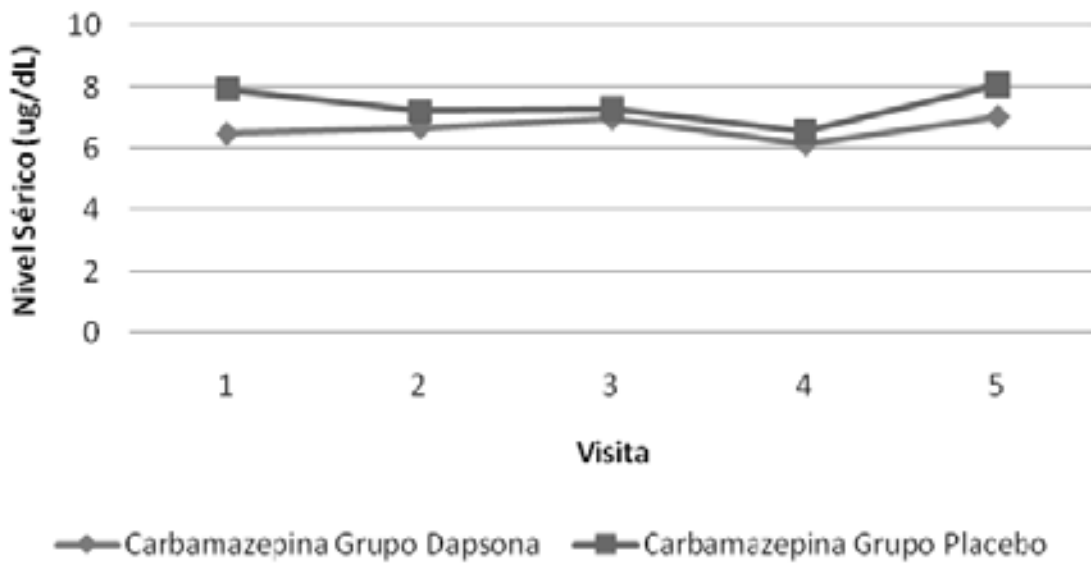


Figura 3. Niveles Séricos de Primidona en promedio a lo largo del estudio. (rango terapéutico 4-12ug/mL)

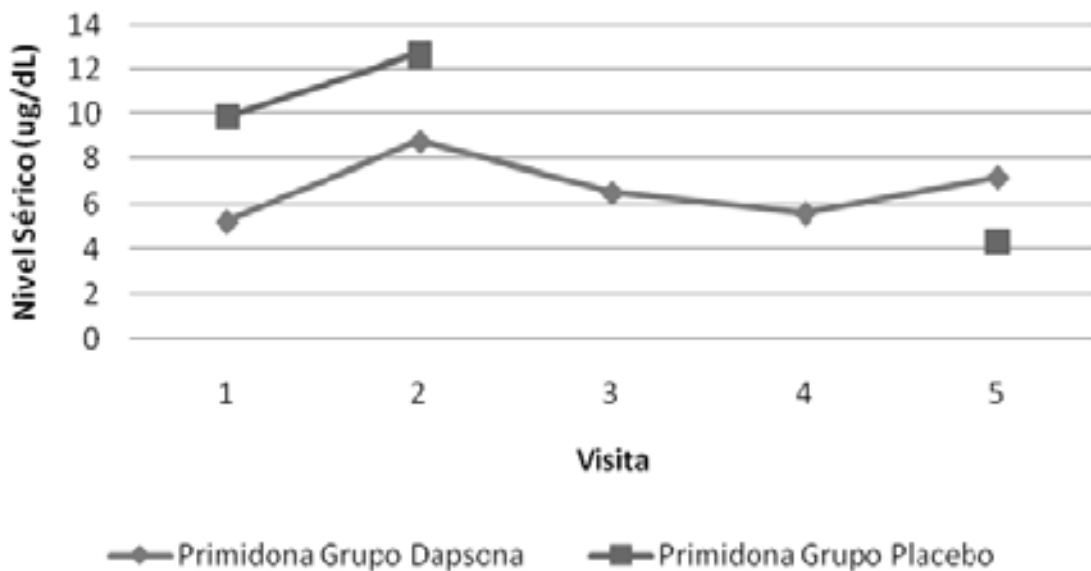


Tabla 3. Niveles Séricos de Fármacos Anti-Epilépticos durante el estudio.

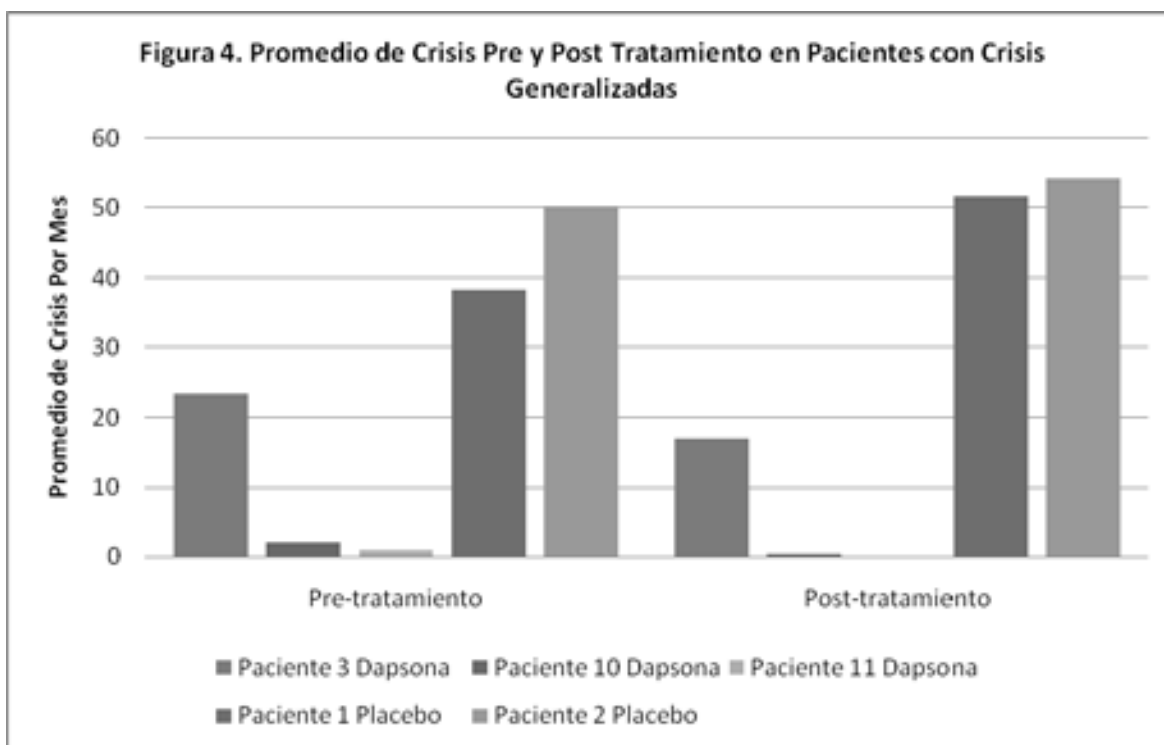
Pacientes	FAE	Visita				
		1	3	4	5	6
Pacientes	AVP	70.42	88.24	76.2	78.31	93.38
	CBZ	6.5	6.7	7	6.15	7.05
	PMD	5.2	8.8	6.5	5.57	7.2
	FNB	18.9	22.6	22.5	18	17.8
Placebo	AVP	94.06	72.1	66.75	71.3	71.16
	CBZ	7.96	7.23	7.3	6.55	8.1
	PMD	9.9	12.7			4.3

