

Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos

SANTIAGO ACLE, FEDERICO ROCA,
MARIELA VACAREZZA, ALFREDO ÁLVAREZ ROCHA

Ergotism secondary to ergotamine-ritonavir association. Report of three cases

Ergotism is a complication of the acute intoxication or chronic abuse of ergot derivatives. It may be manifested by a vasomotor syndrome with peripheral vascular disease frequently involving extremities. We report three patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), in antiretroviral treatment (ART) that included a protease inhibitor as ritonavir, and had received self-medicated ergotamine. They developed symptoms of peripheral vascular disease and the physical examination showed no arterial pulses in the affected vessels. Arterial Doppler confirmed signs of diffuse arterial spasm in all of them. An arteriography was performed to the second patient and it showed obliteration of the distal sector of the ulnar and radial arteries. Ergotism secondary to ergotamine-ritonavir association was diagnosed. Patients were treated discontinuing the administration of involved drugs, arterial vasodilators and prophylactic anticoagulation, with marked improvement of symptoms.

(Rev Med Chile 2011; 139: 1597-1600)

Key words: Ergotamine; Ergotism; Ritonavir.

El ergotismo es una complicación de la intoxicación aguda o del abuso crónico de derivados ergotamínicos. Clínicamente, puede manifestarse por un síndrome vasomotor con elementos de insuficiencia vascular periférica, frecuentemente a nivel de las extremidades. La vasculopatía ergotamínica forma parte del grupo de los acrosíndromes vasculares, se presenta en pacientes que ingieren ergotamina independientemente de la dosis, en asociación o no con otros fármacos que inhiben su metabolismo hepático^{1,2}. Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450, entre ellos el ritonavir, pueden elevar la concentración de ergotamina a niveles tóxicos, incluso cuando ésta se administra a bajas dosis^{3,4}. El propósito del presente trabajo es comunicar 3 casos de ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir que se asistieron en el Hospital de Clínicas en el año 2010 y discutir la

presentación clínica de esta interacción medicamentosa, ya que puede ser un reto diagnóstico para el médico clínico si no se tiene una fuerte sospecha de su existencia.

Casos clínicos

Caso 1

Sexo femenino, 25 años, VIH diagnosticada en el 2000, sin enfermedades marcadoras etapa SIDA, en terapia antirretroviral (TARV) hace 1 año con: zidovudina, lamivudina, indinavir/ritonavir, sin antecedentes de migraña. Cuarenta y ocho horas previas a la consulta, comenzó con cefalea de características tensionales, automedicándose con ibuprofeno/ergotamina y agregando a las 24 horas: dolor intenso, parestesias y edema de tercio inferior de ambos miembros inferiores. Al examen

Centro de trabajo
Clínica Médica "A".
Departamento Clínico
de Medicina. Hospital
de Clínicas "Dr. Manuel
Quintela". Facultad de
Medicina. Universidad
de la República (UdelaR).
Montevideo, Uruguay.

Recibido el 24 de marzo de
2011, aceptado el 11 de
agosto de 2011.

Correspondencia a:
Dr. Santiago Acle
Dirección: Rambla
O Higgins 5057.
Apartamento 112. Malvin.
CP: 11400. Montevideo.
Uruguay.
E-mail: santiagoacle@
gmail.com

físico presentaba: palidez cutánea alternante con áreas de cianosis y frialdad a nivel de tobillos junto a ausencia de pulso tibial posterior y pedio. (Figura 1).

Caso 2

Sexo femenino, 47 años, VIH positivo desde 2002, sin enfermedades estadio C, en TARV con: zidovudina, lamivudina, lopinavir/ritonavir. Presentó un cuadro de cefaleas intensas de 2 días de evolución por lo que se automedicó con clonixinato de lisina-ergotamina. En las 24 horas previas a su ingreso comenzó con dolor, frialdad e hipoestesia de ambas manos, presentando al examen físico eritema acral de palmas y dorso de manos junto a cianosis de dedos y ausencia de pulso radial y cubital bilateral (Figura 2).

Caso 3

Sexo masculino, 47 años, antecedentes de cefaleas desde la adolescencia en tratamiento con ergotamina a altas dosis, VIH diagnosticado en el 2005. Comenzó a recibir 10 días previo a la consulta TARV en base a: zidovudina, lamivudina, indinavir/ritonavir, presentando al cuarto día dolor intenso, parestesias y paresia de manos. Del examen físico se destacaba frialdad, semiflexión de los dedos de ambas manos y ausencia de pulso cubital y radial bilateral.

