

MEDICAMENTOS ANTIGUOS Y VIGENTES EN DERMATOLOGÍA

Old drugs that are in use in dermatology

Leonardo Sánchez-Saldaña *

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 la talidomida, antimaláricos, metotrexate, pentoxifilina y la dapsona.

TALIDOMIDA

Introducción

La **talidomida** fue sintetizada en 1954 por el Dr. *Wilhelm Kunz* en los Laboratorios Chemie Grunenthal de Alemania, a la que denominó *thalidomide*, palabra derivada de amida de ácido itilglutámico. Originalmente se usó como droga *hipnótica, sedante y antiemética*, especialmente indicada en mujeres gestantes durante el primer trimestre del embarazo⁽¹⁻³⁾. Ese mismo año, *Stolberg* reportó el primer caso de malformación congénita en una niña cuya madre había ingerido talidomida durante el embarazo⁽⁴⁾. Posteriormente se

reportaron casos aislados de malformaciones congénitas, especialmente focomelia, por la ingesta del medicamento en los primeros tres meses del embarazo. En 1961, *Lenz* informó del grave potencial teratogénico de la talidomida, por lo que se retiró del mercado y se restringió su uso. Se calcula que unos 10 000 niños de todo el mundo nacieron con graves malformaciones congénitas ocasionadas por la talidomida⁽⁴⁾. Así mismo se atribuyeron a la talidomida casos aislados de neuropatía periférica⁽⁴⁾.

La *talidomida* resurge en 1965, cuando *Jacobo Sheskin*, dermatólogo de Israel, hace un descubrimiento fortuito, utiliza la droga como sedante en seis pacientes que sufrían eritema nodoso leproso y observa que las lesiones se resolvían en pocos días. Esta observación conduce al interés y a la investigación de la talidomida como droga inmunomoduladora y a su aplicación posterior en otros desórdenes inflamatorios como el lupus eritematoso discoide, úlceras aftosas en pacientes con SIDA, enfermedad de Behcet y enfermedad injerto contra huésped. Posteriormente se han reportado múltiples usos en enfermedades dermatológicas y no dermatológicas^(1,4,5).

Farmacología

La talidomida es una sustancia química de composición ftalimido-3-dioxo-2,6 piperidina o N ftalimido-glutarimida, un derivado del ácido glutámico. Tiene dos anillos, del lado izquierdo una *talimida*, responsable de los efectos teratogénicos y del lado derecho un *glutarimido* similar en estructura a otros hipnóticos, responsable de la sedación, con un átomo de carbono asimétrico^(5,6). Figura N° 1

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

Dermatólogo práctica privada.

Recibido: 02-09-2008

Aceptado: 27-09-2008

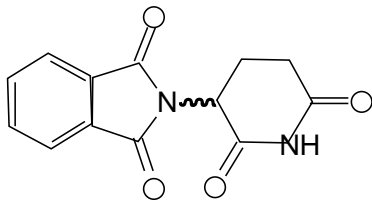


Se absorbe por el tracto gastrointestinal. Después de una dosis de 200 mg, su pico de concentración es de 1,2 mcg/ml, en 3 a 6 horas. Su vida media es de 5 a 7 horas; circula ligado a las proteínas. Se metaboliza por hidrólisis no enzimática; una menor proporción lo hace a nivel hepático a través del sistema P-450. Una pequeña cantidad (<1%) aparece sin cambios en la orina. Su depuración renal es de 1,15 mL/min^(1,4,6).

No hay diferencias en la farmacocinética con respecto a la edad, raza, sexo y pacientes con HIV. Puede atravesar la placenta en animales gestantes⁽¹⁾.

FIGURA N° 1:

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TALIDOMIDA



Datos químicos

Fórmula	: C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄
Peso mol.	: 258.23 g/mol
Biodisponibilidad	: ?
Unión proteica	: 55% y 66% para la (+)-R y (-)-S enantiómeros,
Metabolismo	: Hepático. Hidrólisis noenzimática P450
Vida media	: rangos medios de aprox. 5 a 7 horas No se altera con múltiples dosis
Efecto teratogénico	

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción exacto de la talidomida todavía no se ha delineado claramente, se han propuesto diferentes mecanismos de acción. Posee efecto *antiinflamatorio*, *inmunomodulador*, *antiangiogénico* y *teratogénico*^(7,8).

Los *efectos antiinflamatorios* de la talidomida son atribuidos a la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y los linfocitos. Además inhibe la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos^(7,8). El efecto de la talidomida sobre el factor TNF-alfa está mediado por la aceleración de la degradación de su ARNm⁽⁷⁻⁹⁾.

Sobre la *inmunidad celular* se ha demostrado inhibición de la transformación linfoblástica inducida por fitohemaglutinina en los linfocitos humanos⁽¹⁾.

Con relación a las *citoquinas*, la talidomida inhibe selectivamente la producción de IL-1b, IL-6, IL-12 y TNF-alfa, interfiriendo en la respuesta inmune celular^(1,4,9).

Sobre las células da lugar a inversión de la relación CD4/CD8. La talidomida transforma la respuesta Th1 a una respuesta Th2. Además induce y favorece la producción de IL-4, IL-5 e inhibe en forma significativa la producción de INF-gamma y supresión de la proliferación de células tumorales^(4,9).

Sobre las *moléculas de adhesión*, la talidomida regula negativamente la beta 2-integrina (CD18) y, en menor grado la beta 1-integrina (CD29) y la alfa 4-integrina de los leucocitos circulantes. La talidomida actúa sobre la expresión de moléculas de adhesión e integrinas, cruciales para la interacción matriz-célula y adhesión de células sanguíneas al endotelio⁽¹⁾.

Sobre las *inmunoglobulinas*, la talidomida produce disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes⁽⁴⁾.

El *efecto teratogénico* de la talidomida podría explicarse por la inhibición en la formación de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario de las extremidades. La talidomida inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular⁽⁹⁾.

Mecanismos tales como la inhibición del TNF-alfa justifica su uso en enfermedades cutáneas en las cuales la elevación de ésta citoquina es importante en su patogénesis⁽⁴⁾. Sus efectos sobre la respuesta celular y producción de anticuerpos son relevantes en cuanto al uso en el campo de los trasplantes de órganos y en aquellos pacientes donde la inmunidad celular está comprometida. La talidomida, por ser un potente inhibidor de la angiogénesis, se usa en las enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva⁽⁴⁾.