Se muestran los niveles séricos en ug/mL.

Medidas de Eficacia.

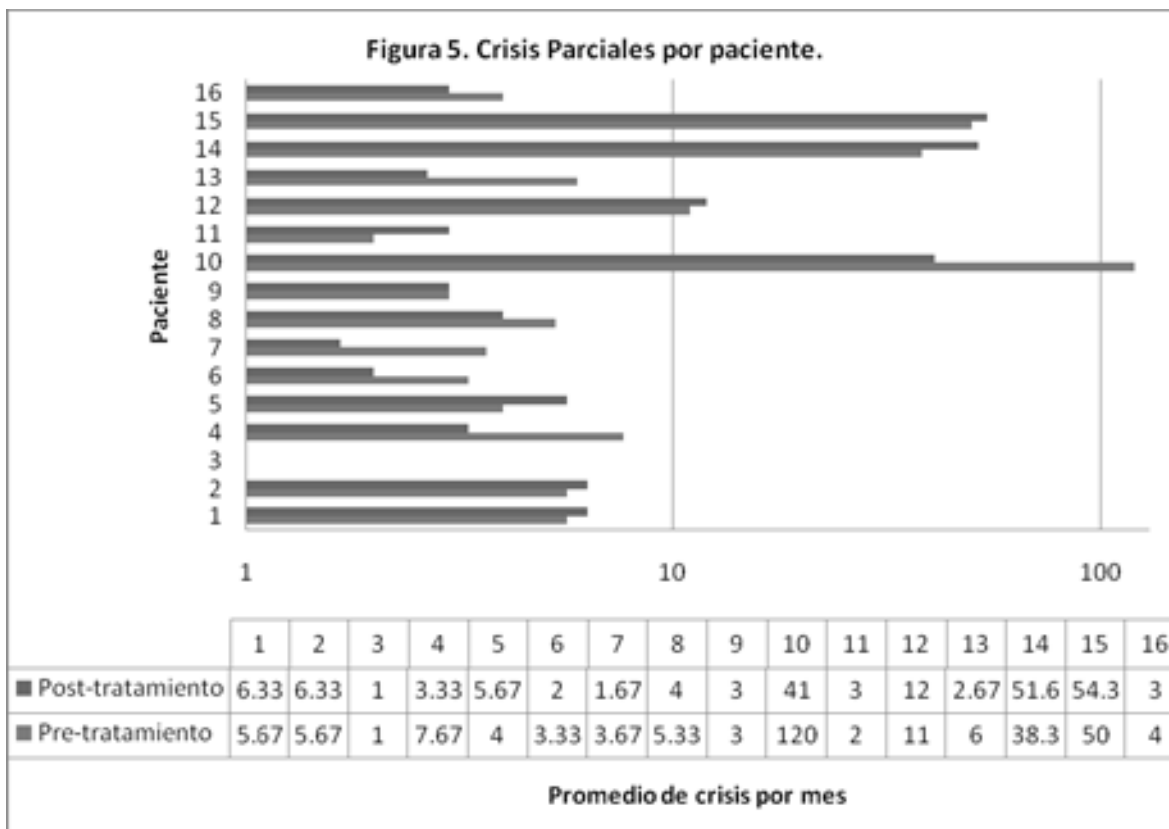
Se valoró el cumplimiento del tratamiento en ambos grupos por medio del conteo de tabletas en cada visita del periodo de tratamiento siendo este del 100% para ambos grupos.

Crisis Generalizadas. Solo 3 pacientes en el grupo Dapsona y 2 en el grupo placebo presentaron crisis generalizadas, presentándose incremento en su número en el grupo placebo (Figura 4).



Crisis Parciales. La Figura 5 muestra el promedio de crisis parciales por paciente en el estudio, los pacientes del grupo Dapsona corresponden a los números uno al once y los del grupo placebo del 12 al 16, como se puede observar, 3 pacientes del grupo Dapsona

presentaron mayor numero de crisis en el periodo post tratamiento (pacientes 1, 2 y 11) y los pacientes 1, 3 y 4 del grupo placebo también tuvieron incremento en el promedio de crisis por mes.