Las planteamientos diagnósticos en estos 3 pacientes VIH positivos, con manifestaciones cutáneas agudas en zonas acrales que por sus características correspondían a fenómenos vasculares, fueron: en primer lugar una vasculitis cutánea, sabiendo la frecuente asociación entre esta patología y el VIH. Sin embargo, la ausencia de pulsos y el compromiso de miembros únicamente distal junto a la clara sintomatología de isquemia sugirieron que el cuadro podía corresponder a una embolia arterial aguda, pero la bilateralidad del proceso distanciaba este planteo. Por último, dado que estábamos frente a pacientes multimedicados, se propuso si el cuadro no podía ser de causa tóxico-medicamentosa. Con estas hipótesis se solicitaron exámenes complementarios orientados a valorar los síntomas y signos de isquemia periférica. En los 3 casos la ecografía Doppler arterial evidenció elementos de espasmo arterial difuso y reducción uniforme del calibre de las arterias afectadas sin evidencias de trombosis, sugiriendo una alteración funcional. Al caso 2 se le efectuó una arteriografía



Figura 1. Zonas de palidez cutánea alternante con áreas de cianosis en dorso de pies.



Figura 2. Eritema acral de palmas de manos junto a cianosis en pulpejos de dedos.

de miembros superiores que evidenció afinamiento de las arterias cubitales y radiales con obliteración total del sector distal de las mismas y ausencia de flujo en las arterias interóseas. Los exámenes básicos de laboratorio no presentaron alteraciones en ninguno de los pacientes y los anticuerpos antimúsculo liso, crioglobulinas, crioglutininas y serológicas para virus de hepatitis B y C fueron negativos en los 3 casos.

Frente a un síndrome vasomotor agudo con acrocianosis, asociado a signos ecográficos y arteriográficos de insuficiencia vascular periférica en pacientes VIH en tratamiento con ritonavir que se automedicaron con ergotamina, se hizo diagnóstico de exclusión de ergotismo secundario a la

asociación ergotamina-ritonavir. El elemento central de la conducta terapéutica fue la suspensión de los fármacos implicados: ergotamina y ritonavir. Los 3 pacientes recibieron tratamiento en base a vasodilatadores arteriales del tipo nifedipina a dosis de 30 mg cada 8 horas vía oral y pentoxifilina a dosis de 400 mg cada 8 horas vía oral, por un período de 10 días. Se realizó antiagregación con ácido acetilsalicílico 250 mg/día vía oral y anticoagulación profiláctica con enoxaparina 40 mg/día vía subcutánea por el mismo periodo de tiempo. Los casos 1 y 2 presentaron una total resolución del cuadro clínico al décimo día, con normalización del flujo de las arterias comprometidas mediante Doppler de control, mientras que en el tercer paciente tuvo una excelente evolución, siendo dado de alta asintomático al sexto día de internación.

Discusión

La ergotamina es un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos utilizado en el tratamiento de las cefaleas vasculares de tipo migraña. Actúa por vasoconstricción periférica del músculo liso de los vasos sanguíneos y se metaboliza a través del citocromo P450⁵. Tiene múltiples efectos secundarios, a pesar de lo cual, y favorecido por su bajo coste y venta libre, tiene un uso muy extendido, siendo uno de los fármacos con que más se automedican los pacientes que sufren de cefaleas⁶. El ritonavir es un inhibidor selectivo de la proteasa para tratamiento del VIH junto con otros antirretrovirales. Se utiliza principalmente como *booster* (potenciador) de otros inhibidores de la proteasa. Se metaboliza a nivel hepático presentando una alta afinidad por algunas formas isoméricas del citocromo P450, fundamentalmente por la isoenzima CYP3A⁷. Existen numerosas interacciones medicamentosas entre los ergotamínicos y otros fármacos, siendo de particular importancia aquellas sustancias capaces de aumentar la toxicidad de la ergotamina y por consiguiente, la probabilidad e intensidad de vasoespasmo. Los fármacos inhibidores del citocromo P450 son los que más se relacionan con esta interacción, entre los que se encuentran los macrólidos, los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa como el ritonavir, arsenal terapéutico usado en los pacientes con infección VIH^{3,7}. La interacción ergotamina-ritonavir se da por una unión compe-

titiva reversible a la isoenzima CYP3A, generando una elevación de las concentraciones plasmáticas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, produciendo así mayor vasoespasmo^{1,3,7,8}. Están descritos dos tipos de ergotismo, el “ergotismo gangrenoso” y el “ergotismo convulsivo”. La isquemia periférica por vasoespasmo caracteriza al ergotismo gangrenoso y sus manifestaciones clínicas varían desde palidez, frialdad, dolor y ausencia de pulsos de miembros, hasta desarrollo de gangrena seca y trombosis distal con posterior amputación. Clínicamente, el ergotismo convulsivo se expresa en sus formas menos severas por contracturas musculares, alteraciones de la sensibilidad y flexión involuntaria distal, pudiendo llegar en los casos graves a crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, coma y muerte^{6,8,9}. El diagnóstico de vasoespasmo se basa en la ecografía Doppler arterial y en la arteriografía. Las alteraciones más frecuentemente encontradas en el ultrasonido Doppler son el espasmo arterial difuso y la reducción o ausencia del flujo de la vasculatura afectada. Los signos arteriográficos son espasmo vascular bilateral y simétrico, circulación colateral y ausencia de flujo^{6,10}. La piedra angular del tratamiento es la suspensión de los fármacos involucrados. No existe actualmente un antídoto específico, por lo que el tratamiento fisiopatológico en vistas a la reperfusión tisular y la trombo profilaxis son el primer escalón terapéutico^{1,3,4,6,11}. Entre los fármacos vasodilatadores a utilizar contamos con el nitroprusiato de sodio, de elección en el ergotismo severo por su gran efecto dilatador arterial, pero con diversas desventajas ya que debe administrarse por infusión continua y puede generar hipotensión sintomática. Para los casos de ergotismo moderado, los bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina son los fármacos de elección. La prazosina, bloqueante selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos, también es una droga a considerar, presenta un efecto comparable al nitroprusiato, pero con el beneficio de que puede administrarse vía oral y no requiere un continuo monitoreo de la presión arterial^{1,3,6,12}. Otros fármacos que se han reportado como vasodilatadores efectivos en estos cuadros son la prostaglandina E1 y la prostaciclina I2¹³. Como trombo profilaxis durante los periodos de espasmo vascular, está formalmente indicada la heparina de bajo peso molecular. Algunos autores sugieren los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como una segunda línea de tratamiento⁶.