El Cuadro N°1 resume los efectos inmunológicos de la talidomida.



CUADRO N° 1. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA TALIDOMIDA

- Inhibición de la proliferación de linfocitos anti mitógenos
- Inhibición de la quimiotaxis de PMN
- Disminución de la fagocitosis de PMN y monocitos
- Inhibición de la producción TNF-alfa por los monocitos
- Disminuye la vida media del ARNm que los sintetiza
- Inhibe la síntesis de IL-1b, IL-6, IL-12 e IFN-gamma
- Aumenta la síntesis de IL-10, IL-2
- Transforma la respuesta Th1 en Th2
- Aumenta la producción de IL-4 e IL-5 de Th2.
- Reduce la expresión de moléculas de adhesión: B2-integrina, B1-integrina, alfa 4 - integrina, ICAM-1
- Inhibición de la angiogénesis
- Efecto antitumoral sinérgico
- Aumenta la proliferación y migración de los queratinocitos
- Prolonga la supervivencia de los homoinjertos
- Produce señales coestimuladoras sobre células T
- Disminuye la cantidad de complejos inmunes.

Efectos secundarios

El efecto adverso más grave de la talidomida es la **teratogenicidad**. Se han reportado defectos severos al nacimiento como retardo del crecimiento fetal de las extremidades de brazos, piernas, manos y pies (focomelia), malformaciones gastrointestinales, cardíacas, renales, ausencia de genitales, pulmón y pérdida parcial o total de la audición y vista. El riesgo mayor es entre los 20 y 40 días de la gestación. El riesgo de potenciales defectos de nacimiento fuera del periodo crítico es desconocido⁽⁵⁾.

La talidomida no tiene efectos agudos, una *sobredosis fatal* es prácticamente imposible⁽⁸⁾. La *neuropatía periférica* es probablemente el factor más limitante en la prescripción de la talidomida. Los pacientes pueden quejarse de hormigueos en las manos y pies, calambres musculares y debilidad proximal de los miembros inferiores⁽⁷⁾. La somnolencia es uno de los efectos secundarios más frecuentes, no actúa sobre el sistema activador reticular

resultante en la sedación, por lo tanto no causa incoordinación o depresión respiratoria^(1,7,8).

Con frecuencia ocurre constipación, astenia, cefalea, mareos, problemas refractarios, disminución de la libido, náuseas, vómitos, dolor abdominal, xerostomía, rash cutáneo, prurito, edema de la cara y extremidades, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión y bradicardia⁽¹⁾.

Otros efectos menos frecuentes son la neutropenia (< del 1%), hematuria, disminución de la diuresis, hipoglicemia, aumento de ACTH, hipotiroidismo y anomalías menstruales.

Se ha establecido guías para la prescripción de la talidomida. Los pacientes deben ser informados en forma detallada de los riesgos asociados, efectos secundarios, de la naturaleza de la enfermedad y las terapias alternativas existentes. En la mujer en etapa reproductiva debe excluirse potencial embarazo, con un test previo a la prescripción del medicamento. Debe utilizar anticonceptivos hormonales para prevenir el embarazo durante el tiempo que toma la talidomida desde un mes antes del inicio de la terapia. Deberá realizarse un test de embarazo semanalmente durante el primer mes de tratamiento y cada 2 a 4 semanas después. Los varones que toman talidomida deben usar condones como protección durante las relaciones sexuales, ya que la talidomida se ha detectado en el semen^(1,3,7,8).

Debe realizarse un examen clínico neurológico y electrofisiológico previo al inicio de la medicación y repetir a intervalos de 3 meses. Instruir al paciente en relación a los síntomas de la neuropatía periférica y a consultar con su médico tratante.

Interacciones

La talidomida potencia los efectos sedativos de los barbitúricos, alcohol, clorpromazina, reserpina y carbamazepina. La talidomida puede interferir la actividad de los anticonceptivos orales, inhibidores de las proteasas, griseofulvina, rifampicina, rifabutina, fenitoina y carbamazepina. Las mujeres que toman talidomida deben usar dos métodos altamente efectivos de control de la natalidad⁽¹⁾.

Dosis y presentación

La talidomida se encuentra disponible en comprimidos de 100 mg. La dosis oscila entre 50 mg/día a 400 mg/día, y debe administrarse al acostarse, luego de la cena, a fin de minimizar la sedación.



Indicaciones terapéuticas

La efectividad de la talidomida en el eritema nodoso leproítico, dio lugar al interés en otras aplicaciones clínicas. El conocimiento de los mecanismos de acción de la talidomida, ha contribuido al clínico a su aplicación en diferentes enfermedades dermatológicas, la mayoría de éstas con una base inmunológica. Las principales indicaciones dermatológicas son: eritema nodoso leproso, prurigo actínico, prurigo nodular, lupus eritematoso discoide, aftosis bucal y enfermedad de Behcet. Otros usos han sido enfocados sobre su acción antiangiogénica y antitumoral⁽¹⁰⁾. En el cuadro No. 2 se resume las principales indicaciones de la talidomida.

CUADRO N° 2. PRINCIPALES INDICACIONES DE LA TALIDOMIDA.

- Eritema nodoso leproso
- Aftas orales
- Enfermedad de Behcet
- Lupus eritematoso
 - ❖ LE discoide
 - ❖ LE cutáneo grave
 - ❖ LE cutáneo subagudo
 - ❖ Paniculitis lúpica
- Prurigo actínico
- Prurigo nodular
- Enfermedad injerto contra huésped
- Condiciones asociadas a infección HIV
 - ❖ Caquexia asociada a HIV
 - ❖ Estomatitis oral asociada a HIV
 - ❖ Síndrome de desgaste asociado HIV
 - ❖ Sarcoma de Kaposi asociado a HIV
 - ❖ Proctitis asociada a HIV
- Sarcoidosis
- Pioderma gangrenoso
- Liquen plano erosivo
- Penfigoide ampollar
- Penfigoide cicatrizial
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Hydroa vacciniforme
- Enfermedad de las crioglobulinas
- Eritema multiforme
- Enfermedad de Jessner-Karof
- Hiperplasia linfoide cutánea
- Enfermedad de Weber-Christian
- Enfermedad de Crohn.

