



La dapsona (4,4'-diamino-difenil sulfona [DDS]) es una sulfona con actividad antimicrobiana y antiinflamatoria.

**Actividad antimicrobiana:** acción bacteriostática. Como las sulfonamidas, actúa inhibiendo la síntesis del ácido dihidrofólico compitiendo con paraaminobenzoato (PABA) por el lugar activo de la dihidropteroato sintetasa.

**Actividad antiinflamatoria:** altera la migración quimiotáctica y adherencia de los neutrófilos e inhibiendo la mieloperoxidasa de neutrófilos y eosinófilos.

## USO CLÍNICO

### Antimicrobiano:

Vía oral:

- Lepra: tratamiento de primera línea en niños mayores de 6 años (**E:** extranjero).
- Actinomicetoma: tratamiento de primer línea en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en niños mayores de 12 años (**E:** extranjero).
- Profilaxis *Pneumocystis jirovecii*: tratamiento alternativo a TMP-SMX y pentamidina en niños mayores de 12 años (**E:** extranjero).
- Malaria (profilaxis): activa frente a *Plasmodium* en niños mayores de 12 años (**E:** extranjero).
- Toxoplasmosis: activa frente a *Toxoplasma gondii* (**E:** extranjero).

### Dermatológico:

Vía oral o tópica:

- Dermatitis herpetiforme de Duhring: dapsona oral como tratamiento de primera línea (**E:** extranjero).
- Acné *vulgaris*: tratamiento con dapsona tópica (**E:** extranjero y *off-label*).
- Rosácea: tratamiento con dapsona tópica como tratamiento alternativo (**E:** extranjero y *off-label*).
- Acné *fulminans*: dapsona oral utilidad en casos reportados (**E:** extranjero y *off-label*).
- Granuloma anular: dapsona tópica u oral. Si no respuesta a otros tratamientos (**E:** extranjero y *off-label*).
- Lupus miliar diseminado facial (acné *agminata*): dapsona oral (**E:** extranjero y *off-label*).
- Dermatitis neutrofílicas: síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y enfermedad de Behçet: dapsona oral en combinación con otros tratamientos (**E:** extranjero).
- Dermatitis eosinofílicas: urticaria crónica idiopática, urticaria por presión retardada, fascitis eosinofílica y foliculitis eosinofílica. Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) y eritema anular eosinofílico. Dapsona oral como tratamiento alternativo (**E:** extranjero).
- Dermatitis pustulosas: Psoriasis pustulosa, la dapsona oral es un tratamiento alternativo. Dermatitis pustulosa erosiva, la dapsona oral o tópica pueden ser efectivas (**E:** extranjero y *off-label*).
- Dermatitis pustular subcórnea (síndrome de Sneddon-Wilkinson): tratamiento con dapsona oral (**E:** extranjero y *off-label*).

- Dermatitis bullosas (**E:** extranjero).
- Pénfigo por IgA: tratamiento de primera línea con dapsona oral (**E:** extranjero).
- Dermatitis IgA lineal: tratamiento basado en casos reportados y series de casos. La dapsona oral es considerada de primera línea, cuando es recalcitrante a los tratamientos convencionales como corticoides e inmunosupresores comúnmente asociados con esteroides (**E:** extranjero y *off-label*).
- Penfigoide de la membrana mucosa: pacientes de bajo riesgo con afectación de la mucosa oral o la mucosa oral y piel. Pacientes de alto riesgo con afectación de la mucosa ocular, genital, nasofaríngea, esofágica o laríngea. La dapsona oral se puede utilizar en forma leve, pero en las formas graves el tratamiento de primera línea son los corticoides asociando dapsona u otros inmunosupresores como ahorradores de corticoides (**E:** extranjero y *off-label*).
- Pénfigo familiar crónico benigno o enfermedad de Hailey-Hailey: dapsona oral como tratamiento alternativo (**E:** extranjero y *off-label*).
- Lupus eritematoso bulloso: dapsona oral como segunda línea de tratamiento (**E:** extranjero).
- Otros: penfigoide bulloso, liquen plano penfigoide, penfigo vulgaris, pénfigo foliáceo.

#### Vasculitis:

Vasculitis leucocitoclástica y eritema *elevatum diutinum*: dapsona oral asociada a corticoides (**E:** extranjero y *off-label*).

