

4. Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, et al. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFR2 in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet.* 2009;124:625-31.
  5. Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, et al. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: The first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet.* 2006;70:330-5.
  6. Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, et al. Milroy disease and the VEGFR3 mutation phenotype. *J Med Genet.* 2005;42:98-102.
  7. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: An immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:124-7.
  8. Lister R, Black M, Calonje E, Burnand KG. Squamous cell carcinoma arising in chronic lymphoedema. *Br J Dermatol.* 1997;136:384-7.
  9. Gomes C, Silva C, Soares C, Oliveira R. Squamous cell carcinoma arising from chronic lymphedema: A case report and review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:42-4.
  10. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angio-genic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol.* 2014;32:616-20.
- O. Cheirif-Wolosky\*, L. Ramírez-Hobak, S. Toussaint-Caire y L. Lammoglia-Ordiales
- Departamento de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México*
- \* Autor para correspondencia.  
Correos electrónicos: [dra.dermaorly@gmail.com](mailto:dra.dermaorly@gmail.com), [Orly.cheirif@gmail.com](mailto:Orly.cheirif@gmail.com) (O. Cheirif-Wolosky).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.011>

## Absorción sistémica de tacrolimus tópico en enfermedad de Crohn metastásica con úlceras cutáneas



### Systemic Absorption of Topical Tacrolimus in Metastatic Crohn Disease With Skin Ulcers

Sra. Directora:

Presentamos el caso de una mujer de 54 años de edad, diagnosticada de enfermedad de Crohn (EC) colónica con metástasis en la región perianal y los pliegues, que en una de las reactivaciones presenta un intértrigo ulcerado interglúteo, inguinal y en el pliegue abdominal (superficie afectada 155 cm<sup>2</sup> medidos con programa Image J). Se realizan lavados diarios con agua y jabón, suero salino y aplicación de 60 g de tacrolimus tópico 0,1% mediante una gasa impregnada, junto con fentanilo y lorazepam antes de las curas con fines analgésicos y ansiolíticos. A los 15 días la enfermería ideó un nuevo método para la aplicación diaria de la pomada, vaciando el contenido del envase en una jeringa de lavado a presión, aplicando el preparado directamente sobre las úlceras. Diez días más tarde se detecta insuficiencia renal moderada (incremento de creatinina de 1,4 mg/dl a 2,4 mg/dl y de urea 69 mg/dl a 110 mg/dl). Este cuadro se interpreta como prerrenal, tratándose con incremento de ingesta líquida y sueroterapia. No obstante, ante la sospecha de una posible influencia del tacrolimus en el deterioro de la función renal, se hizo una determinación en sangre total encontrándose un nivel de 9,7 ng/ml (rango terapéutico en trasplante de órgano sólido 5-20 ng/ml). Se suspendió la aplicación durante 24 h, bajando el nivel a 5,3 ng/ml, y se disminuyó a tacrolimus tópico 0,03%. Los controles posteriores dieron concentraciones de tacrolimus casi indetectables, y la creatinina bajó hasta los valores previos.

## Discusión

La EC presenta manifestaciones cutáneas en el 9-23% de pacientes<sup>1</sup>. Las fisuras y fístulas en la región perianal son probablemente las lesiones más frecuentes (17-43% de los pacientes)<sup>2</sup>. La EC metastásica se define como la presencia de lesiones granulomatosas compatibles en la piel, sin continuidad con el tracto digestivo<sup>3</sup>.

El tacrolimus tópico administrado una vez al día ha mostrado eficacia limitada en la evolución de fístulas y úlceras, consiguiendo la remisión en el 36% de los pacientes y alguna respuesta en el 29%<sup>4</sup>. En relación con sus efectos adversos, Shah et al.<sup>5</sup> recogen como más frecuente un ligero picor en el lugar de aplicación; añaden que la absorción a través de la piel sin barrera epidérmica o mucosas suele ser escasa, alcanzando niveles sanguíneos bajos o indetectables. Otros autores recogen concentraciones sanguíneas elevadas de tacrolimus tras su aplicación cutánea; así, Faisal<sup>6</sup> encuentra un nivel de 14,7 ng/ml con náuseas, parestesias y mareo, que achaca a la absorción a través de la mucosa gastrointestinal en la EC perianal. Russell et al.<sup>7</sup> describen un caso con afectación orofacial, en el que tras la aplicación de tacrolimus 0,05% en un área de 1-2 cm<sup>2</sup> se alcanzaron concentraciones de 9 ng/ml y la paciente desarrolló un herpes zoster toracolumbar. Olson et al.<sup>8</sup> recogen como factores de riesgo del incremento de la absorción cutánea de tacrolimus, la superficie afectada, la ausencia de barrera cutánea y el vendaje oclusivo. Neuman et al.<sup>9</sup> añaden otros 2 factores, la edad joven y la piel caliente por incremento de la circulación. Recomiendan la monitorización de niveles sanguíneos de tacrolimus cuando coinciden uno o más de estos factores.

