

# MEDICAMENTOS ANTIGUOS Y VIGENTES EN DERMATOLOGÍA

Leonardo Sánchez- Saldaña

[dr\\_leonardosanchez@yahoo.es](mailto:dr_leonardosanchez@yahoo.es)

Perú

**Este artículo fué publicado en la revista DERMATOLOGIA  
PERUANA,2008(3) :229-261**

**Con el permiso del autor y el editor de dicha revista se publica,  
se le hacen algunas modificaciones, ya que no aparece la revisión  
sobre Talidomida, que srá incluida en otro capítulo del libro.**

**Se siguen las normas de Vancouver III D,publicación redundante  
III D 1 duplicado por el mejor interés de la salud pública.**

**Los editores**

Old drugs that are in use in dermatology

Prof. Invitado de Post Grado de Dermatología. Universidad Nacional  
Mayor de San Marcos.

Dermatólogo práctica privada.

## **INTRODUCCIÓN**

En los últimos años, viejas drogas conocidas desde hace mucho tiempo han vuelto a ser considerados en el manejo de una serie de afecciones dermatológicas. Cada día son redescubiertas nuevas acciones terapéuticas para el tratamiento de múltiples desórdenes dermatológicos. A medida que continúa la explosión de información científica, emergerán nuevas indicaciones para estos antiguos medicamentos. En este artículo revisaremos la farmacología, los mecanismos de acción, las múltiples indicaciones dermatológicas y los

efectos adversos de los antimaláricos, metotrexate, pentoxifilina y la dapsona.

## **ANTIMALÁRICOS**

### *Introducción*

El primer conocimiento que se tiene de los antimaláricos datadel siglo XVII; según algunas narraciones, se atribuye su nombre genérico a la esposa del Virrey del Perú, Condesa Anna de Chinchon, que al enfermar de malaria, fue tratada con unos polvos de la corteza de quina, árbol que crecía bien en zonas subtropicales y que utilizaban los indios desde la antigüedad. La condesa sanó milagrosamente. Los jesuitas la llevan a España y al resto de Europa para utilizarla como remedio contra las fiebres. Pronto se convertiría en un elemento preventivo y curativo de la malaria(44).

El botánico sueco Carlos Linneo (Carolus Linnaeus 1707 – 1778 ), padre de la taxonomía, dio a este grupo de plantas el género de Chinchonaceas para recordar el gran beneficio que la condesa prestó a la humanidad. La quinina, el antimalárico original, se aisló por vez primera en 1820 de la corteza del árbol cinchona. J.P Payme en 1894 la emplea por primera vez en dermatología para tratar las lesiones cutáneas del lupus eritematoso(44-46).

En la Segunda Guerra Mundial se produjo una escasez de quinina y esto inició la búsqueda de antimaláricos sintéticos. En 1934 se descubre la cloroquina, seguida en 1946 por la hidroxicloroquina(47). Desde hace años, los antimaláricos son una herramienta terapéutica para los médicos, y desde la década de los 50 ha sido de utilidad en el arsenal terapéutico del dermatólogo(48).

### **Farmacología**

Los antimaláricos de interés en dermatología son: cloroquina, hidroxicloroquina y quinacrina. Su farmacocinética es cualitativamente similar en adultos y niños(49). La cloroquina y la hidroxicloroquina son 4-aminoquinolinas, y solo se diferencian en la sustitución de un grupo etilopor hidroxilo. Figura N° 2. Los dos fármacos muestran características farmacocinéticas similares. Son hidrosolubles y son absorbidas rápidamente por el tracto gastrointestinal. Se unen a las

proteínas plasmáticas y elementos celulares, sobre todo plaquetas, monocitos y linfocitos. La concentración plasmática alcanza el máximo pico en 8 horas. Su metabolismo es en el hígado (15%), con eliminación enterohepática (< 10%). La excreción renal es de 50-70%, y puede disminuir la depuración de creatinina en un 10%. Se almacena en grandes cantidades en el hígado, bazo, pulmones y las glándulas suprarrenales, desde donde ejerce su acción tanto tóxica como terapéutica(46,49). Las dosis equivalentes de las tres aminoquinolinas son cloroquina 500 mg, hidroxiclороquina 400 mg y quinacrina 100 mg.

### **Mecanismos de acción**

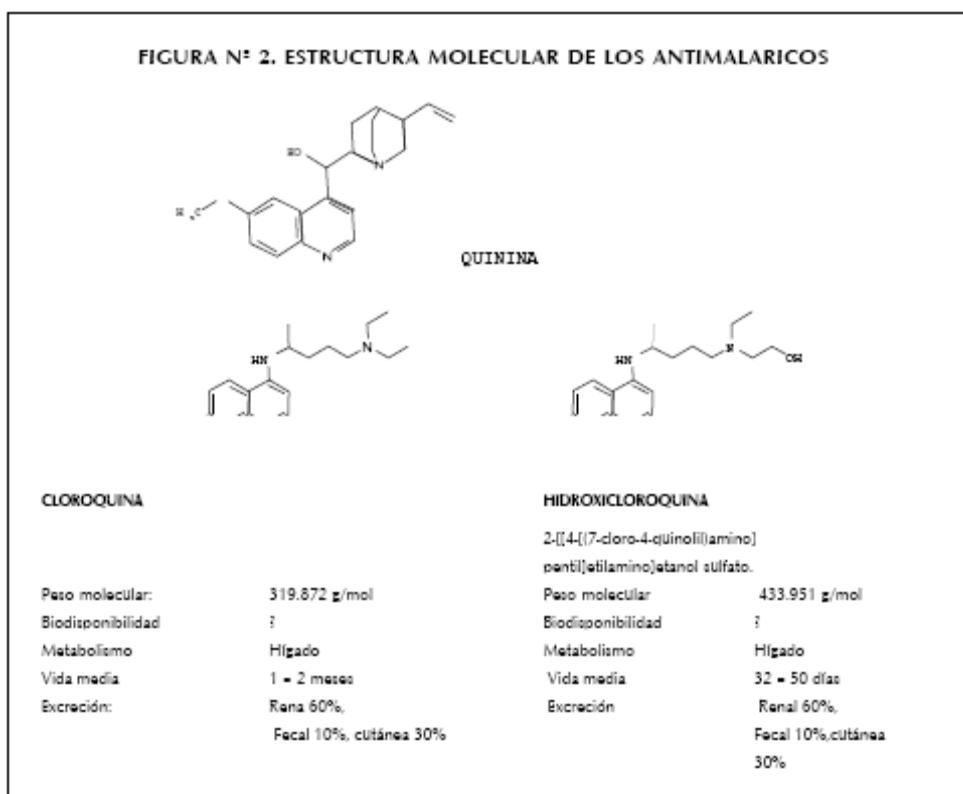
Los mecanismos de acción de los antimaláricos no se conocen bien. Tienen varios efectos relativamente bien definidos sobre los sistemas bioquímicos y celulares. Se describen efectos antiinflamatorios, inmunológicos, antioxidantes, antipalúdicos y anticolinesterasas(45,46-49). Cuadro N° 4

Se ha investigado y especulado mucho acerca del posible efecto de pantalla solar de la cloroquina administrada en forma sistémica. La cloroquina absorbe en la región de los rayos UVA del espectro y está ligada en la epidermis en una concentración relativamente alta(46) .

Indicaciones clínicas de los antimaláricos.

Las indicaciones de los antimaláricos de síntesis son variadas. En dermatología es donde más se usan los antimaláricos de síntesis, junto con el uso contra la malaria y artritis reumatoidea, dos de las principales indicaciones. Sus indicaciones más destacadas son en las enfermedades inducidas por la exposición solar, como el lupus eritematoso cutáneo, erupción polimorfa solar, urticaria solar, infiltración linfocítica de Jessner. También se emplea en enfermedades con base inmunológica (dermatomiositis, vasculitis urticarial, pénfigo foliáceo fotoinducido y esclerodermia localizada), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, granuloma anular diseminado, queilitis granulomatosa), así como en otros procesos tales como linfocitoma cutis, mucinosis eritematosa, porfiria cutánea tarda, dermatitis atópica,

liquen plano, paniculitis idiopáticas(44,45,49). En el Cuadro N° 5 se resume sus posibles indicaciones.



## Lupus eritematoso cutáneo

Existen datos de la eficacia de los antimaláricos en el lupus eritematoso (LE). Es efectivo en el tratamiento de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA), lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), como tratamiento coadyuvante en combinación con los glucocorticoides(44,49,50). Los antimaláricos también se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas no específicas del LE tales como ulceraciones de la mucosa oral, calcicosis cutis, paniculitis lúpica calcificante y fotosensibilidad(51). Recientemente se ha evidenciado la eficacia de los antimaláricos en el LES. Se ha demostrado que los antimaláricos inhiben la secreción de IL-1 y que impide la expresión del receptor para la IL-2, además disminuye los niveles séricos elevados del receptor soluble de la IL-2, IL-6 y CD8 soluble(44). Por otro lado la hidroxiclороquina puede inhibir la agregación y adhesión plaquetaria y reducir los episodios

tromboembólicos en el LE y el síndrome antifosfolípídico(52). Se puede concluir que los antimaláricos son eficaces para las lesiones cutáneas del LES, así como para las manifestaciones menos graves y que podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de la enfermedad. Sus efectos hipolipemiantes, hipoglucemiantes y antitrombóticos conferirían un papel preventivo de la aterosclerosis.

#### **CUADRO N° 4: MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL EFECTO DE LOS ANTIMALÁRICOS**

- Afecta la actividad del ADN polimerasa y ARN polimerasa
- Inhibe la replicación y transcripción del ADN en ARN
- Bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno
- Inhibe la producción de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa
- Produce IL-12 y IFN-alfa
- Puede disminuir la formación de anticuerpos
- Inhibe la actividad de los linfocitos T citotóxicos
- Disminuye la actividad de las células NK
- Inhibe la formación de inmunocomplejos circulantes
- Regulación de la apoptosis
- Inhibe las enzimas proteolíticas
- Influencia sobre la actividad quimiotáctica de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos
- Disminuye la agregación plaquetaria, efecto antitrombótico
- Inhibe la actividad de la fosfodiesterasa A2: disminuye PG y LT
- Actividad antioxidante: bloquea los radicales superóxido
- Disminución de los reactantes de fase aguda
- Absorbe RUV

### **Dermatomiositis**

El compromiso muscular en la dermatomiositis (DM) tiende a responder bien al uso de los glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores,

sin embargo las lesiones cutáneas tienden a persistir. La hidroxiclороquina a la dosis de 200 a 400 mg/ día mejora las manifestaciones cutáneas de la DM(50,53,54). En un estudio abierto de siete pacientes con lesiones cutáneas de DM que no respondieron a otras terapias, todos mejoraron con el uso de la hidroxiclороquina, tres de ellos con resolución completa(54).

### **Erupción polimorfa solar**

La enfermedad está limitada a las áreas de piel expuesta al sol y la histología sugiere que existen factores inmunológicos involucrados en la patogenia. Varias comunicaciones indican que la cloroquina es eficaz en los pacientes con esta enfermedad, aunque no se ha aceptado como tratamiento de primera línea en la erupción polimorfa solar (EPS)(46).

En los pacientes con erupción polimorfa solar los antimaláricos se combinan a menudo con fotoprotectores tópicos. El tratamiento con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) es más eficaz contra la EPS que los antimaláricos(46).

