

# Dapsona: su uso en dermatología

## Dapsone: Applications in dermatology

Marcela Clavellina Miller<sup>1</sup>, Gabriela Moreno Coutiño<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año, Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

<sup>2</sup> Médico adscrito, Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México, DF

### RESUMEN

Aunque no se ha esclarecido el mecanismo de acción de la dapsona y sus metabolitos, se ha demostrado su eficacia en dos grupos de patologías: infecciones y enfermedades inflamatorias crónicas.

En dermatología, dapsona es el medicamento de primera elección para el tratamiento de ciertos trastornos inflamatorios y diversas dermatosis neutrófilicas, eosinofílicas o autoinmunes.

**PALABRAS CLAVE:** Dapsona, dermatosis, infecciones, inflamatoria.

### ABSTRACT

Although the mechanism of action remains obscure, dapsone and its metabolites have shown to be effective in two kinds of ailments: infections and chronic inflammatory diseases.

Dapsone is the drug of choice in dermatology for the treatment of certain inflammatory disorders and various neutrophilic, eosinophilic or autoimmune dermatoses.

**KEYWORDS:** Dapsone, dermatosis, infections, inflammatory.

### Antecedentes históricos

Dapsona es parte del grupo de las sulfamidas, químicos sintéticos que fueron los pioneros de la terapia antibiótica. Emil Fromm –profesor de química orgánica– y Jacob Wittmann sintetizaron la sustancia en 1908 en Friburgo, Alemania,<sup>1</sup> pero no la utilizaron como medicamento.

En 1937, poco después que se describiera el efecto antibiótico de las sulfonamidas contra estreptococo, gonorrea y micobacterias,<sup>3,3,4</sup> dos centros de investigación (uno en Inglaterra y otro francés) analizaron la dapsona, publicando simultáneamente sus efectos antiinflamatorios en experimentos murinos.<sup>5,6</sup>

A principios de la década de 1940, Faget y colaboradores<sup>7</sup> emplearon sulfonas para tratar la enfermedad de Hansen en un leprosario en Carville, Louisiana (Estados Unidos) y en 1950, los portugueses Esteves y Brandao<sup>8</sup> utilizaron sulfetrona y dapsona, exitosamente, en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme (enfermedad de Dühring), logro corroborado posteriormente por otros grupos.

Más tarde, los ingleses Sneddon y Wilkinson<sup>9</sup> informaron de un caso de psoriasis pustulosa subcórnea que remitió tras la administración de dapsona y a partir de ese momento, la sustancia se ha considerado primera opción en la monoterapia para el tratamiento de dermatosis autoinmunes mediadas por neutrófilos (Figura 1).

### Farmacología

Dapsona es un derivado de la anilina y como todas las sulfonas, tiene en su estructura un átomo de azufre que

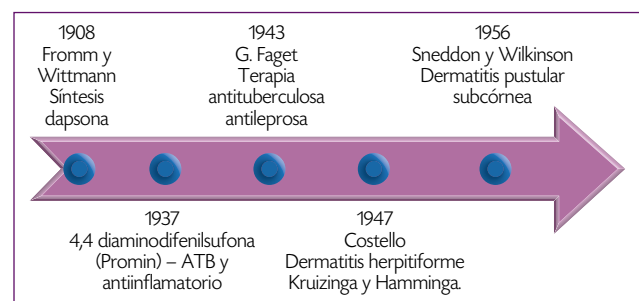


Figura 1. Línea de tiempo - Historia de dapsona.

### CORRESPONDENCIA

Marcela Clavellina Miller ■ marcela\_clmiller@hotmail.com

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F. Tel.: 4000-3058

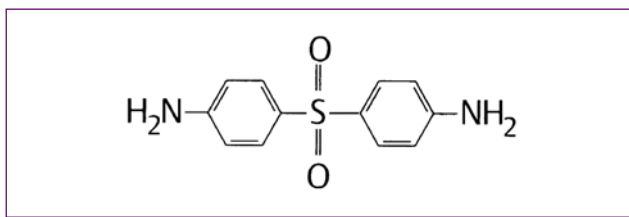


Figura 2. Estructura química de dapsona.

une a dos átomos de carbono (Figura 2). Su solubilidad varía en función del solvente utilizado y así, es muy poco soluble en agua y altamente soluble en acetona, alcohol y ácidos minerales diluidos.<sup>10</sup>

Administrada por vía oral, dapsona se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de más de 86%, alcanzando sus máximas concentraciones séricas al cabo de 2 a 8 horas. La dosis única de 50-300 mg produce concentraciones séricas máximas de 0.63 y 4.82 mg/L.<sup>10,11</sup>