Eritema nodoso leproso (ENL)

En la reacción leprosa, la *talidomida* es la droga de elección. Fenómeno que se presenta en el transcurso crónico de la lepra lepromatosa y la lepra dimorfa, a consecuencia de un proceso inmunológico debido a títulos elevados de anticuerpo; se caracteriza por la aparición de nódulos eritematosos, eritema polimorfo, asociado a síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, artritis, neuritis, poliadenopatías, iritis, orquitis, nefritis hepatitis y vasculitis de tipo necrotizante^(1,10).

La talidomida en el ENL actúa a través de la disminución del TNF-alfa, del infiltrado inflamatorio de la dermis y de la regulación del ICAM. La sintomatología general mejora en 24 a 48 horas, mientras las lesiones cutáneas remiten a los 10 días. La talidomida es efectiva en más del 90% de los casos de ENL^(1,11).

La dosis de ataque utilizada es de 100 a 400 mg/día, en 3 a 4 tomas por día, seguidas por dosis de mantenimiento de 25 a 100 mg/día para prevenir y suprimir las recurrencias⁽¹⁰⁾.

La talidomida no está indicada como monoterapia para el ENL. En casos graves debe asociarse a corticoides. El tratamiento con quimioterapia antibacilar (dapsona, clofazimina) nunca debe suspenderse.

Aftas orales recurrentes

Enfermedad ulcerosa, inicialmente necrótica, de distinto tamaño, número y localización, aunque siempre en mucosa oral, cursa en forma de brotes y mantiene una evolución crónica y autolimitada en la mayoría de los casos. Los tratamientos son múltiples y muy variados y no se conoce actualmente una droga específica que cure la enfermedad. Se conoce que las lesiones son mediadas por complejos inmunes que ocasionan daño vascular y favorecen la migración leucocitaria. Numerosos estudios han demostrado la efectividad de la talidomida en el tratamiento de las úlceras orales recurrentes por su acción inmunomoduladora⁽¹¹⁾.

Mascaró y col. fueron los primeros en reportar excelentes resultados en 6 pacientes con lesiones necróticas gigantes y mutilantes de la boca, utilizando una dosis de 100 mg/día de talidomida, con disminución del dolor al tercer día y cura de las lesiones en 7 a 10 días⁽¹²⁾.

David Grinspan, en un estudio de 40 pacientes, utilizó 100 y 300 mg/día de talidomida durante uno a tres meses, con una mejoría marcada de un 40% de pacientes y una remisión en el 30% de los casos⁽¹³⁾.



La dosis recomendada de *talidomida* es de 100 mg/día durante 2 a 3 meses en aftas que no responden a los tratamientos convencionales y en pacientes con VIH+. Es necesario una dosis de mantenimiento de 50 mg/día para evitar las recurrencias⁽¹⁴⁾.

Enfermedad de Behcet

La *enfermedad de Behcet* (EB) es un proceso inflamatorio de etiología desconocida, suele presentarse en forma de *aftas orales recurrentes*, *úlceras genitales*, *uveítis* y *lesiones cutáneas*. El espectro clínico es amplio y puede afectar otros órganos. La evolución consiste en exacerbaciones y remisiones. Aunque la etiología y patogenia es oscura, se han encontrado anticuerpos contra la membrana de la mucosa oral y complejos inmunes circulantes en aproximadamente 50% de los casos⁽¹⁾. Su tratamiento es complejo y diferente en función de los distintos órganos afectados.

Los reportes hechos por *Mascaró* para las aftas orales, generaron el interés sobre el uso de la *talidomida* en el tratamiento de la EB⁽¹²⁾. *Saylan*, en 1982, publicó los resultados de un estudio de 22 pacientes con EB, donde se administró 400 mg diarios por 15 a 60 días, con curación inmediata de las lesiones orales y genitales, menores recurrencias y menos frecuentes; no así las lesiones oculares⁽¹⁵⁾. La eficacia de la *talidomida* está limitada exclusivamente a las aftas bucales y genitales. Al margen de algunos casos particulares excepcionales, la efectividad de la *talidomida* en las manifestaciones extra-cutáneas y mucosas es nula⁽¹⁰⁾.

Revus y Col. realizaron un estudio con 80 pacientes afectados de aftosis severa, en 10 centros hospitalarios franceses. Los resultados obtenidos fueron espectaculares y mostraron una gran eficacia de la *talidomida* a la dosis de 100 mg diarios⁽¹⁶⁾. Los autores coinciden en determinar que la *talidomida* es mucho más eficaz que ningún otro tratamiento para la *aftosis*⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Se ha observado una respuesta completa de las lesiones con *talidomida* a la dosis de 400 mg/día durante un periodo de 24 semanas en pacientes en los que hay exclusivamente lesiones en piel⁽²⁾.

La dosis de ataque varía entre 100 mg y 400 mg/día durante varios días, con pautas de descanso progresivo dependiendo de la respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento varía de 25 a 100 mg/ día para evitar las frecuentes recaídas al suspender el fármaco⁽¹⁾.

Lupus eritematoso

La *talidomida* ha mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de las lesiones cutáneas que se presentan en el lupus eritematoso (LE), básicamente el *lupus eritematoso discoide* (LED)⁽⁹⁾. *Barba-Rubio y col.*, en 1975, fueron los primeros en reportar el tratamiento y seguimiento de 20 pacientes con LED y lograron mejorías del 70 al 80% de los casos tratados^(2,4,9,18). En 1983, *Kanop y col.* reportaron el efecto terapéutico de la *talidomida* en 60 pacientes con lupus eritematoso discoide crónico (LEDC). El 90% de los pacientes presentó una completa o marcada mejoría de la enfermedad con una dosis de 400 mg por día, con una recaída del 71% de los pacientes^(9,11). Otros investigadores han obtenidos resultados similares con dosis de 100 a 200 mg/ día, con mejoría a las dos semanas de tratamiento⁽¹¹⁾.

