

Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo

Dapsone (diaminodiphenyl sulfone) in Dermatology. Current knowledge of an old drug.

Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga,¹ Aralí Melgarejo-Gómez,² Andrés Tirado-Sánchez,² Alexandro Bonifaz²

Resumen

La administración de diaminodifenil-sulfona (comúnmente conocida como dapsona) ha sido controvertida y en la bibliografía se carece de evidencia pertinente. Principalmente debido a que los eventos adversos (agranulocitosis o síndrome de hipersensibilidad) son relativamente frecuentes y graves, la prescripción no es común en la actualidad. Sin embargo, cuando se habla de enfermedades dermatológicas (inflamatorias, neutrofílicas, eosinofílicas, entre otras), es un recurso farmacológico de primera línea. De hecho, la medicina basada en la evidencia y la información consecuente pueden ser útiles en las manos de los médicos y dermatólogos para que se utilicen y apliquen eficazmente por el bienestar del paciente.

PALABRAS CLAVE: Diaminodifenil-sulfona; dapsona.

Abstract

The administration of diaminodiphenyl sulfone (commonly known as dapsone) has been controversial and evidence lacking in the literature. Mainly due to its adverse effects, interactions and idiosyncratic adverse effects (agranulocytosis or hypersensitivity syndrome) are frequent, prescription is not common nowadays. However, when talking about dermatological diseases (inflammatory, neutrophilic, eosinophilic and other types), it is technically first line pharmacological resource. As a matter of fact, evidence-based medicine and consequential information may be helpful in clinician's hands in order to be effectively used and applied for the sake of patient's wellness.

KEYWORDS: *Diaminodiphenyl sulfone; Dapsone.*

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

² Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: noviembre 2019

Correspondencia

Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga AE, Melgarejo-Gómez A, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo. *Dermatol Rev Mex.* 2020 mayo-junio;64(3):294-308.

ANTECEDENTES

La dapsona tiene efectos antimicrobianos y sobre todo antiinflamatorios, similares a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).¹ Estas últimas capacidades se utilizaron principalmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos.²

En la última década se ha prestado atención a los mecanismos por los que la dapsona media los efectos en entornos más complejos, como la prevención de eventos cerebrovasculares, el manejo del glioblastoma o como agente anti-convulsivo.²

La farmacología y los mecanismos de acción son factores determinantes para el uso clínico de la dapsona principalmente en dermatosis neutrófilicas, eosinófilicas o ambas, y en trastornos crónicos fuera del campo de la Dermatología.³ El efecto ahorrador de esteroides de la dapsona es útil en numerosas afecciones, como el pénfigo vulgar. Las futuras vías de investigación proporcionarán más información de este agente fascinante y esencial.^{2,4}

La dapsona la sintetizó por primera vez en 1908 Emil Fromm. En ese momento, no se concibió como un agente terapéutico. La investigación de la sulfona en medicina comenzó en 1937, cuando se utilizó como agente antimicrobiano.⁴

Farmacodinamia

Es un fármaco que se absorbe lentamente y casi por completo en el tubo digestivo, a partir del que se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en una a tres horas, aunque en monitoreo ésta aparece entre 8 y 12 días. Una de las ventajas de dar dosis repetidas es que el fármaco se mantiene más de un mes después de la última administración (35 días), así, tenemos que dosis de 100 mg/día generan 2 mg de dapsona libre

por gramo de sangre o bien de tejido no hepático. En general, tiene gran distribución corporal y 50% de la dapsona tiene uniones a proteínas plasmáticas.^{3,4}

Efecto antimicrobiano

La dapsona (4,40-diaminodiphenylsulfone) es un análogo estructural del ácido para-amino-benzoico (PABA) e inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintetasa (folP1/P2) en la vía de los folatos.³ En la **Figura 1** se muestra la vía de los folatos y su relación con la dapsona. Todas las sulfonas comparten la estructura de un átomo de azufre que se une a dos átomos de carbono.⁵

Efecto antiinflamatorio

Su efecto antiinflamatorio ocurre por la inhibición del daño tisular llevado a cabo por los neutrófilos y de la formación de especies reactivas de oxígeno.⁶ La dapsona inhibe la actividad de mieloperoxidasa del neutrófilo y el estallido respiratorio, bloqueando la actividad de enzimas lisosomales del neutrófilo, logrando así reducir la migración de los neutrófilos a las lesiones inflamatorias.^{7,8}

La creciente evidencia muestra que la dapsona es un compuesto farmacodinámicamente activo. La capacidad antiinflamatoria de la dapsona generalmente se atribuye al compuesto original, aunque se ha mostrado que la dapsona tiene dos metabolitos activos, la mono-acetildapsona (MADDS) y la dapsona hidroxilamina (DDS-NOH), que tienen propiedades antiinflamatorias propias y efectivas.⁹ En un análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento de productos de 5-lipoxigenasa de PMN aislado estimulado por ionóforos de calcio, se mostró que DDS-NOH es más efectivo que la dapsona y que la MADDS, en lo concerniente a la supresión de leucotrieno B4 y del ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, la determinación de la