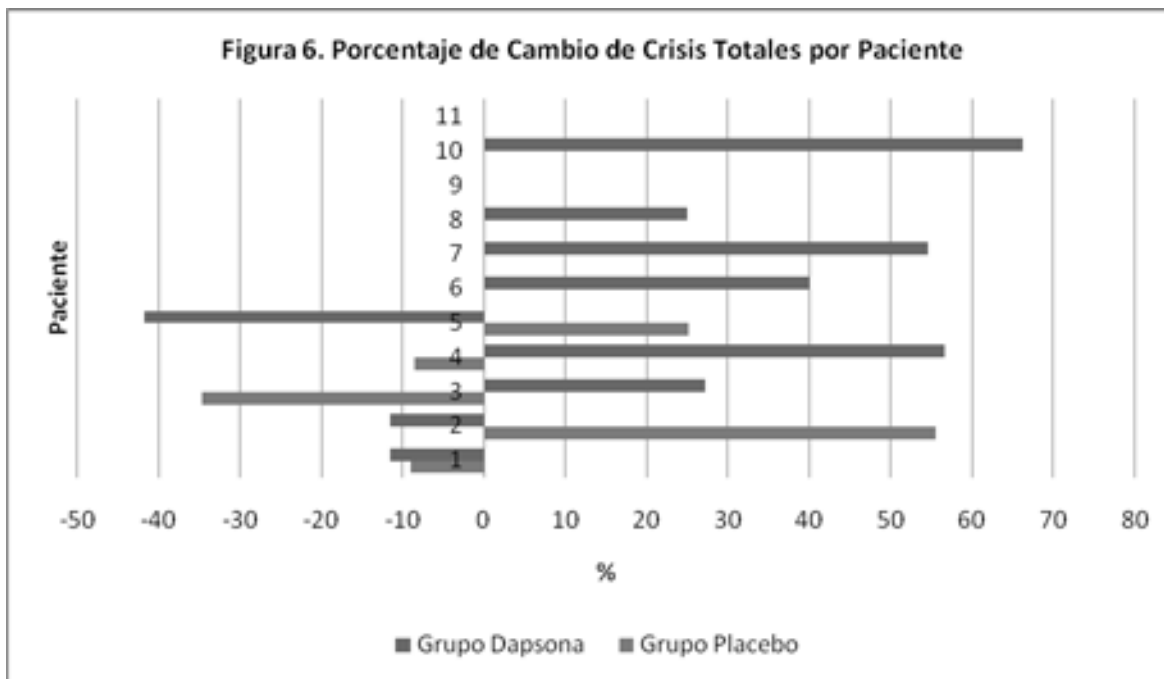
En general no hubo diferencias a la comparación de los promedios de crisis en los periodos pre y post tratamiento (Tabla 4) a la prueba U de Mann-Whitney, los niveles de significado fueron 0.23 para las crisis generalizadas, 0.27 para las crisis parciales y 0.33 para el total de crisis.

Tabla 4. Promedio de Crisis Desglosado Pre y post tratamiento.

	Grupo	N	Media± DE	P
Crisis Generalizadas Pre-Tratamiento	Placebo	5	17.67±24.54	0.371
	Dapsona	11	2.39±6.97	
Crisis Generalizadas Post-Tratamiento	Placebo	5	21.20±29.04	0.510
	Dapsona	11	1.58±5.12	
Crisis Parciales Pre-Tratamiento	Placebo	5	4.20±4.60	0.377
	Dapsona	11	14.58±35.03	
Crisis Parciales Post-Tratamiento	Placebo	5	3.53±4.94	0.320
	Dapsona	11	6.94±11.47	
Total de Crisis Pre-Tratamiento	Placebo	5	21.87±20.93	0.115
	Dapsona	11	16.97±35.31	
Total de Crisis Post-Tratamiento	Placebo	5	24.73±26.09	0.377
	Dapsona	11	8.51±11.68	

P por prueba U de Mann-Whitney.

Cuando se calculó el porcentaje de cambio de crisis se pudo catalogar a los respondedores de acuerdo a la definición previamente establecida (reducción del 50% o más en el promedio de crisis) quedando así 3 pacientes en el grupo Dapsona y 1 en el grupo placebo (Figura 6).



La Tabla 4 muestra los promedios del porcentaje de cambio en el número de crisis por grupo, al realizarse la prueba U de Mann-Whitney se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de las crisis generalizadas con un nivel de $p= 0.033$. Sin embargo los niveles de significación para las crisis parciales y crisis totales fueron de 0.5 y 0.7 respectivamente.

Tabla 5. Porcentaje de Cambio en el promedio de Crisis Pre y Post tratamiento.

	Grupo	n	Media± DE	p
Crisis Generalizadas	Placebo	5	-8.69±15.07	0.033
	Dapsona	11	19.15±36.98	0.090
Crisis Parciales	Placebo	5	14.28±26.31	0.827
	Dapsona	11	11.53±39.72	0.583
Total de Crisis	Placebo	5	5.59±35.06	0.839
	Dapsona	11	18.56±34.24	0.024

Dapsona. Se midieron las concentraciones de Dapsona en plasma durante la fase de tratamiento en todos los pacientes, los datos del grupo que recibió 100mg de Dapsona al día se muestran en la tabla 5, los niveles del grupo placebo fueron de 0.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en todas las mediciones.

Tabla 6. Concentraciones de Dapsona por visita en el grupo Dapsona

	Visita 4 ($\mu\text{g/mL}$)	Visita 6 ($\mu\text{g/mL}$)	Visita 6 ($\mu\text{g/mL}$)
Media\pmDE	0.942 \pm 0.92	1.07 \pm 1.12	1.13 \pm 0.99

Como se puede observar, las concentraciones de Dapsona en plasma se mantuvieron estables durante todo el periodo de tratamiento sin alcanzar en ningún momento niveles tóxicos. También es posible inferir que la Dapsona no interfiere con los niveles séricos de los FAE ya que estos también se mantuvieron con niveles séricos adecuados a lo largo del estudio (tabla 3).

Perfil de Efectos Adversos no Hematológicos.

12 pacientes recibieron 100mg de Dapsona al día, el 67% presentó algún tipo de evento adverso (figura 7 y tabla 6) Sin embargo solo hubo un evento considerado como serio que obligó a la suspensión del tratamiento. Este evento fue rash cutáneo generalizado que se presentó a la primera dosis de Dapsona y se consideró una reacción alérgica tipo 1. El resto de los eventos adversos se consideraron leves. El 25% de los pacientes recibiendo Dapsona refirieron mareo constituyendo este el síntoma más frecuentemente asociado a la ingesta del medicamento.

De los 9 eventos adversos reportados solo el resfriado puede ser considerado como no asociado a la ingesta del fármaco, sin embargo como ya se mencionó no hubo efectos adversos graves.