En general varias publicaciones sugieren que la *talidomida* es una opción terapéutica para las lesiones cutáneas del LE, como en el LED, LE subagudo, LE cutáneo grave. También se han reportado beneficios en la *paniculitis lúpica*, mejoría de los síntomas generales y articulares^(1,4,11).

Se desconoce el mecanismo de acción de la *talidomida* en el LE; sus efectos *inmunomoduladores* y *antinflamatorios*, sobre todo las acciones inhibitorias de la producción de *TNF-alfa*, inhibición de la quimiotaxis, fagocitosis de polimorfonucleares, inhibición de la angiogénesis, la proliferación linfocitaria en respuesta a estimulación mitogénica y su efecto favorecedor del patrón de respuesta Th2 podrían explicar la efectividad en las manifestaciones cutáneas del LE⁽¹¹⁾.

La dosis de ataque empleadas, según reportes, es de 100 a 400 mg por día, seguida de una dosis de mantenimiento de 25 a 100 mg por día. La duración del tratamiento varía de 4 meses a 9 años, dependiendo de la respuesta del paciente. La mejoría se presenta dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Las recaídas son comunes después que la droga se suspende en el 35 al 75% de los casos, de tal forma que se requiere dosis de mantenimiento por periodos prolongados^(1,4).

La mayoría de autores recomienda que la *talidomida* debe ser utilizada en el LE como una droga de segunda línea en los casos de resistencia a los tratamientos convencionales debido a los efectos colaterales ampliamente conocidos.

Prurigo actínico

El prurigo actínico (PA) es una fotodermatosis idiopática hereditaria relativamente frecuente en el Centro y Sur de



América que afecta la piel, mucosa labial y conjuntival; representa una respuesta anormal a la luz solar, particularmente UVA y UVB, caracterizada por pápulas y placas infiltradas pruriginosas, a menudo excoriadas, que se presenta en áreas expuestas al sol, aunque no exclusivamente⁽¹⁹⁾.

Diversos estudios sustentan la efectividad de la talidomida en el PA y otras fotodermatitis⁽²⁰⁻²³⁾. *Londoño* fue el primero en utilizar talidomida en esta patología. Obtuvo mejoría notable de las lesiones en 32 de 34 pacientes con dosis iniciales de 300 mg diarios, con recaídas al suspender el tratamiento^(1,11). *Lowell C.R* obtuvo resultados similares con menor dosis al tratar 40 pacientes con talidomida⁽²⁰⁾.

Las dosis a emplear varía de 50 a 300 mg diarios durante 6 a 8 semanas; en ocasiones es necesario terapia de mantenimiento de 15 a 100 mg diarios durante periodos prolongados. La talidomida se emplea también en otras fotodermatitis como la erupción polimorfa solar^(1,23).

Prurigo nodular

El prurigo nodular (PN) es una dermatosis intensamente pruriginosa caracterizada por pápulas y nódulos excoriados y liquenificación, a menudo de curso crónico, y en algunos pacientes, de pobre respuesta al tratamiento. Se utiliza en casos refractarios al tratamiento estándar, incluso en pacientes HIV positivos^(4,5,24-30).

Diversos estudios sustentan la efectividad de la talidomida en esta patología a la dosis diaria de 200 a 400 mg. Dosis menores han demostrado igualmente ser efectivas. El mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, podría estar relacionado con la neurotoxicidad^(1,26). En 1993, *Johnke* y *Zachariae* trataron 22 pacientes con PN refractario y obtuvieron rápida respuesta a la dosis de 50 a 300 mg diarios. El prurito y las lesiones se redujeron en pocos días o semanas. El tratamiento se prolongó durante 12 meses. Trece pacientes tuvieron efectos secundarios, y el más severo fue la neurotoxicidad (5 pacientes)⁽²⁷⁾.

Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con fototerapia UVB-NB, lo que incrementa su beneficio⁽²⁹⁾.

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con rechazo del trasplante alogénico de la médula ósea. Ocurre en el 20% a 50% de estos pacientes, con una mortalidad entre el 20% y

70% dependiendo de los factores asociados^(1,5,9).

La talidomida ha probado su efectividad en pacientes con EICH refractaria al tratamiento convencional (corticoides, ciclosporina y azatioprina); tanto en la profilaxis de la enfermedad como en la mejoría de las formas cutánea aguda, cutánea crónica esclerosa y aquellas con afectación sistémica, pero requiere dosis muy elevadas, por lo que su uso a largo plazo podría precipitar la aparición de efectos no deseados^(1,11).

En 1995, *Parker y col.* determinaron la eficacia de la talidomida en 80 pacientes con EICH refractaria a prednisona o prednisona más ciclosporina. Los pacientes recibieron talidomida 100 mg vía oral cuatro veces al día. No se presentaron efectos indeseables cuando ésta se incrementaba de 200 a 300 mg cuatro veces al día. Del total, 16 pacientes (20%) tuvieron una respuesta sostenida, 9 una remisión completa y 7 con una respuesta parcial. Tuvo que suspender el tratamiento 29 pacientes (35%), debido a los efectos indeseables (sedación, constipación, exantema cutáneo, neuritis y neutropenia). Los efectos indeseables fueron reversibles con la suspensión de la droga, excepto un caso con neuritis residual moderada⁽⁹⁾.

En 1998 *Vogelsang* utilizó la talidomida en 44 pacientes con EICH refractarios al tratamiento, o con alto riesgo de esta enfermedad, a la dosis de 800 mg diarios durante 3 a 6 meses, obteniendo aclaramiento completo en 14 pacientes y mejoría significativa en 12⁽¹¹⁾.

Varios autores como *López y col.*, en 1993; *Mc Carthy y col.*, 1990; *Vogelsong y col.*, 1992; *Hene y col.*, 1991; *Randall*, 1990 y *Saval y col.*, en 1998 demuestran la eficacia de la talidomida para las formas crónicas de la enfermedad; sin embargo, la eficacia es menor en la forma aguda. Otros autores señalan que la administración precoz de la talidomida brinda un beneficio adicional en los pacientes que no responden a la terapia habitual⁽¹⁾.

