

INFARTO ESPLÉNICO ¿ERGOTISMO INDUCIDO POR RITONAVIR?

AGUSTÍN DAL VERME, EMILIANO LÓPEZ, SEBASTIÁN GRINSPON, ROCÍO FERNÁNDEZ PARDAL,
MARIANO MENGIA, OCTAVIO MAZZOCCHI

V^a Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Resumen El ergotismo es una enfermedad conocida desde la antigüedad, que se caracteriza por isquemia y, en algunos casos, gangrena de las extremidades. Muchas drogas de uso corriente tienen la capacidad de interactuar con los ergotamínicos desarrollando ergotismo como efecto adverso. Un ejemplo de ello es el ritonavir, un inhibidor de la proteasa utilizado en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Presentamos un caso de ergotismo en un varón de 39 años con infección por HIV en tratamiento con ritonavir que, después de ingerir 1 mg de tartrato de ergotamina, además de presentar manifestaciones clásicas de la enfermedad, desarrolló un infarto esplénico. Por lo tanto, consideramos importante advertir a los pacientes sobre la posible interacción farmacológica entre los ergotamínicos y otras drogas de uso frecuente y, en particular, el ritonavir en pacientes portadores de HIV.

Palabras clave: ergotismo, HIV, infarto esplénico, ritonavir

Abstract *Splenic infarction. Ergotism induced by ritonavir?* Ergotism is a clinical condition known since old times and whose main characteristics are ischemia and even limb gangrene. Some drugs have the capacity of interacting with small amounts of ergotamine or its derivatives producing ergotism as a side effect. This is the case of ritonavir, a widely used anti-HIV drug. Here we present a case of ergotism that developed in an HIV positive 39 year old male under treatment with ritonavir, after taking 1 mg of ergotamine tartrate. His clinical picture, apart from showing the basic manifestations of the disease, was associated with splenic infarction. For this reason, we consider important to advise patients about the potential pharmacological interaction between ergotamines and others common drugs and, in particular, ritonavir in HIV positive patients.

Key words: ergotism, HIV, splenic infarction, ritonavir

El ergotismo es una enfermedad generada por la toxicidad de un grupo de alcaloides presentes en un hongo, el *Claviceps purpurea* o cornezuelo de centeno. La enfermedad se conoce desde la edad media como "el fuego de San Antonio", ya que los síntomas estaban asociados a dolores francamente urentes de las extremidades isquémicas¹. En la actualidad, el ergotismo se asocia a los ergotamínicos, una familia de fármacos de consumo frecuente, principalmente como agentes antimigrañosos.

En los últimos años se han publicado al menos once trabajos con casos referidos al desarrollo de esta enfermedad en el contexto del consumo de ergotamínicos y la ingesta concomitante de inhibidores de la proteasa en pacientes portadores de HIV³⁻¹³. Excepto dos pacientes, uno en tratamiento con nelfinavir y otro en tratamiento con indinavir, todos recibían ritonavir dentro de su esquema de medicación antirretroviral. A continuación, se describe un

caso clínico de ergotismo en un paciente en tratamiento con ritonavir que desarrolló, durante su evolución, un infarto esplénico.

Caso clínico

Varón de 39 años de edad con antecedentes de tabaquismo y adicción a cocaína endovenosa, la cual no consume desde 14 años atrás; infección por HIV, sin criterios de sida, en tratamiento con lamivudine, didanosina, lopinavir y ritonavir, y coinfección con virus de hepatitis C (HCV). Presentaba cirrosis hepática, con hipertensión portal, esplenomegalia y várices esofágicas. Refirió dos episodios de hemorragia digestiva alta con ligadura endoscópica de las várices esofágicas y profilaxis posterior con propanolol 120 mg/día.