## CUADRO Nº 5. INDICACIONES DE LOS ANTIMALÁRICOS EN DERMATOLOGÍA

- Lupus eritematoso
  - ❖ Lupus eritematoso cutáneo agudo
  - ❖ Lupus eritematoso cutáneo subagudo
  - ❖ Lupus eritematoso cutáneo crónico
  - ❖ Síndrome antifosfolipídico asociado a LES
  - ❖ Prevención de la morbilidad por aterosclerosis
  - ❖ Posible prevención de afectación de órganos mayores
- Erupción polimorfa solar
- Urticaria solar
- Porfiria cutánea tarda
- Sarcoidosis
- Dermatomiositis
- Granuloma anular diseminado
- Liquen plano oral
- Síndrome de Sjögren
- Paniculitis
- Miscelaneas:
  - ❖ Artritis psoriásica
  - ❖ Vasculitis urticarial
  - ❖ Pénfigo foliáceo fotoinducido
  - ❖ Queilitis granulomatosa
  - ❖ Enfermedad de Jessner
  - ❖ Linfocitoma cutis
  - ❖ Estomatitis ulcerativa crónica
  - ❖ Epidermolisis bulosa
  - ❖ Liquen esclero atrófico
  - ❖ Dermatitis atópica
  - ❖ Fascitis eosinofílica
  - ❖ Mucinosis eritematosa reticular
  - ❖ Pseudopelada de Brocq
  - ❖ Acrodermatitis atrófica crónica

## **Porfiria cutánea tarda**

La cloroquina e hidroxiclороquina son beneficiosas en el tratamiento de la porfiria cutánea tarda (PCT). Su mecanismo de acción posiblemente es distinto a los correspondientes al lupus eritematoso y la erupción polimorfa solar. Estos fármacos, por mecanismos poco conocidos, favorecen la depleción hepática de porfirinas, con el consiguiente incremento de su excreción urinaria. Con ello se consigue la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad a los 6 meses aproximadamente de iniciado el tratamiento. Es importante tener en cuenta en este tratamiento utilizar dosis extremadamente bajas para evitar que esta depleción ocurra de manera masiva, con el consiguiente riesgo de necrosis hepática y empeoramiento cutáneo transitorio. Deben utilizarse dosis de 2 mg/Kg, dos veces a la semana de cloroquina o hidroxiclороquina 3,5 mg/Kg dos veces por semana hasta conseguir la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad(44,46,55,56).

## **Sarcoidosis**

En la sarcoidosis cutánea los antimaláricos son una alternativa de tratamiento a los glucocorticoides. En un estudio, 17 pacientes con sarcoidosis cutánea fueron tratados con hidroxiclороquina en dosis de 200 – 400 mg/día. Las lesiones cutáneas mejoraron después de 4 a 12 semanas de tratamiento(57).

## **Granuloma anular diseminado**

El granuloma anular (GA) es usualmente resistente a muchas formas de tratamiento. Estudios publicados reportan la efectividad del tratamiento del GA con el uso de antimaláricos. Un estudio abierto realizado en niños con GA generalizado tratados con antimaláricos resultó en completa aclaración de las lesiones después de 4 – 6 semanas de tratamiento(50).

## **Dosis de antipalúdicos**

Las dosis habituales de cloroquina son 4 mg/Kg/día durante 15 días, y después seguir con media dosis. La hidroxiclороquina se usa a la dosis de 6,5 mg/Kg/día durante 4 semanas y luego seguir con media dosis.

## **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios de los antimaláricos son bien conocidos y están relacionados con la dosis. Se ha descrito una gran variedad de efectos adversos, sin embargo los antimaláricos han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se ha comparado con otros fármacos de segunda línea. La hidroxicloroquina es, en general, la mejor tolerada( 44). Los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas, oculares, auditivas, gastrointestinales, cardiovasculares, hematológicas y del sistema nervioso central resumidos en el cuadro N° 7.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y cutáneos, son los menos graves y pueden controlarse con la disminución de la dosis, e incluso evitarse con la instauración progresiva del tratamiento. Vigilar a los pacientes en situación de potencial excitabilidad, pues debido a la acción estimulante de la corteza cerebral, los antimaláricos pueden ocasionar brotes psicóticos y convulsiones.

El más grave de los efectos secundario es la toxicidad ocular, siendo observado el doble de frecuencia cuando se trata de cloroquina, que en el caso de la hidroxicloroquina(44,58). Las manifestaciones oculares producidas por los antimaláricos son de tres tipos. La primera en aparecer son los defectos visuales de acomodación, son reversibles, por lo que es importante su detección precoz. Los depósitos corneales aparecen en un 90% con la cloroquina y en un 5% con la hidroxicloroquina, son asintomáticos, no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana y son reversibles al suspender el tratamiento. El efecto más grave de los antimaláricos es la retinopatía, que puede producir ceguera permanente. Consiste en el acúmulo del fármaco en los tejidos pigmentarios retinianos, produciendo defectos visuales periféricos y posteriormente centrales detectables por campimetría(44,58). El cuadro clínico más grave es la miocardiopatía, con trastornos de la conducción y bloqueos cardiacos, miocardiopatía restrictiva e hipertrófica(59). Algunos autores recomiendan estudios electrocardiográficos previos al inicio de tratamiento con los antimaláricos para detectar posibles alteraciones de la conducción(60).

## **Embarazo**

Los antipalúdicos son fármacos que atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche(50). Se recomienda utilizarlos durante el embarazo únicamente en aquellos casos en que la enfermedad comporte riesgos superiores a los del efecto del fármaco(44).

## CUADRO N° 7. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPALÚDICOS: CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

- Manifestaciones cutáneas
  - ❖ Prurito
  - ❖ Erupción liquenoide
  - ❖ Eritrodermia
  - ❖ Cambios pigmentarios en piel y mucosas
  - ❖ Blanqueamiento del pelo
  - ❖ Alopecia
- Manifestaciones oculares
  - ❖ Visión borrosa
  - ❖ Diplopía
  - ❖ Anormalidades de la acomodación
  - ❖ Escotomas
  - ❖ Fotofobias
  - ❖ Depósitos corneales
  - ❖ Queratopatía reversible
  - ❖ Opacidades lenticulares
- Manifestaciones gastrointestinales
  - ❖ Náuseas
  - ❖ Vómitos
  - ❖ Diarrea
  - ❖ Anorexia
  - ❖ Calambres abdominales
  - ❖ Estomatitis
- Manifestaciones cardiovasculares
  - ❖ Hipotensión
  - ❖ Cardiomiopatía
  - ❖ Cambios en el ECG
  - ❖ Depresión de la excitabilidad y conducción del músculo cardíaco
- Manifestaciones hematológicas
  - ❖ Anemia hemolítica
  - ❖ Anemia aplásica
  - ❖ Agranulocitosis
  - ❖ Trombocitopenia
  - ❖ Hemólisis por deficiencia G6PD

- Manifestaciones del sistema nervioso central
  - ❖ Cefalea
  - ❖ Irritabilidad
  - ❖ Estimulación psíquica
  - ❖ Fatiga
  - ❖ Confusión
  - ❖ Convulsiones
  - ❖ Vahído
  - ❖ Apatía
  - ❖ Depresión
  - ❖ Neuromiopatía
- Manifestaciones neuromusculares
  - ❖ Miopatía vacuolar
  - ❖ Pérdida de fuerza proximal
  - ❖ Hiporreflexia
  - ❖ Alteraciones neuromusculares en el EMG
- Manifestaciones auditivas
  - ❖ Sordera
  - ❖ Vértigos
  - ❖ Tinnitus
- Fotosensibilidad
  - ❖ Exacerbación de la psoriasis
  - ❖ Exacerbación de la porfiria cutánea tarda.

## **Contraindicaciones**

Deben ser excluidos del tratamiento con antipalúdicos los pacientes con afecciones gastrointestinales, neurológicas y sanguíneas severas, hepatopatías, porfiria intermitente ovariegata, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, retinopatía, miastenia gravis y psoriasis(49), así como pacientes embarazadas, en lactancia, o con hipersensibilidad al producto.

## **Interacciones**

La cloroquina puede interferir con antiácidos, kaolin, cimetidina, metronidazol y ampicilina. La hidroxiclороquina

## **METOTREXATO**

### *Introducción*

El metotrexato (MTX), análogo del ácido fólico, fue introducido en terapéutica en 1948 y sigue siendo uno de los agentes antimetabólicos más utilizados en el tratamiento oncológico. Fue empleado por vez primera en el tratamiento de procesos malignos hematológicos (leucemias), el coriocarcinoma y distintos tumores malignos de estirpe epitelial, pero ha sido utilizado más recientemente en el tratamiento de enfermedades no malignas(61). En 1951, Gubner describe el efecto antipsoriásico en pacientes tratados con artritis(62,63), si bien la FDA no aprobó ésta indicación hasta la década de 1960(45). El MTX en la actualidad es uno de los fármacos utilizados en la práctica clínica, indicado como monoterapia o terapia combinada en indicaciones tan diversas como artritis reumatoidea activa, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y quimioterapia antineoplásica.

### **Farmacología**

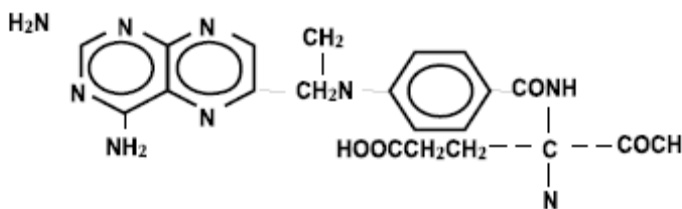
El MTX es un antagonista del ácido fólico (Figura N° 3), pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida como antimetabolitos. Es fácil de utilizar y su administración por vía oral consigue concentraciones sanguíneas confiables, que no se ven afectadas por la ingesta concomitantes de alimentos. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, pero casi no atraviesa la barrera hematoencefálica(45,62-65). Penetra en las células por un mecanismo de transporte activo y alcanza concentraciones de equilibrio en unos 30 minutos(63,66). El 50% del MTX se une a las proteínas plasmáticas. Existe una breve fase de distribución seguida de una fase de eliminación, con una vida media de 2 a 3 horas, y una fase final de eliminación con una vida media de 8 a 10 horas. Se metaboliza en el hígado y la excreción es predominantemente renal(45,61,63,64).

## Mecanismos de acción

El MTX es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ácido fólico mediante el bloqueo de la función de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Ésta transforma el dihidrofolato en tetrahydrofolato (ácido fólico reducido por completo), que es un cofactor necesario en la síntesis de nucleótidos timidínicos y purínicos necesarios para la síntesis de ADN y ARN. El MTX inhibe de forma competitiva la DHFR, interfiriendo con la síntesis de ADN, la reparación del ADN y la replicación en las células que proliferan rápidamente(45,65),

### FIGURA N° 3. ESTRUCTURA DEL METOTREXATO

Su estructura química es la siguiente



El nombre químico del metotrexato es: N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino] benzoil]-L-ácido glutámico.

Fórmula molecular  $C_{20}H_{22}N_8O_5$

#### Datos químicos

Fórmula  $C_{20}H_{22}N_8O_5$   
Peso mol. 454.44 g/mol

#### Farmacocinética

Biodisponibilidad 17-90%  
Metabolismo hepático  
Vida media 3-15 hora (depende de la dosis)  
Excreción renal 48-100%

limita la quimiotaxis de polimorfonucleares, inhibiendo la inflamación causada por la fracción C5a del complemento(65). El MTX actúa en la

célula como un compuesto poliglutamado y se ha comprobado que niveles elevados de este compuesto en los polimorfonucleares y glóbulos rojos se correlaciona con un mayor éxito terapéutico. En los linfocitos T activados el MTX poliglutamado induce apoptosis(66).