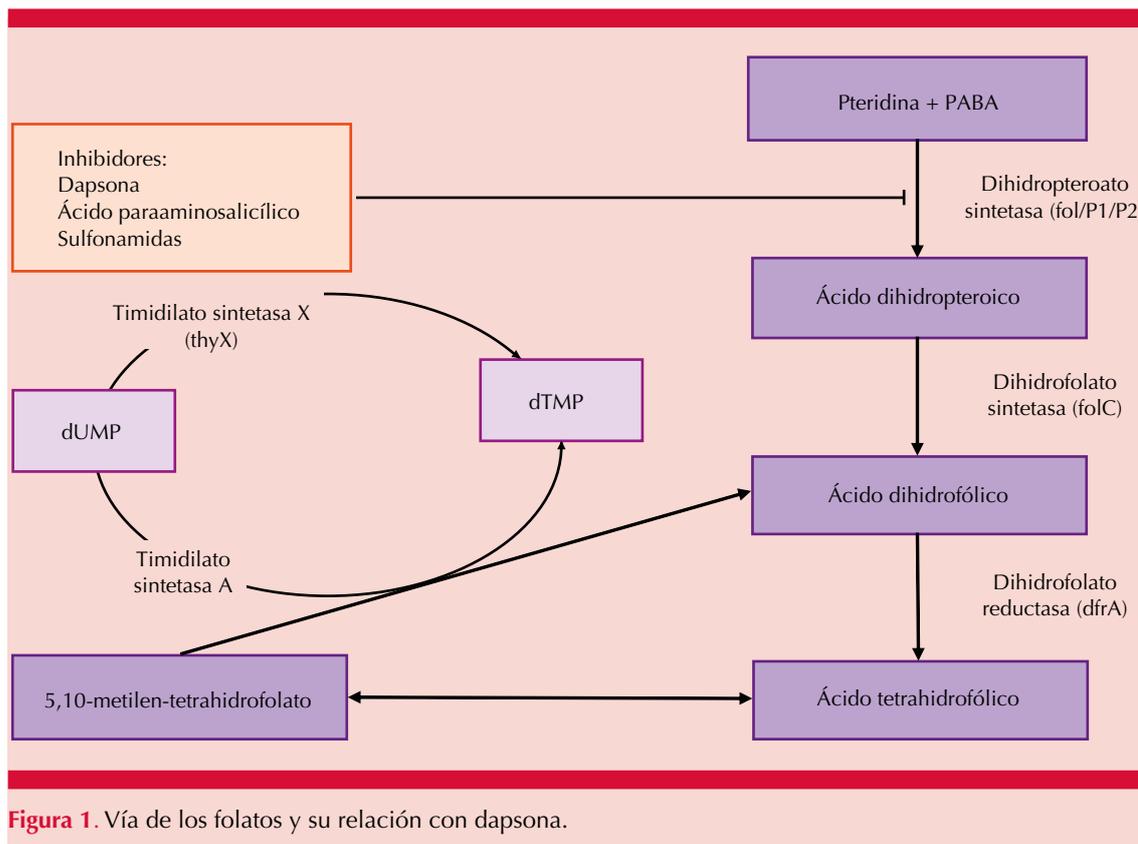


Figura 1. Vía de los folatos y su relación con dapsona.

hemiluminiscencia de sangre humana estimulada con zimosan, mostró que DDS-NOH causa una inhibición dosis-dependiente del estallido oxidativo.¹⁰

Farmacocinética

Después de la administración oral, la dapsona se absorbe casi por completo en el tubo gastrointestinal con biodisponibilidad de más de 86%; la eliminación es de alrededor de 20 a 30 horas. Las concentraciones séricas máximas generalmente se alcanzan en 2 a 8 horas. Después de la ingestión de una dosis única de 50 a 300 mg de dapsona, las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 0.63 y 4.82 mg/L.¹¹

Después de la absorción, la dapsona pasa a la circulación enterohepática. Se metaboliza en el

hígado y en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) o en las células mononucleares, donde sufre una N-acetilación por NAT2 generando MADDs, y a través de la hidroxilación por enzimas del citocromo P-450, generando DDS-NOH. La acetilación se determina genéticamente, lo que resulta en una variabilidad significativa en la acetilación (acetilador rápido o lento).^{1,10} La DDS-NOH se metaboliza a través de CYP2E1 y, en menor medida, por CYP2C. La DDS-NOH ingresa a los eritrocitos, generando metahemoglobina,¹² que es retenida hasta por tres semanas en la piel y los músculos (como la mayor parte de las sulfonas) y especialmente en el hígado y los riñones. La reabsorción intestinal se debe a la excreción en la bilis contribuyendo a la retención a largo plazo en el torrente sanguíneo; la interrupción periódica del tratamiento es aconsejable por este motivo. En términos de

eficacia e inducción de efectos adversos, el factor más importante es la generación de DDS-NOH. Aproximadamente 70 a 80% de la dapsona se excreta en la orina como mono-N-glucurónido y mono-N-sulfamato ácido-lábil.^{1,10}

La dapsona se distribuye a todos los órganos, atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y es detectable en la leche materna. Aproximadamente 20% de la dapsona se excreta en la orina como fármaco inalterado y 70 a 85% como metabolitos hidrosolubles. Además, una pequeña cantidad puede excretarse en las heces.¹

Mecanismo de acción

Existen diversos mecanismos de acción de la dapsona con distintos objetivos. Así, las propiedades de la dapsona pueden ser por combinación de acción antibiótica, antiinflamatoria (incluso similar a los AINEs) y de protección contra la radiación UV.^{10,11}

El efecto antimicrobiano se produce por la inhibición de la síntesis de ácido fólico funcionando así como bacteriostático, que parece imitar el mecanismo de las sulfonamidas (inhibición de la síntesis de ácido fólico en organismos susceptibles, así como del ácido paraaminobenzoico bacteriano). Es posible que el efecto antiinflamatorio de la dapsona se deba a la capacidad para inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno a nivel intra y extracelular, sobre todo en la vía del sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-haluro, aunque también podría ser consecuencia de una marcada disminución del peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno.^{10,11,13}