Cinco días previos al ingreso, había presentado cefalea, náuseas y vómitos, por lo que ingirió un miligramo de tartrato de ergotamina. Se agregaron frialdad y parestesias de los cuatro miembros, asociadas a claudicación intermitente a los pocos metros de caminata y posteriormente dolor de los miembros inferiores en reposo. Evolucionó con fiebre y dolor abdominal difuso con predominio del hipocondrio izquierdo. En el examen físico se constató una frecuencia cardíaca de 80 lpm, presión arterial irregistrable, tanto en miembros superiores como inferiores, frecuencia respiratoria de 20 rpm y temperatura de 38° C (oral). Se encontraba lúcido, con ausencia de los pulsos radiales, humerales, poplíteos, tibia-

Recibido: 23-XI-2011

Aceptado: 3-VII-2012

Dirección postal: Dr. Agustín Dal Verme. Dirección: El Parque 490, 1611 Don Torcuato, Provincia de Buenos Aires, Argentina
e-mail: agustindalverme@yahoo.com

les y pedios. Pulso carotídeo presente y femoral disminuido. Presentó frialdad y palidez distal en miembros inferiores y un soplo sistólico en la región lateral posterior izquierda del cuello. Refirió dolor a la palpación en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, sin reacción peritoneal, y se constató esplenomegalia. Su examen neurológico era normal.

Los datos de laboratorio fueron: hematocrito 29%, hemoglobina 8.7 g/dl, VCM 84 fl, glóbulos blancos 8 200/mm³, (neutrófilos 76%, linfocitos 8%), plaquetas 143 000/mm³, sodio 129 mEq/l, potasio 4.2 mEq/l; bilirrubina total 2.1 mg/dl, bilirrubina directa 1.1 mg/dl, GPT 96 UI/l, GOT 93 UI/l, FAL 260 UI/l, LDH 409 UI/l, GGT 91 UI/l, eritrosedimentación: 25 mm/h y colesterol total 88 mg%. Cocaína y metabolitos en orina no detectables. La radiografía de tórax mostró elevación del hemidiafragma izquierdo. En el electrocardiograma se constató ritmo sinusal y la ecografía abdominal evidenció aumento heterogéneo de la ecogenicidad hepática con aumento de su tamaño y esplenomegalia homogénea de 180 mm de longitud; sin líquido libre. La ecografía Doppler arterial de miembros inferiores mostró engrosamiento mointimal difuso, sin lesiones ateromatosas hemodinámicamente significativas y flujo de baja resistencia.

Persistió con dolor en el hipocondrio izquierdo y ausencia de pulsos. Se realizó entonces una tomografía computarizada de abdomen con contraste oral y endovenoso, donde se observó una hipodensidad por falta de realce con el material de contraste en el bazo que comprometía aproximadamente 2/3 del mismo, compatible con infarto esplénico (Fig. 1). La ecografía Doppler de arterias y venas abdominales no evidenció obstrucción de las mismas.

Se interpretó como ergotismo secundario al uso de tartrato de ergotamina, en un paciente con hepatopatía crónica e hipertensión portal, tratado con ritonavir y propanolol, complicado con un infarto esplénico. Se contraindicaron los ergotámicos, se suspendió el propanolol y se inició nifedipina (20 mg cada 8 horas). Evolucionó 48-72 horas después, con franca mejoría de su sintomatología, reaparición de todos los pulsos periféricos y normalización de la presión arterial.

Discusión

La intoxicación por derivados de la ergotamina es una entidad de baja frecuencia que puede desarrollarse de forma aguda o crónica, siendo la primera la forma más común