Otras de las acciones del MTX es inhibir el paso de la enzima AICAR a FALCAR. El aumento de la AICAR intracelular propicia la salida de adenosina hacia el medio extracelular. La adenosina es un potente inhibidor del anión superóxido presente en los procesos inflamatorios. En los mastocitos y macrófagos la adenosina reduce la producción de TNF-alfa, IL-6 e IL-8 y aumenta la secreción de IL-10 antiinflamatoria. En el endotelio reduce la síntesis de E-selectina y disminuye la quimiotaxis de los polimorfonucleares. En la psoriasis severa se describe la presencia de linfocitos T CLA(+) en sangre y piel. Se trata de linfocitos que después de su activación en los ganglios linfáticos regresan y se alojan en la piel. Después del tratamiento con MTX la cantidad de linfocitos T CLA(+) en sangre y la piel disminuyen, a la vez que disminuye la E-selectina endotelial en la piel enferma. También disminuye la migración de células hacia la placa de psoriasis(66).

Cuadro N° 8.

### **Indicaciones clínicas del metotrexato**

El metotrexato se puede emplear como monoterapia o asociado a corticoides, otros inmunosupresores o fototerapia. Las indicaciones dermatológicas y no dermatológicas se resumen en los cuadros 9 y 10.

### **Psoriasis**

La FDA ha aprobado el uso del MTX en el tratamiento de la psoriasis, si bien la selección de pacientes se debe limitar a los que padecen enfermedad grave, debilitante o refractaria( 45). Los resultados clínicos son sorprendentes, con una mejoría clínica considerable durante los 2 a 3 meses de iniciado el tratamiento hasta en el 80% de los pacientes con psoriasis(45,67). La dosis utilizada es de 15 mg vía oral en dosis única semanal o repartida en tres tomas cada 12 horas consecutivas.

## Enfermedades con alteraciones de la proliferación

Las alteraciones de la proliferación epidérmica como la pitiriasis rubra pilaris (PRP), la pitiriasis liquenoide aguda y varioliforme (PLEVA), la papulosis linfomatoide y la enfermedad de Reiter, pueden responder también al MTX. La PRP necesita dosis más altas hasta el doble de la empleada en psoriasis, mientras que la PLEVA requiere dosis más pequeñas entre 2,5 y 5 mg a la semana(45).

### CUADRO N° 8. MECANISMOS POTENCIALES DE ACTIVIDAD DEL METOTREXATO

- Antagonismo de los folatos / inhibición de la proliferación celular
- Interferencia en la síntesis y reparación del ADN / inhibición de la proliferación
- Inhibición de la quimiotaxis de las células inflamatorias
- Inhibición de la activación de los monocitos y macrófagos
- Disminuye la producción de TNF-alfa, IL-6 e IL-8 y mastocitos y macrófagos
- Aumenta la secreción de IL-10 antiinflamatoria
- Inhibe la liberación de histamina de los basófilos
- Inhibe la función de los linfocitos T
- Disminuye la síntesis de E-selectina endotelial en la piel enferma

## CUADRO N° 9. INDICACIONES DEL METOTREXATO

- Psoriasis:
  - ❖ Psoriasis en placa de moderada a severa
  - ❖ Psoriasis eritrodérmica
  - ❖ Psoriasis pustular aguda tipo Von Zumbusch
  - ❖ Psoriasis pustular localizada
  - ❖ Artritis psoriásica
  - ❖ Psoriasis que afecta ciertas áreas del cuerpo: Uñas
- Morfea agresiva activa
- Esclerodermia
- Papulosis linfomatoidea
- Penfigoide ampollar
- Pénfigo vulgar
- Lupus eritematoso:
  - ❖ LEDC
  - ❖ LECSA
  - ❖ LES
- Dermatomiositis
- Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda
- Sarcoidosis
- Carcinoma verrucoso
- Papilomatosis oral florida
- Pitiriasis rubra pilaris
- Enfermedad de Reiter

## CUADRO N° 10. INDICACIONES NO DERMATOLÓGICAS DEL METOTREXATO

- Leucemia linfocítica aguda
- Cáncer de mama
- Cáncer pulmonar
- Linfoma no Hodgkin
- Linfoma
- Artritis reumatoidea
- Artritis crónica juvenil

### Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades del tejido conectivo autoinmunitarias graves también mejoran con este fármaco. El MTX es una opción para los pacientes con dermatomiositis. Se ha observado una mejoría considerable durante los dos primeros meses de tratamiento, lo que permite reducir la dosis de corticoides. El MTX también ha demostrado su efectividad en pacientes con LE (LES, LEDC) refractarios al tratamiento convencional usando dosis entre 2,5 mg por día o 50 mg semanales(62). En la morfea agresiva activa se ha utilizado el MTX como droga de primera línea. En la esclerodermia, formas extensas, donde los corticoides tópicos, calcipotriol, imiquimod o UVA no han detenido el proceso, el MTX es una nueva herramienta para los procesos escleróticos de la piel. En la esclerodermia sistémica, también se mostró efectiva en estudios doble ciego controlado con placebo en dosis semanal de 15 mg(62).

### Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter es una enfermedad de la piel, mucosas y articulaciones muy similar a la psoriasis pustulosa, que a menudo es manejado con corticoides tópicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos orales, pero en casos refractarios puede requerir tratamiento agresivo. Varios artículos sugieren el uso de MTX 10 mg cada semana vía oral o intramuscular. La respuesta al tratamiento requiere semanas(61).

## **Sarcoidosis**

El MTX puede ser efectivo en casos de sarcoidosis refractaria al tratamiento. Veien y Brodthagen observaron que en 12 de 16 pacientes con sarcoidosis refractaria sus lesiones desaparecieron con 25 mg semanal de MTX(61).

## **Enfermedades ampollares autoinmunes**

En el pénfigo, el MTX a la dosis de 10 a 15 mg semanal puede ser considerado como tratamiento coadyuvante. En el penfigoide ampollar, se encuentra reportes de rápida respuesta al MTX a dosis de 7,5 a 15 mg semanal, sin efectos colaterales(62,68).

## **Dosificación**

El esquema de tratamiento usual es la dosis semanal de 15 a 25 mg, divididos en tres tomas diarias, ó 0,3 a 0,5 mg/Kg semanal, máximo 30 mg semanalmente. Otros prefieren 3 dosis cada 12 horas. La ingesta de alcohol es una de las asociaciones más peligrosas del MTX, siendo un parámetro de elección del paciente(66). Requieren vigilancia especial los pacientes con edad avanzada, diabéticos y el uso concomitante de esteroides.

## **Efectos adversos**

Los más frecuentes son los efectos gastrointestinales (estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea), hasta en el 25% de pacientes(62,66). En cuanto a la toxicidad hepática se describe aumento de las enzimas en el 20% de los pacientes. En el 30% de pacientes biopsiados con daño hepático, las enzimas están normales. Es importante determinar el perfil de riesgo individual y tener presente el concepto de acumulación de dosis, que en el caso del MTX no debe superar 1,5 gramos(66). Un efecto adverso importante es la neumonitis que obliga a realizar una radiografía de tórax en todo paciente tratado con MTX que presenta fiebre, tos o disnea(66). La toxicidad del MTX puede ser reducida si se administra conjuntamente con ácido fólico, sin desmedro de la eficacia.

Se administra ácido fólico al día siguiente del MTX a razón de 1mg/día por 5 días o una dosis semanal de 5 mg.

### **Evaluación pre tratamiento con metotrexato**

La evaluación pre tratamiento con MTX se inicia con la historia clínica y el examen físico. Las pruebas de laboratorio se indican el cuadro N° 11.

### **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones son(45,62)

#### **Absolutas:**

- Embarazo
- Lactancia

#### **Relativas:**

- Anormalidades significativas en la función renal
- Anormalidades significativas en la función hepática
- Hepatitis activa o reciente
- Cirrosis
- Anemia severa, leucopenia o trombocitopenia
- Enfermedad infecciosa activa (TBC, pielonefritis)
- Inmunodeficiencia
- Excesivo consumo de alcohol.

## CUADRO N° 11. EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

- Hemograma
- Pruebas de función hepática
  - ❖ Transaminasas: TGO (AST), TGP (ASL)
  - ❖ Bilirrubina
  - ❖ Albúmina
  - ❖ Fosfatasa alcalina
- Pruebas de función renal
  - ❖ Orina simple
  - ❖ Urea
  - ❖ Creatinina
  - ❖ Determinación de la depuración de creatinina
- Detección de virus de hepatitis B y C
- HIV
- Rx tórax
- Test de embarazo

### Uso en el embarazo y lactancia

El MTX es teratogénico y produce aborto, por lo que no debe usarse durante el embarazo. El MTX no deberá usarse durante la lactancia debido a la posible inmunosupresión, retraso en el crecimiento y carcinogénesis(45).

### Interacciones farmacológicas

Se describe incremento del MTX libre al asociarse AINES, salicilatos, sulfas, tiacidas, sulfonilureas, barbitúricos, cloranfenicol, tetraciclinas o eritromicina. La trimetoprina, sulfonamidas y la dapsona inhiben la vía metabólica del folato y aumentan de manera notable el riesgo de padecer pancitopenia con el uso concomitante. Los retinoides sistémicos y el alcohol pueden generar lesión hepática sinérgica en combinación con MTX(45,66).

# **PENTOXIFILINA**

## **Introducción**

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor inespecífico de las fosfodiesterasas nucleótido cíclicas, encargadas de la degradación enzimática del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y citocin monofosfato cíclico (CMPc), usado inicialmente en pacientes con claudicación intermitente(69-73). Desde la década del 70 se conoce bien las propiedades de la PTX. Fue introducida en Europa en 1972 y aprobado inicialmente en 1980 para el tratamiento de la claudicación intermitente(74).

## **Farmacología**

La PTX es un derivado de las metilxantinas con propiedades similares a la teobromina, cafeína y teofilina. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, antagoniza competitivamente con la adenosina, modifica la distribución del calcio intracelular, inhibe los procesos de reparación del ADN y modula la producción de algunas prostaglandinas(70,74,75). Al contrario de los fármacos del mismo grupo, la PTX posee menos efectos cardiovasculares(70). La PTX puede administrarse por vía oral o intravenosa. La PTX se absorbe fácilmente a nivel intestinal después de su administración oral, alcanzando picos plasmáticos al cabo de tres horas. Los niveles terapéuticos duran de 4 a 8 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es escasa; se distribuye en todos los compartimientos corporales, atraviesa la barrera placentaria, se metaboliza en los glóbulos rojos y el hígado, con elevada circulación enterohepática. El 90% de la PTX se elimina por la orina (70,72,74). Su estructura química se aprecia en la figura N° 4

## **Mecanismo de acción**

Diversos estudios han demostrado que la PTX posee actividad antiinflamatoria y protectora en los procesos inflamatorios generados en el endotelio vascular, así como a nivel tisular, actividad sobre los fibroblastos y los procesos relacionados a cicatrización y enfermedades del colágeno. Podría tener un papel inmunomodulador a través de la vía del factor de necrosis tumoral –alfa, una citoquina

pro-inflamatoria sintetizada principalmente por macrófagos; su principal mecanismo de acción(69,71,76). Samlaska y col.(70) resumen en el siguiente cuadro las actividades fisiológicas de la PTX. (Cuadro N° 12).

Las propiedades de la PTX se explican por diferentes mecanismos fisiopatológicos sobre diferentes órganos y sistemas, y los de mayor interés en dermatología son:

### **Acción sobre la viscosidad de la sangre**

En la microcirculación se establece una compleja red de interacciones en las que participan los hematíes, leucocitos, plaquetas, células endoteliales, proteínas plasmáticas, factores de la coagulación y de la fibrinólisis y diversas citocinas. Incidiendo sobre la viscosidad y el calibre de la luz vascular, pueden modificar de modo notable el flujo vascular(73).

