

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 complicaciones⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Zaballos 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^{a,*}, E. Escario-Travesedo^b
y A. Sánchez-Romero^a

^a Servicio de Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b 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 malaria¹. 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

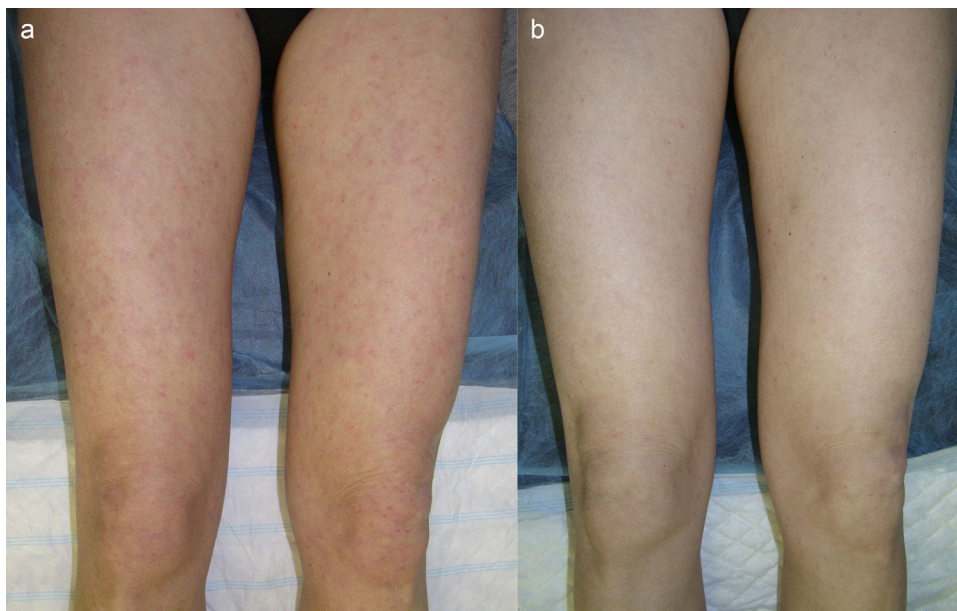


Figura 1 a) Múltiples pápulas eritemato-edematosas diseminadas en miembros inferiores. b) Reducción del número, de la intensidad y de la inflamación de las lesiones a los 6 meses de añadir quinacrina 100 mg/día.

pigmentación amarillenta en piel y mucosas. El segundo caso se trata de una mujer de 35 años, fumadora, con antecedentes de artritis crónica juvenil y diagnosticada de LES con 26 años de edad. La paciente refería fiebre casi todos los días, brotes frecuentes de aftas orales, artritis y vasculitis en forma de pápulas purpúricas en miembros inferiores (fig. 2a). Analíticamente presentaba ANA positivos a título 1/1.280 y leucopenia crónica. Había realizado múltiples tratamientos sistémicos (prednisona, hidroxicloroquina, metotrexato, sulfonas, rituximab, belimumab y talidomida), con mala respuesta. En los últimos 12 meses se añadió quinacrina 100 mg/día a su tratamiento de base con hidroxicloroquina 200 mg/día, experimentando una gran mejoría

del estado general (fig. 2b), con una reducción significativa en el número de brotes y sin efectos secundarios. El tercer caso se trata de una mujer de 47 años, fumadora, con diagnóstico de dermatomiositis amiopática 4 años antes (ANA negativo, anti-MDA5 negativo, anti-TIF1-gamma negativo). Su cuadro clínico se caracterizaba por fotosensibilidad, eritema en heliotropo y placas eritemato-edematosas en región facial (fig. 3a), escote, codos y rodillas. Había realizado tratamiento con diversos fármacos sistémicos (prednisona, metotrexato, azatioprina y rituximab), sin gran mejoría. Desde hace 7 meses la paciente se encuentra en tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg/día, prednisona 5 mg/día y quinacrina 100 mg/día, mostrando una



Figura 2 a) Pápulas purpúricas diseminadas en miembros inferiores. b) Mejoría significativa a los 3 meses de iniciar con quinacrina 100 mg/día.