La dosis empleada de talidomida es de 800 a 1600 mg diarios, seguidas de un ajuste de dosis para obtener una concentración mínima en el plasma de 5 mcg/ml, luego de 2 horas de ingerir el fármaco. Dosis menores de 100 mg a 600 mg por día han demostrado ser igualmente efectivas. En niños la dosis a emplear es de 3 a 9,5 mg/Kg/día⁽¹⁾.

Condiciones asociadas a infección HIV

La talidomida está actualmente en investigación por su valor



en el tratamiento de una serie de enfermedades relacionadas con el SIDA. La *talidomida* inhibe el TNF-alfa, una citoquina asociada con el desarrollo de *úlceras aftosas*, *demencia*, *fiebre*, *fatiga* y *pérdida de peso*, así como aumento de la replicación del HIV^(5,31,32).

La efectividad de la talidomida se ha demostrado en las úlceras aftosas orofaríngeas y esofágicas, el síndrome de desgaste y la diarrea. *Jacobson y col.*, en un estudio controlado con placebo de 29 pacientes con úlceras aftosas, observaron buena respuesta en 15 de los pacientes tratados con dosis de 200 mg/día y sólo en 2 de 20 tratados con placebo^(2,33). En un estudio doble ciego en 57 pacientes utilizando talidomida 200 mg/día por 4 semanas se encontró cicatrización completa en el 55% de los casos vs. el 7% en los que recibieron placebo. Además, se observó mejoría del dolor y la capacidad de alimentarse.

Se sabe que el TNF-alfa ha sido implicado en la patogénesis del síndrome de desgaste o pérdida de peso en los pacientes con HIV. En un estudio aleatorio de 28 pacientes con enfermedad por HIV avanzada doble ciego, con grupos de control, observaron un incremento de peso en el 4% con dosis de 400 mg por día. El mecanismo propuesto es un aumento en la síntesis de ácidos grasos y disminución de la lipólisis a través de la inhibición del TNF-alfa⁽³⁴⁾.

Se ha reportado que los niveles de TNF-alfa se encuentran elevados en los pacientes con HIV y síndrome diarreico, observándose una adecuada respuesta en 12 pacientes con diarrea crónica de más de 12 meses de evolución sin respuesta a varios tratamientos, con disminución de la frecuencia de evacuaciones, con dosis de 100 mg/día de talidomida⁽³⁵⁾.

Pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA han demostrado disminución del número y tamaño de las lesiones con el uso de la talidomida.

Sarcoidosis cutánea

La *sarcoidosis* es un trastorno idiopático crónico que se caracteriza por la acumulación de fagocitos mononucleares, con formación de granulomas no caseosos, que puede afectar múltiples órganos como la piel, pulmones, sistema linfático, hígado, bazo, ojos, glándulas parotídeas, sistema nervioso central, huesos y articulaciones. En el 20 a 25% de los casos de sarcoidosis se produce afectación de la piel, y es más frecuente al comienzo de la enfermedad⁽³⁶⁾. Las

manifestaciones cutáneas de sarcoidosis muestran variadas morfologías. Pueden presentarse como pápulas, placas, nódulos, lesiones ulcerativas, alopecia, que pueden parecerse a otras patologías, constituyendo un reto diagnóstico.

Aunque los *corticosteroides sistémicos* son efectivos contra la *sarcoidosis cutánea*, terapias alternativas son necesarias. La talidomida ha demostrado efectos beneficiosos en la sarcoidosis cutánea, al modificar el tamaño del granuloma y disminuir el espesor de la epidermis^(3,38). *Baughman et al.* trataron 15 pacientes con lupus pernio y otras manifestaciones de sarcoidosis que no respondieron a las terapias anteriores; todos los pacientes experimentaron algunas mejoras en sus lesiones cutáneas. La mayoría respondieron a la dosis de 100 mg/día^(38,39).

Estimes et al. trataron 10 pacientes que tenían sarcoidosis cutánea crónica resistente al tratamiento convencional con 1,84 mg/kg día de talidomida por 2 meses. Mostró eficacia en 7 de 10 pacientes, pero solo en 3 pacientes se obtuvo la regresión completa. La recaída apareció cuando se suspendió el tratamiento⁽⁴⁰⁾.

Pioderma gangrenoso

El *pioderma gangrenoso* (PG) es un trastorno ulceroso doloroso, no infeccioso de la piel, de evolución crónica y recurrente, de causa desconocida, que suele asociarse a enfermedad sistémica como LES, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, leucemia, SIDA y otras enfermedades autoinmunes^(1,9,41).

El tratamiento estándar son los corticoides sistémicos o tópicos, drogas citotóxicas y antimaláricos. Sin embargo, cuando no existe respuesta terapéutica la talidomida ha mostrado ser eficaz en la regresión de la enfermedad. Las dosis que se han empleado son de 100 a 400 mg/día con buenos resultados⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Otras dermatosis

La talidomida ha demostrado ser eficaz en el liquen plano erosivo, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedades oncohematológicas, penfigoide, pénfigo, pénfigo familiar benigno, poliarteritis nodosa, enfermedad por crioaglutininas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, paniculitis de Weber-Christian, eritema multiforme, neuralgia post-herpética, morfea generalizada, alopecia areata, pustulosis palmoplantar, infiltración linfocítica de Jessner-Karof, hiperplasia angioliñoide



con eosinofilia, prurigo urémico, espondilitis anquilosante, porfiria cutánea tarda, vasculitis por complejos inmunes y necrosis epidérmica tóxica. El cuadro N° 3 resume las dosis empleadas.

Conclusiones

Después de más de 40 años de destierro de la talidomida debido a graves efectos teratogénicos devastadores, renace la utilización de la talidomida gracias a sus propiedades *antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas*. En la última década, se ha reunido evidencia sólida de su actividad frente a diversos desórdenes inflamatorios y enfermedades malignas en las cuales la terapia convencional ha fracasado.

Actualmente se ha desarrollado dos clases de análogos a la talidomida, los *inmunomoduladores (IMiDs)* y los *inhibidores selectivos de citocinas (SelCiDs-clase II)*, que conservan sus propiedades biológicas y aplicaciones terapéuticas y son más seguros, más potentes y no tienen efectos teratogénicos.