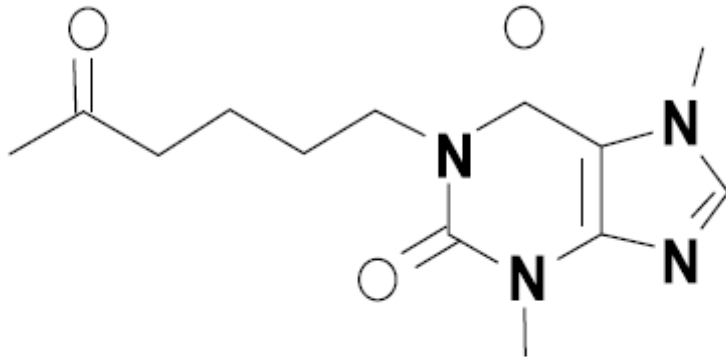
### **Acción sobre los glóbulos rojos**

La PTX inhibe la fosfodiesterasa, aumentando los niveles de AMPc. Eleva también los niveles de 2-3 difosfoglicerato (2-3DPG) y adenosina trifosfato (ATP). Todo ello provoca un alto grado de fosforilación de la espectrina, facilitando su interacción con la actina, lo que aumenta la deformidad de los glóbulos rojos(70,73).

### **Acción sobre los leucocitos**

Los leucocitos intervienen de manera notable en las propiedades hemorreológicas de la sangre. La PTX aumenta la flexibilidad y deformidad de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos e incrementa la motilidad y la respuesta quimiotáctica. Inhibe la fagocitosis, la producción del anión superóxido y la liberación de enzimas lisosómicas. Todo esto deriva en una acción hemorreológica y antiinflamatoria(70,73)

**FIGURA N° 4. ESTRUCTURA MOLECULAR  
DE LA PENTOXIFILINA**



**Datos químicos:**

Fórmula:  $C_{13}H_{16}N_4O_3$   
Peso molecular.: 278,31 gr/mol

**Datos físicos:**

Densidad: 1,41 g/cm<sup>3</sup>

**Farmacología:**

Biodisponibilidad: Cerca del 100% (vía oral)  
Metabolismo: Hígado y vía eritrocitos  
Vida media 0,4 - 0,8 horas (1 - 1,6 horas para el  
metabolito activo)  
Excreción Principalmente en la orina (<4% heces)

## CUADRO N° 12. FISIOLOGÍA CELULAR DE LA PENTOXIFILINA<sup>(70)</sup>

Efectos fisiológicos sobre la viscosidad sanguínea:

- Favorece la flexibilidad y deformidad de los glóbulos rojos
- Disminuye la agregación de glóbulos rojos
- Disminuye los niveles de fibrinógeno circulante
- Inhibe la vasoconstricción
- Estimula la fibrinólisis
- Disminuye la viscosidad
- Facilita el flujo sanguíneo capilar
- Suprime la hiperreactividad del leucocito por aumento de su deformidad
- Disminuye la adhesión y liberación de superóxido y efecto sobre el factor PAF

Efectos inmunológicos: Modulación de la respuesta inmune

- Aumento de la deformidad del leucocito
- Disminuye la agregación del leucocito
- Disminuye la adhesión del leucocito al endotelio
- Aumenta la quimiotaxis de los leucocitos
- Disminuye la degranulación del neutrófilo
- Disminuye la liberación del superóxido del neutrófilo
- Disminuye la preparación del neutrófilo por el PAF
- Disminuye la producción del TNF-alfa del monocito
- Disminuye la respuesta del leucocito al TNF-alfa
- Disminuye la respuesta del leucocito a la IL-1
- Disminuye la actividad de la célula NK

Efectos sobre la coagulación y fibrinólisis

- Disminuye la agregación plaquetaria
- Disminuye la adhesión plaquetaria
- Disminuye el factor de Von Willebrand
- Aumenta el plasminógeno tisular
- Aumenta la plasmina
- Aumenta la antitrombina III
- Disminuye la alfa-2 antiplasmina
- Disminuye la alfa-2 macroglobulina
- Disminuye la alfa-1 antitripsina
- Aumenta la actividad de la proteína C endotelial

Efectos en el tejido conectivo y cicatrización de heridas.

- Aumenta la actividad de las colagenasas de los fibroblastos
- Disminuye el colágeno de los fibroblastos
- Disminuye la fibronectina del fibroblasto
- Disminuye los glicosaminoglicanos del fibroblasto
- Disminuye la respuesta del fibroblasto al TNF-alfa

## **Acción sobre la coagulación y fibrinólisis**

La formación del coágulo y la lisis son procesos dinámicos que comprometen la interacción entre el daño de la pared vascular, las plaquetas, el sistema de coagulación, el sistema fibrinolítico, el sistema de la kinina, el flujo sanguíneo y la iniciación del proceso inflamatorio a través de la liberación de una variedad de mediadores(70). La PTX inhibe la formación del trombo al reducir la síntesis de tromboxano A2 y aumenta la producción y liberación de prostaciclina. Disminuye los niveles de fibrinógeno en el plasma, de la actividad antiplasmina y el factor plaquetario-3. Aumenta la liberación del activador del plasminógeno, la actividad fibrinolítica, la antitrombina III y la activación de la proteína C endotelial. De esta forma la PTX reduce la agregabilidad plaquetaria, favorece la fibrinólisis, regula negativamente las situaciones de hipercoagulabilidad, protege el endotelio en la microcirculación y favorece el flujo sanguíneo en la zona(70,73).

## **Acciones sobre la inmunidad**

Los efectos de la PTX sobre los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos explican en parte su acción antiinflamatoria. La PTX además inhibe en forma selectiva la producción de FNT-alfa, una citoquina proinflamatoria sintetizada principalmente por los macrófagos, así como la acción proinflamatoria de la IL-1. El efecto sobre la síntesis y actividad del TNF-alfa tiene gran importancia terapéutica, dado que está implicado en una serie de procesos clínicos(69,70,73).

## **Efectos sobre los fibroblastos**

La PTX inhibe su proliferación, tanto en piel normal como en los procesos patológicos fibrogénicos. También reduce la producción de colágeno, glucosaminoglicanos y fibronectina. Efecto antitumoral

Un aumento en la perfusión y oxigenación de algunos tumores puede incrementar su radiosensibilidad. Se ha observado que pacientes con cáncer tienen niveles circulantes aumentados de TNF-alfa que pueden actuar como un factor de crecimiento. El rol de la PTX es inhibir los efectos promotores de crecimiento tumoral del TNF-alfa(70,73).

## **Aplicaciones clínicas de la pentoxifilina en dermatología**

La PTX debido a sus propiedades hemorreológicas, antiagregantes, protectoras del endotelio vascular y antiinflamatorias es que se ha propuesto su utilización en una amplia gama de dermatosis. En el cuadro N° 13 se resumen sus diversas indicaciones.

### **Dosis y administración**

Las dosis recomendadas para adulto son 400 mg tres veces al día por vía oral. En algunos casos se puede llegar a dosis tan altas como 2200 mg, combinando tratamiento oral e intravenoso en casos de enfermedad vascular periférica aguda(70).

### **Contraindicaciones**

Alergia al medicamento y en general a las xantinas, así como en pacientes con hemorragia grave o hemorragia retiniana extensa (riesgo de aumento de la hemorragia), infarto de miocardio reciente.

### **Precauciones**

Arritmias cardíacas graves, pacientes con hipotensión, cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio reciente), insuficiencia hepática grave, diátesis hemorrágica (por trastornos de la coagulación o medicación anticoagulante). Debe modificarse la dosificación en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < de 10 ml/min). Puede producir mareos y otros síntomas que pueden alterar la capacidad de conducción de vehículos o el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión(69,70).

### **Interacciones**

- Anticoagulantes (acenocumarol): hay estudios en el que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad, con riesgo de hemorragias.
- Teofilina: aumento de los niveles séricos de teofilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad. No se conoce el mecanismo.

**CUADRO N° 13.**  
**POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS DE LA**  
**PENTOXIFILINA EN DERMATOLOGÍA<sup>(70-77)</sup>**

Desórdenes vasoactivos

- Enfermedad vascular periférica
- Úlceras tróficas
- Enfermedad vascular diabética
- Policitemia vera

Estados de hipercoagulabilidad

- Tromboflebitis superficial
- Crioglobulinemia
- Complicaciones trombóticas post-operatorias
- Síndrome de Kasabach-Merrit
- Pacientes con shunt para diálisis

Estados de inmunodeficiencia

- Síndrome del leucocito perezoso
- Síndrome de Hiper IgE
- Síndrome de mielodisplasia
- Inmunología neonatal
- Síndrome de Job

Enfermedades infecciosas

- Shock séptico
- Infecciones VIH
- Furunculosis crónica
- Endotoxemia
- Lepra
- Fenómeno de Lucio
- Dermatitis flemonosas (celulitis)

Oncología

- Supresor de metástasis
- Incrementa efectividad de la radioterapia

Enfermedades dermatológicas

- Enfermedad injerto contra huésped
- Aftosis oral recurrente
- Fenómeno de Raynaud
- Calcicosis cutis
- Infartos cutáneos del lupus eritematoso sistémico

- Esclerosis sistémica
- Morfea
- Pioderma gangrenoso
- Púrpuras pigmentarias crónicas
- Livedovasculitis / atrofia blanca
- Vasculitis leucocitoclástica
- Vasculitis reumatoide
- CREST
- Queloides
- Cicatrices hipertróficas
- Necrobiosis lipoídica diabetorum
- Sarcoidosis
- Pitiriasis liquenoide crónica
- Linfedema
- Mixedema
- Síndrome de Schulman
- Enfermedad de Kawasaki
- Xantomas eruptivos
- Fasciitis eosinofílica
- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia
- Psoriasis
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Síndrome antifosfolipídico
- Granuloma anular
- Dermatitis de contacto
- Loxocelismo cutáneo
- Enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna)

- Cimetidina: hay aumento de los niveles séricos de pentoxifilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.
- Ciprofloxacina: se ha registrado aumento de los

niveles séricos de pentoxifilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático(69-70).

## **Efectos Adversos**

Los efectos adversos más característicos son:

- Ocasionalmente (1-9%):
  - náuseas, vómitos, dispepsia, gastralgia, sensación de plenitud, mareos y cefalea. Raramente (<1%): sofocos, angina de pecho, arritmia cardíaca (taquicardia), palpitaciones y alteraciones alérgicas (prurito, eritema, urticaria y en casos aislados anafilaxia.
- Excepcionalmente (<1%):
  - hemorragias (especialmente en pacientes tendentes a hemorragias); con dosis altas, hipotensión, convulsiones, somnolencia y agitación. Colestasis intrahepática y elevación de transaminasas, así como casos aislados de trombocitopenia(71-76).

○

## **Intoxicación y su tratamiento**

Síntomas: náuseas, vértigo, taquicardia o una caída en la presión arterial. Adicionalmente se pueden producir síntomas tales como fiebre, agitación, sofocos, arreflexia, convulsiones tónico-clónicas, eritema, pérdida del conocimiento y vómitos en poso de café, como síntoma indicativo de hemorragia gastrointestinal. No se conoce ningún antídoto específico. En caso de que la ingestión acabe de producirse se intentará evitar la absorción sistémica del principio activo mediante la eliminación del fármaco (p. ej. efectuando un lavado gástrico) o bien retrasando su absorción (p. ej. administrando carbón activado) o combinando ambos procedimientos. El tratamiento de la sobredosificación aguda y la prevención de sus complicaciones puede requerir un control médico general e intensivo así como medidas terapéuticas específicas(70-77).