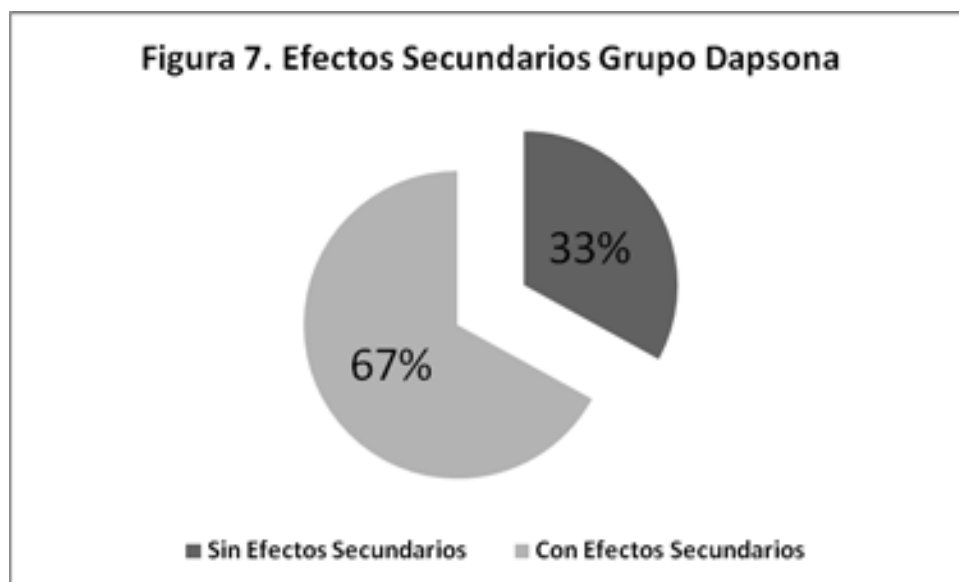


Tabla 7. Efectos Adversos

	n	%
Rash	1	8.3
Faringitis	1	8.3
Resfriado	1	8.3
Temblor de Intención	1	8.3
Cefalea	1	8.3
Nerviosismo	1	8.3
Mareo	3	25
Nausea	1	8.3

En el caso del grupo placebo el 75% de los pacientes se mantuvo sin efectos adversos. No se cuentan aquí los eventos de pseudo- crisis y psicosis post-ictal que se presentaron en este grupo al no estar relacionados con el medicamento del estudio. Entre el 25% que reporto algún síntoma adverso el mareo, la nausea y la cefalea fueron los más importantes con 12.5, 12.5 y 25% respectivamente.

Efectos Adversos Hematológicos.

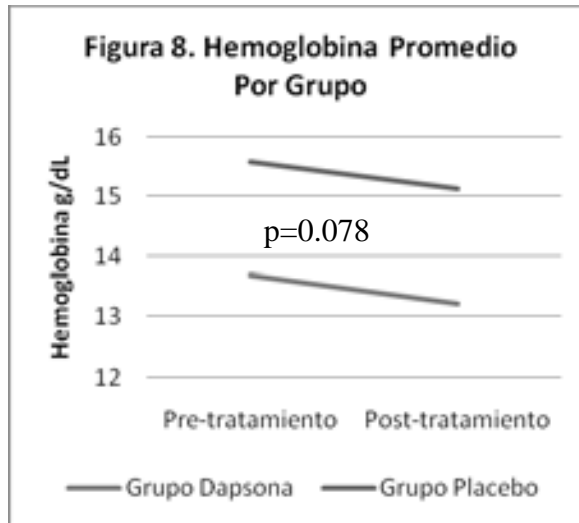
La Tabla 5 muestra el comportamiento de las variables hematológicas medidas en los periodos pre y post tratamiento por grupo del estudio.

Tabla 8. Variables Hematológicas.

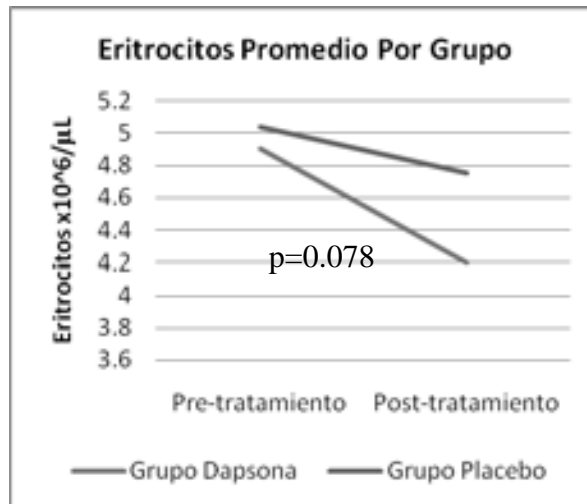
Variable	Placebo	Dapsona	P
%metahemoglobina	3.71	3.24 ± 0.48	0.444
Reticulocitos	1.41 ± 0.44	3.27 ± 1.06	0.007
Hb (g/dL) Pre-tratamiento	15.58 ± 0.26	15.06 ± 1.52	0.594
Hb (g/dL) Post-tratamiento	15.13 ± 1.04	13.21 ± 1.56	0.078
Eritrocitosx10 ⁶ /mL Pre-tratamiento	5.04 ± 0.55	4.90 ± 0.58	0.839
Eritrocitosx10 ⁶ /mL Post-tratamiento	4.76 ± 0.23	4.20 ± 0.53	0.078
Hematocrito % Pre-tratamiento	46.29 ± 1.72	44.69 ± 4.52	0.371
Hematocrito % Post-tratamiento	44.43 ± 2.37	41.25 ± 4.66	0.412

p por prueba U de Mann-Whitney.

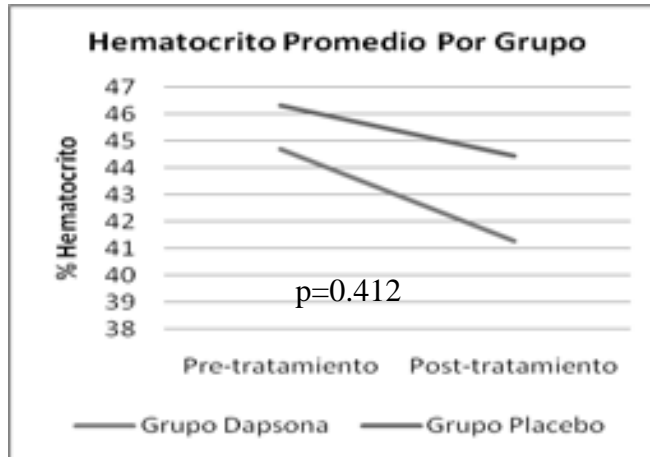
Hemoglobina (Figura 8). Los niveles de hemoglobina disminuyeron tanto en el grupo placebo (de 15.58±0.26 a 15.13±1.04) como en el grupo Dapsona (15.06±1.52 a 13.21±1.56); en este ultimo la disminución fue de casi 2g con la diferencia de significado estadístico p=0.02 al comprar los grupos entre sí.



Eritrocitos (Figura 9). El numero de eritrocitos también disminuyo de $5.04 \pm 0.55 \times 10^6/\text{mL}$ Pre-tratamiento a $4.76 \pm 0.23 \times 10^6/\text{mL}$ Post-tratamiento en el grupo placebo, en el grupo Dapsona la disminución fue discretamente mayor de $4.9 \pm 0.58 \times 10^6/\text{mL}$ Pre-tratamiento a $4.20 \pm 0.53 \times 10^6/\text{mL}$ Post-tratamiento sin que se alcanzara significado estadístico en la diferencia entre los grupos ($p=0.2$).