Se cree que el efecto de la dapsona en la supresión de los rayos UVB se debe a la inhibición de la acción de las prostaglandinas. Esto se ha visto en el efecto en el eritema inducido por UV con la aplicación tópica (0.1, 0.5, 1, 5 y 10%)

y con la administración sistémica (100 mg/día) de dapsona.^{11,14}

La capacidad de la dapsona para inhibir las especies reactivas de oxígeno (ROS) parece contribuir a los efectos antiinflamatorios del fármaco. Las ROS pueden generarse a través de dos vías principales: el sistema intracelular mediado por PMN y un sistema extracelular de xantina/xantina-oxidasa. Ambas se ven afectadas por la dapsona en la misma medida. Niwa y su grupo mostraron que la dapsona tiene un efecto tipo carroñero (*scavenger*), que bloquea las vías de generación de ROS excepto el oxígeno intermedio, O_2 .¹⁵ Aunque Stendahl y su grupo,¹⁶ en un estudio similar, atribuyeron la depresión de las funciones citotóxicas y citopáticas de los PMN a la capacidad de la dapsona para inhibir directamente el sistema de haluro de mieloperoxidasa (MPO)– H_2O_2 , también puede ser causada por la marcada disminución del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), las concentraciones de radicales hidroxilo (OH) y del oxígeno (O_2) como resultado de las funciones depuradoras de la dapsona. Al ser uno de los carroñeros más fuertes conocidos, la dapsona disminuye el H_2O_2 tan efectivamente como la catalasa y es tan potente como la colchicina, la superóxido-dismutasa, el benzoato y la xantina en la reducción de las concentraciones de OH.^{10,11} El daño tisular observado en enfermedades como la dermatitis herpetiforme, la dermatosis IgA lineal, el prurigo pigmentario, la vasculitis leucocitoclástica, la enfermedad de Behçet y el lupus eritematoso puede ser producido, en parte, por la generación excesiva de intermediarios de oxígeno por los PMN.¹⁷ Los efectos benéficos de la dapsona en estos trastornos dermatológicos son probablemente el resultado de sus efectos supresores.

Dosis

La dosis inicial en adultos es de 50-100 mg/día. En pacientes pediátricos es de 2 mg/kg/día. Si

no se logra el objetivo terapéutico, en adultos puede elevarse la dosis a 150-300 mg/día acorde siempre a las pruebas de laboratorio y tolerancia del paciente.¹

Indicaciones

Las indicaciones de la dapsona son variadas.^{10,11} Las principales se enuncian en el **Cuadro 1**.

Enfermedades infecciosas

Lepra

La dapsona es útil en cualquier forma clínica de lepra, aunque no como monoterapia y siempre combinada con rifampicina, clofazimina o ambas para evitar la resistencia bacteriana.^{18,19}

Se prescribe en formas paubacilares (índice bacilar negativo en el examen microscópico): rifampicina (600 mg/mes) + dapsona (100 mg/día en mayores de 14 años y 50 mg/día en niños de 10-14 años), así como en multibacilares (1-10 bacilos por 100 campos): rifampicina (600 mg/mes) + clofazimina (300 mg/mes + 50 mg/día) + dapsona (50-100 mg en adultos y menores a 10 años con 25 mg/día).²⁰

La dosis de dapsona recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 100 mg/día en el adulto; 50 mg/día en niños de 10-14 años; 25 mg/día en menores de 10 años. La duración del tratamiento depende del índice bacilar: 6 meses como mínimo en las formas paucibacilares y 24 meses al menos en las multibacilares.^{10,11,20}

Cuadro 1. Usos de la dapsona en enfermedades dermatológicas

| Como tratamiento principal | Como tratamiento adjunto | Como tratamiento auxiliar |
|--|---------------------------------------|--|
| Dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring) | Enfermedad por IgA lineal | Urticaria crónica |
| Dermatitis pustulosa subcórnea (síndrome de Sneddon-Wilkinson) | Penfigoide ampoloso-cicatricial | Micetoma actinomicético |
| Eritema elevatum diutinum | Penfigo vulgar | Síndrome de Well |
| Acropustulosis de la infancia | Síndrome de Sweet | Síndrome de Behçet |
| Prurigo pigmentoso | Pioderma gangrenoso | Granuloma anular |
| Penfigo IgA | Policondritis recurrente | Alopecia areata |
| | Vasculitis urticariana | Granuloma facial |
| | Vasculitis leucocitoclástica primaria | Lupus miliar disseminado facial |
| | Loxocelismo | Síndrome hipereosinofílico |
| | Foliculitis eosinofílica | Papulosis linfomatoide |
| | Lupus eritematoso discoide | Nocardiosis |
| | | Mucinosis folicular |
| | | Mucinosis reticular eritematosa |
| | | Enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria) |
| | | Herpes gestacional |
| | | Infiltración linfocítica de Jessner Kanof |
| | | Acrodermatitis continua de Hallopeau |
| | | Pitiriasis rosada de Gibert |
| | | Penfigo benigno familiar (Hailey-Hailey) |
| | | Sarcoma de Kaposi epidémico |
| | | Psoriasis (principalmente pustulosa) |
| | | Liquen plano erosivo |
| | | Liquen plano penfigoide |
| | | Rosácea granulomatosa |

Actinomicetoma

Es el tratamiento de elección de los actinomicetomas (*Nocardia brasiliensis*, *N. asteroides* y *Actinomadura madurae*, *A. pelletieri*) y se combina con uno de los dos medicamentos siguientes, en Europa, con sulfato de estreptomina, y en México con trimetoprim-sulfametoxazol. En el caso de *N. brasiliensis* el tratamiento consiste en dapsona (100 a 200 mg/día) más trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 a 160/800 mg), por varios meses e incluso años.²¹

Dermatosis neutrofílicas

Eritema elevatum diutinum

Esta enfermedad es un tipo de vasculitis leucocitoclástica con predominio en zonas extensoras, que tiene un componente de depósitos de inmunocomplejos.²² La dapsona inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, interfiere en los depósitos de complemento e inhibe la mieloperoxidasa, lo que hace a la dapsona un fármaco de primera elección en esta enfermedad. A dosis de 25 a 150 mg/día se observa alivio de los síntomas rápidamente. La remisión rápida del proceso con dapsona contrasta con la evolución espontánea, habitualmente prolongada, de esta dermatosis.^{22,23}

Síndrome de Sweet

El tratamiento de elección inicial son los corticosteroides; sin embargo, uno de los fármacos de segunda línea es la dapsona a dosis de 100 mg/día en casos resistentes a los de primera elección. En algunos casos, estas dos opciones terapéuticas se administran de manera conjunta.^{24,25}

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica comúnmente tratada con inmunosupresión mediante esteroides sistémicos.