## **Embarazo**

Categoría C de la Food and Drug Administration (FDA). Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, sin embargo, se detectó un aumento de la incidencia de resorción fetal en ratas. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres

humanos, por lo que el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras(70-73).

Madres lactantes PTX y sus metabolitos se excretan en leche materna. A causa del potencial tumorigénico observado en ratas, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento(72,73).

#### Uso en niños

No se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad. Se ha publicado, que en un caso de síndrome de Kasabach-Merrit refractario a prednisona, ticlopidina más aspirina, embolización, radioterapia e interferón alfa, el uso de PTX 100 m/día vía oral, para un peso de 8 kg, con respuesta rápida, descenso de los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina,normalización de las cifras de plaquetas y reducción del angioma(73).

#### Conclusión

La PTX es un derivado de las metilxantinas con diversas propiedades farmacológicas, ya que modula la respuesta inmune, estimula la fibrinólisis, efectos anticoagulantes y altera la fisiología de los fibroblastos; es una droga que ocupa un lugar en el tratamiento de diversos desórdenes cutáneos.

## **DAPSONA**

#### Introducción

La dapsona, sintetizada hace un siglo, sigue siendo una poderosa herramienta en el tratamiento de muchas enfermedades de la piel. En 1908 Fromm y Wittmann describen por primera vez la síntesis de las sulfonas a partir del p-nitrotiofenicol(78). Las sulfonas empiezan a ser utilizadas en 1937 como agente antibacteriano en el tratamiento de infecciones estreptocócicas sin resultados satisfactorios aún en dosis altas(79). Posteriormente es sintetizado en 1937 un derivado de las sulfonas denominado Promin (Parke Davis & Co) usado principalmente en el tratamiento de la lepra. En 1949 la dapsona se incorpora al arsenal terapéutico de la lepra(78,79).

A partir de 1950 la dapsona se empieza a usar en dermatología en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme de Duhring-Brocq, dermatosis pustular subcórnea y otras dermatosis raras(78,80).

## Farmacología

La dapsona es la (4,4'-diaminodifenilsulfona) o DDS, es un antibiótico derivado de las sulfonamidas antibacterianas.

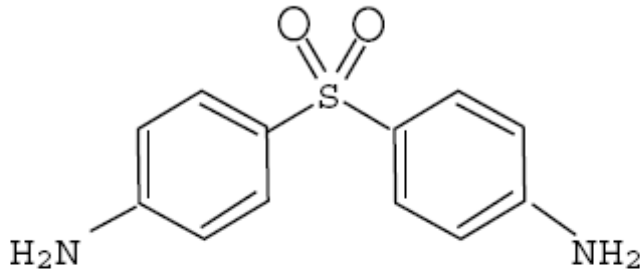
Figura N° 5. La dapsona es absorbida rápidamente y en forma casi completa por vía oral con una biodisponibilidad mayor del 86%. El pico de concentración máxima en el suero es de 1,10 a 2,33 mg/L en 0,5 a 4 horas. La vida media plasmática es de 12 a 28 horas, La concentración en 24 horas es de 0,4 a 1,2 mg/L y el rango terapéutico de 0,5 a 5 mg/L. Se distribuye en todo los órganos incluido piel, hígado, riñón, eritrocitos; pasa la barrera hematoencefálica y la placenta. Se metaboliza a nivel hepático por acetilación e hidroxilación (citocromo P-450): efectos tóxicos; sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal 85% y biliar 10%(78,80,81).

## Mecanismos de acción de la dapsona

### Acción antimicrobiana

Como antibiótico actúa inhibiendo la síntesis del ácido dihidrofólico bacteriano, inhibiendo el crecimiento de los microorganismos que son dependientes de la síntesis del ácido fólico endógeno(78,79).

**FIGURA N° 5.**  
**ESTRUCTURA DE LA DAPSONA**



**Características físico-químicas**

- Nombre químico: 4,4-diaminodifenilsulfona
- Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S
- Peso molecular: 248,30 g/mol
- Características físicas: polvo cristalino, blanco o amarillo pálido sin olor.
- Punto de fusión: 175-176 °C (existe una forma con un punto de fusión de 180,5 °C)
- Solubilidad: Casi insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y muy soluble en acetona.
- Pkb: 13,0
- Características especiales: producto fotosensible

### **Acción antiinflamatoria**

La dapsona es efectiva en las dermatosis con anormal acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos). La dapsona interfiere con la migración de los neutrófilos quimiotácticos y eosinófilos, inhibe la actividad de enzimas lisosomales. La dapsona tiene acción inmunomoduladora con disminución del sistema citotóxico de los polimorfonucleares, efecto que ejerce a través de una reducción de la generación de los derivados de la lipooxigenasa (5-HETE y LTB<sub>4</sub>); de la actividad de las enzimas lisosomales de los polimorfonucleares y la concentración del O<sub>2</sub>, reduce los leucotrienos B<sub>4</sub>, inhibe la producción de 5 - lipoxigenasa, inhibe la producción de PGD<sub>2</sub> y que es un potente

quimiotáctico para LTB4 lo que impediría la llegada al sitio inflamatorio de polimorfonucleares; interfiere con la activación del complemento y su depósito en tejidos(78,79-81). La dapsona también reduce la adhesión de los neutrófilos a los anticuerpos IgA fijos en la membrana basal y bloquea las beta-2 integrinas responsables de la adhesión al endotelio(79,82). Todos estos mecanismos de acción no explican la forma de actuar en múltiples enfermedades dermatológicas, pero nos dan una explicación de su acción antiinflamatoria.

### **Indicaciones clínicas de la dapsona en dermatología**

La dapsona es un agente antibiótico y antiinflamatorio. Como agente bacteriostático es utilizado contra el *Mycobacterium leprae* y es un componente esencial en el tratamiento de la lepra. También se ha usado en el tratamiento del actinomicetoma y en la profilaxis y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la malaria(78).

Como agente antiinflamatorio, la dapsona se ha usado en muchas enfermedades de la piel caracterizadas por una acumulación anormal de neutrófilos y eosinófilos.

Las indicaciones de elección de la dapsona en dermatología son(79-81):

- Dermatitis herpetiforme
- Lepra
- Epidermolisis bulosa adquirida
- Eritema elevatum et diutinum
- Dermatitis pustulosa subcorneal (Enfermedad de Sneddon-Wilkinson)
- Enfermedad ampollar IgA lineal de la niñez
- Pénfigo herpetiforme
- Pénfigo IgA lineal

La dapsona también se han empleado como una buena alternativa en:

- Enfermedades ampollares:
- Pénfigoide ampoloso IgA lineal
- Dermatitis IgA lineal
- Pénfigos superficiales

- Penfigoide cicatricial benigno de las mucosas
- Pénfigo familiar benigno (Enfermedad de Hayley Haley)
- Enfermedades pustulosas
- Psoriasis pustular
- Pustulosis folicular eosinofílica (Enfermedad de Ofuji)
- Acropustulosis infantil
- Lupus eritematoso
- LES variante ampollar
- Lupus eritematoso cutáneo discoide
- Lupus eritematoso subagudo
- Loxocelismo cutáneo
- Granulomas
- Granuloma facial
- Granuloma anular diseminado
- Vasculitis
- Vasculitis leucocitoclástica.
- Vasculitis urticarial
- Acné fulminans
- Síndrome de Sweet
- Enfermedad de Behcet
- Policondritis recidivante

Otras indicaciones discutidas de la dapsona:

- Acné quístico
- Lupus miliaris faciei
- Liquen plano ampollar
- Aftas orales recurrentes
- Foliculitis decalvante
- Pioderma gangrenoso
- Pioderma vegetante
- Sarcoma de Kaposi no epidémico
- Paniculitis por deficiencia de alfa-1 antitripsina
- Micetomas
- Pitiriasis liquenoide
- Pénfigo vulgar
- Pitiriasis rosada forma vesicular
- Dermatomiositis
- Eritema discrómico perstans

## **INDICACIONES PREFERENCIALES**

### **Dermatitis herpetiforme**

La dapsona es la droga de elección para el tratamiento de la dermatitis herpetiforme. Suprime la enfermedad pero no la cura(81). El prurito y las lesiones de la piel mejoran en 24 a 48 horas de haber iniciado el tratamiento(83,84). Junto a la dapsona es conveniente asociar un régimen libre de gluten(81). La dapsona actúa a través de varios mecanismos de acción, principalmente al inhibir las señales de reclutamiento y quimiotaxis de los neutrófilos, suprimir la adhesión mediada por integrinas, inhibir la generación de radicales libres y la producción de leucotrienos y prostaglandinas(83,84). Una dosis de 50 mg/día controla los síntomas y la aparición de ampollas dentro de las 48 a 72 horas, pero la impregnación de los tejidos sucede aproximadamente a la semana, por lo que se recomienda subir la dosis a la semana. Generalmente 100 mg/día controla la enfermedad. La dosis de dapsona puede variar entre 25 hasta 300 mg/día. La terapia de mantenimiento se hace teniendo en cuenta la supresión de los síntomas(81,84). Debe vigilarse los efectos secundarios de la dapsona.

### **Eritema elevatum diutinum**

El eritema elevatum diutinum (EED) es una dermatosis crónica, de presentación rara, de causa desconocida, pero en la cual mecanismos inmunológicos están involucrados. Caracterizada por pápulas, nódulos y placas rojo purpúricas localizadas principalmente sobre las superficies de extensión. Inicialmente representa una vasculitis leucocitoclástica de la piel y luego evoluciona hacia una fibrosis(80,81,85-87). El tratamiento de elección es la dapsona. Los diferentes autores coinciden en el uso de una dosis inicial de 100 mg/día, con una reducción a 50 mg /día luego del alivio de los síntomas hasta hallar la dosis terapéutica mínima ideal. La administración de dapsona por vía oral no permite erradicar definitivamente la enfermedad y estas suelen progresar nuevamente al retirar el tratamiento(85).

## **Dermatitis pustular subcórnea**

La dermatosis pustulosa subcórnea es una enfermedad crónica, poco frecuente, descrita por primera vez en 1956 por Sneddon Wilkinson. Se caracteriza por lesiones pustulosas estériles, de forma anular que se localizan fundamentalmente en tronco, especialmente alrededor de ingles y axilas. Se desconoce su etiología, pero se sospecha una base inmunológica ya que se ha descrito asociada a enfermedades autoinmunes(80,88). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la psoriasis pustulosa primitiva.

La dapsona a la dosis de 50 a 150 mg/día es el tratamiento de elección. La respuesta es más lenta que la observada con la dermatitis herpetiforme, la resolución suele ocurrir en aproximadamente 4 semanas. Una vez que el control de la enfermedad se ha establecido, la dosis deberá disminuirse a la dosis más baja necesaria para mantener el control(80,81).

## **OTRAS INDICACIONES COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

### **Dermatosis ampollar IgA lineal**

Enfermedad vésico-ampollar subepidermal adquirida,autoinmune, caracterizada por depósito lineal y homogéneo de IgA en la zona de la membrana basal(80) . Según la edad de aparición se distinguen dos formas:

1. Forma infantil: Dermatitis ampollar crónica de la infancia: hasta los 10 años
2. Forma del adulto: Dermatitis ampollar IgA del adulto: de 30 a 50 años.

En ambos cuadros clínicos la dapsona sola o en combinación mejora en forma significativa esta afección. La dosis de dapsona en niños es de 2 mg/Kg/día vía oral, hasta conseguir la respuesta, luego se reduce a 1 mg/Kg/día(88-90). La dosis inicial en adultos es de 200 mg/día hasta el control de la enfermedad, luego se reduce a 50 a 100 mg/día(91,92).