Tras su absorción, la sustancia ingresa en la circulación enterohepática y es metabolizada tanto en el hígado como por leucocitos polimorfonucleares activados (PMN) activados o células mononucleares.<sup>12</sup>

En hígado, N acetiltransferasa acetila dapsona en monoacetildapsona (MADDS) y mediante la hidroxilación del citocromo P-450, se produce dapsona hidroxilamina (DDS-NOH). La velocidad de acetilación está determinada genéticamente y puede ser lenta o rápida. De hecho, en ocasiones se administra dapsona para determinar el fenotipo de acetilación, ya que en acetiladores lentos se observan efectos tóxicos de sobredosis por disminución del metabolismo.

DDS-NOH es el factor más importante para determinar la eficacia, así como la inducción de efectos adversos.<sup>13</sup> Dapsona se distribuye en todos los órganos, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, y es detectable en la leche materna.<sup>14,15</sup> Alrededor de 20% se excreta en la orina sin cambios; entre 70-85% se elimina como metabolitos solubles en agua; y una pequeña cantidad puede excretarse en heces.

### Mecanismo de acción

Se sabe que la función antimicrobiana de dapsona se debe a un efecto bacteriostático que inhibe la síntesis de ácido fólico; no obstante, el efecto antiinflamatorio aún se encuentra en estudio. Se ha sugerido que tiene efectos similares a los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE),<sup>10</sup> pero esto es debatible debido a las discrepancias en los resultados de investigación, los cuales muchas veces no son equiparables debido a que los estudios se han realizado tanto *in vitro* como *in vivo*, comparando modelos animales

contra modelos humanos, y utilizando distintas dosis.

Es posible que el efecto antiinflamatorio tenga que ver con su capacidad para inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS), las cuales se producen por dos vías: intracelular (mediada por PMN) y extracelular (mediada por el sistema xantina/xantina-oxidasa).<sup>16</sup>

Stendahl y colaboradores<sup>17</sup> analizaron la disminución de las funciones citotóxicas y citopáticas de PMN ocasionadas por dapsona y concluyeron que se debe a su capacidad para inhibir, directamente, el sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno haluro (MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> haluro), aunque también podría ser consecuencia de una marcada disminución de peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno. Dapsona disminuye eficazmente los niveles de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Dado que es tan potente como colchicina-dismutasa, catalasa, benzoato de sodio y xantina, se emplea con éxito como tratamiento en enfermedades que ocasionan graves lesiones en los tejidos a resultas del exceso de ROS por PMN, incluidas dermatitis herpetiforme, dermatosis ampollosa lineal por IgA, prurigo pigmentoso y vasculitis leucocitoclástica.<sup>18,19,20</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que tiene efectos neuroprotectores contra quinolato y kainato que inducen neurotoxicidad en ratas.<sup>21-23</sup> Se ha estudiado este efecto neuroprotector midiendo los marcadores apoptóticos, inflamatorios y oxidativos en el cuerpo estriado de ratas con isquemia focal y tratadas con dapsona en el modelo de isquemia-reperfusión.<sup>24</sup>

También se ha estudiado el efecto de dapsona en la supresión de los rayos UVB. Schumacher *et al.*<sup>25</sup> observaron una inhibición significativa del eritema inducido por UV tanto con la aplicación tópica (0,1%, 0,5%, 1%, 5%, 10%) como con el uso sistémico (100 mg/día) de dapsona. Se ha sugerido que este efecto se debe a que la sustancia inhibe la acción de las prostaglandinas.

En resumen, pese a las distintas hipótesis propuestas para explicar el mecanismo de acción de dapsona, poco se sabe de los efectores moleculares específicos de esta sulfona y sus metabolitos (Cuadro 1).<sup>26</sup>

### Cuadro 1. Propiedades de la dapsona.

1. Combinación de acción antibiótica y antiflogótica
2. Seguridad del tratamiento a largo plazo
3. Actividad específica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias
4. Efecto similar a esteroides
5. Protección contra radiación UV
6. Efecto anticonvulsivo (en modelos animales).
7. Beneficios farmacoeconómicos<sup>27</sup>

### Usos clínicos de dapsona

Múltiples esquemas terapéuticos asocian dapsona con rifampicina para tratar la lepra multibacilar y paucibacilar.<sup>10,12</sup>

Las sulfonas, solas o en combinación con otros antibióticos, se utilizan como tratamiento profiláctico para *P. jiroveci* y toxoplasmosis en individuos con VIH.<sup>10,12</sup>

Debido a su efecto antiinflamatorio, dapsona se considera la primera elección para el tratamiento de dermatitis herpética, pustulosis subcorneal, eritema elevatum diutinum, acropustulosis infantil y prurigo pigmentoso (Cuadro 2).

