

Interacción entre tacrólimus tópico y alcohol. A propósito de un caso

Rev. OFIL 2016, 26;3:225-226

Fecha de recepción: 4/11/2015 - Fecha de aceptación: 6/6/2016

DE RIVAS BRAVO A, MENCHÉN VISO B, FOLGUERA OLÍAS C, SÁNCHEZ GUERRERO A
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda. Madrid (España)

RESUMEN

Tacrólimus tópico es un fármaco inmunomodulador, inhibidor de la calcineurina, indicado en casos de dermatitis atópica. A pesar del bajo potencial de interacciones que presenta, se ha visto que puede producirse intolerancia al alcohol hasta en un 7% de los pacientes, con síntomas que se asemejan a una reacción alérgica alimentaria.

Se describe el caso de una paciente, diagnosticada de dermatitis atópica que a las 2 semanas de iniciar trata-

Palabras clave: **Tacrólimus tópico, alcohol, interacción, rubefacción, inhibidor de la calcineurina.**

miento con tacrólimus tópico 0,1%, experimenta rubefacción intensa, tras la ingesta en dos ocasiones de una pequeña cantidad de alcohol, y que se resuelve de forma espontánea tras el cese de dicha ingesta.

Es una interacción poco conocida, y de la que los pacientes no suelen ser informados, por la baja frecuencia con la que se presenta, pero de gran relevancia por la sintomatología que produce, que puede llegar a confundirse con una alergia alimentaria, y que deriva en visitas a urgencias y en la realización de pruebas innecesarias.

Interaction between topical tacrolimus and alcohol. Case report

SUMMARY

Topical tacrolimus is an immunomodulator drug, calcineurin inhibitor, which is indicated in atopic dermatitis. Despite the low potential of interactions presented by this drug, alcohol intolerance has been described in up to 7% patients, with symptoms which

are similar with those presented in food allergy.

We describe a case of a patient diagnosed with topical dermatitis, who experienced, 2 weeks after starting treatment with tacrolimus 0.1% ointment, intense flushing after the consumption, in two different times, of a

small amount of alcohol, which solved spontaneously after the cessation of the intake.

This interaction is rarely known, and patients not are usually warned of that, probably due to the low frequency, despite the significant relevance of the symptoms, which could be mistaken with food allergy and lead into emergency visits and unnecessary tests.

Key Words: **Topical tacrolimus, alcohol, interaction, flushing, calcineurin inhibitor.**

INTRODUCCIÓN

Tacrólimus tópico 0,1% está indicado en pacientes mayores de 16 años, para el tratamiento de dermatitis atópica moderada o grave que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticoides tópicos, así como para la prevención de brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad¹.

Se describe el caso de una paciente que, durante el tratamiento con tacrólimus tópico, presenta un episodio similar a una reacción alérgica tras la ingesta de una pequeña cantidad de alcohol. Se ha visto que esta interacción es un hecho común¹, apareciendo en aproximadamente un 6-7% de los pacientes tratados con la presentación del 0,1%^{3,5,6,7} y en un

3,5% de los pacientes tratados con la presentación del 0,03%⁸ independientemente de la patología de origen.

Se presenta como rubefacción facial o como un eritema⁴ a los 5 ó 10 minutos después de la toma de bebidas alcohólicas, independientemente de la cantidad consumida, desapareciendo espontáneamente aproximadamente a los 30-60 minutos^{2,5,7,8}. Esta reacción podría confundirse con una alergia alimentaria^{2,4}, sin embargo, se ha demostrado claramente que, aproximadamente a las 2 semanas de la discontinuación de tacrólimus tópico, esta respuesta al alcohol desaparece².

Aunque existen distintas hipótesis, el mecanismo fisiopatológico real a través del cual se produce esta interacción es aún desconocido^{6,8}.

Correspondencia:

Ana de Rivas Bravo

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

C/Manuel de Falla, 1

28222 Majadahonda (Madrid)

Correo electrónico: arivas@salud.madrid.org

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 26 años diagnosticada de dermatitis atópica desde la infancia, además de alergia a pólenes y a pelo de animal.

Tras un brote de la dermatitis, sin respuesta a corticoides, se prescribe e inicia tratamiento con tacrólimus tópico 0,1% dos veces al día, sin ser advertida de las posibles interacciones del fármaco. En ese momento la paciente no toma ninguna otra medicación concomitante.

A las dos semanas de comenzar el tratamiento con tacrólimus tópico, la paciente presenta, a los 30 minutos de ingerir alimentos y un vaso de vino, enrojecimiento facial y sensación de quemazón, que vuelve a repetirse a las 24 horas tras ingerir únicamente cerveza. En las dos ocasiones acude al Servicio de Urgencias, donde finalmente la derivan a las consultas de Alergia y, tras realizar las pruebas necesarias, se descarta la posibilidad de una reacción alérgica a los alimentos, diagnosticando de *flushing* facial tras intolerancia al alcohol en paciente en tratamiento con tacrólimus 0,1% tópico.

La paciente, una vez suspendido el tratamiento, no ha vuelto a presentar ningún episodio similar tras la ingesta de alcohol.