Hematocrito (Figura 10). Al igual que en los parámetros anteriores y como se muestra en la tabla 5; hubo disminución en el porcentaje de hematocrito en ambos grupos sin embargo no hubo significado estadístico en la comparación de ambos ($p=0.7$).



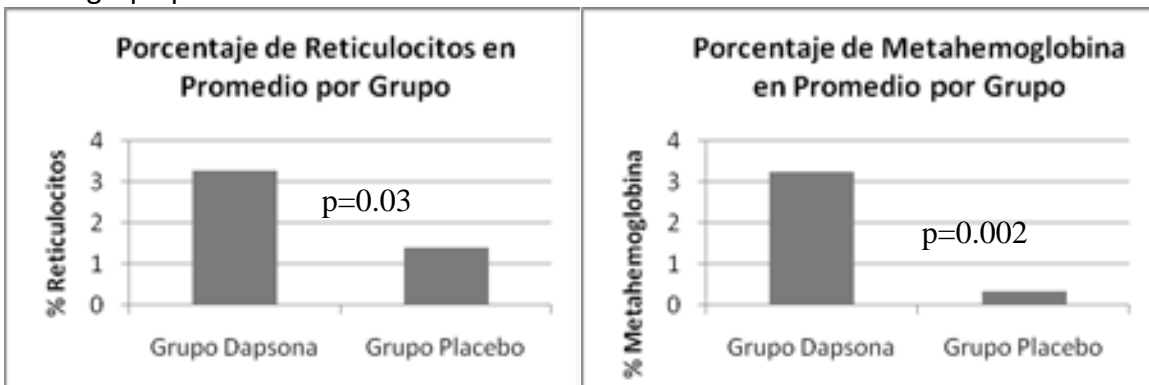
Para todas las variables se calculó el porcentaje de cambio entre los periodos pre y post tratamiento y en base a este se realizó la prueba U de Mann-Whitney para detectar los niveles de significado ya comentados.

Tabla 6. Porcentaje de Cambio en las Variables Hematológicas.

	Grupo	N	Media± DE	P
Hematocrito	Placebo	4	3.88±7.45	0.37
	Dapsona	10	6.17±7.34	
Hemoglobina	Placebo	4	3.14±6.04	0.02
	Dapsona	10	12.03±5.74	
Eritrocitos	Placebo	4	4.92±8.81	0.30
	Dapsona	10	12.25±7.37	

p por prueba U de Mann -Whitney.

Metahemoglobinemia y Reticulocitosis. En el grupo tratado se presentaron niveles anormalmente altos tanto de metahemoglobina como de reticulocitos, sin embargo un paciente del grupo placebo presento también niveles de metahemoglobina que hicieron que la comparación de la variación entre los grupos no fuera significativa (p=0.2) en el caso de los reticulocitos esta comparación tuvo una p=0.011 pues los pacientes tratados presentaron poco más del doble de reticulocitos en su biometría hemática comparados con el grupo placebo.



10) DISCUSION Y CONCLUSIONES.

El presente estudio evalúa el uso de Dapsona como tratamiento adyuvante en casos de epilepsia refractaria. Demuestra que la terapia adyuvante con 100mg de Dapsona en pacientes con Epilepsia Refractaria es segura y bien tolerada. Cuando se evalúa un nuevo FAE ya sea como monoterapia o en este caso como adyuvante en el tratamiento, existen varios parámetros que se deben tomar en cuenta; a saber la efectividad clínica y la tolerabilidad, la relación costo/efectividad y la relevancia para el tratamiento de la epilepsia.

Como se puede ver, los pacientes con epilepsia refractaria en promedio tienen más de 20 años de evolución con la epilepsia, lo cual hace sobremanera importante el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que sirvan para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Otro aspecto a tomar en cuenta y es la distribución por sexo que se observo en este estudio ya que las mujeres predominaban de forma importante en el grupo placebo y de forma inversa los hombres en el grupo Dapsona, lo cual puede llevar a sesgo poblacional que debe ser corregido conforme avance el enrolamiento de pacientes en la continuación de este estudio. Esto puede ser importante por la actividad dependiente de hormonas de las enzimas hepáticas.

La efectividad clínica de la Dapsona como FAE y adyuvante en epilepsia refractaria ya ha sido evaluada en estudios de modelo animal de epilepsia inducida por acido kainico y en un estudio abierto realizado en 2004 en el INNN. Dichos estudios establecen de manera clara la efectividad clínica y tolerabilidad del fármaco. En el presente estudio se obtuvo un resultado positivo en cuanto a la efectividad para disminuir el número de crisis generalizadas en los pacientes enrolados con epilepsia refractaria que recibieron el fármaco. Probablemente haga falta enrolar más pacientes para completar la muestra calculada para lograr el poder estadístico que determine diferencias en cuanto a las crisis parciales o al total de crisis.

Se encontró una evidente mejoría en cuanto a la disminución de las crisis generalizadas al realizar la comparación entre grupos, sin embargo se fallo en demostrar lo mismo para las crisis parciales y para las crisis en total. Esto puede ser debido en primer lugar al tamaño de la muestra y se espera se pueda corregir conforme avance el enrolamiento posterior de pacientes en el estudio. Resulta importante señalar las diferencias entre este resultado y el estudio piloto en el que se encontró una mayor disminución en el caso de las crisis parciales, un factor a tomar en cuenta es la presencia de casos con crisis generalizadas dentro de nuestra muestra que pudieron aportar el numero de crisis necesario para evitar alcanzar el significado estadístico. Cabe señalar que no se presentaron casos de remisión completa de las crisis como se reporto en el estudio piloto en el 23% de los casos. El análisis categorizado por respondedores y no respondedores mostró un valor de p no significativo. La tasa general de respondedores fue del 27% a diferencia del 72.7% que se encontró en el estudio piloto.

Existen diferencias fundamentales entre las poblaciones de ambos estudios sobre todo el hecho de haber incluido pacientes con crisis generalizadas de inicio y no solo con crisis secundariamente generalizadas pero de inicio parcial. En el estudio piloto la Dapsona demostró ser más eficaz para reducir las crisis secundariamente generalizadas que las parciales, hallazgo en cierta forma análogo al de este estudio donde las crisis generalizadas fueron mejor controladas que las parciales. Indudablemente la continuación del enrolamiento de pacientes en este estudio esta garantizada. Sin embargo habrá que corregir los errores en la muestra recabada hasta ahora, lo cual se puede realizar de dos formas, una sería el excluir a los pacientes con crisis generalizadas de inicio y la otra y más adecuada es crear un brazo separado del estudio con solo pacientes con crisis generalizadas para ser analizados por separado.