Dapsona se emplea como adyuvante en pacientes con escasa o mala respuesta terapéutica a corticosteroides; en quienes es necesario reducir la dosis de esteroides; o en individuos con intolerancia o contraindicación para otros fármacos de primera línea (Cuadro 3).

En un tercer grupo se incluyen enfermedades en las que, de manera anecdótica, dapsona ha dado buenos resultados. Su uso estará justificado en casos recalcitrantes o totalmente refractarios a otros tratamientos (Cuadro 4).

Debido a los posibles efectos adversos hematológicos asociados con la administración sistémica, se ha desarrollado una formulación tópica (dapsona gel 5%) para el tratamiento del acné vulgar. Dos estudios en gran escala informan que las lesiones inflamatorias disminuyeron 8% al cabo de 12 semanas de tratamiento (respecto de placebo).<sup>28</sup> Los autores sugieren que el mecanismo de acción en el caso del acné podría ser la inhibición directa de PMN.

La administración de dapsona tópica 5% en lesiones de psoriasis en placas no mostró gran eficacia, de allí que la terapéutica actual excluya el uso de la sulfona en dicho padecimiento.<sup>29</sup>

### Dosificación

La dosis inicial en adultos es 50-100 mg/día, mientras que en pacientes pediátricos se sugiere 2 mg/kg/día.<sup>30</sup> Si no se logra el objetivo terapéutico al cabo de unas pocas semanas, habrá que valorar la administración de una dosis mayor (150-300 mg/día); por supuesto, dependiendo de la tolerancia y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Si se obtiene una respuesta favorable, se reducirá la dosis al mínimo necesario para mantener un estado clínico satisfactorio.

La administración profiláctica de ácido ascórbico, ácido fólico, hierro y vitamina E puede prevenir, en cierta medida, los efectos hematológicos adversos asociados con este medicamento.<sup>10</sup>

### Contraindicaciones

Debe evitarse la administración de dapsona en pacientes alérgicos a las sulfonamidas; enfermos cardíacos o con

#### Cuadro 2. Primera elección.

- Dermatitis herpética
- Pustulosis subcorneal
- Eritema elevatum diutinum
- Acropustulosis infantil
- Prurigo pigmentoso
- Actinomicetoma

#### Cuadro 3. Segunda elección.

- Dermatitis lineal por IgA
- Penfigoide ampoloso
- Pénfigo vulgar
- Síndrome de Sweet
- Pioderma gangrenoso
- Vasculitis leucocitoclástica
- Vasculitis urticarial
- Picadura de araña (loxoscelismo)
- Foliculitis eosinofílica (enfermedad de Ofuji)
- Lupus eritematoso cutáneo

#### Cuadro 4. Indicaciones de dapsona para casos recalcitrantes.

- Alopecia areata
- Urticaria por presión
- Dermatitis neutrofílica febril aguda
- Celulitis eosinofílica celulitis (síndrome de Wells)
- Enfermedad de Behçet
- Lupus miliar diseminado facial
- Granuloma facial
- Granuloma anular
- Síndrome hipereosinofílico
- Papulosis linfomatoide
- Nocardiosis
- Mucinosis folicular
- Enfermedad de Grover
- Herpes gestacional
- Acrodermatitis continua supurativa (enfermedad de Hallopeau)
- Pityriasis rosada
- Sarcoma de Kaposi
- Psoriasis
- Liquen plano erosivo

trastornos respiratorios graves; individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD); pacientes con falla hepática; y durante el embarazo y la lactancia.

La evaluación previa debe incluir: biometría hemática con diferencial, recuento de glóbulos blancos y de reticulocitos; pruebas de función hepática y renal; y determinación de G6PD. También deben practicarse una

determinación de metahemoglobina (Met-Hb) y examen general de orina.<sup>16</sup>

Las visitas de seguimiento deben incluir las siguientes pruebas de laboratorio:

- Biometría hemática con diferencial – cada 2 semanas durante los primeros 3 a 6 meses y posteriormente, cada 2 meses.
- Pruebas de funcionamiento hepático, función renal y examen general de orina – cada mes durante los primeros 3 a 6 meses y luego, cada 2 meses (Cuadro 5).