## **Pénfigos**

En el pénfigo, enfermedad ampollar autoinmune, el tratamiento de elección son los corticoides sistémicos. La dapsona está indicado como coadyuvante en el tratamiento, y ayuda a reducir la dosis de los esteroides. Reportes de la literatura nos hablan que la dapsona es más útil en los pénfigos superficiales (pénfigo foliáceo y pénfigo eritematoso).

Naik Sadananda y col.(93) trataron 5 casos de pénfigo con dapsona más corticoides y observaron que la dapsona ayuda a reducir los requerimientos de corticoides controlando la enfermedad. La dosis empleada es de 200 mg/día. Los efectos adversos de los corticoides observados fueron mínimos(80,94).

## **Pénfigo herpetiforme**

El pénfigo herpetiforme (PH) constituye una variante poco frecuente del pénfigo, de reciente descripción, que combina características clínicas de dermatitis herpetiforme (DH) con histopatología e inmunofluorescencia directa típica de pénfigo, con buena respuesta a las sulfonas(80,95). Esta entidad se describió en 1955 como DH con acantolisis.

En 1975 Jablonska y col. sugieren el nombre de pénfigo herpetiforme y definen criterios diagnósticos de esta enfermedad. El antígeno es la desmogleina 1 de los desmosomas. Se presentan en regiones flexoras múltiples vesículas, erosiones superficiales, pápulas, bulas o costras, agrupadas en un patrón herpetiforme, el prurito es intenso y éste es el síntoma principal(80). El tratamiento es con dapsona de 100mg a 300mg al día con o sin dosis bajas de prednisona.

## **Pénfigo IgA**

Es otra variante del pénfigo recién caracterizada dentro del grupo de las enfermedades vesiculosas intraepidermales autoinmunes de la piel. Se da en adultos usualmente mayores de 45 años. Se presenta como una erupción vésicopustular (ingles, axilas, tronco y abdomen) con prurito intenso, con infiltración neutrofílica, acantolisis y anticuerpos circulantes IgA dirigidos a los componentes de la

epidermis. Se describen dos tipos distintos: (1) Tipo dermatosis pustular subcorneal y (2) tipo neutrofílico intraepidermal. El antígeno identificado es la desmocolina 1 y la desmogleina 3. La dapsona ha probado ser la droga de elección en el tratamiento del pénfigo IgA. Alternativas a la dapsona son los corticoides sistémicos, PUVA, retinoides o combinaciones( 80,96,97).

### **Penfigoide cicatricial**

El penfigoide cicatricial (PC), antes denominado penfigoide benigno de las mucosas, es una enfermedad ampollar crónica autoinmune que afecta predominantemente mucosas con afectación ocasional de la piel. Produce vesículas o ampollas que rápidamente se erosionan, curando con cicatriz residual(80,98). El tratamiento del penfigoide cicatricial depende de la magnitud de la enfermedad, su gravedad y órganos involucrados. En casos agresivos se inicia con prednisona 1mg/Kg/día y ciclofosfamida 2 mg/Kg/día, ajustándose la dosis según respuesta terapéutica(98). En casos menos activos se usan dapsona a la dosis inicial de 1 mg/Kg/día hasta la dosis máxima de 200 mg/día más prednisona(98-100). Rogers et al. trataron 24 pacientes con penfigoide cicatricial con dapsona, 20 (83%) tuvieron control parcial o total de la actividad inflamatoria. Los autores concluyen que el penfigoide cicatricial podría añadirse a la lista dapsona dermatosis sensibles(100). La dapsona, según la opinión de los expertos, es una droga eficaz para el penfigoide cicatricial en la mayoría de los pacientes que no responden a la terapia adecuada.

### **Penfigoide ampollar**

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad ampollar subepidermal inmunológica, caracterizada por una erupción de ampollas tensas, en una piel con lesiones urticariales o normal. En la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal epidérmica. La localización es en axilas, cara anterior de muslos, ingles, abdomen, caras flexoras de antebrazos y piernas. La afectación de las mucosas es leve. Sin embargo, su presentación puede ser polimórfica, razón por la que es de difícil diagnóstico sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas. El tratamiento de elección es la prednisona a la dosis de 0,5 a 1 mg/Kg/día con una respuesta favorable de 70 a 80% de los pacientes después de 2 a 3 semanas de tratamiento. Jeffsill et al. estudiaron 13

pacientes con PA recurrente, severo y recalcitrante adicionándole dapsona como coadyuvante al tratamiento de esteroides y azatioprina, obteniendo una completa remisión clínica en 12 pacientes (92%). Concluye que en pacientes con enfermedad severa, recurrente y recalcitrante, la adición de dapsona al régimen de corticosteroides y/o drogas inmunosupresoras puede ser beneficioso(101). Asimismo empleó dapsona como tratamiento coadyuvante en pacientes con reactivación de la enfermedad.

### **Pénfigo familiar benigno**

El pénfigo familiar benigno (PFB) o enfermedad de Hailey- Hailey es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente. Se presenta como una anomalía en la adhesión intraepidérmica en los queratinocitos(102). La fragilidad cutánea es probablemente debida a alteraciones en los componentes desmosómicos y en la unión de los filamentos de queratina a los desmosomas(103). La infección cutánea con levaduras, bacterias o virus puede jugar un papel en la patogenia. Ambos sexos están igualmente afectados.

Clínicamente, se caracteriza por brotes recurrentes de lesiones exulceradas sobre una base eritematosa en zonas de pliegues, e histológicamente por una acantolisis(102,103).

Se han descrito variedad de opciones terapéuticas para casos recalcitrantes de PFB. Existe acuerdo que la DDS a la dosis de 100 a 200 mg/día es de elección con dosis de mantenimiento de 50 mg/día(80,104).

### **Epidermolisis ampollar adquirida**

La epidermolisis ampollar adquirida (EAA) es una dermatosis ampollar subepidérmica, crónica, poco frecuente, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes y/o tisulares tipo IgG dirigidos contra el colágeno tipo VII de las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica(105). Su espectro clínico e histopatológico es variable y se han descrito tres presentaciones clínicas: la forma clásica, similar a una porfiria cutánea tarda o a una epidermolisis ampollar distrófica; la forma tipo penfigoide ampollar; y la forma tipo penfigoide cicatricial. El

diagnóstico definitivo se establece mediante la inmunofluorescencia directa de piel perilesional o mediante la inmunomicroscopía electrónica(105,106). La dapsona sola o en combinación con los esteroides es considerada en varios trabajos como uno de los tratamientos estándar para la EAA. La remisión se consigue en unos pocos días a unas pocas semanas y el uso de prednisona puede ser suspendido dentro de un año aproximadamente. Las dosis empleadas es de 100 a 150 mg/día vía oral(80,106,107).

## **Lupus eritematoso**

En el lupus eritematoso (LE) la dapsona ha sido de utilidad en ciertas formas clínicas. No es considerado el tratamiento de primera línea, sin embargo la mejor respuesta se observa en las lesiones urticariales de LE, lesiones vésicoampollares, en lesiones anulares, ulceraciones orales y en las formas no cicatriciales del lupus eritematoso crónico(80,108-119). En los pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) y lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) que generalmente tienen pronóstico favorable y que no han respondido favorablemente a las terapias estándar, la dapsona ha sido efectiva a las dosis de 100 mg/día(108-111). En pacientes con LES con lesiones cutáneas agudas, subagudas y crónicas que no han respondido a la clororquina, esteroides sistémicos, terapia pulso, retinoides y ciclofosfamida, sus lesiones cutáneas mejoraron dramáticamente con el uso de dapsona(112,113). Pacientes con LE cutáneo agudo (LECA) con lesiones cutáneas anulares tratados con dapsona obtuvieron completa resolución de las erupciones cutáneas(114). También existen reportes de la efectividad de la dapsona en el lupus eritematoso profundo(115). Lesiones urticariales con vasculitis subyacente son comunes en el LES. En 1981 se reportó una rápida y completa resolución de las lesiones de vasculitis urticarial en una paciente con dosis de 100 mg/día(80,116). Lesiones ampollares del LES que no respondía a la terapia con corticoides a dosis altas, respondieron dramáticamente al tratamiento con dapsona a dosis de 100 a 150 mg/día(80,117-119). Pacientes con LES con ulceraciones y lesiones anulares de LECSA responden favorablemente a la dapsona(80). La trombocitopenia es un problema serio en pacientes con LES. Si es refractaria al tratamiento con corticoides y esplenectomía, la dapsona es una alternativa de tratamiento empleando dosis de 150 mg/día(80,120).

## **Dermatomiositis**

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis a menudo son resistentes al tratamiento con antimaláricos e inmunosupresores. En estos casos la adición de dapsona a la terapia convencional ha dado respuestas favorables en resolver las manifestaciones cutáneas(121). Dos pacientes con manifestaciones cutáneas de dermatomiositis que no respondieron a la terapia combinada con predisona, hidroxiclороquina, quinacrina e inmunosupresores mejoraron sus lesiones cutáneas con la adición de dapsona 100 mg/día(121). Galrao y col. reportan dos casos de dermatomiositis amiopática refractaria al tratamiento habitual, pero que respondieron excelentemente a la terapia con dapsona a la dosis inicial de 50 mg/día, que fue aumentada después de 2 meses a 100 mg/día(122).

## **Enfermedad de Behcet**

La dapsona es una eficaz terapia oral para la persistencia de aftas y manifestaciones cutáneas moderadas de la enfermedad de Behcet, no así para las manifestaciones mucocutánea grave ocular y las manifestaciones sistémicas. Siete pacientes afectados de sexo masculinos tratados con 100 mg/día de dapsona mostraron una notable mejoría sintomática(80). Se requieren mayores estudios.

## **Sarcoma de Kaposi**

En 1984 se informó de la regresión de un sarcoma de Kaposi en un paciente de 38 años con SIDA después del tratamiento con 100 mg/día de dapsona. El paciente fue tratado exclusivamente con dapsona durante 6 semanas. El examen histológico posterior no evidenció lesiones histológicas de sarcoma de Kaposi(80).

Estudios más recientes describen pacientes con sarcoma de Kaposi clásico no relacionados al SIDA tratados con dapsona con éxito.

## **Loxocelismo cutáneo (Loxocelas laeta y L rufipes)**

En el loxocelismo cutáneo se han usado diversos tratamientos. Maguiña C y col. han ensayado el uso de la dapsona en el loxocelismo cutáneo, demostrando la utilidad

de la DDS en disminuir las lesiones necróticas severas. Recomienda usar 100 mg/día de DDS en los primeros cinco días del accidente cutáneo para evitar la progresión de la necrosis(123).

#### Psoriasis pustular

La dapsona debe ser considerada como terapia de segunda o tercera elección en la psoriasis pustular diseminada. Ha sido efectiva en casos infantiles y donde la terapia convencional ha fracasado(81).

#### Foliculitis eosinofílica o enfermedad de Ofuji

Enfermedad poco frecuente caracterizada por pústulas asépticas, pruriginosas; se ha reportado que la DDS a la dosis de 100 mg/día por dos semanas cura la enfermedad(81).

#### **Acropustulosis de la infancia**

Existe evidencia que la dosis de 2 mg/Kg/día de la DDS hace desaparecer las pústulas y el prurito entre las 24 y 72 horas. La dapsona no es el tratamiento ideal ya que esta enfermedad es un proceso benigno y se puede tratar con otras medicaciones(81).

#### **Granuloma facial**

Enfermedad caracterizada por la aparición de nódulos eritematovioláceos, dolorosos, generalmente en la cara. Diversos estudios indican que la dapsona a la dosis entre 50 y 150 mg/día mejoran la enfermedad, pero no lo curan(81).