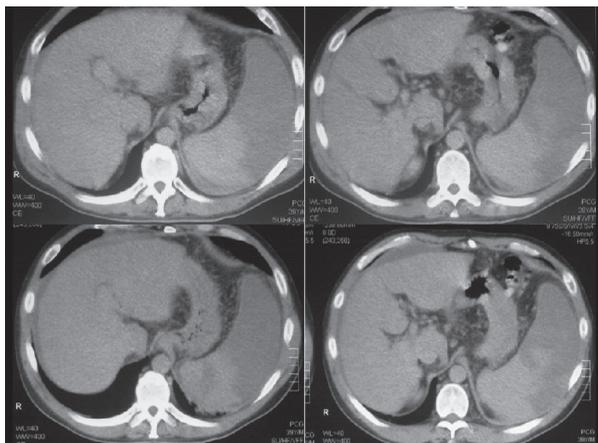


Fig. 1.— Tomografía axial computarizada: esplenomegalia con áreas de hipodensidad por falta de realce con material de contraste.

de presentación. Normalmente se manifiesta después de la ingesta de dosis más elevadas que las recomendadas (4-6 mg para un ataque; máximo 10 mg semanales cuando se administra por vía oral)² pero también se ha descrito en pacientes que ingieren dosis mínimas. El desarrollo del ergotismo con dosis bajas ocurre cuando el consumo de ergotamina se asocia con el uso concomitante de drogas que inhiben el metabolismo hepático, principalmente el citocromo P 450, isoenzima CYP. Ejemplos de ello son la claritromicina y el ritonavir (Tabla 1).

Este último fármaco es un potente inhibidor de la proteasa de uso corriente en el tratamiento del HIV/sida y se caracteriza, no solo por inhibir la isoenzima CYP 3A4, sino también la CYP 2D6 y la 2C9/10 y es el único de este grupo con la capacidad de actuar sobre estas tres enzimas³. Esta interacción se ha asociado también a otros inhibidores de la proteasa como el indinavir⁴ y nelfinavir⁵.

El ergotismo inducido por ritonavir se produce tanto en hombres como en mujeres con dosis variables de ergotamina. Existen casos publicados con dosis de 1 a 2 mg^{3, 5-7}. En el presente caso se ingirió 1 mg.

La claudicación intermitente, el dolor en reposo, la frialdad de miembros inferiores y/o superiores y la ausencia de pulsos son las manifestaciones clínicas más frecuentes^{3-8, 11-13}. Se han descrito casos de compromiso cerebral únicamente, presentados con amaurosis, coma, afasia y signos focales motores y sensitivos^{8, 9}.

El paciente desarrolló los síntomas clásicos de ergotismo. Posterior a la ingesta de ergotamina presentó, en forma progresiva, claudicación intermitente, dolor en reposo de los cuatro miembros y ausencia de pulsos. El infarto esplénico se manifestó con dolor en el hipocondrio

TABLA 1.— Fármacos que interactúan con la ergotamina

- Inhibidores de la proteasa	- Antimicóticos (azoles)
Amprenavir	Fluconazol
Darunavir	Itraconazol
Saquinavir	Ketoconazol
Lopinavir	Voriconazol
Ritonavir	
Nelfinavir	
- Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa	- Antirrítmicos
Efavirenz	Amiodarona
	Diltiazem
	Verapamilo
- Macrólidos	- Antidepresivos
Claritromicina	Fluoxetina
Eritromicina	Fluvoxamina
Roxitromicina	
- Comidas	
Pomelo	

izquierdo y fiebre. Creemos que el desarrollo del mismo se vio favorecido además del vasoespasmo, por la esplenomegalia secundaria a la hipertensión portal. Asociado a las interacciones farmacocinéticas descritas entre los ergotamínicos y el ritonavir y la insuficiencia hepática, consideramos también, que pudo haber presentado una interacción farmacodinámica con el propranolol que, por su efecto bloqueante de los receptores beta 2 adrenérgicos, puede generar vasoespasmo como efecto colateral. Atribuimos el mecanismo final del infarto esplénico a la acción de los ergotamínicos, ya que si bien había otros factores predisponentes como la enfermedad hepática avanzada, y el uso de propranolol, el infarto ocurrió simultáneamente con el vasoespasmo generalizado, manifestado clínicamente por la ausencia de pulsos.