Es necesario tener particular cuidado en pacientes tratados con fármacos que puedan inducir met-Hb o hemólisis. Se ha informado de graves incrementos de met-Hb en individuos que recibieron, de manera concomitante, fármacos amino aromáticos para anestesia local.<sup>31</sup>

### Efectos adversos

En general, las respuestas de toxicidad a la dapsona se clasifican como dependientes de la dosis o independientes de la dosis. La mayor parte de las reacciones adversas son dependientes de la dosis, de allí que sean infrecuentes con el uso de dosis bajas (50 a 100 mg/d). Los efectos adversos pueden ser:<sup>10,12,16,32</sup>

- Hematológicos
- Dermatológicas
- Alteraciones del sistema nervioso
- Hepáticos
- Renales
- Síndrome de hipersensibilidad.

### Hematológicos

Los efectos más comunes son anemia hemolítica y producción de Met-Hb, ambas inevitables y con un amplio espectro de manifestaciones. Algunas personas presentan efectos hematológicos leves mientras que en otras, la hemólisis y/o producción de met-Hb son muy significativas. Met-Hb suele ser bien tolerada y con la administración de dapsona 100 mg/día, sólo unos cuantos pacientes desarrollan cianosis clínica. Met-Hb puede ser grave con dosis > 200 mg/día o en individuos expuestos, de manera concomitante, a medicamentos como anestésicos o que contengan nitritos o nitratos.<sup>33,34</sup> Así como la hemólisis, la generación de met-Hb es un proceso dependiente del tiempo.

### Dermatológicas

Las reacciones cutáneas incluyen: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, urticaria, eritema nudoso, exantema

**Cuadro 5.** Esquema de seguimiento con pruebas de laboratorio.

|   |  |
|---|--|
| Biometría hemática                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada 2 semanas (3-6 meses)</li> <li>• Luego cada 2 meses</li> </ul> |
| Pruebas de funcionamiento hepático, función renal y EGO | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mensual (3-6 meses)</li> <li>• Luego cada 2 meses</li> </ul>        |

morbiliforme, exantema escarlatiniforme y necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones, poco frecuentes, no son dependientes de la dosis.<sup>35</sup>

### Sistema nervioso

Son pocos los casos conocidos de neuropatía periférica con pérdida de función motora. Si el paciente desarrolla debilidad muscular, será necesario interrumpir el tratamiento con dapsona. En general, el efecto adverso es reversible, pero la recuperación puede demorar varios meses o incluso, años.<sup>36,37</sup>

### Hepáticos

1. Alteraciones en las pruebas de función hepática (aumentan bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y deshidrogenasa láctica), sin signos de hepatitis. Al detectarse alguna anormalidad, será necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.
2. Ictericia prehepática inducida por anemia hemolítica. Es común encontrar hiperbilirrubinemia en pacientes con deficiencia de G6PD.
3. Hepatitis tóxica colestásica o conjuntamente con síndrome de hipersensibilidad.

### Renales

Se ha reportado raramente la inducción de necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.<sup>38,39</sup>

### Síndrome de hipersensibilidad

Es una reacción adversa rara y potencialmente grave que se presenta durante los primeros 5 meses de tratamiento. Al parecer, este síndrome depende de la dosis.

## REFERENCIAS

1. Fromm E, Wittmann J. "Derivate des p-nitrothiophenols". *Berichte Deutsch ChemGes* 1908; 41: 2264-2273.
2. Doull JA. "Sulfone therapy of leprosy. Background, early history and present status". *Int J Lepr* 1963; 31: 143-160.
3. Boyer H, Nitti F, Tréfouel J. "Note préliminaire sur l'action de la paradiacetyl-aminodiphenyl-sulfone (1399F) dans la blennorragie". *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1937; 44:1889.