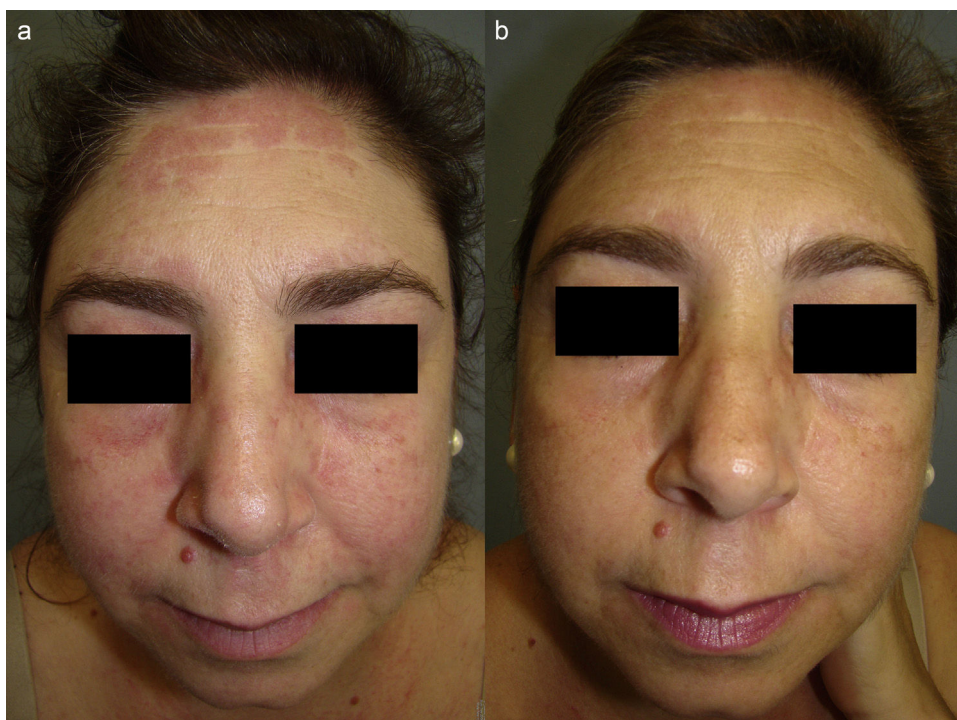


Figura 3 a) Eritema en heliotropo y placas rosadas infiltradas en frente, mejillas y surco nasolabial. b) Importante mejoría de las lesiones a los 6 meses de haber añadido quinacrina 100 mg/día.

importante mejoría de las lesiones cutáneas (fig. 3b), sin efectos secundarios.

Discusión

Los antipalúdicos son fármacos que han demostrado de forma sólida su utilidad en el tratamiento de las conectivopatías, siendo el lupus aquella que más evidencia acumula². En esta enfermedad han demostrado no solo reducir el número de brotes y mejorar la clínica cutánea, sino también mejorar el perfil glucídico y el lipídico, tener un potente efecto antitrombótico, y tratar y prevenir el desarrollo de la nefritis^{3,4}. De este modo, reducen de forma significativa la mortalidad de los pacientes con lupus en sus diferentes formas. No obstante, en ocasiones existen inconvenientes que limitan el uso de los 2 antimaláricos más conocidos y usados, hidroxicloroquina y cloroquina, tales como son la ausencia de respuesta en monoterapia o la existencia de alteraciones retinianas. La quinacrina —gracias a su estructura química— ofrece ciertas ventajas respecto a sus análogos, resultando de gran utilidad en este tipo de situaciones. Existen diversos estudios que demuestran la efectividad de la quinacrina en combinación con sus análogos, obteniéndose tasas de respuesta nada desdeñables en pacientes con lupus⁵⁻⁹ y dermatomiositis¹⁰ recalcitrantes.

Además, es importante destacar que la quinacrina no tiene actividad a nivel ocular, siendo por tanto una alternativa en aquellos pacientes con retinopatía candidatos a recibir tratamiento con antipalúdicos. Asimismo, recientemente se ha propuesto el uso de la quinacrina como

ahorrador de dosis acumuladas de hidroxicloroquina y cloroquina en pacientes con lupus en tratamiento con antipalúdicos a largo plazo². La dosis diaria recomendada de quinacrina es de 100 mg, siendo esta su forma de presentación¹. Es importante destacar que es un fármaco que debe ser solicitado como medicación extranjera y que su precio, pese a ser superior al de la cloroquina y la hidroxicloroquina, es notablemente inferior al de otros fármacos empleados en el tratamiento de las conectivopatías (a destacar belimumab y rituximab en nuestra serie). Como posibles efectos secundarios asociados cabe destacar la aparición de una pigmentación amarillenta en piel y mucosas, reversible con la suspensión del fármaco, y el riesgo de anemia aplásica, poco frecuente y habitualmente precedida por una erupción cutánea de tipo liquenoide. Durante el seguimiento de estos pacientes se recomiendan controles analíticos trimestrales y oftalmológicos anuales⁷. La hipersensibilidad al principio activo es la principal contraindicación de este fármaco; no obstante, debemos tener en cuenta que puede agravar cuadros de psicosis, miastenia *gravis* y psoriasis.