En cuanto al uso de FAE, se observo que el fármaco más común para tratar la epilepsia refractaria en el INNN es el acido valpróico en combinación con algún otro fármaco más frecuentemente carbamazepina. Es importante señalar que la administración de Dapsona no influyo de ninguna manera en los niveles séricos de los FAE lo cual habla de un adecuada seguridad a la hora de asociar la Dapsona a otro FAE.

En la tolerabilidad y uso del fármaco se observaron varias cosas importantes, en primer lugar que la dosis de 100mg de Dapsona al día produce concentraciones plasmáticas entre 0.94 y 1.13 μ g/mL que se mantienen estables por todo el periodo de administración, además; estas concentraciones no se asociaron a efectos adversos graves siendo el único presente un Rash cutáneo generalizado que se puede catalogar como reacción idiosincrática al medicamento. Hay que puntualizar que los efectos secundarios no graves como mareo, náusea, cefalea y nerviosismo si estuvieron presentes con mayor frecuencia en el grupo tratado, factor que hay que tomar en cuenta a la hora de prescribir el fármaco.

Los eventos hematológicos reportados con la ingesta de Dapsona son la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia, los cuales ocurren con mayor frecuencia en pacientes con deficiencia de la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) y con mayor severidad. En este estudio no se realizó determinación de la G6PD en ningún caso, pero como se pudo observar en los resultados, la presencia de anemia hemolítica caracterizada por baja tanto del número de eritrocitos como los niveles de hemoglobina y hematocrito estuvieron presentes de forma significativa en el grupo tratado. La reticulocitosis fue patente en el grupo tratado y alcanzo cifras significativamente altas cuando se realizo la medición, esta anemia hemolítica es completamente dependiente de la administración de la Dapsona y remite en cuanto se suspende el fármaco. No se observaron efectos adversos graves que se puedan relacionar causalmente con la Dapsona.

Esto nos hace considerar el potencial daño crónico que se puede presentar sobre todo cuando se utilice el fármaco en combinación con FAE de documentada afectación hematológica como la fenitoína y la carbamazepina. En este estudio ninguno de los pacientes recibía fenitoína lo cual nos imposibilita para discutir su efecto aditivo a la anemia. Sin embargo ante estos hallazgos se pudiera considerar una contraindicación relativa el uso de Dapsona en pacientes que reciban fenitoína.

Finalmente en el aspecto de costo efectividad la Dapsona tiene un perfil prometedor en este aspecto, ya que se trata de un fármaco sin patente actualmente de producción nacional y con bajos costos de producción, si a esto sumamos el potencial beneficio que se ha encontrado hasta ahora en este estudio aleatorizado y en el estudio abierto, la Dapsona aparece como una opción a considerar en los pacientes con Epilepsia Refractaria con las salvedades ya discutidas en cuanto a los FAE concomitantes y el perfil de efectos adversos encontrados.

Un aspecto adicional del fármaco es el efecto neuro-protector potencial que se ha encontrado en modelos de isquemia en ratas y que de ser corroborado en humanos pudiera aumentar las posibilidades del fármaco para la dispersión de su uso en pacientes con epilepsia; La neuro-protección se describe en el contexto de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos, así como de los mecanismos de lesión neuronal producida por las causas de la epilepsia o por las convulsiones mismas. El mejor conocimiento de la patogenia y las bases biomoleculares de la epileptogénesis, sugiere que fármacos antioxidantes y neuro-protectores, junto a los nuevos FAE, pueden también prevenir el desarrollo de la epilepsia. Se necesita diseñar estudios con el objetivo de demostrar su actividad anti-epileptógena y/o neuro-protectora a distintas edades de la vida. Nuevas y futuras modalidades terapéuticas pueden ofrecer posibilidades preventivas adicionales como bien podría ser el caso de la Dapsona. Estos aspectos sin duda implican la necesidad de nuevos estudios tanto de investigación básica para elucidar de forma clara el mecanismo anti epiléptico de la Dapsona el cual se cree hasta ahora este relacionado con el bloqueo de los canales de calcio neuronales de forma similar a la zonisamida, hasta el incremento de la muestra de el presente trabajo para lograr el poder estadístico que permita justificar el uso de la Dapsona en la práctica clínica diaria tomando en consideración la creación de un brazo de pacientes con crisis generalizadas para un análisis por subgrupos.

11) APENDICE I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Titulo del estudio: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos comparando N,N'-diaminodifenilsulfona en dosis de 50 y 100mg al día como tratamiento coadyuvante en el manejo de la epilepsia refractaria

Nombre del Investigador Principal: Dr. Juan Manuel Márquez Romero

Nombre de la institución: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Domicilio: Insurgentes Sur No. 3877, Col. La Fama, Distrito Federal 14269, México.

INTRODUCCIÓN

Se le invita a participar en un estudio de investigación, antes de aceptar participar es necesario que lea y entienda la siguiente explicación para darnos su consentimiento informado por escrito.

Para poder participar usted debe ser paciente epiléptico que no ha visto una mejoría importante en el control de sus crisis con tratamiento medico (medicinas para la epilepsia), también llamada epilepsia refractaria. Este documento describe el propósito, procedimientos, beneficios, riesgos, molestias y precauciones del estudio. También describe los procedimientos alternos disponibles para usted y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. **Esta forma podría contener palabras que usted no comprenda. Por favor, pídale al doctor o personal del estudio explicar cualquier palabra o información que usted no comprenda claramente.**

PROPOSITO

La epilepsia refractaria es un problema de salud, económico y social que afecta aproximadamente a 300 000 pacientes solo en México. El propósito de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia de la Dapsona al compararlo con placebo, como tratamiento que ayuda al control de las crisis epilépticas junto con otros medicamentos contra epilepsia en pacientes adultos. La Dapsona es un fármaco aprobado y comercializado, empleado como tratamiento contra la lepra en México y en otros países. En un estudio clínico abierto reciente realizado con 22 pacientes con epilepsia refractaria en el Instituto de Neurología y Neurocirugía se demostró que el uso de Dapsona es seguro ya que no se presentaron eventos adversos graves, la eficacia se demostró al comprobar que la Dapsona redujo en un promedio de 66% el número de crisis epilépticas por mes.