4. Palazzoli M, Bovill D. "Action de la di (paracetyhiminophenyl) sulfone (1399F) dans les uretrites gonococciques aiguës et chroniques". *Dermatol Syphiligr* 1900-1910 (1937): 44.
5. Buttle GAH, Stephenson D, Smith S, et al. "The treatment of streptococcal infections in mice with diaminodiphenylsulfone". *Lancet* 1937; 1: 1331-1334.
6. Fourneau E, Tréfouel J, Nitti F, et al. "Action anti-streptococcique dérivés sulfurés organiques". *C R AcadSci* 1937; 204: 1763-1766.
7. Faget GH, Pogge RC, Johansen FA, et al. "The promin treatment of leprosy". *Public Health Rep* 1943; 58: 1729-1741.
8. Esteves J, Brandao FN. "Acerca da accao das sulfamidaz e das sulfonas na doenca de Duhring. Trab Soc Portuguesa". *Dermatol Venereol* 1950; 8: 209-217.
9. Sneddon IB, Wilkinson DS. "Subcorneal pustular dermatosis". *Br J Dermatol* 1956; 68: 385-394.
10. Wozel G, editor. *Dapson-Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinischer Einsatz*. Stuttgart (Alemania), Georg Thieme Verlag, 1996.
11. Ahmad RA, Rogers HJ. "Pharmacokinetics and protein-binding of dapsone and pyrimethamine". *Br J ClinPharmacol* 1980; 10: 519-524.
12. Mc Evoy GK, editor. "AHFS drug information". Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009; 605-609.
13. Zuidema J. "Clinical pharmacokinetics of dapsone". *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 299-315.
14. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. "Bloody diarrhea—a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk". *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 316-317.
15. Sanders SW, Zone JJ, Foltz RL, et al. "Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk". *Ann Intern Med* 1982; 96: 465-466.
16. Zhu YI, Stiller MJ. "Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update". *J Am AcadDermatol* 2001; 45: 420-434.
17. Wozel G, Barth J. "Current aspects of modes of action of dapsone". *Int J Dermatol* 1988; 27: 547-552.
18. Niwa Y, Sakane T, Miyachi Y. "Dissociation of the inhibitory effect of dapsone on the generation of oxygen intermediate—in comparison with that of colchicine and various scavengers". *BiochemPharmacol* 1984; 33: 2344-2360.
19. Niwa Y, Sakane T, Shingu M, et al. "Neutrophil-generated active oxygens in linear IgA bullous dermatosis". *Arch Dermatol* 1985; 121: 73-78.
20. Miyachi Y, Niwa Y. "Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates". *Br J Dermatol* 1982; 107: 209-214.
21. Hamada K, Hiyoshi T, Kobayashi S, et al. "Anticonvulsive effect of dapsone (4,40-diaminodiphenylsulfone) on amygdale-kindled seizures in rats and cats". *Epilepsy Res* 1991; 10: 93-102.
22. Ishida S, Hamada K, Yagi K. "Comparing the anticonvulsive effects of dapsone on amygdale-kindled seizures and hippocampal-kindled seizures in rats". *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 132-135.
23. Altagracia M, Monroy Noyola A, Osorio Rico L, et al. "Dapsone attenuates kainic acid-induced seizures in rats". *Neurosci Lett* 1994; 176: 52-54.
24. Díaz Ruiz A, Zavala C, et al. "Antioxidant, Antiinflammatory and Antiapoptotic Effects of Dapsone in a Model of Brain Ischemia/Reperfusion in Rats". *Journal of Neuroscience Research* 2008; 86: 3410-3419.
25. Schumacher K. Humane "In-vivo-Untersuchungen zur antientzündlichen Wirksamkeit von Diaminodiphenylsulfon (Dapson)". Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Carl Gustav Carus, Dresden, Alemania 1996; tesis.
26. Pfeiffer CH, Wozel G. "Comments to 'Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update'". *J Am AcadDermatol* 2003; 48: 308-309.
27. Gottfried W. "Innovative Use of Dapsone". *DermatolClin* 2010; 28: 599-610.
28. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. "Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 439 e1-10.
29. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. "Mechanisms of disease: psoriasis". *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
30. Bundino S, Zina AM, Ubertalli S. "Infantile acropustulosis". *Dermatologica* 1982; 165: 615-619.
31. Frayling IM, Addison GM, Chattergee K, et al. "Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lignocaine cream". *Br Med J* 1990;301:153-154.
32. Grunwald MH, Amichai B. "Dapsone – the treatment of infectious and inflammatory diseases in dermatology". *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7: 187-192.
33. Coleman MD. "Dapsone toxicity: some current perspectives". *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1461-1467.
34. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, et al. "Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy". *Br J Dermatol* 1995; 132: 257-262.
35. Stöckel S, Meurer M, Wozel G. "Dapsone-induced photodermatitis in a patient with linear IgA dermatosis". *Eur J Dermatol* 2001; 11: 50-53.
36. Homeida M, Babikr A, Daneshmend TK. "Dapsone-induced optic atrophy and motor neuropathy". *Br Med J* 1980; 281: 1180.
37. Kenner DJ, Holt K, Agnello R, et al. "Permanent retinal damage following massive dapsone overdose". *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 741-744.
38. Belmont A. "Dapsone-induced nephrotic syndrome". *JAMA* 1978; 200: 262-263.
39. Hoffbrand BI. "Dapsone and renal papillary necrosis". *Br Med J* 1978; 1: 78.