Debido a la complejidad que en ocasiones entraña el manejo de los pacientes con conectivopatías, consideramos oportuno destacar la importancia del conocimiento de esta alternativa terapéutica cuyas particularidades pueden resultar de gran utilidad en la práctica clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wallace DJ. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: A reexamination. *Semin Arthritis Rheum*. 1989;18:282–96.
- Buyon JP, Cohen P, Merrill JT, Gilkeson G, Kaplan M, James J, et al. A highlight from the LUPUS 2014 meeting: Eight great ideas. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000087.
- Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*. 1993;2 Suppl 1:S13–5.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore lupus cohort: Effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S16–22.
- Toubi E, Rosner I, Rozenbaum M, Kessel A, Golan TD. The benefit of combining hydroxychloroquine with quinacrine in the treatment of SLE patients. *Lupus*. 2000;9:92–5.
- Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, Ceribelli A, Zane C, Cattaneo R, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus*. 2009;18:735–9.
- González-Sixto B, García-Doval I, Oliveira R, Posada C, García-Cruz MA, Cruces M. Quinacrine in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: Practical aspects and a case series [Article in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:54–8.
- Benoit S, Goebeler M. Mepacrine in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: Old-fashioned or still useful? *Acta Derm Venereol*. 2015;95:596–9.
- Pérez-López I, Martínez-López A, Tercedor-Sánchez J, Ruiz-Villaverde R. Where should we position antimalarial drug combinations in the management of refractory cutaneous lupus erythematosus? *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:521–2.
- Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: A retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141:855–9.

P. García-Montero*, J. del Boz, J.F. Millán-Cayetano y M. de Troya-Martín

Departamento de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamonteropablo@gmail.com (P. García-Montero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.002>

Concomitant Pyoderma Gangrenosum and Erythema Nodosum in a Patient With Ulcerative Colitis



Pioderma gangrenoso concomitante y eritema nudoso en paciente con colitis ulcerosa

Dear Editor,

A 40-year-old woman was admitted to our hospital with a painful ulcer on her leg and fever of over 38°C. She had been diagnosed with ulcerative colitis (UC) 14 years earlier and was on treatment with mesalazine, 3600 mg/d, and prednisolone at doses of up to 40 mg/d. Infliximab, 5 mg/kg, plus azathioprine, 50 mg/d, had been added to her treatment a year prior to admission and had been administered 8 times in total. The patient also reported atopic dermatitis since childhood. One week prior to admission she experienced painful erythema of sudden onset on the lower leg; the lesion became ulcerated 4 days later. She denied any history of trauma or bruising.

Physical examination revealed a very tender ulcer measuring 3 cm × 1.5 cm on the left lower leg (Fig. 1A). The ulcer had irregular, elevated borders with edema. Laboratory tests revealed a white blood cell count of 7100 cells/μL, with 67% neutrophils, and elevation of C-reactive protein levels (9.15 mg/dL) and of the erythrocyte sedimentation rate (39 mm/h). Serum levels of interleukin (IL) 8 were extremely high (1860 pg/mL). Bacterial culture was sterile. A biopsy taken from the border of the ulcer showed a diffuse neutrophil infiltrate in the dermis and subcutaneous adipose tissue (Fig. 1B and C). On the second day of hospitalization, the patient developed tender erythema on both

her lower legs and on her right thigh. Physical examination revealed a number of poorly defined, indurated, pale pink-erythematous papules measuring 1 cm × 1 cm on the right knee (Fig. 1D) and on both lower legs. On histology, a neutrophilic infiltrate was observed in the subcutaneous adipose tissue (most intense in the septa) (Fig. 1E). The ulcer had reepithelialized completely 2 months after starting treatment with systemic prednisolone, 25 mg/d. The prednisolone dose was then gradually tapered to complete withdrawal 5 months later, with no relapse of the pyoderma gangrenosum (PG). Both infliximab and azathioprine were continued throughout the course of steroid treatment.

PG and erythema nodosum (EN) are skin lesions associated with UC.¹ In general, such manifestations appear to be related to activity of the intestinal disease; however, some patients develop skin lesions despite remission of their bowel condition. Our patient developed a deep ulcer on her lower leg, followed by painful erythematous subcutaneous nodules at an interval of several days, despite control of her intestinal disease. To date, counting our patient, only 5 five cases of concomitant PG and EN have been reported.^{2,3} The details of these patients, all women aged between 19 and 49 years, are summarized in Table 1. One patient had Crohn disease, the other 4 had UC. Skin symptoms appeared simultaneously with an exacerbation of the intestinal disease in all cases except in our patient. Arthritis was observed in 1 case. Systemic steroids were used in 4 cases, with an adequate response, and 1 case was successfully treated using tacrolimus and granulocytapheresis.³ Very rarely, PG can be induced by tumor necrosis factor (TNF) inhibitors⁴; however, we ruled out the possibility of biologics-induced PG in our patient because the administration of infliximab to control her intestinal symptoms after the onset of her PG and EN did not exacerbate either the skin or the joint manifestations. Furthermore, azathioprine was continued throughout