PROCEDIMIENTOS

Si usted acepta ser parte de este estudio su participación durara seis meses. Se van a incluir a 60 pacientes en este estudio. Se le pedirá realizar un total de 7 visitas para consultar al doctor del estudio o a una persona designada por él, se le puede pedir que acuda a visitas adicionales si el doctor del estudio lo considera necesario.

Visita de Selección

En su visita de selección el doctor del estudio registrará sus antecedentes médicos, le interrogará sobre sus crisis epilépticas y le realizará un examen físico que incluirá su peso, estatura, presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria. Se le tomarán muestras de sangre (aproximadamente 2 cucharadas), el médico le preguntará acerca de cualquier otro medicamento que esté tomando y se establecerán las dosis de sus medicamentos antiepilépticos a seguir. Si es usted mujer con posibilidades de quedar embarazada, se le practicará una prueba de embarazo y deberá de tener un método anticonceptivo seguro.

El doctor del estudio determinará si usted cumple con los requisitos para participar en el estudio. Si es seleccionado se le proporcionará un diario en el cual registrará el número total de crisis epilépticas y se le pedirá que regrese dentro de un mes a la visita Mes 1 con su diario.

Visitas de Seguimiento (Mes 1, Mes 2 y Mes 3)

En estas visitas se le practicará una breve exploración física, toma de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, se le interrogara sobre los signos y síntomas de cualquier efecto secundario o reacción, así como cualquier cambio en sus otros medicamentos. Se evaluara el cumplimiento con la toma de sus medicamentos antiepilépticos y se revisará su diario.

En la visita Mes 3 el médico evaluará si continua a la fase de tratamiento, el ingreso dependerá de los lineamientos específicos del estudio. Si usted califica para la fase de tratamiento será asignado al azar a uno de los dos grupos de tratamiento: grupo con tratamiento al cual se le va a administrar Dapsona + su(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) que tenia al inicio del estudio o al grupo control tratado con placebo (sustancia inactiva) + su(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) que tenia al inicio del estudio, sus oportunidades de recibir Dapsona son cincuenta por ciento [50%] y placebo cincuenta por ciento [50%] esto significa que ni usted ni su médico podrán decidir en cuál de los grupos estará. Ya asignado a alguno de los grupos se le proporcionará un diario, se le tomarán muestras de sangre (aproximadamente 2 cucharadas) para pruebas de laboratorio y se le dispensará el fármaco del estudio de acuerdo al grupo que se le haya asignado.

Visitas de seguimiento Mes 4, Mes 5 y Mes 6

En estas visitas se le practicará una breve exploración física, toma de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, se le interrogará sobre los signos y síntomas de cualquier efecto secundario o reacción, así como cualquier cambio en sus otros medicamentos. También se le tomarán muestras de sangre (aproximadamente 2 cucharadas) para pruebas de laboratorio. Se evaluará el cumplimiento con la toma de su(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) que tenía al inicio del estudio y el medicamento de estudio. Se revisará su diario y se tomarán muestras de sangre. En la visita Mes 6 se le pedirá que devuelva el fármaco de estudio no utilizado (incluyendo los frascos vacíos) y se recogerá el diario de estudio.

RIESGOS

Cualquier medicamento puede causar efectos secundarios, incluyendo las medicinas que se han usado desde hace muchos años. Aunque la Dapsona ha sido usada por años es posible que ocurran efectos secundarios nuevos y no conocidos anteriormente y que pudieran representar una amenaza a la vida.

Algunos de los efectos colaterales que han presentado otros pacientes al tomar Dapsona incluyen a veces anorexia, náuseas y vómitos. Se han observado algunos casos de cefalea, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatías periférica reversible, fiebre medicamentosa y hematuria. Pacientes con epilepsia refractaria han presentado palidez, somnolencia, cefalea y metahemoglobinemia como eventos adversos leves después de recibir tratamiento con Dapsona. Los posibles efectos secundarios de la toma de sangre incluyen desmayo, inflamación de la vena, dolor, moretón o hemorragia en el sitio de la punción. También existe una mínima posibilidad de infección.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Usted no puede participar en este estudio si pretende embarazarse, está embarazada o está amamantando a un bebé. Si usted es una mujer fértil, está de acuerdo en utilizar un método confiable de control anticonceptivo para prevenir el embarazo durante el estudio. Se ha encontrado en 2 estudios que se han realizado acerca de la dapsona y por experiencia que ésta no incrementa el riesgo de producir anomalías en el feto si se administra durante cualquier trimestre del embarazo. De cualquier forma, la dapsona debe utilizarse durante el embarazo únicamente si es realmente necesario. También se considera que la dapsona no produce efectos sobre el crecimiento, desarrollo y madurez funcional en el niño. Debido al riesgo potencial que tiene la dapsona a ser carcinogénica, se debe evaluar la decisión de discontinuar la lactancia o la administración del fármaco debido a la importancia que tiene éste para la salud de la madre y del feto. Usted está de acuerdo en dar aviso inmediatamente al equipo del estudio si se embaraza a pesar de estas precauciones.

BENEFICIOS

Puede no haber un beneficio de su participación en este estudio. Los beneficios de su participación en este estudio son una contribución al conocimiento médico acerca del uso de Dapsona en pacientes con epilepsia refractaria y la posibilidad de controlar sus crisis epilépticas en caso de que sea asignada al grupo de tratamiento. Sin embargo, no existe garantía que el fármaco de estudio será efectivo.

PAGO POR PARTICIPACIÓN

Usted no recibirá ninguna compensación monetaria por su participación en este estudio.

COSTOS PARA EL PACIENTE

No habrá ningún cargo por ninguna de las pruebas y procedimientos requeridos durante su participación en el estudio. El fármaco del estudio le será proporcionado gratuitamente.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

Si usted decide no ingresar a este estudio, hay otra alternativa terapéutica para los pacientes que no logran controlar sus crisis y son los procedimientos quirúrgicos, con los consecuentes riesgos involucrados y los altos costos directos e indirectos por hospitalización. Usted y su médico deben discutir las alternativas y decidir si su participación en este estudio sería lo mejor para usted.

NUEVOS HALLAZGOS

Si hubiera hallazgos nuevos durante este estudio que pudieran influir en su decisión de continuar participando o que pudieran afectar su salud durante su participación o al término de ésta, el médico del estudio se los proporcionará al estar disponible tal información.

COMPENSACIÓN POR LESIÓN

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía no les proporcionará ningún tipo de compensación a los participantes del estudio y no acepta ninguna obligación de pagar por el tratamiento médico de lesiones o enfermedades, ni pagar algún otro tipo de compensación. Si usted considera que tiene una lesión relacionada con el estudio, por favor comuníquese con su médico de estudio de inmediato.

