

ERGOTISMO Y HIV

BÁRBARA C. FINN¹, SABRINA VADALÁ¹, ANA MERALDI¹, JULIO E. BRUETMAN¹,
JORGE V. MARTÍNEZ², PABLO YOUNG¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Infectología, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen El ergotismo es una complicación de la intoxicación aguda y/o el abuso crónico de los derivados del *ergot*. Se manifiesta por síndrome vasomotor con enfermedad vascular periférica que frecuentemente compromete extremidades. Presentamos cuatro casos de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1), en tratamiento con antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir, y que habían recibido ergotamina como automedicación. Ellos desarrollaron síntomas de enfermedad vascular periférica y al examen físico sus pulsos estaban disminuidos o ausentes. El Doppler arterial confirmó signos de espasmo arterial difuso en dos de ellos. Se hizo diagnóstico de ergotismo secundario a la asociación de ergotamina-inhibidores de la proteasa. Los pacientes fueron tratados con la discontinuación de las drogas involucradas (inhibidores de la proteasa y ergotamina), bloqueantes cálcicos, profilaxis antitrombótica con enoxaparina, antiagregación con ácido acetil salicílico y uno ellos recibió pentoxifilina e infusión de prostaglandinas vasodilatadoras con mejoría de los síntomas. Discutimos la presentación clínica de esta interacción medicamentosa, difícil de diagnosticar correctamente sin una fuerte sospecha de su existencia.

Palabras clave: ergotamina, ergotismo, ritonavir, migraña

Abstract *Ergotism and HIV.* Ergotism is a complication of acute intoxication and/or chronic abuse of ergot derivatives. It expresses itself through a vasomotor syndrome with peripheral vascular disease which frequently involves extremities. We report four cases of HIV-1 infected patients treated with antiretroviral drugs including boosted-protease inhibitors who had self-treated themselves with ergotamine. They developed peripheral vascular disease symptoms and their pulses were diminished or absent in the physical examination. Arterial Doppler confirmed diffused arterial spasm in two of them. Ergotism following ergotamine-protease inhibitors association was diagnosed. Patients were treated through the discontinuity of involved drugs (protease inhibitors and ergotamine), calcium blockers; antithrombotic prophylaxis with enoxaparine, antiaggregant therapy with acetylsalicylic acid, and one of them received pentoxifylline and vasodilator prostaglandins infusion, with amelioration of the symptoms. We discuss the clinical presentation of this drug interaction, difficult to diagnose properly without a strong suspicion of its existence.

Key words: ergotamine, ergotism, ritonavir, migraine

El ergotismo fue descrito hace más de 2000 años y es causado por la ingesta de pan contaminado con el hongo *Claviceps purpurea*¹. 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^{2,3}. El propósito del presente trabajo es comunicar cuatro casos de ergotismo secundario a la asociación de ergotamina con inhibidores de la proteasa (IP) como ritonavir que se asistieron en el Hospital de Británico de Buenos Aires entre 2011 y 2012.

Caso 1

Varón de 45 años de edad con antecedentes de infección por HIV-1 diagnosticado en 2010 bajo tratamiento con tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC), atazanavir-ritonavir (ATV-r). Presentó diarrea de cuatro meses de evolución con ecografía que evidenció hígado esteatósico, video endoscopia digestiva alta, y videocolonoscopia normales, además de cultivos negativos.

Inició diez días previos al ingreso con cefalea tipo migrañosa por lo que se había auto medicado con cuatro comprimidos de Migral® (cada comprimido contiene: tartrato de ergotamina 1 mg, dipirone sódica 500 mg y cafeína 100 mg). Consultó por somnolencia, aumento de la cefalea que no cede con tratamiento instaurado, fiebre, sudoración profusa y rash cutáneo. Se administró tratamiento sintomático presentándose nuevamente a la consulta al agregarse coloración violácea de dedos de manos y pies con frialdad distal. Al ingreso se constató hipotensión con presión arterial (PA) de 90/60 mm Hg, sin foco neurológico agudo, regular perfusión distal con pulsos periféricos débiles y cianosis. La ecografía Doppler arterial evidenció espasmo arterial difuso y reducción del calibre de las arterias afectadas sin evidencias de trombosis,

Recibido: 17-X-2012

Aceptado: 13-II-2013

Dirección postal: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
Fax (54-11) 43043393 e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

sugiriendo una alteración funcional. Se realizó laboratorio y radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. Estudios de trombofilia negativos, además de crioglobulinas, crioglobulinas. El electrocardiograma mostró bradicardia sinusal. Se suspenden antirretrovirales y ergotamina, se inició plan de hidratación parenteral amplia y bloqueantes cálcicos (nimodipina 60 mg cada 8 horas por vía oral) asociado a profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/día por vía subcutánea y antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) 200 mg/día vía oral. Evolucionó con clara mejoría de los síntomas, por lo que egresó con seguimiento por ambulatorio.