Las publicaciones sobre bloqueo simpático con el objetivo de interrumpir el tono simpático vascular, no revelan conclusiones satisfactorias en la reversión del síndrome ergotamínico.¹⁴

Conclusiones

La ergotamina es una droga que presenta diversos efectos secundarios, teniendo indicaciones precisas en la migraña, por lo que no debe indicarse en forma indiscriminada ya que la intoxicación producida por ésta, puede tener consecuencias devastadoras si no se diagnostica y trata a tiempo. Con el inicio del TARV, debemos considerar sus potenciales interacciones medicamentosas al administrar concomitantemente otras drogas, en especial cuando alguna de estas se metaboliza en el citocromo P-450. La intoxicación por derivados ergotamínicos debe sospecharse ante manifestaciones clínicas compatibles con vasoespasmo en zonas acrales y el antecedente de ingesta de la ergotamina junto a un fármaco que inhiba su metabolismo o no. Su diagnóstico es de exclusión y se confirma a través del Doppler arterial. El elemento central del tratamiento es el retiro de los fármacos y sin importar el sitio que afecte, se deben asociar vasodilatadores arteriales y anticoagulación profiláctica. Los casos clínicos presentados sugieren que el ritonavir puede asociarse con el desarrollo de ergotismo severo en pacientes tratados con derivados ergotamínicos. Los médicos clínicos debemos estar al tanto de esta interacción y la administración de ergóticos debe interrumpirse cuando se inicia el TARV con el objetivo de prevenir la aparición de cuadros graves como los aquí reportados.

Referencias

1. Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* 1999; 318: 771.
2. García-Donoso C, Martínez-Mora C, Borbujo J. Síndrome (o signo) del dedo azul. *Más Dermatología* 2010; 10: 4-13.
3. Caballero-Granado F, Viciano P, Cordero E, Gómez-Vera M, Del Nozal M, López-Cortez L. Ergotism Related to Concurrent Administration of Ergotamine Tartrate and Ritonavir in an AIDS Patient. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1997; 41; 5: 1207.
4. Pardo Rey C, Yerba M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible Coma, Ergotamine and Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 72-3.
5. Echevarría S, Mediavilla A. Farmacología de las infecciones a virus, HIV, cap 69. En: Jesús Florez, *Farmacología Humana*, 5ª edición, Barcelona, España. Editorial Masson, S.A. 2008. p 1348-57.
6. Cisneros J, Jauregui L, Rojas G. Insuficiencia arterial aguda por ergotismo. *An Med (Mex)* 2008; 53 (4): 202-10.
7. García Sevilla JA, Barturen F. Fármacos que modifican la actividad simpática. En: Jesús Florez, *Farmacología Humana*, 5ª edición, Barcelona, España. Editorial Masson, S.A. 2008. p 323-6.
8. Enríquez E, Rangel A, Velasco C, Noe M, López-Rodríguez R. Ergotismo por automedicación. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70: 603-8.
9. Martínez E, Llorens R, Redondo E; Nieto V, Jiménez F, Gross E. Vasculopatía por uso de ergotamina. *Rev Esp Cardiología* 2005; 58(1): 97-9.
10. Bagby RJ, Cooper RD. Angiography in ergotism. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972; 116: 179-86.
11. Ruano-Calderón LA, Zermeno-Pohle F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2005; 40: 412-6.
12. Kemerer VF, Dagher FJ, Osher PS. Successful treatment of ergotamine with nifedipine. *AJR* 1984; 143: 333-4.
13. Fontanillas Garmilla N, Pascual Gómez J, Colas Charcar-tegui R. Cefalea crónica diaria con abuso de analgésicos. *Rev Clin Med Fam* 2009; 2: 400-3.
14. Bejar MP, González J, Serrano M, Paramo F, Bueno F, Caballero J, et al. Eficacia de la PGE1 en el tratamiento de la intoxicación crónica con ergotamina. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 403-5.