La utilidad de la dapsona como tratamiento no inmunosupresor de este padecimiento se ha informado en reportes y series de casos, ya sea como ahorrador de esteroide o como monoterapia, principalmente en la terapia de mantenimiento.^{26,27}

Solo existen algunos casos reportados por lo que se prescribe como terapia de segunda o tercera línea reduciendo la dosis de corticosteroides, nunca en monoterapia. A pesar de esto, en una encuesta realizada a médicos expertos en el tema en Alemania, 16% de ellos lo utilizaban dentro de su manejo.²⁷

Dermatosis ampollosas autoinmunitarias

Dermatitis herpetiforme

En 1950, los portugueses Esteves y Brando introdujeron las sulfonas en el tratamiento de las enfermedades de la piel a través de sus informes de uso exitoso en el manejo de la dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring), que posteriormente fue confirmado por otros grupos.²⁸

Debido al rápido alivio de los síntomas cutáneos, la dapsona es el medicamento de primera elección; sin embargo, no resulta de la misma forma en la afectación intestinal. Su efecto antiinflamatorio es la inhibición de la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular, la quimiotaxis y la producción de lipooxigenasa, así como la acción de la mieloperoxidasa de neutrófilos y eosinófilos.^{29,30}

La dosis recomendada varía desde 50 mg/día de manera inicial hasta 200 mg/día según la respuesta y la tolerancia. El prurito disminuye en dos días y remite a la semana. Sin embargo, la interrupción del fármaco casi siempre sigue con recaída del cuadro clínico, por lo que se recomienda alcanzar la dosis mínima eficaz de 25 a 40 mg/día, junto con la dieta sin gluten.^{29,30}

En un estudio de Prussick y su grupo,³¹ se observó un efecto protector contra la hemólisis inducida por dapsona en pacientes con dermatitis herpetiforme al administrar 800 UI/día de vitamina E durante cuatro semanas; sin embargo, con resultados no concluyentes.

Enfermedad por IgA lineal

El tratamiento de elección debido a la respuesta clínica satisfactoria por décadas son las sulfonas, grupo al que pertenece la dapsona, mostrando resultados desde la primera semana; sin embargo, algunos casos, y sobre todo niños, pueden necesitar la adición de corticoesteroides.³²

La combinación de dapsona con cimetidina se ha sugerido en algunos reportes de casos para mejorar la tolerancia, el apego y disminuir la toxicidad hematológica.^{33,34}

La dosis media de 1.5 mg/kg/día puede ser eficaz. Si fracasa, la dosis puede incrementarse hasta 4 mg/kg/día con estricta vigilancia de las reacciones comentadas previamente.³³⁻³⁵

Penfigoide

En ausencia de signos de gravedad o como terapia alternativa, la dapsona es de elección a dosis de 50-200 mg/día con incremento semanal de 25 mg hasta obtener los efectos deseados con respuesta después de 2 a 12 semanas. La dapsona y la sulfapiridina se han prescrito de forma efectiva en algunos casos, ya sea como monoterapia o en combinación con los esteroides (de primera elección en el padecimiento).³⁶

En estomatología, se prescribe en penfigoide mucoso como forma de enjuague: 25 mg/día durante 3 días, luego 50 mg/día durante 3 días, 75 mg/día por 3 días luego 100 mg/día otros 3 días y finalmente enjuagarse con 150 mg/día hasta el día 17.³⁷

Pénfigo

La finalidad de todo tratamiento es detener la producción de autoanticuerpos, controlar las lesiones existentes y evitar la aparición de nuevas. La dapsona puede contribuir al ahorro de dosis de inmunosupresores sobre todo de corticoesteroides y a disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad. También existe como tratamiento de segunda o tercera línea; sin embargo, no se recomienda como monoterapia.³⁸ La administración de prednisona en dosis altas en combinación con azatioprina y dapsona ha sido una combinación efectiva y con pocas reacciones adversas.³⁹

Epidermólisis ampollosa adquirida

Pese a su eficacia moderada se considera parte del tratamiento (incluso combinado con sulfapiridina) a dosis de 25 a 100 mg/día. Ésta inhibe la adhesión de neutrófilos a anticuerpos anticólagena VII y la liberación de IL-8.⁴⁰

Enfermedades colagenovasculares

Dermatomiositis

En la bibliografía existen pocos reportes de casos y pequeñas series de casos que proporcionan evidencia de la eficacia en la afectación cutánea.⁴¹ En 1994, Konohana y Kawashima describieron a un paciente con dermatomiositis cuyos síntomas cutáneos y miositis respondieron al tratamiento con dapsona en dos semanas.⁴²

En 2002, Cohen informó el caso de un paciente con dermatomiositis amiopática resistente y otro con dermatomiositis miopática resistente, ambos con enfermedad de la piel que respondieron rápidamente a la dapsona. En ambos pacientes se observó recaída de la enfermedad al suspender la dapsona y mejoría con la reinstauración de la misma.⁴¹

Galrao y su grupo⁴³ también describieron dos pacientes, ambos con dermatomiositis amiopática, quienes respondieron al tratamiento con dapsona 100 mg/día. Un paciente fue previamente resistente al tratamiento con cloroquina 250 mg/día, y el otro a dosis bajas de prednisona con hidroxiclороquina 400 mg/día.