Caso 2

Mujer de 32 años de edad con antecedentes de infección por HIV de 5 años de evolución bajo tratamiento con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y lopinavir-ritonavir (LPV-r). Presentó 48 horas previas a la consulta cefalea, por lo que se auto medicó con dos comprimidos de Migral®. Al ingreso se constató hipotensión de 80/40 mm Hg, acrocianosis distal de manos y pies con ausencia de pulsos clínica y ecográficamente. Se suspendió ergotamina y antirretrovirales. Inició plan de hidratación parenteral manteniendo PA 110/70 mm Hg, profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/día, nimodipina 60 mg cada 8 horas por vía oral y antiagregación con AAS 200 mg/día. Con buena evolución, al quinto día egresó.

Caso 3

Varón de 44 años con antecedentes de infección por HIV-1 diagnosticada en 1998, dos episodios de neumonías por *Pneumocystis jirovecii* y tuberculosis pulmonar en el año 2002, bajo tratamiento antirretroviral con TDF, abacavir (ABC), darunavir-ritonavir (DRV-r). Inició con cefalea 72 horas previo al ingreso, auto medicándose con Ibupirac®. Migra (cada comprimido contiene: ibuprofeno 400 mg, cafeína anhídrica 100 mg y tartrato de ergotamina 1 mg), al no ceder los síntomas ingirió tres comprimidos (uno por día). Al ingreso presentó PA 90/70 mm Hg, parestesias en manos y pies asociado a palidez a dicho nivel con pulsos disminuidos. Se suspendió ergotamina y antirretrovirales. Inició con plan de hidratación parenteral, profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/día, nimodipina 60 mg cada 8 horas por vía oral y antiagregación con AAS 100 mg/día. Con buena evolución, al séptimo día egresó.

Caso 4

Varón de 47 años de edad con antecedentes de infección por HIV-1 diagnosticado hace 3 años bajo tratamiento antirretroviral con TDF, 3TC, ATV-r; cefaleas frecuentes de tipo tensional, síndrome depresivo medicado con paroxetina 20 mg/día y ataques de pánico bajo clonazepam 2 mg/día. Consultó por un cuadro de cuatro días de evolución caracterizado por parestesias, frialdad, claudicación intermitente e impotencia funcional en miembros inferiores. Como dato previo refirió cefalea habitual con consumo de tres comprimidos de Migral®. Ingresó con PA 120/70 mm Hg, constatándose al examen físico miembros inferiores fríos con pulsos tibiales y pedios ausentes, además de cianosis. Se suspenden antirretrovirales y ergotamínicos. Laboratorio normal, ecografía Doppler que evidenció arterias tibiales posteriores y pedias bilaterales sin evidencia de flujo. Se inició plan de hidratación amplio, nifedipina 30 mg cada 8 horas, pentoxifilina 400 mg cada 8 horas, hidralazina 25 mg cada 12 horas. Se agregó profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/día y antiagregación con AAS 100 mg/día. A las 72 horas, y ante la no mejoría, se infundieron prostaglandinas intraarteriales (epoprostenol). Evoluciona con mejoría de los síntomas, egresando al octavo día.

Discusión

La incidencia estimada de ergotismo entre los pacientes que consumen preparados de ergotamina es de 0.01% (0.5/100 000 habitantes/año); de éstos, hasta el 10% presenta náuseas, vómitos, dolor abdominal y dolor en miembros inferiores². La ergotamina es el fármaco más utilizado como automedicación en cefaleas tipo migraña, favorecido por su bajo costo y venta libre, a pesar de sus múltiples efectos secundarios¹⁻³.

La ergotamina es un agonista de los receptores alfa-adrenérgicos (además de ser agonista dopaminérgico y serotoninérgico). Actúa por vasoconstricción periférica del músculo liso de los vasos sanguíneos y se metaboliza a través del citocromo P450, fundamentalmente por la isoenzima CYP3A42.

Los medicamentos que inhiben el citocromo P-450, entre ellos los IP, el efavirenz (inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa), los macrólidos, los antifúngicos azólicos, antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona) y jugo de pomelo pueden elevar la concentración de ergotamina a niveles tóxicos, incluso cuando ésta se administra a bajas dosis⁴⁻¹⁰.

Los IP son potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4; entre ellos, el ritonavir ha sido reportado como el más potente inhibidor de la CYP3A4, actuando en la isoenzima presente en hígado, intestino e incluso en otros sitios^{11, 12}. Este IP actualmente es indicado en dosis bajas (100 a 200 mg por día) formando parte del esquema antirretroviral no como droga activa, sino como reforzador o booster de los otros IP utilizando su capacidad de fuerte inhibidor del metabolismo de éstos, lo que permite lograr niveles suficientes de IP que aseguren un adecuado control virológico del HIV.