La clase I o drogas inmunomoduladores (IMiDs) son potentes inhibidores del TNF-alfa y de la IL-1b, IL-6 e IL-12 e incrementan la producción de IL-10 en un 200 a 300%. Tienen un marcado efecto sobre la activación y proliferación de linfocitos T⁽¹⁾.

Los de clase II, drogas inhibidoras selectivas de citocinas (SelCiDs) son potentes inhibidores del TNF-alfa aunque más selectivas, con menor acción sobre otras citocinas. Tienen menos efecto sobre la activación y proliferación de linfocitos T.

El uso de la talidomida debe ser estrictamente regulado en mujeres en edad fértil y se deberá contar con una evaluación basal neurológica previa al tratamiento, así como seguimiento posterior.

ANTIMALÁRICOS

Introducción

El primer conocimiento que se tiene de los antimaláricos data del 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 hidroxiclороquina⁽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, hidroxiclороquina* y *quinacrina*. Su farmacocinética es cualitativamente similar en adultos y niños⁽⁴⁹⁾. La cloroquina y la hidroxiclороquina son 4-aminoquinolinas, y solo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por 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



CUADRO Nº 3. DOSIS EMPLEADAS DE TALIDOMIDA

Enfermedad	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Eritema nodoso leproso	100 a 400 mg/día	25 a 100 mg/día
Aftosis oral recurrente	100 a 300 mg/día (1 a 3 meses)	50 a 100 mg/día
Enfermedad de Behcet	100 a 400 mg/día (1 a 3 meses)	25 a 100 mg/día
Lupus eritematoso:		
LED, LEDC, LESA	100 a 400 mg/día (4m a 9 años)	25 a 100 mg/día
LE cutáneo grave	Dosis promedio	
Paniculitis lúpica	100 a 200 mg/día.	
Fotodermatitis:		
Prúrigo actínico	50 a 300 mg/día(6 a 8 semanas)	15 a 100 mg/día
Erupción polimorfa solar		
Hydroa vacciniforme		
Prúrigo nodular	200 a 400 mg/día	50 a 100 mg/día
Enfermedad injerto contra huésped		
Forma cutánea aguda	800 a 1600 mg/día x 3 a 6 meses	200 a 300 mg/día.
Forma crónica esclerosa	(Concentración 5 mcg/dl)	
Forma sistémica	3 a 9,5 mg/Kg/día Niños	
Condiciones asociadas a HIV		
Úlceras orofaríngeas y esofágicas		
Síndrome de desgaste	200 a 400 mg/día	100 mg/día
Sarcoma de Kaposi		
Sarcoidosis cutánea	100 mg/día	
Pioderma gangrenoso	100 a 400 mg/día	
Liquen plano erosivo	100 a 150 mg/día	50 mg/día x 10 a 12 sem.
Neuralgia post-herpética	300 mg/día 1 a 2 semanas	100 mg/día
Histiocitosis de células de Langerhans	100 a 300 mg/día Adultos	
	10 mg/Kg/día (100mg/día) Niños	50 mg/día 4 semanas.
Porfiria cutánea tarda	200 mg/día	
Enfermedad de Jessner-Karof	100 mg/día	25 a 50 mg/día (casos de recurrencia)
Eritema multiforme (recurrente)	100 a 300 mg/día	50 a 100 mg/día
Poliarteritis nodosa	100 mg/día	
Enfermedad de Weber-Christian	100 a 300 mg/día	
	Niños < 50 K.: 100 mg/día	
Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia	100 mg/día	50 mg/día
Vasculitis por inmunocomplejos	100 a 300 mg/día	50 - 100 mg/día
Pustulosis palmoplantar	100 a 200 mg/día	

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.

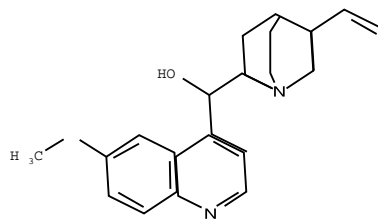
Lupus eritematoso cutáneo

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

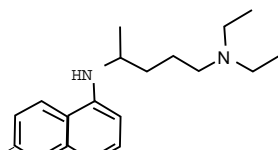
cutáneo crónico (LECC), como tratamiento coadyuvante en combinación con los glucocorticoides^(44,49,50). Los antimaláricos también se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas no específicas del LE tales como ulceraciones de la mucosa oral, calcinosis cutis, paniculitis lúpica 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

FIGURA N° 2. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ANTIMALARICOS

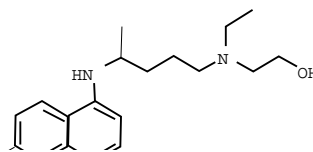


QUININA



CLOROQUINA

Peso molecular:	319.872 g/mol
Biodisponibilidad	?
Metabolismo	Hígado
Vida media	1 - 2 meses
Excreción:	Rena 60%, Fecal 10%, cutánea 30%



HIDROXICLOROQUINA

2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino]pencil]etilamino]etanol sulfato.

Peso molecular	433.951 g/mol
Biodisponibilidad	?
Metabolismo	Hígado
Vida media	32 - 50 días
Excreción	Renal 60%, Fecal 10%,cutánea 30%

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 antifosfolípido⁽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,



CUADRO Nº 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

hipoglucemiantes y antitrombóticos conferirían un papel preventivo de la aterosclerosis.

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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina, 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

CUADRO Nº 5. INDICACIONES DE LOS ANTIMALÁRICOS EN DERMATOLOGÍA

- Lupus eritematoso
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo agudo
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo subagudo
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo crónico
 - ❖ Síndrome antifosfolípídico 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

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⁾.

Porfiria cutánea tarda

La cloroquina e hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina 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



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.

utilizarlos durante el embarazo únicamente en aquellos casos en que la enfermedad comporte riesgos superiores a los del efecto del fármaco⁽⁴⁴⁾.

Contraindicaciones

Deben ser excluidos del tratamiento con antipalúdicos los pacientes con afecciones gastrointestinales, neurológicas y sanguíneas severas, hepatopatías, porfiria intermitente o variegata, 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 esta 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

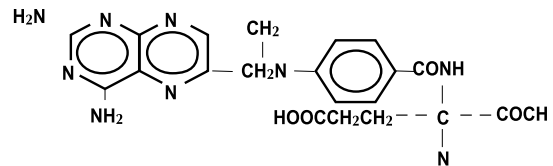
El MTX es un antagonista del ácido fólico (Figura N° 3), pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida como antimetabolitos. Es fácil de utilizar y su administración por vía oral consigue concentraciones sanguíneas confiables, que no se ven afectadas por la ingesta concomitantes de alimentos. 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



TCLA(+) 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.

