Ergotismo por uso simultáneo de ergotamínico y terapia antirretroviral

DANIEL CIFUENTES M.^{1,2}, SERGIO BLANCO L.^{2,3}, CAMILA RAMÍREZ F.^a

Ergotism due to simultaneous use of ergot alkaloids and high activity antiretroviral therapy. Report of one case

High activity antiretroviral therapy may exacerbate the activity of ergot alkaloids due to an inhibition of cytochrome P450. We report a 57 years old female with AIDS treated with lamivudine, zidovudine, atazanavir, ritonavir and cotrimoxazole presenting with ischemic signs in the four limbs. There was acrocyanosis and weak radial and ulnar pulses. A family member referred that the patient used ergot alkaloids for headaches. An ergotism due to the simultaneous use of ergot alkaloids and antiretroviral therapy was suspected. The latter was discontinued and intravenous nitroglycerin, nifedipine and pentoxifyline were started with good results.

(Rev Med Chile 2016; 144: 812-815)

Key words: Acquired Immunodeficiency Syndrome; Ergotism; Ischemia.

¹Unidad de Urgencias. Hospital San Juan de Dios, Los Andes, Chile.

²Universidad de Valparaíso, campus San Felipe, Chile.

³Servicio de Medicina.

Universidad de Valparaíso, campus San Felipe, Chile.

^aInterna de Medicina, Universidad de Valparaíso, campus San Felipe, Chile.

Sin fuentes de apoyo financiero.

Recibido el 21 de junio de 2015, aceptado el 20 de mayo de 2016.

Correspondencia a:
Daniel Cifuentes M.
dapacimu@gmail.com

El ergotismo es una enfermedad que se caracteriza por un vasoespasmo arterial periférico de las extremidades tiene una escasa incidencia (0,01% de paciente que consumen ergotamina)¹ y puede llegar a producir una isquemia crítica con compromiso tisular severo si se retrasa el diagnóstico. El diagnóstico es clínico, asociado a los hallazgos del doppler de extremidades, con al antecedente etiológico relacionado al uso de fármacos derivados de la ergotamina, por lo que debemos tener un alto índice de sospecha para identificar esta enfermedad. Presentamos el caso de un paciente que presentó esta complicación.

Caso clínico

Pacientes iniciales I.O.A., sexo femenino, de 57 años, con antecedentes mórbidos de hipertensión arterial e hipotiroidismo. Tres meses previos al cuadro actual fue hospitalizada por cuadro de poliartralgias, síndrome diarreico, baja de peso y alopecia. El estudio etiológico diagnosticó VIH

(+), con recuento de CD4 de 44 células/mL y se inició tratamiento con lamivudina, zidovudina, atazanavir, ritonavir y cotrimoxazol.

Consultó en el servicio de urgencia del Hospital San Juan de Dios de Los Andes, por cuadro clínico de dos días de astenia, náuseas y parestesias de las cuatro extremidades, progresando a intenso dolor, frialdad periférica, color violáceo, hipoestesia y paresia de las extremidades.

Al examen físico destacó presión arterial de 134/107, frecuencia cardíaca normal, saturaometría de pulso de 98%, temperatura de 37 °C. Paciente se presentó con facie dolorosa, sin adenopatías, examen cardiopulmonar y abdominal sin hallazgos patológicos.

El examen de las extremidades superiores reveló la presencia de acrocianosis, con llene capilar enlentecido, intenso dolor a la palpación, fuerza parcialmente conservada, poiquilothermia, pulso radial y cubital en la mano izquierda filiforme y en la mano derecha no se logró palpar pulsos (Figura 1). Los reflejos osteotendíneos estaban conservados.

En las extremidades inferiores se detectó acrocianosis desde el tobillo, con llene capilar enlentecido, parestia, poiquiloterma, pulsos pedios y tibiales no palpables. Color violáceo en el pie izquierdo con mayor dolor (Figura 2). Reflejos osteotendíneos conservados.

Se solicitaron exámenes: hemograma, función renal, electrolitos plasmáticos y función hepática, cuyos resultados fueron normales.

Se hospitalizó con el diagnóstico de isquemia aguda de las 4 extremidades, iniciándose anticoagulación con heparina no fraccionada, analgesia y se solicitó eco-doppler de las extremidades, que informó: Arterias axilares y humerales permeables. Arterias cubital y radial con disminución de flujo en forma progresiva con curvas de tipo monofásico anterógrado y hacia distal flujo filiforme. En las arterias femorales comunes, superficiales y profundas, las velocidades de flujo y morfología de las ondas espectrales conservadas. No se observó flujo en las arterias tibiales anteriores ni posteriores distales, en las arterias pedias tampoco se evidencia flujo. Circulación a través de colaterales en la región anterior del pie derecho.

La paciente evolucionó tórpidamente con intenso dolor, por lo que fue ingresada a la Unidad de Tratamiento Intermedio. Al interrogatorio dirigido no refirió antecedentes que puedan orientar el diagnóstico, sin embargo, una familiar refiere que la paciente presenta cefaleas de larga data y uso frecuente de Migranol®. Considerando este antecedente se sospechó el diagnóstico de ergotismo por uso de ergotamínicos asociado a terapia anti-retroviral (TARV). Se decidió suspender TARV y se inició vasodilatación con nitroglicerina en bomba de infusión continua, nifedipino 20 mg c/12 h y pentoxifilina 400 mg c/8 h.