#### Otros usos clínicos descritos:

Lupus cutáneo subagudo, loxoscelismo, recaídas de policondritis, granuloma facial, paniculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (**E:** extranjero y *off-label*).

## DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

### Dapsona oral (administrar con comida)

- **Lepra:** dispensación gratuita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1995. Se suministra dentro en packs con el resto de medicación necesaria (clofazimina y rifampicina), con duración de cada blíster para 28 días.
  - **Niños de 10-14 años y más de 40 kg:**
    - Lepra paucibacilar: **6 meses de tratamiento** con dapsona (asociada a rifampicina). 50 mg cada día.
    - Lepra multibacilar **12 meses de tratamiento** con dapsona (asociada a rifampicina y clofazimina). 50 mg cada día.
  - **Niños menores de 10 años o con menos de 40 kg:**
    - Lepra paucibacilar: **6 meses de tratamiento** con dapsona (asociada a rifampicina). 2 mg/kg/día.
    - Lepra multibacilar **12 meses de tratamiento** con dapsona (asociada a rifampicina y clofazimina). 2 mg/kg/día.
- **Profilaxis *Pneumocystis jirovecii*:**
  - Exposición a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o VIH positivos:
    - Lactantes y niños: 2 mg/kg/día (máximo 100 mg) o 4 mg/kg/día semanal (máximo 200 mg).

- Adolescentes: 100 mg al día (en una o dos administraciones).
- Receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas:
  - Lactantes y niños: 2 mg/kg/día (máximo 100 mg).
  - Adolescentes: 100 mg al día (en una o dos administraciones).
- **Profilaxis *Toxoplasma*:**
  - Lactantes y niños: 2 mg/kg/día (máximo 25 mg).
  - Adolescentes: 50 mg al día.
- **Actinomicetoma:**
  - *Nocardia brasiliensis*: 2 mg/kg/día en combinación con TMP-SMX (24-36 meses).
  - *Actinomyces madurae*: 2 mg/kg/día en combinación con estreptomicina.
- **Lesiones dermatológicas:** iniciar dosis a 2 mg/kg/día. (máximo 100-200 mg).

### Dapsona tópica:

- Gel de dapsona al 7,5% aplicado una vez al día.
- Gel de dapsona al 5% aplicado 2 veces al día.

### Insuficiencia renal y hepática:

No existen datos específicos en pacientes pediátricos. Los datos disponibles son de pacientes adultos.

En ficha técnica se contraindica su utilización en casos de insuficiencia renal y hepática sin especificar datos de aclaramiento renal o gravedad.

### CONTRAINDICACIONES

- Contraindicación absoluta si previa sensibilización a sulfonas o sus derivados incluyendo agranulocitosis y síndrome de hipersensibilidad.
- Contraindicación relativa, se debe extremar la precaución en las siguientes condiciones:
  - Déficit de glucosa 6PDH
  - Deficiencia de metahemoglobina reductasa
  - Hepatitis grave
  - Alteración cardiopulmonar o renal
  - Preexistencia de neuropatía periférica y coadministración con fármacos o compuestos que inducen metahemoglobina.
- Debería ser evitado en pacientes con anemia grave.

### PRECAUCIONES

Se debería realizar un estudio basal antes de iniciar el tratamiento incluyendo: hemograma, reticulocitos, test de déficit de G6PD, metahemoglobina, función renal y hepática, serologías virus hepatotropos y analítica de orina. Se debería descartar deficiencia de hierro, folatos y vitamina B<sub>12</sub>. Posteriormente monitorización con analítica: hemograma, reticulocitos, función renal y hepática, metahemoglobinemia (si es necesario) desde semanal a mensual durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3-4 meses.

- Los niveles de metahemoglobina deberían ser evaluados particularmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar, hemoglobinopatía o deficiencia en metahemoglobina reductasa.

- Debido a la hemólisis crónica, la monitorización de los diabéticos con hemoglobina glicosilada podría estar artefactada en pacientes en tratamiento con dapsona.
- Neuropatía periférica: suele desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento. La mayoría de los pacientes toleran reintroducir el tratamiento con dosis reducidas.
- Sobreinfección: el uso prolongado puede derivar en sobreinfecciones fúngicas y bacterianas, incluyendo *C. difficile*. Valorar tras 2 meses de finalizar el tratamiento.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

La dapsona oral produce efectos secundarios dosis dependientes o idiosincrásicos. **Sin datos específicos en niños. Se presentan los más frecuentes en población adulta.** Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto consultar la ficha técnica.