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

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 *varioliiforme* (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° 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 varioliiforme 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
- Linfosarcoma
- 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 1 mg/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



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

- Excesivo consumo de alcohol.

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, tetraciclina 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

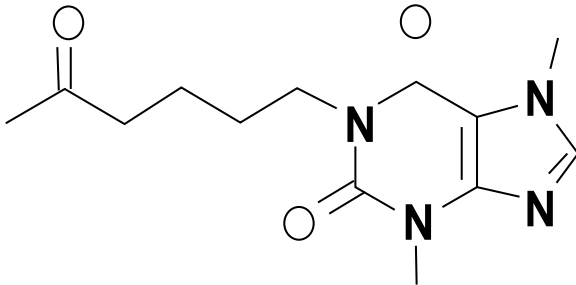
Diversos estudios han demostrado que la PTX posee actividad antiinflamatoria y protectora en los procesos inflamatorios generados en el endotelio vascular, así como a nivel tisular, actividad sobre los fibroblastos y los procesos relacionados a cicatrización y enfermedades del colágeno. Podría tener 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:



FIGURA N° 4. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA PENTOXIFILINA



Datos químicos:

Fórmula: $C_{13}H_{18}N_4O_3$
Peso molecular.: 278,31 gr/mol

Datos físicos:

Densidad: 1,41 g/cm³

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)

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

CUADRO N° 12. FISIOLÓGÍA CELULAR DE LA PENTOXIFILINA⁽⁷⁰⁾

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



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).

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⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾**

Desórdenes vasoactivos

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

Estados de hipercoagulabilidad

- Tromboflebitis superficial
- Crioglobulinemia
- Complicaciones tromboticas 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
- Livedovascularitis / 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 angioliñoide 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 mg/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.



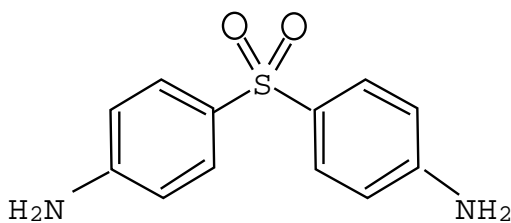
La dapsona es absorbida rápidamente y en forma casi completa por vía oral con una biodisponibilidad mayor del 86%. El pico de concentración máxima en el suero es de 1,10 a 2,33 mg/L en 0,5 a 4 horas. La vida media plasmática es de 12 a 28 horas, La concentración en 24 horas es de 0,4 a 1,2 mg/L y el 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 Nº 5.
ESTRUCTURA DE LA DAPSONA



Características físico-químicas

- Nombre químico: 4,4-diaminodifenilsulfona
- Fórmula molecular: C₁₂H₁₂N₂O₂S
- 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 LTB₄); de la actividad de las enzimas lisosomales de los polimorfonucleares y la concentración del O₂, reduce los leucotrienos B₄, inhibe la producción de 5-lipoxigenasa, inhibe la producción de PGD₂ 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:
 - Penfigoide ampolloso 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

Dermatitis 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 1 mg/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 vésicopollares, 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 prednisona, hidroxicloroquina, quinacrina e inmunosupresores mejoraron sus lesiones cutáneas con la adición de *dapsona* 100 mg/día⁽¹²¹⁾.

Galrao y col. reportan dos casos de dermatomiositis amiofábrica 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 (*Loxocles 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 ocu-

re 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 nóduloquístico, 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 N° 14. INDICACIONES CLÍNICAS Y DOSIS DE LA DAPSONA EN DERMATOLOGÍA

Enfermedad	Dosis	Comentario
Indicaciones preferenciales:		
➤ 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
Otras indicaciones		
➤ Acné		
❖ Acné quístico	50 a 150 mg/día	Sola o combinada con minociclina
❖ Acne 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 amiopática	50 a 100 mg/día	
➤ Foliculitis decalvante	100 mg/día	
➤ Granuloma anular	100 mg/día adultos	Tiempo prolongado
	Niños: 1 mg/Kg/día	
➤ Granuloma facial	200 mg/día de 5 sem. a 4 meses	No tratamiento satisfactorio
	Mant.: 25 a 100 mg/día	
➤ Micetomas	200 mg/día + trimetoprin	N. brasiliensis Mejoría a los 3 meses.
	6 a 9 meses	
➤ Liquen plano	50 a 150 mg/día	Efectivo LP erosivo LP ampollar.
	Niños: 1 a 2 mg/Kg/día.	
➤ Lepra	100 mg/día	Guía OMS + rifampicina Ofloxacina - minociclina Esteroides+ oxígeno
➤ Loxocelismo cutáneo (Laeta)	100 mg/día más hiperbárico + antibiótico.	
+ 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	Droga de elección
	Dosis inicial 1 mg/Kg/día	Inducción con esteroides
	2 mg/Kg/día	+ / no inmunosupresores.
	Dosis máxima 200 mg/día	Manto 50 a 150 mg/día
➤ Pénfigo familiar benigno	100 a 200 mg/día	Elección??
	Manto: 50 mg/día.	
➤ 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	Respuesta pobre esteroides
❖ P. foliaceo	Terapia conjunta con 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
❖ Vasculitis leucocitoclástica	100 mg/día	la vasculitis

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 trimetoprim 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 cardíacas, pulmonares y hematológicas, deficiencia de G6PD, embarazo, porfiria e hipersensibilidad a la droga.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pendino P, Agüero C, Kriunis I. Talidomida y análogos de talidomida. Arch Alerg Inmunol Clin. 2005;36(2):41-51.
2. Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac UNAM. 2001;44(5):212-15.
3. Maino R. De la tragedia al triunfo? El regreso de la talidomida. Rev. Soc



CUADRO Nº 15. EFECTOS ADVERSOS DE LA DAPSONA^(78,80)

- 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
 - ❖ Necrosis epidérmica tóxica.
 - ❖ Síndrome de hipersensibilidad a dapsona
 - ❖ Síndrome de Stevens-Johnson
- Fototoxicidad
- Renales
 - ❖ Hematuria
 - ❖ Nefritis
- Misceláneos
 - ❖ Linfadenopatías

CUADRO Nº16: 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.