NOMBRES Y NÚMEROS TELEFÓNICOS

Si usted tuviera alguna pregunta acerca del estudio, puede comunicarse con el Dr. Juan Manuel Márquez Romero (Investigador principal del estudio) al número (044) 4491093049 y el Dr. Mario López Gómez (Coordinador del estudio) al número 56299800 clave 9981191.

Si usted tuviera alguna pregunta acerca de sus derechos como participante en este estudio, puede comunicarse con el Dr. Antonio Torres Ruiz (Presidente del Comité de Ética) al número telefónico 56063822.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA - TERMINACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN

Es voluntaria su participación en este estudio, usted puede elegir retirarse o no participar en este estudio en cualquier momento. Si decide retirarse del estudio, deberá contactar al Dr. Juan Manuel Márquez Romero o al Dr. Mario López Gómez o al personal del estudio y se le pedirá que asista a una visita de evaluación final. El médico del estudio puede retirarlo del estudio si en cualquier momento se determina que es lo mejor para su salud, si necesita otro tratamiento, si usted no puede cumplir con los procedimientos del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Los registros de su participación en este estudio se mantendrán confidenciales tanto como lo permita la ley, su doctor de estudio o la persona designada por él, el Comité de Ética y bajo ciertas circunstancias la Secretaría de Salud serán capaces de tener acceso a los datos confidenciales que lo identifiquen a usted por su nombre. Su nombre no aparecerá en ningún reporte o publicación. Al firmar esta forma, usted o su representante legal autorizan el acceso a su información.

DECLARACIÓN DEL PACIENTE

Se me ha dado la oportunidad de realizar todas las preguntas respecto a este estudio de investigación. Estas preguntas han sido contestadas a mi entera satisfacción. Mi participación en este estudio es voluntaria. Estoy enterado(a) que puedo retirar mi consentimiento o retirarme del estudio en cualquier momento sin perder los beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que el investigador a cargo de este estudio puede decidir en cualquier momento que no debo participar en este estudio.

Estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación en forma voluntaria. He leído y entendido esta declaración de consentimiento informado y los riesgos descritos. Recibí una copia de esta forma de consentimiento firmada y fechada para mis propios registros. A continuación se le pedirá que escriba sus iniciales en cada una de las hojas de este informe con el fin de demostrar que cada una de ellas fue leída y comprendida.

Nombre y Firma del Paciente

Fecha

Nombre y Firma del representante legal del paciente (si es necesaria)

Fecha

Nombre del Investigador (o de la persona que haya explicado el consentimiento)

Firma

Fecha (dd/mmm/aa)

Testigos

Nombre y Firma del testigo 1

Fecha

Dirección del Testigo 1

Relación con el paciente

Nombre y Firma del Testigo 2

Fecha

Dirección del Testigo 2

Relación con el paciente

APÉNDICE II
FLUJOGRAMA DE INCLUSION Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos comparando N,N'-diaminodifenilsulfona en dosis de 50 y 100mg al día como tratamiento coadyuvante en el manejo de la epilepsia refractaria .

	SCREENING Dia 0	VISITA 1 Mes 1	VISITA 2 Mes 2	VISITA 3 Mes 3	VISITA 4 Mes 4	VISITA 5 Mes 5	VISITA 6 Mes 6
Consentimiento informado	(R)						
Explotación general	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
Explotación neurológica	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
Biométrica	(R)			(R)	(R)	(R)	(R)
Función renal	(R)			(R)	(R)	(R)	(R)
Función hepática	(R)			(R)	(R)	(R)	(R)
Niveles séricos de AEs	(R)			(R)		(R)	(R)
Niveles de DAPS ONA					(R)	(R)	(R)
Meta hemoglobina					(R)	(R)	(R)
Hoja de evaluación de crisis		(R)	(R)	(R)	(R)	(R)	(R)
Entrega de fármaco de estudio				(R)	(R)	(R)	
Revisión de apego al fármaco					(R)	(R)	(R)

12) REFERENCIAS.

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: Dictionary of epilepsy. Geneva, Organización Mundial de la Salud. 1973.
- 3.-Comission 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. 153rd 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.-Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology*. 1995; 45 (Suppl 1):S25-S28.
- 13.-Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38: 1082-1088.
- 14.-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.
- 15.-Macdonald RL. Is there a mechanistic basis for rational polypharmacy? *Epilepsy Res*. 1996. 11 (Suppl): 79-93.
- 16.-Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995; 45 (Supp 2): S12-S16.

- 17.-Recommended guidelines for diagnosis and treatment in specialized centers. *Epilepsia*. 1990; 31 (Suppl 1): S1-S2.
18. - Vining EPG. Ketogenic Diet. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Vol 2. Engle J, Pedley TA (Eds). Philadelphia. Lippincott Raven. 1997: 1339.1344.
- 19.-Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Eng J Med*. 1996; 334: 647-652.
20. - 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.
- 21.- 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.
- 22.- 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.
- 23.- Shepard CC, Ellard GA, Levy L, Opromolla V, Pattyn SR, et al. experimental chemotherapy of leprosy. *Bull who*, 1976. 236: 1382.
- 24.-Shepard CC. Chemotherapy of leprosy. *Annu Rev Pharmacol*. 1969; 9: 37-50.
- 25.- Goodwin CS, Sparell G. Inhibition of dapsone excretion by probenecid. *Lancet* 1969; 2: 884-885.
- 26.- De Gowin RL. A review of the therapeutic and hemolity effects of dapsone. *Arch Intern Med* 1967; 120: 242-248.
- 27.-Rapoport AM, Guss SB. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Arch Neurol*. 1972; 27: 184-186.
- 28.-Hamada K, Hiyoshi T, Kobayashi S , Ishida S, Yagi K, Seino M. Anticonvulsive effect of dapsone on amygdala-kindled seizures in rats and cats. *Epilepsy Res* 1991; Nov-Dec 10 (2-3): 93-102.
- 29.- Ishida S, Hamada K, Yagi K, Seino M. Comparing the anticonvulsive effects of dapsone on amygdala-kindled seizures and hippocampal-kindled seizures in rats. *Acta Neurol Scand* 1992; Feb 85 (2): 132-135.
- 30.-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 dapsone in the kainic acid modelo of epilepsy. *Proc West Pharmacol Soc* 1993; 36: 259-261.
- 31.-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.
- 32.-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.