La paciente está actualmente en tratamiento con corticoides tópicos en episodios agudos y crema hidratante de forma continuada como terapia de mantenimiento.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

DISCUSIÓN

Además de revisar la información sobre la interacción descrita en nuestra paciente en la ficha técnica del medicamento y en otras bases de datos de información de medicamentos, se hace una búsqueda bibliográfica a través de Pubmed, de toda la bibliografía disponible acerca de la interacción entre "Tacrólimus tópico y alcohol".

Se localizan 6 publicaciones con tres casos clínicos^{2,4} que se presentan de manera semejante y que coincide con las características del caso que hemos expuesto: rubefacción facial y calor intenso que aparecen a los pocos minutos de la ingesta de alcohol, independientemente de la cantidad consumida y que desaparece de forma espontánea aproximadamente a los 30-60 minutos.

Como la sintomatología es muy semejante a una alergia alimentaria², y en el caso de nuestra paciente se suma que tiene una historia previa de alergia a distintos elementos, se hace necesaria la realización de pruebas de alergia que descarte una anafilaxia alimentaria, antes de confirmar la interacción con el alcohol.

La intolerancia se manifiesta desde el momento inicial del tratamiento con tacrólimus tópico^{2,4}, aunque en el caso descrito previamente lleva dos semanas en tratamiento cuando ingiere alcohol por primera vez.

En cuanto a la zona donde aparecen las lesiones, en algún caso clínico publicado, la reacción se limita a la zona de aplicación del fármaco^{4,9}, pero en el caso de nuestra paciente, la reacción fue generalizada por todo el rostro.

El mecanismo a través del cual se produce esta interacción es desconocido. Una de las hipótesis sería que este enrojecimiento facial podría deberse a la inhibición de la aldehído deshidrogenasa a nivel cutáneo con la consiguiente acumulación del acetaldehído en las zonas donde el tacrólimus tópico fuese aplicado produciendo esta vasodilatación característica^{10,11}. Esta reacción podría considerarse una "re-

acción sistémica tipo disulfiram" la cual podría evitarse con la toma de aspirina. Sin embargo, esta hipótesis no podría explicar porqué esta intolerancia al alcohol no se produce con tacrólimus oral y porqué sólo se presenta en la cara y no en otras áreas donde se aplique tacrólimus tópico¹¹.

Sobre la tolerancia al alcohol tras la suspensión de tacrólimus, en todos los casos, incluida nuestra experiencia, se ha visto que después de 2 semanas sin tratamiento, esta reacción frente al alcohol desaparece².

Debido probablemente a lo poco frecuente de esta interacción, hemos comprobado que de forma habitual los pacientes que inician tacrólimus tópico en nuestro entorno, no son advertidos de la importancia de la abstinencia al alcohol durante el tratamiento. Además, esta misma reacción se podrá producir con medicaciones tópicas u orales que contienen alcohol como excipiente⁸.

Esta intolerancia ha sido descrita también para pimecrolimus, fármaco del mismo grupo de inhibidores de la calcineurina tópicos⁵.

Por tanto, la rubefacción intensa tras la ingesta de una pequeña cantidad de alcohol en pacientes en tratamiento con tacrólimus tópico, es una interacción a tener muy en cuenta y de la que deben ser informados los pacientes³, por las manifestaciones tan llamativas que produce, que además incrementa las visitas a urgencias y la realización de pruebas de alergia innecesarias.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Protopic® 0.1% pomada. Junio 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000374/WC500046824.pdf.
2. Knight AK, Boxer M, Chandler MJ. Alcohol-induced rash caused by topical tacrolimus. *Journal of Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Elsevier; 2005;95(3):291-2.
3. Welsh Medicines Resource Centre Bulletin. Alcohol-interventions and interactions. October 2011.
4. Micromedex® solutions web applications acces. Truven Health Analytics Inc.
5. Jann Lübbe, M.D, Maria Milingou, M.D. Tacrolimus Ointment, Alcohol, and Facial Flushing. *N Engl J Med*. 2004;351:2740.
6. Stinco G, Piccirillo F, Sallustio M, Patrone P. Facial flush reaction after alcohol ingestion during topical pimecrolimus and tacrolimus treatment. *Dermatology*. 2009;218(1):71-2.
7. Ida Duarte, Rosana Lazzarini, Anita Rotter, and Clarice Kobata. Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics. In: J.K. Aronson, editor. *Side Effects of Drugs Annual*. Volume 33. Elsevier; 2011. p. 333-343.
8. Sánchez-Pérez J. Datos de seguridad del tacrolimus: presente y futuro. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99 Supl 2:19-25.
9. Woolner K, Sauder M. Periorbital erythema following alcohol ingestion during treatment with topical tacrolimus. *CMAJ*. 2016 Mar 15;188(5):368.
10. Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lübbe J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1542-4.
11. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau S, Ferrández O. Alcohol ingestion and topical tacrolimus: a disulfiram-like interaction? *Ann Pharmacother*. 2005 Apr;39(4):772-3.