Med Int. Disponible en: http://www.drwebsa.com.ar/simiba/med_interna/vol_02/02.htm

4. Fernández-Camacho Y, León-Dorantes G. Talidomida: Una nueva oportunidad. Rev Med Hosp Gen Mex. 200;63(3):185-91
5. Perry A, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Dermatol Online J. 2007;9(3):5
6. Rivitti E. Talidomida en Dermatología. Med Cutan Iber Lat Am. 1997;25:117-129.
7. Tseng S, Pak G, Wsshnik K, et al. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. J Am Acad Dermatol. 1996;35(6):598-602.
8. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. Dermatol Clin. 2001;19(1):87-103
9. Cejudo RC. Desórdenes inmunológicos y el resurgimiento de la talidomida: Nuevas aplicaciones clínicas. Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr. 1999;8(1):49-56.
10. Tappeiner G, Wolf K. Talidomida. En: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 5ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:3046-3053.
11. Hidalgo H, Rondón AJ, Loyo. Viejas drogas y procedimientos con nuevos usos en Dermatología En: Rondon Lugo A.J. Temas dermatológicos: Pautas diagnósticas y terapéuticas 1ª. Ed. Caracas: Ed. Tipografía Olímpica, C.A.2001:292-303.
12. Mascaró JM, Lecha M, Torres H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. Arch Dermatol. 1979;115:636-7.
13. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. J Am Acad Dermatol. 1985;12:85-90.
14. Revus J, Guillaume JV, Javier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent stomatitis. Arch Dermatol. 1990;126:923-6



15. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol.* 1982;118:536
16. Revus J. Actualite du thalidomide. *Ann Dermatol Venereol.* 1990;117:313-21
17. Torras H, Lecha M, Mascaró JM. La talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behçet. Experiencia de cuatro años. *Med Cutan Iber Lat Am.* 1982;10:103-12
18. Barba- Rubio J, Franco- Gonzales F. Lupus eritematoso discoide y talidomida. *Dermatol Rev Mex.* 1975; 19:131-9.
19. Salazar AM. Prúrigo actínico en la niñez. *Dermatol Pediatric Lat.* 2005;3(3):193-200.
20. Lowell CR, Hawk JL, Calnan CD, Magnus IA. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol.* 1983;108(4):467-71.
21. Ch Ng J, Foley PA, Crouch .B, Baker S. A case of severe actinic prurigo successfully treated with thalidomide. *Australas J Dermatol.* 2001;42(3):192-5.
22. Yong-Gee SA, Muir JB. Long-term thalidomide for actinic prurigo. *Australas J Dermatol.* 2001;42(3):281-3.
23. Saul A, Flores O, Novales J. Polymorphous Light eruption: Treatment with thalidomide. *Australas J Dermatol.* 1976;17(1):17-21.
24. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2002;43(4):220-40.
25. Lan CC, Lin CL, Wu SC, Chai CY et al. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patient with low-dose thalidomide. *J Dermatol.* 2007; 34(4):237-42.
26. Winkelman RK, Connolly SM, Doyle JA, Padilla-Goncalves A. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(5):412-7.
27. Johnke H, Zachariae H. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugest Laeger.* 1993;155(38):3020-30.
28. Van den Broek H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide *Arch Dermatol.* 1980;116(5):571-2.
29. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M. Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TLO1) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology.* 1997;195(4):359-61.
30. Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human deficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):845-9.
31. Smith D. Thalidomide and HIV: Several possible uses. *AIDS Treat News.* 1995;(221):1-4.
32. Ravot E, Lisziewicz J, Lori F. New uses for old drugs in HIV infection: the role of hydroxiurea, cyclosporin and thalidomide. *Drugs.* 1999;16(14):953-63.
33. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J , et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *NEJM.* 1997;336(21):1487-92.
34. Reyes-Terna G, Sierra-Madero J, Martinez V, Arroyo-Figueroa, et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS.* 1996;10:1501-7.
35. Sharpstome D, Rowbottom A, Nelson M, Lepper M, et al. Faecal tumour necrosis factors-alpha in individuals with HIV-related diarrhea. *AIDS.* 1996;10:989-94.
36. Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *International J Dermatol.* 2001;40:249-53
37. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol.* 2002;102(3):225-36.
38. Baughman RP, Marc AJ, Teirstein AS, Moller DR, Inferior EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest.* 2002;122:227-32.
39. Baughman RP, Baja EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):385-94.
40. Estimes O, Revus J, Wolkenstein P, Bressieux JM, Roujeau JC, Cosnes A. Sarcoidosis: thalidomide treatment in ten patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(5):611-3
41. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(8):842-4.
42. Chow RKP, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(6):1047-60.
43. Hecker MS, Leibold MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermaol.* 1982;7(3):317-23.
44. Herrero C. Antipalúdicos de síntesis: Nuevas perspectivas. *Piel.* 1994;9:303-6.
45. Wolverton S, Darse M. Fármacos sistémicos En: Bolognia 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.vc/ftproof/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, Estévil 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 lypus erythematosus. *Lupus.* 1997;7:80-5.
52. Wallace DJ, Linker-Israel 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 sarcoid 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, García 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. Díez 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 MJ. 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 múltiples 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 García 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 vasculitis 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. Magüña 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 dapsone therapy *Int J Dermatol*. 2004;43(3):220-2.
126. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Panteleos D, Aroni K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsone 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=Dapsone+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 gammapatía. *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 dapsone. *Indian J Dermatol*. 2006;51:128-30
130. Hofer T, Itin PH. Acne inversa: a dapsone-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 dapsone. *Clin Exper Dermatol*. 1997;22(1):26-7.
132. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatol Treat*. 2006; 17(4):211-3.
133. Paquet P, Pierard GE. Dapsone treatment of folliculitis decalvans. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131(2):195-7.
134. Valdivia L. Sulfonas. *Dermatol peru*. 1996; 6:28-36