En el presente caso la aplicación de tacrolimus tópico directamente sobre las úlceras de pliegues coincidió con un deterioro en la función renal. Es posible que se puedan encontrar otros factores causantes, pero la presencia de tacrolimus en sangre con una concentración de 9,7 ng/ml, sin duda contribuyó a dicho deterioro; también es posi-

ble que la repercusión sea mayor al actuar sobre una paciente con enfermedad renal subyacente (creatinina sérica 1,4 mg/dl). El ajuste en la dosis y la disminución del nivel coincidieron con la mejoría en la función renal.

El grado de absorción del preparado tópico en este caso es elevado, ya que se aplicó en las úlceras (ausencia de estrato córneo) y en los pliegues (forma oclusiva de aplicación). Los niveles sanguíneos de tacrolimus fueron disminuyendo, lo que se explica por una mejoría en las lesiones y el efecto barrera de la piel y, en nuestro caso, también por la disminución en la dosis (tacrolimus tópico 0,03%).

En resumen, se trata de un caso con absorción sistémica de tacrolimus en aplicación tópica, con deterioro de la función renal (efecto adverso frecuente de este fármaco) y que coincide con un método de aplicación directa en una zona ulcerada (alteración de la barrera cutánea) y de forma oclusiva (pliegues y regiones húmedas). Se recomienda la monitorización de niveles sanguíneos de tacrolimus para evitar efectos adversos derivados de alcanzar concentraciones elevadas inesperadas, especialmente en casos con enfermedad renal subyacente. Una pauta razonable sería monitorizar el nivel semanalmente el primer mes y, después, cada 2 semanas o cada mes, además de en el momento en que se detecten complicaciones<sup>7</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

### Bibliografía

1. Zaballón Diego P, Ara Martín M, Salsench Serrano E, Lafuente Urrez F, Alcedo González J, Carapeto FJ. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicina General*. 2002;42:188–97.

2. Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: Exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:245–53.
3. Kurtzman Drew JB, et al. Metastatic Crohn's disease: A review and approach to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:804–13.
4. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: The role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1282–94.
5. Shah NP, Goel RM, Escudier M. Treatment of a Crohn's disease-related cutaneous facial lesion with topical tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2014;118:e71–3.
6. Faisal RA. Tacrolimus toxicity following topical treatment of perianal Crohn's disease: An admonitory anecdote. *J Crohns*. 2013;7:e713.
7. Russell RK, Richardson N, Wilson DC. Systemic absorption with complications during topical tacrolimus treatment for orofacial Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32:207–8.
8. Olson KA, West K, McCarthy PL. Toxic tacrolimus levels after application of topical tacrolimus and use of occlusive dressings in two bone marrow transplant recipients with cutaneous graft-versus-host disease. *Pharmacother*. 2014;34:e60–4.
9. Neuman DL, Farrar JE, Moresi JM, Vogelsang GB, Higman M. Toxic absorption of pimecrolimus in a patient with severe acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:919–20.

R. García-Delgado<sup>a,\*</sup>, E. Escario-Travesedo<sup>b</sup>  
y A. Sánchez-Romero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rfcog@sescam.jccm.es  
(R. García-Delgado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.010>

## Quinacrina, un escalón terapéutico que no debemos obviar



### Quinacrine: A Treatment Option That Should Not Be Overlooked

Sra. Directora:

La quinacrina, también conocida como mepacrina, es un análogo sintético de la quinina, que durante la Segunda Guerra Mundial fue declarado como el fármaco de elección para la profilaxis de la malaria<sup>1</sup>. Quedó patente, desde entonces, su utilidad en el tratamiento de las conectivopatías, puesto que numerosos soldados con lupus o artritis reumatoide mejoraron de forma indirecta al recibir el fármaco. Posteriormente, con la llegada de hidroxiquina y cloroquina —que demostraron ser más eficaces como antimaláricos— la quinacrina cayó en desuso.

### Casos clínicos

Una mujer de 45 años, no fumadora, diagnosticada de lupus eritematoso cutáneo (LEC) a los 38 años de edad, reuniendo criterios de lupus eritematoso sistémico (LES) 6 años después. Su cuadro clínico se caracterizaba por fotosensibilidad, erupción malar, pápulas eritematosas diseminadas (fig. 1a) y aftas orales, asociando desde el punto de vista analítico anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título 1/640 y linfopenia crónica. Pese a diferentes tratamientos tópicos y sistémicos (prednisona, hidroxiquina, metotrexato y colchicina), la paciente nunca logró un óptimo control de su enfermedad. En los últimos 7 meses se decidió añadir a su tratamiento de base (colchicina 1 mg/día e hidroxiquina 200 mg/día), quinacrina 100 mg/día, experimentando una gran mejoría de las lesiones cutáneas (fig. 1b), con brotes menos frecuentes y de menor intensidad, observándose como único efecto secundario una ligera