En 2012 se informó un caso adicional de dermatomiositis cutánea resistente a 10 mg/día de prednisona, pero que respondió rápidamente a la dapsona.⁴⁴

Policondritis recurrente

Desde el decenio de 1970 la dapsona se ha prescrito como tratamiento de la policondritis recurrente. Un análisis basado en 2 casos personales y 14 casos reportados en la bibliografía, todos tratados con monoterapia, mostró que el tratamiento tuvo que suspenderse en 4 casos debido a los efectos secundarios (anemia hemolítica, eritema multiforme, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas); un paciente no mostró mejoría y cinco pacientes mostraron recaída; seis respondieron favorablemente y permanecieron sin recaída durante un seguimiento de 3 meses a 4 años. Debido al curso impredecible de esta enfermedad y al hecho de que algunas de sus manifestaciones clínicas, especialmente la condritis auricular, pueden aliviarse espontáneamente, la respuesta de la enfermedad a la dapsona es difícil de establecer.^{45,46}

Lupus eritematoso cutáneo

Los antipalúdicos, como la cloroquina o la hidroxiclороquina, son agentes sistémicos de primera línea para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En pacientes resistentes a la cloroquina, se ha informado el tratamiento con inmunosupresores y combinaciones con inmunomoduladores o el tratamiento con dapsona.⁴⁷

De acuerdo con las pautas de la AWMF (Asociación de Sociedades Médicas Científicas de Alemania), la dapsona se recomienda en lupus eritematoso cutáneo y lupus eritematoso profundo, especialmente en casos resistentes a la terapia o cuando hay intolerancia a los antipalúdicos.⁴⁸⁻⁵⁰

Vasculitis

La vasculitis por inmunoglobulina A (IgA), llamada púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), es la vasculitis más común en niños. Se caracteriza por erupción purpúrica, artritis, afectación gastrointestinal, renal o ambas. El alivio espontáneo es el resultado típico. En las manifestaciones cutáneas crónicas de la vasculitis por IgA, la dapsona parece mostrar eficacia.⁵¹

Enfermedad de Behçet

En 2002, se diseñó un estudio para investigar los efectos de la dapsona en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet y el posible papel profiláctico de la dapsona en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. Aunque el estudio fue pequeño (20 pacientes), mostró que la dapsona fue efectiva en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet y posiblemente en la profilaxis contra las manifestaciones sistémicas de enfermedad.⁵²

Urticaria crónica espontánea

Los antihistamínicos H1 de segunda generación son el tratamiento sintomático de primera línea en pacientes con urticaria espontánea crónica. Hasta 50% de los pacientes no responderán a las dosis habituales.⁵³

Entre las diferentes opciones de tratamiento en estos pacientes resistentes a los antihistamínicos está la dapsona, aunque con un nivel de evidencia bajo.⁵⁴

Indicaciones en enfermedades infecciosas no dermatológicas

*Infección por *Pneumocystis jirovecii**

En muchos casos, se prescribe a pacientes con intolerancia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), porque la dapsona es una sulfona que generalmente es tolerada por personas que tienen reacciones adversas a este fármaco. Sin embargo, debe evitarse en pacientes con antecedente de reacciones medicamentosas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad a fármacos o síndrome DRESS, enfermedad del suero o anemia hemolítica.⁵⁵⁻⁵⁷

La asociación con aerosoles de pentamidina constituye una de las alternativas en la prevención de la infección pulmonar por *Pneumocystis* en los enfermos portadores del VIH. A su vez, la administración de TMP-SMX oral 5 mg/kg tres veces al día + 100 mg/día de dapsona durante 21 días son regímenes alternativos para tratar la enfermedad leve a moderada.^{56,57}

Tratamiento preventivo de la toxoplasmosis cerebral

En caso de intolerancia al TMP-SMX, su asociación con pirimetamina es una de las alternativas para la profilaxis de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH.⁵⁸

Tratamiento curativo del paludismo

Su combinación con clorproguanil se usó para el tratamiento del paludismo no complicado en países endémicos como África; sin embargo, a causa del elevado índice de toxicidad, se retiró del mercado.⁵⁹

Interacciones medicamentosas

Existen diversos fármacos que interactúan con la dapsona. La zidovudina y la pirimetamina provocan hemotoxicidad. La pirimetamina incrementa el volumen de distribución de la dapsona y reduce su concentración sérica. La isoniazida y la sulfametazina utilizan la misma vía de acetilación; sin embargo, no se han demostrado interacciones. Los antiepilépticos y glucocorticoides, al ser inductores de citocromo p450, podrían favorecer la N-hidroxilación. La rifampicina aumenta la excreción renal del fármaco, al contrario del probenecid, que reduce su eliminación renal e incrementa la sérica.^{1,10,11}

La dapsona tiene una absorción gástrica con pH ácido, por lo que los fármacos que lo aumenten provocarán menor absorción. Debido a esto, se recomienda no combinarlo con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones, además de separar las tomas al menos dos horas para no afectar en su biodisponibilidad. Los inhibidores de los citocromos P450 (omeprazol, macrólidos, imidazoles, anti-H2) incrementan las concentraciones séricas de dapsona.^{6,10}

Los azoles, como el ketoconazol, con capacidad inhibitoria del citocromo P450, al igual que itraconazol, también propician la disminución en su metabolismo hepático.^{1,2}

Efectos adversos

La mayor parte de las reacciones adversas son dependientes de la dosis; se dividen en: hematológicas, dermatológicas, neurológicas, hepáticas, renales y por hipersensibilidad.^{10,11}

Hematológicos

Los más comunes son anemia hemolítica, macrocitos, neutropenia y metahemoglobinemia.¹²

Anemia

Las dosis de 100-150 mg/día de dapsona se asocian con descensos de la hemoglobina de, incluso, 2 g/dL y con 200 mg/día del fármaco la supervivencia de los eritrocitos disminuye en 30%.^{10,11}

Macrocitosis

Ésta depende de la hemólisis crónica y de la metahemoglobinemia en menor cantidad por el aumento de reticulocitos (incremento de la eritropoyetina, secundario a la hemólisis y metahemoglobinemia crónica) y deficiencia de vitamina B (B₉ y B₁₂), por aumento del consumo (incremento de la eritropoyesis).¹