- **Frecuentes:** hemólisis, descenso de hemoglobina (1-2 g/dl), metahemoglobinemia, anemia, leucopenia.
- **Metahemoglobinemia:** es bien tolerada a dosis de dapsona bajas o moderadas, suponiendo un problema si se excede de 200 mg/día.
- **Hemólisis:** es dosis dependiente. Los pacientes con déficit de glucosa 6PDH muestran un incremento del doble en la sensibilidad para anemia hemolítica inducida por dapsona.
- **Agranulocitosis:** reacción idiosincrásica. Se desarrolla después de una mediana de 7 semanas con dapsona. El riesgo de agranulocitosis parece ser 25 veces más frecuente en pacientes con dermatitis herpetiforme.
- **Efectos secundarios cutáneos:** erupción fija por dapsona, *rash* morbiliforme y escarlatiniforme, dermatitis exfoliativa, eritema nodos, eritema multiforme y necrólisis epidérmica. Existe una relación entre el genotipo HLA y reacción cutáneas inducidas por dapsona, demostrando una asociación positiva entre HLA-B\*1301 y reacciones cutáneas inducidas por dapsona en pacientes tolerantes a dapsona. Fotosensibilidad es una rara complicación.
- **Síndrome de hipersensibilidad a dapsona (0,5-3,6%):** es una reacción adversa dosis independiente, idiosincrásica que amenaza la vida. Consiste en la triada de fiebre, *rash* y fallo multiorgánico. Las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre elevada, *rash* cutáneo, linfadenopatía generalizada, discrasias hematológicas (leucocitosis, anemia y eosinofilia), hepatitis aguda (con mezcla de características hepatocelular y colestásica), nefritis y fallo renal, neumonitis aguda y otras características sistémicas de fallo multiorgánico. Tratamiento con suspensión de dapsona, corticoides y tratamiento de soporte.
- **Gel de dapsona:** reacción adversas locales como sequedad, prurito, quemazón y eritema. El riesgo de metahemoglobina asociada con uso tópico del gel de dapsona ha sido reportado. Así el uso de dapsona tópica no debería utilizarse en pacientes con déficit de G6PDH o metahemoglobinemia conocida. Neuropatía periférica y reacciones cutáneas graves no han sido descritas con dapsona tópica.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Metotrexato: efectos aditivos antifolatos y supresión de la médula ósea.
- Rifampicina: puede disminuir la vida media de la dapsona por inducir el citocromo P-450.
- Trimetoprim: podría incrementar los niveles de dapsona.

- Macrólidos (excepto azitromicina), azoles y cimetidina: son inhibidores de la oxidación hepática de la dapsona a dapsona hidroxilamina por la vía citocromo P-450 y así disminuyen los efectos secundarios como la metahemoglobinemia y hemólisis. A su vez, disminuir la dapsona hidroxilamina también se reduce su eficacia terapéutica.
- Antimaláricos como la hidroxicloroquina, primaquina y pirimetamina, anestésicos locales y tópicos y otras sulfonamidas: pueden exacerbar el estrés oxidativo en los eritrocitos y promover la hemólisis.
- Antiácidos: puede disminuir la absorción de dapsona
- Probenecid: disminuye la excreción urinaria de dapsona.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Medicamento extranjero:** puede conseguirse por importación en comprimidos de 50 y 100 mg y en combos para el tratamiento de la lepra. No está disponible la formulación tópica.

**Fórmula magistral:** puede elaborarse una formulación líquida de dapsona 5 mg/ml en suspensión oral. En España puede conseguirse la materia prima.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace Presentaciones correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fortuny C, Corretger JM, Noguera A, Arístgui J, Mensa J. Guía de Terapéutica antimicrobiana en Pediatría. 3.ª edición. Editorial Antares; 2019.
- Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *Int J Dermatol* 2020; Jan 7 [en prensa].
- Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derma Venereol.* 2012;92:194-199.
- Molinelli E, Paolinelli M, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 May; 15(5):367-379.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado el 03/09/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- World Health Organization. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1>

**Fecha de actualización:** septiembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**