La presentación más común del infarto esplénico es el dolor abdominal, especialmente el localizado en el cuadrante superior izquierdo. Cabe destacar que aproximadamente un 18% de los pacientes no refieren este síntoma^{14,15}. Puede haber fiebre en un 30% de los casos. Los hallazgos habituales del examen físico son el dolor a la palpación del hipocondrio izquierdo y la esplenomegalia. Por orden de frecuencia, las causas más frecuentes de infarto esplénico son: la cardioembolia, generalmente asociada a la fibrilación auricular y el infarto agudo de miocardio, las enfermedades hematológicas, la endocarditis bacteriana, la enfermedad hepática avanzada, la mononucleosis y el cáncer de origen no hematológico. No encontramos ningún caso en la literatura médica donde el infarto esplénico se haya asociado a ergotismo, ya sea en presencia, o no, de fármacos con capacidad de alterar la farmacocinética de la ergotamina.

La ergotamina y sus derivados son drogas de uso frecuente, aun sin prescripción médica. Debido a que su toxicidad, como se mencionó, puede ocurrir con dosis mínimas, es fundamental considerar la posibilidad de interacciones medicamentosas con otros fármacos de uso común. Dado que el ritonavir, entre otros inhibidores de la proteasa, es una droga de uso habitual en pacientes portadores de HIV, se debe advertir a estos pacientes de los peligros asociados al uso concomitante de ergotamínicos.

Conflictos de interés: no existen conflictos de interés.

Bibliografía

1. De Costa C. St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergotamine. *Lancet* 2002; 359: 1768-70.
2. Ruano Calderón L, Zermeño Pohls F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología* 2005; 40: 412-6.
3. Baldwin Z, Ceraldi C. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37: 676-8.
4. Rosenthal E, Sala F, Chichmanian R, et al. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. *JAMA* 1999; 281: 987.
5. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001; 110: 594.
6. Montero A, Giovannoni A, Tvrdé, P. Leg ischemia in a patient receiving ritonavir and ergotamine. *Ann Intern Med* 1999; 130: 329.
7. Blanche P, Rigolet A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. *Postgrad Med J* 1999; 75: 546-8.
8. Pardo Rey C, Yebra M, Borralló M, Vega A, Ramos A, Montero M. Irreversible coma, ergotamine and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 72-3.
9. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. *Neurology* 2001; 57: 743.
10. Fröhlich G, Kaplan V, Amann-Vesti B. Holy fire in an HIV-positive man: a case of 21st-century Ergotism. *CMAJ* 2010; 182: 378-80.
11. Vila A, Mykietiuik A, Bonvehí P, Temporiti A, Uruña A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 788-9.
12. Caballero-Granado F, Viciano P, Cordero E, Gómez-Vera M, de Nozal M, López-Cortez L. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 45: 1207.
13. Liaudet L, Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* 1999; 318: 771.
14. Antopolsky M, Hiller N, Salameh S, Goldshtein B, Stalnikowicz R. Splenic infarction: 10 years of experience. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 262-5.
15. Yaacov R, Pokroy R, Berlowitz D, Aharoni D, Hain D, Breuer G. Splenic infarction: an update on William Osler's observations. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 362-5.

SOBRE LA NECESIDAD DEL LIBRE DIÁLOGO. [...]

Diálogo, sí. Pero no sofisticado ni catequístico, en los que siempre sale ganando el autor del libreto. Diálogo libre, herético, mal educado. Ya que al fin de cuentas la verdad tiene mucho que ver con la mala educación, puesto que la buena es atenerse a las normas consagradas. Razón por la cual los primeros filósofos griegos, que andaban recitando y bailando sus verdades por las calles y ferias, fueron a menudo tomados por locos y corridos a pedradas.

Ernesto Sábato (1911-2011)

Heterodoxia. Buenos Aires: Emecé, 1970. p 68