El efecto tóxico más importante de la co-administración de un IP y los ergotamínicos es el vasoespasmo, que puede afectar cualquier vaso, incluyendo las arterias coronarias y el lecho esplácnico, y manifestarse como ergotismo gangrenoso o convulsivo. Lo habitual es que el vasoespasmo afecte los vasos de mediano calibre de las extremidades de manera bilateral, presentando acrocianosis^{2, 10}.

El ergotismo gangrenoso se caracteriza por la disminución o ausencia de pulsos; con palidez, frialdad, dolor y posterior cianosis; pueden aparecer ampollas, y luego se desarrolla gangrena seca que conduce a la autoamputación o, rara vez, infección y sepsis. Además puede haber bradicardia, hipotensión y rash. Habitualmente el compromiso es simétrico y con preponderancia en miembros inferiores²⁻⁵.

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. El ergotismo convulsivo no se ha descrito con el uso de compuestos de ergotamina puros, como el tartrato².

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^{2, 10}.

Se ha considerado al ergotismo como un gran simulador, ya que produce síntomas semejantes a otras enfermedades, entre las que se incluyen la enfermedad aterosclerosa oclusiva, la enfermedad tromboembólica, las arteritis, la displasia fibromuscular y otras enfermedades que se acompañan de vasoespasmo, como el fenómeno de Raynaud entre otros².

El tratamiento consiste en la suspensión de las drogas implicadas, plan de hidratación amplio, vasodilatadores como nifedipina 30 mg cada 8 horas o nimodipina 60 mg cada 8-6 horas, y nitroprusiato de sodio en casos graves. La prazosina, bloqueante selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos, también es una droga a considerar. Otros fármacos que se han comunicado como vasodilatadores efectivos en estos cuadros son la prostaglandina E1 (aloprostadil) y la prostaciclina I2 (epoprostenol, iloprost, treprostnil, beraprost). Al tratamiento vasodilatador se le asocia la antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico, y se puede usar además pentoxifilina 400 mg cada 8 horas. Como trombo profilaxis durante los períodos de espasmo vascular está indicada la heparina de bajo peso molecular. Algunos autores sugieren los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como una segunda línea de tratamiento^{2, 10}.

Desde la primera descripción de esta asociación en el año 1999, se han descrito 17 casos similares de ergotismo posterior al uso concomitante de ergotamina e IP, principalmente con ritonavir para tratamiento antirretroviral en HIV⁴⁻¹⁰. Diez de los 17 fueron hombres. La edad media fue de 38 años y los pacientes con HIV habían recibido tratamiento durante 42 meses (rango 0.3-66) meses. La ergotamina se consumió en promedio durante 4.9 días, y el comienzo de los síntomas fue de cuatro (rango 0.5-10) días luego de la iniciación de ergotamina. Trece de los 17 pacientes se recuperaron dentro de los 10 días (rango 3-18). En ninguno de estos casos hubo compromiso de arterias coronarias y en cinco de los casos la ergotamina fue recetada por el médico⁴⁻¹⁰.

Los médicos clínicos debemos estar al tanto de esta interacción y la administración de ergóticos debe inte-

rumpirse cuando se inicia la terapia antirretroviral y, además, periódicamente debe recordarse a los pacientes bajo tratamiento antirretroviral con IP de la expresa contraindicación del uso concomitante de estas drogas con los derivados ergotámicos ya que, debido a que los tratamientos ARV son tratamientos crónicos, existe la posibilidad de olvido por parte del paciente de las indicaciones hechas al inicio de aquel, lo que pone en riesgo de aparición de cuadros graves como los aquí comunicados. Prueba adicional de ello es la muy reciente publicación de Dal Verme y col. en esta misma revista¹³.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. De Costa C. St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. *Lancet* 2002; 359: 1768-70.
2. Ruano-Calderón LA, Zermeno-Pohle F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2005; 40: 412-6.
3. Magee R. Saint Anthony's fire revisited. Vascular problems associated with migraine medication. *Med J Aust* 1991; 154: 145-9.
4. Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* 1999; 318: 771.
5. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* 2001; 110: 594.
6. Vila A, Mykietiuik A, Bonvehi P, Temporiti E, Uruña A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 788-9.
7. Pardo Rey C, Yerba M, Borralló M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible Coma, Ergotamine and Ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 72-3.
8. Baldwin ZK. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37: 678-88.
9. 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.
10. Aclé S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez Rocha A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1597- 1600.
11. Sevrioukova IF, Poulos TL. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18422-7.
12. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 6-9.
13. Dal Verme A, López E, Grinspon S, Fernández Pardal R, Mengia M, Mazzocchi O. Infarto esplénico. ¿Ergotismo inducido por ritonavir? *Medicina (B Aires)* 2012; 72:475-7.