#### Granuloma anular diseminado

Para algunos autores la dapsona a la dosis de 100 mg/día cura la enfermedad(81). El granuloma anular elastolítico de células gigantes también tiene una buena respuesta a la dapsona a la dosis de 50 mg/día(124).

#### **Vasculitis urticarial**

La dapsona sola o en combinación con otras drogas es una de varias modalidades de tratamiento para esta enfermedad. Dosis 100 mg/día.

## **Vasculitis leucocitoclástica**

Cuando la vasculitis no tiene etiología, la dapsona está indicada. Eritema discrómico perstans. El eritema discrómico perstans (EDP) es un desorden pigmentario raro, asintomático, caracterizado por progresiva pigmentación macular gris de la piel, el cual ocurre desde los 5 años hasta la vida adulta. No existe tratamiento de elección disponible. Se han reportado casos que responde marcadamente bien a la dapsona(125,126).

## **Acné y desórdenes relacionados**

La dapsona ha sido de utilidad en el tratamiento de algunas formas clínicas de acné que no respondieron al tratamiento convencional, sólo o en combinación con minociclina.

En el acné la dapsona ha sido durante mucho tiempo indicada\ en las formas graves tales como el noduloquístico, el acné inflamatorio, acné conglobata, acné fulminans y acné invertido. Las dosis empleadas han variado entre 50 y 150 mg/ día(127-131). Manjit et al. trataron 5 pacientes con hidradentis supurativa con dapsona a las dosis de 25 a 150 mg/día con buena respuesta. Concluyen que la DDS es una alternativa efectiva y segura, particularmente en mujeres en edad reproductiva(132).

En la foliculitis decalvante la DDS a la dosis de 75 a 100 mg/ día por 4 a 8 meses ha sido efectiva y bien tolerada(133). En el cuadro N° 14 se hace un resumen de las indicaciones de la dapsona. Efectos adversos Las sulfonas como la dapsona son potencialmente muy tóxicas, debemos considerar a dos que son los más importantes: hemólisis y metahemoglobinemia. El responsable es la aminohidroxiaminodifenilsulfona, resultado de la hidroxilación de la DDS. La hemólisis puede ser más intensa cuando los pacientes tienen una deficiencia enzimática de la glucosa 6 fosfato dehidrogenasa (G6PD). Cierta grado de hemólisis se pueden presentar en pacientes que ingieren más de 50 mg diarios de dapsona(81). La metahemoglobinemia también es habitual cuando se toma DDS, que puede presentarse en casi todos, en especial en pacientes que toman 200 mg diarios de DDS. Se produce por la oxidación de la hemoglobina por el metabolito hidroxilamino de la dapsona(134). Otros

efectos adversos poco frecuentes que se observan en 1 a 2% de los pacientes que toman DDS se resumen en el cuadro N° 15.

#### Evaluación previa y seguimiento clínico

Debido a las reacciones adversas a la dapsona se requiere exámenes previos, el monitoreo de los pacientes debe hacerse con mucho cuidado y se resume en el cuadro N° 16.

## CUADRO Nº 14. INDICACIONES CLÍNICAS Y DOSIS DE LA DAPSONA EN DERMATOLOGÍA

Enfermedad	Dosis	Comentario
<b>Indicaciones preferenciales:</b>		
➤ Dermatitis herpetiforme	25 a 100 mg/día	Respuesta 95 - 97%
La dosis puede variar	25 hasta 300 mg/día	
➤ Eritema elevatum diutinum	25 a 100 mg/día	No erradica la enfermedad
➤ Dermatitis pustular subcórnea	50 a 150 mg/día	Tratamiento elección Respuesta lenta.
➤ Dermatitis IgA lineal		
❖ Del niño	Iniciar 2 mg/Kg/día	Reducir 1 mg/Kg/día
❖ Del adulto	200 a 400 mg/día	Reducir: 50 a 100 mg/día
<b>Otras indicaciones</b>		
➤ Acné		
❖ Acné quístico	50 a 150 mg/día	Sola o combinada con minociclina
❖ Acné invertido		
❖ Acné conglobata	20 a 150 g/día	
❖ Acné fulminans	100 mg 2 veces al día.	
❖ Hidrasadenitis	50 a 150 mg/día	
➤ Actinomicetoma	1,5 a 5 mg/Kg/día	Más estreptomycin, amikacina
➤ Aftas orales recurrentes	50 a 100 mg/día	
➤ Celulitis eosinofílica	100 mg/día	antihistamínicos, corticoides
	50 mg/día con	
➤ Enfermedad de Behcet	100 mg/día	
➤ Epidermolisis ampollar adquirida	100 a 150 mg /día	Sóla o en combinación con esteroides➤
Eritema discrómico perstans	100 mg/día	
➤ Dermatomiositis		
❖ Dermatomiositis	100 mg/día	Casos refractarios a terapia convencional
❖ Dermatomiositis amiofática	50 a 100 mg/día	
➤ Foliculitis decalvante	100 mg/día	
➤ Granuloma anular	100 mg/día adultos Niños: 1 mg/Kg/día	Tiempo prolongado
➤ Granuloma facial	200 mg/día de 5 sem. a 4 meses Mant.: 25 a 100 mg/día	No tratamiento satisfactorio
➤ Micetomas	200 mg/día + trimetoprin 6 a 9 meses	N. brasiliensis Mejoría a los 3 meses.
➤ Liqueen plano	50 a 150 mg/día Niños: 1 a 2 mg/Kg/día.	Efectivo LP erosivo LP ampollar.
➤ Lepra	100 mg/día	Gula OMS + rifampicina Ofloxacina - minociclina
➤ Loxocelismo cutáneo (Laeta)	100 mg/día más hiperbárico + antibiótico.	Esteroides+ oxígeno
+ Otras medidas.		
➤ Lupus eritematoso		
❖ LED, LECC		
❖ LE ampollar	100 a 150 mg/día	No es de primera línea
❖ Lesiones orales		
➤ Penfigoide cicatricial	150 mg/día caso agudo Dosis inicial 1 mg/Kg/día 2 mg/Kg/día Dosis máxima 200 mg/día	Droga de elección Inducción con esteroides +/- no inmunosupresores. Manto 50 a 150 mg/día
➤ Pénfigo familiar benigno	100 a 200 mg/día Manto: 50 mg/día.	Elección??
➤ Pénfigo herpetiforme	100 a 300 mg/día	Con o sin prednisona

➤ Pénfigo IgA	50 a 100 mg/día	Droga de elección
➤ Pénfigo		
❖ P. vulgar	100 a 200 mg/día Terapia conjunta con	Respuesta pobre esteroides
❖ P. foliaceo	100 a 200 mg/día	Como ahorrador de esteroide
❖ P. seborreico		
➤ Pnfigoide ampollar	50 a 200 mg/día	Enfermedad recalcitrante. Adicción a esteroide e inmunosupresores
➤ Pitiriasis liquenoide	50 a 100 mg/día	Alternativa
➤ Pitiriasis rosada atípica (vesicular)	50 a 100 mg/día	
➤ Psoriasis pustular	1 mg/Kg/día 100 mg/día	Asociada a antibióticos
➤ Pioderma gangrenoso	100 a 300 mg/día Solo o con corticoides	No respuesta en todos.
➤ Pioderma vegetante	100 a 200 mg/día	No elección. combinado
➤ Síndrome de Sweet	100 a 200 mg/día	Esteroides sistémicos es aa primera elección
➤ Vasculitis		
❖ Vasculitis urticarial	100 mg/día	Cuando no tiene etiología la vasculitis
❖ Vasculitis leucocitoclástica	100 mg/día	

## Posología

La dosis varía de acuerdo a la entidad clínica. Usualmente se empieza con 25 a 50 mg/día hasta llegar a la dosis promedio, en adultos de 1,5 mg/Kg/día (100 mg/día) y en niños 2 mg/ Kg/día. Puede utilizarse dosis de 50 – 300 mg/día. Se recomienda no pasar de 200 mg/día. La dapsona se presenta en tabletas de 50 mg y 100 mg

## Interacciones

La dapsona al interactuar con cotrimoxazol produce toxicidad por dapsona, aumentando su concentración plasmática con el riesgo de producir anemia hemolítica, metahemoglobinemia, neuropatía periférica; con trimetoprima puede producir depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblástica. Con delavirdina, la toxicidad por dapsona da lugar a anemia hemolítica, metahemoglobinemia, letargia, debilidad. La didanosina disminuye la eficacia de la dapsona; se recomienda administrar la dapsona dos horas antes de la didanosina. La nitrofurantoína puede incrementar el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (contraindicada). Con la primaquina puede incrementar el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. La rifampicina induce el metabolismo de la DDS y disminuye la eficacia de dapsona; el probenecid aumenta la concentración plasmática (toxicidad). El omeprazol disminuye los efectos tóxicos; la zidovudina puede ocasionar neutropenia (vigilar con biometría hemática completa y

disminuir dosis de dapsona). El saquinavir puede ocasionar toxicidad por dapsona (anemia hemolítica, metahemoglobinemia, letargia, debilidad)(78).

### **Embarazo y lactancia**

Se recomienda no utilizar durante el embarazo salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos. En los pacientes con lepra se recomienda una dosis de mantenimiento durante el embarazo. La dapsona pasa a leche y produce anemia hemolítica en los lactantes, por lo cual se desaconseja la lactancia en las madres que la ingieren(84).

### **Contraindicaciones**

La dapsona está contraindicada en enfermedades cardiacas, pulmonares y hematológicas, deficiencia de G6PD, embarazo, porfiria e hipersensibilidad a la droga.

## CUADRO N° 15. EFECTOS ADVERSOS

### DE LA DAPSONA<sup>(78,80)</sup>

- Generales
  - ❖ Fiebre
  - ❖ Síndrome de mononucleosis infecciosa
  - ❖ Cefalea
  - ❖ Anorexia
  - ❖ Mareos
  - ❖ Fatiga
  - ❖ Nerviosismo
  - ❖ Insomnio
  - ❖ Visión borrosa
- Hematológicos
  - ❖ Hemólisis: 80% pacientes > 1 g/dl (100 - 150 mg/día)
  - ❖ Metahemoglobinemia: Dosis > 200 mg/día
  - ❖ Agranulocitosis: 1:240 - 425 (no dosis dependiente)
  - ❖ Hipoalbuminemia
  - ❖ Leucopenia
  - ❖ Discrasias sanguíneas
- Gastrointestinales
  - ❖ Náuseas
  - ❖ Vómitos
  - ❖ Estomatitis
- Hepáticos
  - ❖ Hepatitis tóxica
  - ❖ Ictericia colestática
- Neurológicos
  - ❖ Neuropatía periférica: rara: dosis > 300 mg/día.
  - ❖ Parestesias
- Oculares
  - ❖ Atrofia óptica
  - ❖ Daño retinal
- Psiquiátricos
  - ❖ Psicosis: Raro, dosis < 100 mg/día.
- Dermatológicos
  - ❖ Rash cutáneos
  - ❖ Eritema pigmentado fijo
  - ❖ Eritemas multiformes
  - ❖ Dermatitis exfoliativa
  - ❖ Necrolisis epidérmica tóxica.
  - ❖ Síndrome de hipersensibilidad a dapsona
  - ❖ Síndrome de Stevens-Johnson
- Fototoxicidad
- Renales
  - ❖ Hematuria
  - ❖ Nefritis
- Misceláneos
  - ❖ Linfadenopatías