Dentro de las primeras 48 h presentó una evolución clínica favorable, con menos dolor en las extremidades superiores, pulsos palpables y fuerza recuperada (Figura 3). En las extremidades inferiores también disminuyó el dolor, con más fuerza y pulsos palpables (Figura 4). Sin embargo, los pulsos del pie izquierdo aún eran filiformes. A las 72 h ya con pulso en las cuatro extremidades, sin dolor, con fuerza conservada.

Posteriormente el paciente evolucionó favorablemente, reinició la TARV a los 5 días, y se prescribió terapia profiláctica para la migraña. Se realizó educación respecto los riesgos de las interacciones farmacológicas y se indicó alta médica.

Discusión

Los pacientes con infección por VIH han ido en aumento, llegando a 26.740 notificaciones el año 2011. El TARV asocia el uso de, al menos, 3 drogas con distintos mecanismos de acción⁴. Considerando la cantidad de pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral, debemos siempre considerar las interacciones farmacológicas que se pueden producir con la TARV, en especial las interacciones farmacocinéticas del tipo inhibición enzimática, dado que algunos de estos fármacos son potentes inhibidores de la enzima citocromo P450 3A4. Esta enzima es responsable del metabolismo de múltiples fármacos, dentro de los cuales destaca la ergotamina. Al producirse esta interacción, la ergotamina no se metaboliza, acumulándose a nivel sérico y elevando el riesgo de presentar reacciones adversas. Basta 1 mg a 2 mg para aumentar el riesgo de ergotismo en los pacientes que tienen inhibida el citocromo P450 3A4. Los medicamentos asociados a la aparición de ergotismo destacan el ritonavir y atazanavir, sin interacción con lamivudina ni zidovudina. Bases de datos acerca de interacciones medicamentosas como Microdex y Medscape Drug Interaction indican que el uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado⁵.

Entre los medicamentos asociado al riesgo de ergotismo por el potente efecto en la inhibición de la citocromo P450 3A4 se pueden mencionar: antirretrovirales inhibidores de proteasas como: ritonavir, atazanavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir⁵.

El ergotismo es un síndrome vasomotor con vasoespasmo que puede afectar cualquier órgano o sistema², la incidencia es de 0,01% de los pacientes que consumen preparados con ergotamina¹. Es una complicación severa que puede ocurrir con el abuso crónico o intoxicaciones agudas. La sospecha de ergotismo se debe plantear en base a un vasoespasmo intenso y al antecedente de consumo de preparados con ergotamina³. Debido a lo inespecífico del cuadro, el índice de sospecha debe ser alto para dar con su diagnóstico. El espasmo arterial por lo general es difuso y bilateral, y puede afectar a cualquier órgano. Sin embargo, frecuentemente afecta a las arterias de mediano calibre, generalmente la braquial y poplítea⁵. La angiografía confirma el diagnóstico, pero al ser un examen invasivo, con los antecedentes clínicos y

Figura 1. Acrocianosis extremidades superiores.

Figura 2. Acrocianosis extremidades inferiores.

Figura 3. Evolución a las 48 h extremidades superiores.

Figura 4. Evolución a las 48 h extremidades inferiores.

hallazgos a la eco-doppler se puede sospechar el diagnóstico. No hay datos en la literatura respecto la sensibilidad ni especificidad de este examen, dada la baja prevalencia de esta enfermedad. El tratamiento es empírico dado los escasos casos reportados, lo central es el retiro del medicamento, vasodilatadores tales como; nitroprusiato, prazosina, nifedipino, pentoxifilina y anticoagulación y, además del manejo del dolor⁶. No existe antídoto específico, En general el pronóstico es bueno, con rangos de recuperación entre 1 a 14 días.

Conclusiones

Las interacciones farmacológicas y su impacto clínico cada vez toman relevancia debido a la poli-

farmacia que presenta la población, en especial en pacientes que requieren terapias con potenciales riesgos adversos severos o con que modulan el efecto de las enzimas metabolizadoras. Uno de los ejemplos es el caso antes expuesto. La ergotamina tiene una indicación precisa en la terapia de la migraña y su uso inadecuado puede causar intoxicaciones graves. Su uso concomitante con medicamentos que inhiben su enzima metabolizadora (como es el caso de TARV) elevan el riesgo de ergotismo a pesar de usar dosis adecuadas por tiempos acotados.

Por tal motivo, cada vez que se prescriban fármacos con estrecho margen terapéutico y/o con potente efecto inhibitor o inductor del citocromo P450, es perentorio revisar bases de datos validadas para evaluar el riesgo de interacciones

graves que motiven un monitoreo más estricto o la modificación de la prescripción.

Referencias

1. Ruano-Calderón La, Zermeno-Pohls F. Ergotism. a case report and review of the literature. *Rev Neurol* 2005; 40 (07): 412-6.
2. Ministerio de Salud. Encuesta INE calidad de vida y salud 2006.
3. Aclé S, Roca F. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir: a propósito de 3 casos. *Rev Med Chile* 2011; 139 (12): 1597-600.
4. Ministerio de Salud. Guía clínica síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Santiago: MINSAL, 2010.
5. Zachary K. Baldwin, Chris C. Ceraldi. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *Journal of vascular surgery*, volume 37, number 3. march 2003.
6. Dilme-Muñoz JF, Barreiro-Veiguela J. Ergotism: review of the literature and some case reports. *Angiología* 2003; 55 (4): 311-21.