Neutropenia

La neutropenia es frecuente durante los tres primeros meses de tratamiento. Su mecanismo es predominantemente inmunológico, aunque aún está en estudio.^{1,11}

Metahemoglobinemia

La metahemoglobina es una forma no funcional de la hemoglobina, que la incapacita para liberar oxígeno a tejidos provocando hemólisis e hipoxia tisular como consecuencia. Sus concentraciones normales son de 1 a 2% de la hemoglobina total.¹²

Durante el tratamiento con dapsona, la metahemoglobinemia aparece en las primeras 48 horas de tratamiento y alcanza concentraciones máximas 5 a 8 días después, con posterior estabilización. Su identificación se hace con base en tres signos cardinales: cianosis intensa persistente y que no revierte con oxígeno suplementario, sangre arterial color marrón chocolate, presión parcial de oxígeno (PO₂) normal asociada con disminución de la saturación de oxígeno.¹⁰⁻¹²

La metahemoglobinemia suele ser tolerada a dosis de 100 mg/día (solo unos cuantos pacientes padecen cianosis clínica); sin embargo, a dosis de 200 mg/día, no existe buena respuesta y suele agravar la cianosis.¹¹

En la sobredosis, el principal riesgo es la metahemoglobinemia grave (mayor a 50%) con manifestaciones clínicas como: cianosis severa, arritmias cardíacas, insuficiencia respiratoria y circulatoria, crisis convulsivas, hipoxia y muerte. El manejo es intrahospitalario inmediato con lavado gástrico, carbón activado, asistencia respiratoria (oxígeno suplementario) y azul de metileno (cloruro de metiltionio) inyectable 1-2 mg/kg vía intravenosa rápida en 5 minutos pudiendo repetir 1-2 horas después en caso de que el descenso de la hemoglobina sea insuficiente en este tiempo. Los efectos adversos son proporcionales a las dosis: anemia hemolítica y descamación, trastornos digestivos, hipotensión y, en caso de sobredosis con azul de metileno, empeoramiento de la metahemoglobinemia. Cuando el azul de metileno ha resultado ineficaz, se han propuesto la exsanguinotransfusión, la oxigenoterapia hiperbárica y la diálisis extrarrenal.¹⁰⁻¹²

Dermatológicos

Ocurren en 3-5% de los pacientes tratados con dapsona. No dependen de las dosis e incluyen: prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, urticaria, eritema nudoso, exantema morbiliforme, exantema escarlatiniforme, hasta necrólisis epidérmica tóxica.^{10,11}

Algunos pacientes pueden llegar a la eritrodermia (dermatitis exfoliativa), descamación generalizada asociada con necrosis de queratinocitos con eritema intenso que puede tener vesículas y ampollas, pústulas y en ocasiones púrpura.¹⁰

La afectación de las mucosas tiene prevalencia menor de 10%, en su mayor parte localizada y discreta (queilitis, conjuntivitis, erosiones bucales o genitales).¹¹

Sistema nervioso central

La neuropatía periférica es la reacción adversa más frecuente, pero ha sido poco documentada. Aparece meses a varios años después (uno a cinco años de tratamiento aproximadamente) con dosis mayores a 200 mg/día y en los pacientes acetiladores lentos. La neuropatía puede ser permanente con déficit motor significativo.¹⁰

Hepáticos

Los pacientes pueden elevar bilirrubinas séricas, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y deshidrogenasa láctica, que revierten al reducir la dosis o interrumpiendo el tratamiento. Otras manifestaciones menos comunes son: hepatitis tóxica colestásica, conjuntamente con síndrome de hipersensibilidad.¹⁰

Renales

Se han reportado pocos casos de necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.¹⁰

Síndromes de hipersensibilidad (síndrome de dapsona y síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])

Son poco frecuentes (menos de 0.5%) y son dependientes de la dosis en los primeros cinco meses de tratamiento. Los síntomas del síndrome de dapsona son idénticos a los del síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) [Cuadro 2]; esto es, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas generales secundarios a otros fárma-

Cuadro 2. Características clínicas y de laboratorio del síndrome de hipersensibilidad a dapsona

| Síntoma-signo | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| Fiebre | 96.9 |
| Linfadenopatía | 73.7 |
| Hepatitis | 81 |
| Síntomas-signos cutáneos | 91.9 |
| Exantema-eritema | 57.4 |
| Eritrodermia | 13.3 |
| Mucositis | 42.1 |
| Leucocitosis | 56.6 |
| Anemia | 55.7 |
| Eosinofilia | 43.8 |
| Síndrome dapsona completo (signos y síntomas cardinales) | 61.1 |

cos, como: fiebre de 39-40°C (95%), que suele ser el síntoma inicial, con alteración del estado general, eritema maculopapuloso, eosinofilia y afectación visceral variable: ganglios linfáticos (30-80%), hígado (80%), riñón, corazón, bazo, hematológica (70-80%), pulmonar (15%), intestinal, articular, muscular, meningo-encefálica, tiroidea y pancreática.^{60,61}

Digestivos

Las más comunes son: náuseas, vómitos, diarrea y heces negras. Esto debido al oxalato de hierro asociado en los comprimidos. Pueden disminuir con la ingesta preprandial.¹

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones de la dapsona se muestran en el **Cuadro 3**.