## CUADRO N°16: MONITOREO DEL PACIENTE

- Evaluación clínica
  - ❖ Historia clínica
  - ❖ Examen físico
- Exámenes de laboratorio
  - ❖ Examen hematológico completo
  - ❖ Bioquímica:
- Hepática y renal
  - ❖ Examen de orina
  - ❖ Niveles de G6PD
- Monitoreo de seguimiento
  - ❖ Exámenes hematológicos cada 2 semanas x 12 semanas, luego mensual
  - ❖ Conteo de reticulocitos: cada 2 a 4 semanas x 12 semanas, luego cada 3 meses
  - ❖ Niveles de metahemoglobina si hay síntomas de metahemoglobinemia
  - ❖ Estudios de la función hepática cada 4 semanas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

44. Herrero C. Antipalúdicos de síntesis: Nuevas perspectivas. *Piel*. 1994;9:303-6.
45. Wolverton S, Darse M. Fármacos sistémicos En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. 1er Ed. Madrid: Elsevier España S.A. 2004:2071-2083.
46. Swanbeck G. Aminoquinolonas. En: Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*, 5a Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:2970-2973.
47. Mirensky Y, Parrish LCh. Usos novedosos de antiguas drogas en *Dermatología*. Disponible en: <http://www.med.vcv.ve/ftproot/Rondonlugo/capitulo144.pdf>.
48. Jara I, Castillo P. Antimaláricos en *Dermatología*. *Dermatol.(Santiago de Chile)* 1993;9(2):96-101
49. Ziering CL, Rabinowitz LG, Estéril NB. Antimalarials for children: Indications, toxicities and guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:764-70.
50. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):160-70
51. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbation in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;7:80-5.
52. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*. 1993;2:S13-15.
53. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):855-9.
54. Woo TY, Calle JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:592-600.
55. Cripps D, Curtis A. Toxic effect of hydroxychloroquine on porphyria hepatica. *Arch Dermatol*. 1962;86:575-81.
56. Baler R. Porphyria precipitated by hydroxychloroquine treatment of systemic lupus erythematosus. *Cutis*. 1976;17:96-8.
57. Jones E, Call JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:487-9.
58. Graña J, Cabana M, Vázquez MO. Toxicidad ocular por antimaláricos. *An Med Int*. 2002;19(4):189-91.

59. Baguet JP, Termal F, Fabre M, Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*. 1998;81:221-3.
60. Cervera A, Espinoza G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:301-2
61. Shupack JL, Silverman JE, Stiller MJ, Webster GF. Agentes citotóxicos y antimetabolitos. En: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 5a Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:2974-2979.
62. Cortez F. Metotrexato en Dermatología. *Dermatol Peru*. 2007;17(1):35-9.
63. Castel T, Estrach T, Iranzo P. Uso de los citostáticos en dermatología (I). agentes alquilantes y antimetabolitos. *Piel*. 1968;1(3):87-93.
64. Pozo T, Velasco E. Metotrexato. Uso en dermatología. *Piel*. 1998;13(9):480-3
65. Macedo N. Mi experiencia en el manejo de drogas sistémicas en dermatología. *Act Terap Dermatol*. 2006;29:237-8
66. Jara I. Metotrexato: un medicamento antiinflamatorio. *Act Terap Dermatol*. 2007;30:258-60
67. Tello EE. Psoriasis y metotrexato: 195 enfermos controlados durante 3 años. *Rev Argent Dermatol*. 1988;79:136-41.
68. Peñas PF, Jones-Caballero M. Tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes. *Piel*. 1997;12(5):268-79.
69. Victoria J, Hermoza X. Pentoxifilina en enfermedades catastróficas en niños. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2(1):21-6.
70. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-21.
71. Vallejo F, Garcia L, Vallejo F. Pentoxifilina: Una aproximación terapéutica en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica. *Acta Med Colom*. 2007;32:16-19.
72. Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):639-42.
73. Pizarro A. Pentoxifilina: Nuevas propiedades y aplicaciones terapéuticas. *Piel*. 1993;8(1):52-5.
74. Diez de Medina JC. La pentoxifilina en el arsenal dermatológico. *Dermatol Chil*. 1995;11(2):103-5
75. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987;34:50-97.

76. Meza B. Pentoxifilina en dermatología. *Dermatol peru.* 2003;13(3):216-9.
77. Vivas V. Pentoxifilina en el tratamiento de la psoriasis: Un estudio prospectivo. *Dermatol Venez.* 1995;33(3):117-22.
78. Zhu YI, Stiller M.J. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):420-34
79. Jara I. Dapsona sistémica y tópica, *Act Terap Dermatol.* 2007;30:332-3.
80. Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzum Y. Dapsone. *Dermatol Online J.* 2007;8(1):2
81. Jara I. Dapsona: Una droga antiinflamatoria enigmática. Sus multiples usos en dermatología. *Dermatol (Chile).* 1991;7(1):47-53.
82. Booth SA, Moody ChE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherent function. *J Invest Dermatol.* 1992;98:135-40.
83. Pérez S, De Peña J, Ramos A, Pérez C.A. Dermatitis herpetiforme. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2007;16(3):137-42.
84. Armand B, Avila MY, Pierard GE, Arrese JE. Dermatitis herpetiforme. *MEDUNAB.* 2002;5(14):75-82.
85. Lorenz AM, Garlatti MI, Romano MS et al. Erythema elevatum diutinum. *Rev. Argent. Dermatol.* 2007; 88:82-87.
86. Roberto Antonio J, Pazelli Balau J, Miguel D, Correa Garcia S. Erythema elevatum diutinum: a case report and review of the literature. *An Bras Dermatol,* 2002;77(4):481-7.
87. Wilkinson SM, English JSC, Smith NP, Wilson-Jones E, Wilkelmann RK. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exper Dermatol.* 1992;17(2):87-93
88. Villasante A, Homaechea JA, García ML, Vera E, Gilsanz C. Pustulosis de Sneddon Wilkinson y mieloma múltiple. *An Med Inter.* 2001;18(7):33-5
89. Ballona R, Castro R, Cáceres H. Enfermedad crónica de la infancia. *Dermatol peru.* 1996; 6:45-50.
90. Gonzales F, Sáenz A.M, Calebotta A. Dermatitis ampollar crónica de la infancia. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Dermatol Venez.* 1998;36(2):58-60.
91. Trujillo IA, Cortina EM, Rodríguez-García MA, Collazos-Caballero S, y Col. Dermatitis IgA lineal del adulto. A propósito de un caso. *Dermatol peru.* 2007;17(1):44-7.

92. Del Valle AE, Aguirre JM, Martínez-Sahuquillo A. Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de IgA. *Med Oral*. 2004;9:38-44.
93. Naik Sadananda PV, Paily PP. Dapsone in treatment of pemphigus. *IJDVL*. 1978;44(4):218-23
94. Heaphy M, R. Albrecht J. ; Werth V. P, Dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):699-702
95. Marini MA, Parra LS, Casas JG. Pénfigo herpetiforme: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2004;54(3):103-8
96. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus: A case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol*. 200;43:546-9
97. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:993-1000.
98. Alazard G, Alza A, Cantú H, Guagnini M. Penfigoide cicatricial de mucosas. *Rev Hosp Priv Comunidad Arg*. 2004;7(2):22-6.
- 99.. Quintana R. Penfigoide ocular cicatricial. *Ann Oftalmol*. 2004;12(4):196- 206
100. Roger R III, Seehafer J, Perry H. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:215-23
101. Jeffsill EWB, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exper Dermatol*. 1989;14(2):132-6.
102. Lanchipa P, Sánchez L, Inti W, Ingar B, Matos R. Pénfigo familiar Benigno. *Dermatol peru*. 2003; 13 (1):61-4.
103. Casey TH. Pénfigo benigno familiar. *Dermatol Online J*. 200; 6(1): 7.
104. Sánchez MP, Pérez J, Lázaro C, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005; 33(2):83-90
105. Ball E, Muriel E, Camejo O, Gonzales F, Celebotta A. El Espectro Clínico e Histopatológico de la Epidermolisis Ampollar Adquirida. Reporte de tres casos. *Derm Venez*. 2000, 38:100-6.
106. Zambrano MT. Epidermolisis ampollar adquirida. *Rev Dermatol Mex*. 2005;49:240-53.
107. Hughes A.P., Callen J.P. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone Therapy. *J Cutan Med Surg*. 2004;5(5):397-99.

108. Coburn PR, Shuster S. Dapsone and discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1982; 106:105-6.
109. Lo JS, Berg RE, Tomecki KJ. Treatment of discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 1989; 28:497-507.
110. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica.* 1986; 172:214-7
111. Ruzicka T, Goerz G. Dapsone in the treatment of lupus erythematosus *Br J Dermatol.* 1981; 104(1):53-6.
112. Neri R, Mosca M, Bernacchi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus.* 1999; 8:240-3.
113. Singh YN, Adya CM, Verma KK, Kumar A, Malaviya AN. Dapsone in cutaneous lesions of SLE: an open study. *J Assoc Physic India.* 1992; 40:735-6.
114. McCormack LS, Elgart ML, Turner ML Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11:397-401.
115. Yamada Y, Dekio S, Jidoi J, Ozasa S . Lupus erythematosus profundus— report of a case treated with dapsone. *J Dermatol.* 1989; 16:379-82
116. Ruzicka T, Goerz G. Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels. *Dermatologica.* 1981; 162:203-5.
117. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med.* 1982; 97:165-70.
118. Sirka CS, Padhi T, Mohanty P, Patel DK, Parida PR, Kar CR. Bullous systemic lupus erythematosus: response to dapsone in two patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:54-6.
119. Ludgate MW, Greig DE. Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone. *Australas J Dermatol.* 2008;49(2):91-3
120. Moss C, Hamilton PJ. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus responsive to dapsone. *BMJ.* 1988; 23; 297(6643): 266.
121. Cohem JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone Therapy. *Internat J Dermatol.* 2002;41(3);182-4.
122. Galrao L, Reale J, Lima I, Santiago M. Efficacy of dapsone in two cases of amyopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):181-2.
123. Magüiña C, Alvarez H, Terashima A y col. La Dapsona (D.D.S) en el Loxoscelismo cutáneo. *Diagnóstico.* 1987; 20:58-64.

124. Panzarelli A, De Camejo O. Granuloma anular elastolítico de células gigantes con buena respuesta a dapsona. *Dermatol Venez.* 2001;39(1):27-9
125. Bahadir S, Cobanoglu Ü, Cimsit G, Yayli S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsona therapy *Int J Dermatol.* 2004;43(3):220-2.
126. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Panteleos D, Aroni K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsona therapy. *Int J Dermatol.* 1998;37(10):796-8.
127. Schwartz A.R, Acne conglobata. Disponible en: <http://www.google.com.pe> search?hl=es&q=Dapsona+in+acne&start=70&sa=N <http://www.emedicine.com/derm/topic756.htm>.
128. Birnkrant MJ, Papadopoulos AJ, Schwartz RA; Lambert WC. Pioderma gangrenoso, acné conglobata, y LGA gammadopatía. *Rev Internac Dermatol.* 2003;42(3):213-6.
- 129.- Mendiratta V, Harjai B, Koranne RV. Successful management of acne fulminans with combination of minocycline and dapsona. *Indian J Dermatol.* 2006;51:128-30
130. Hofer T, Itin PH, Acne inversa: a dapsona-sensitive dermatosis. *Hautarzt.* 2001;52(10 Pt 2):989-92
131. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsona. *Clin Exper Dermatol.* 1997;22(1):26-7.
132. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsona: A case series of five patients. *J Dermatol Treat.* 2006; 17(4):211-3.
133. Paquet P, Pierard GE. Dapsona treatment of folliculitis decalvans. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(2):195-7.
134. Valdivia L. Sulfonas. *Dermatol peru.* 1996; 6:28-36