CONCLUSIONES

La dapsona se ha estudiado ampliamente, sobre todo en estudios experimentales; los estudios clínicos de dapsona son escasos pero suficientes

Cuadro 3. Contraindicaciones de la administración de dapsona

| Absolutas | Relativas |
|--|--|
| Hipersensibilidad a dapsona o sulfapiridina | Medicamentos hematotóxicos |
| Metahemoglobinemia grave | Insuficiencia hepática o renal (se ajusta dosis) |
| Deficiencia de metahemoglobina reductasa | Deficiencia de glutatión reductasa |
| Cardiopatías (isquémica, insuficiencia cardiaca) | Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa |
| Alteraciones respiratorias | Hemosiderosis primitiva o secundaria |
| Accidente cerebrovascular | Trastorno psiquiátrico grave |
| Anemia grave | |
| Porfirias | |

para demostrar su eficacia y adecuado perfil de seguridad. Aun se desconocen muchos de los mecanismos a través de los cuales la dapsona ejerce su efecto. Su prescripción, principalmente en enfermedades dermatológicas es amplia, algunas indicaciones no aprobadas requieren un estudio exhaustivo y analítico, sobre todo las que implican enfermedades no infecciosas.

REFERENCIAS

- Brunton L, Hilal R, Knollmann C. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. McGraw Hill, 2018.
- Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. Dermatol Online J 2002;8(1):2.
- Simpson JA, Hughes D, Manyando C, Bojang K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the antimalarial chemotherapy chlorproguanil/dapsone. Br J Clin Pharmacol 2006;61:289-300. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02567.x.
- Clavellina M, Moreno G. Dapsona: su uso en dermatología. Dermatología CMQ 2014;12(1):47-51.
- Farhi D, Begón E, Wolkenstein P, Chosidow O. Dapsona en dermatología. EMC Dermatología. 2005; E-98-911-A-10; 1-12.
- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. J Am Acad Dermatol 2001;45:420-434.
- Utrecht JP, Shear NH, Zahid N. N-chlorination of sulfamethoxazole and dapsone by the myeloperoxidase system. Drug Metab Dispos 1993;21:830-4.
- van Zyl JM, Basson K, Kriegler A, van der Walt BJ. Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system. A possible correlation with their anti-inflammatory properties. Biochem Pharmacol 1991;42:599-608. DOI: 10.1016/0006-2952(91)90323-w.
- Bian Y, Kim K, An GJ, Ngo T, et al. Dapsone hydroxylamine, an active metabolite of dapsone, can promote the procoagulant activity of red blood cells and thrombosis. Toxicol Sci 2019; pii: kfz188. DOI: 10.1093/toxsci/kfz188.
- Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. Arch Dermatol Res 2014;306:103-24. DOI: 10.1007/s00403-013-1409-7.
- Wozel VE. Innovative use of dapsone. Dermatol Clin 2010;28:599-610. DOI: 10.1016/j.det.2010.03.014.
- Paccor A, Matsuda M, Capurso C, Rizzo E, Larroca C. Meta-hemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2018;116:e612-e615. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e612>.
- Coleman MD, Hadley S, Perris AD, Jorga K, Seydel JK. Studies on the toxicity and efficacy of some ester analogues of dapsone in vitro using rat and human tissues. Environ Toxicol Pharmacol 2002;12:7-13. DOI: 10.1016/s1382-6689(01)00123-5.
- Anderson R. Enhancement by clofazimine and inhibition by dapsone of production of prostaglandin E2 by human polymorphonuclear leukocytes in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:257-62. DOI: 10.1128/aac.27.2.257.
- Vyas PM, Roychowdhury S, Woster PM, Svensson CK. Reactive oxygen species generation and its role in the differential cytotoxicity of the arylhydroxylamine metabolites of sulfamethoxazole and dapsone in normal human epidermal keratinocytes. Biochem Pharmacol 2005;70:275-86. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.04.023.
- Stendahl O, Molin L, Lindroth M. Granulocyte-mediated release of histamine from mast cells. Effect of myeloperoxidase and its inhibition by anti-inflammatory sulfone compounds. Int Arch Allergy Appl Immunol 1983;70:277-84. DOI: 10.1159/000233335.
- Stendahl O, Molin L, Dahlgren C. The inhibition of polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity by dapsone. A possible mechanism in the treatment of dermatitis herpetiformis. J Clin Invest 1978;62:214-20. DOI: 10.1172/JCI109109.
- Liu H, Wang Z, Bao F, Wang C, et al. Evaluation of prospective HLA-B*13:01 screening to prevent dapsone hypersensitivity syndrome in patients with leprosy. JAMA Dermatol 2019;155:666-672. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5360.

19. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1305-1310. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.022.
20. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:801-827. DOI: 10.1111/ddg.13301.
21. Torres E, Vásquez ME, Moreno G, Arenas R. Micetomas actinomicéticos. Resultados terapéuticos en 15 casos. *Dermatol Rev Mex* 2008;52:65-69.
22. Romero I, Solis J, Gonzalez D. Eritema elevatum diutinum. *Dermatol Rev Mex* 2016; 60:149-154.
23. Grabbe J, Haas N, Möller A, Henz BM. Erythema elevatum diutinum, evidence for disease, dependent leucocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatol* 2000;143:415-420. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03673.x.
24. Ramírez R, Sánchez E, Alemán D, López DS, Matamoros A y col. Síndrome de Sweet como manifestación de síndrome mielodisplásico. *Med Int Mex* 2016;32:455-460.
25. Baquero J, Bollea L, Torre A. Síndrome de Sweet asociado a síndrome mielodisplásico. *Rev Hosp Ital BAires* 2015;35:62-65.
26. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: Results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:317-24. doi: 10.1111/ddg.12585.
27. Soto F, Vera C. Pioderma gangrenoso: terapias clásicas y emergentes. *Med Clin (Barc)* 2017;1-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.04.013.
28. Iranzo P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:5-15.
29. Pérez S, Peña J, Ramos A, Pérez C. Dermatitis herpetiforme. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16:137-143.
30. Sanjinés L, Martínez M, Magliano J. Dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la enfermedad celíaca. *Rev Uruguay Med Int* 2016;5-11.
31. Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210.
32. García C, Cepeda R, Alarcón G, Gómez A, Salas JC. Dermatitis ampollar por depósitos de IgA lineal: reporte de un caso. *Med Univ* 2013;15:135-140.
33. Reyes F, Andino R, Carrasco J, Arriaga C, Guerrero S. Dermatitis IgA lineal de la infancia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:e57-e60. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e57>.
34. Aldama A, Aquino N, Martínez L, Rivelli V, et al. Dermatitis IgA lineal. Dos casos con diferentes formas de presentación. *Dermatol CMQ* 2016;14(3):1-5.
35. Casas García AH, Fernández Ychaso G, González Casas A, Fernández González JM. Dermatitis ampollosa por IgA de la infancia. *Rev Cub Ped* 2017;89(4).
36. Vera DS, Karam M, Vega E. Penfigoide ampolloso. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006;7(1):27-32.
37. Discepoli N, Bascones A. Enfermedad de la mucosa oral: penfigoide de las membranas mucosas. *Odontostomatol* 2009;25(2):59-66. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.4321%2FS0213-12852009000200002>.
38. Gutiérrez J, Borque A, Baquedano L, del Agua C, Ruiz MA. Pénfigo vulgar: dificultad en el diagnóstico de un tipo de dermatosis vulvar poco frecuente. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2017;85:541-546.
39. Carmona M, Porto I, Berrocal S, Camacho F. Manejo estomatológico y sistémico de pénfigo vulgar: reporte de un caso. *Rev Cienc Salud Colombia*;16:357-367. Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6774>.
40. Tula M, Pazos M, Belén M, Cohen E, Cabo H. Epidermólisis ampollar adquirida clásica: reporte de un caso tratado con colchicina. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46:46-51.
41. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002;41:182-4. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01409.x.
42. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:367. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01220.x.
43. Galrao LDA, RJ, Lima I, Santiago M. Efficacy of dapsone in two cases of myopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol* 2006;41:182-4.
44. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol* 2012;22:289-90. doi: 10.1684/ejd.2012.1669.
45. Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wien Med Wochenschr* 2017;167:227-233. doi: 10.1007/s10354-017-0559-1.
46. Yoo JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management, and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2011;26:261-9. doi: 10.3109/08820538.2011.588653.
47. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:391-404. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.008.
48. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:195-213. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.018.
49. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on Oxford Centre for Evidence-Based Medicine criteria. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:27-38.

50. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology* 2016;232:91-6. doi: 10.1159/000441054.
51. Roman C et al. Indications and efficiency of dapsone in IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura): case series and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2019;178(8):1275-1281. doi: 10.1007/s00431-019-03409-5.
52. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-79. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00263.x.
53. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticarial with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:444-456. Doi: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6.
54. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182758d6c.
55. Urbancic KF, Pisasale D, Wight J, Trubiano JA. Dapsone safety in hematology patients: Pathways to optimizing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in hematology malignancy and transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12968. doi: 10.1111/tid.12968.
56. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332:693. doi: 10.1056/NEJM199503163321101.
57. Beumont MG, Graziani A, Ubel PA, MacGregor RR. Safety of dapsone as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Am J Med* 1996;100:611. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00008-3.
58. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, et al. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:252-5. doi: 10.1128/aac.35.2.252.
59. Lang T, Greenwood B. The development of Lapdap, an affordable new treatment for malaria. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:162-8.
60. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2012;92:194-9. doi: 10.2340/00015555-1268.
61. Cai F, Lucas M, Yun J. Dapsone-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with HLA-B*13:01. *Intern Med J* 2018;48:363-364. doi: 10.1111/imj.13730.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de la dapsona?
 - a) Antimicrobiano
 - b) Antiinflamatorio
 - c) Protección-supresión de los rayos UVB
 - d) Todas las anteriores
 - e) Solo A y B
2. Dosis recomendada de dapsona para adultos con lepra por la Organización Mundial de la Salud
 - a) 50 mg/día
 - b) 100 mg/día
 - c) 150 mg/día
 - d) 200 mg/día
3. Efecto de la dapsona en la dermatitis herpetiforme:
 - a) Antimicrobiano: inhibe la adhesión del virus del herpes
 - b) Antiinflamatorio: inhibe la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular
 - c) Activa los neutrófilos como vía de señalización
 - d) Todas las anteriores
4. La dapsona puede contribuir a disminuir las dosis sobre todo de:
 - a) Corticoesteroides
 - b) Metotrexato
 - c) Azatioprina
 - d) Micofenolato
 - e) Todas las anteriores
5. En la epidermólisis ampollosa adquirida, ¿qué mecanismo de acción tiene la dapsona?

- a) Inhibe la adhesión de neutrófilos a anticuerpos anti colágena VII
 - b) Inhibe liberación de IL-8
 - c) Inhibe la adhesión de linfocitos T al endotelio
 - d) Sólo A y B
 - e) Todas las anteriores
6. ¿En qué casos se puede prescribir profilaxis con dapsona?
- a) *Pneumocystis*
 - b) Hepatitis C
 - c) Toxoplasmosis
 - d) Todas las anteriores
 - e) A y C correctas
7. ¿Cuál de estos medicamentos no interactúa con la dapsona?
- a) Aidovudina
 - b) Isonazida
 - c) Antiepilépticos
 - d) Glucocorticoides
 - e) Ácido acetilsalicílico
8. ¿A partir de qué posología al día de dapsona se asocia con descensos de la hemoglobina de incluso 2 g/dL?
- a) 50-100 mg/día
 - b) 100-150 mg/día
 - c) 150-200 mg/día
 - d) Mayores de 200 mg/día
 - e) Ninguna de las anteriores
9. Efectos hematológicos de la dapsona, excepto:
- a) Macrocitosis
 - b) Neutropenia
 - c) Metahemoglobinemia
 - d) Linfocitosis
 - e) Anemia
10. Antídoto para la metahemoglobinemia grave causada por la administración de dapsona:
- a) N-acetilcisteína
 - b) Azul de metileno
 - c) Naloxona
 - d) Beta-bloqueadores
 - e) Alfa adrenérgicos