



Ergotismo y antirretrovirales inhibidores de proteasa

Ergotism and antiretroviral protease inhibitors

Rosa Almeida ^a, Leonardo Tolosa ^b.

(a) Servicio de Anestesiología. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

(b) Centro de tratamiento intensivo. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

El Ergotismo es una entidad caracterizada por vasoespasmo secundario a ingestión de sustancias derivadas de los alcaloides del cornezuelo (Ergotamina). Presentamos un caso clínico de una paciente joven portadora del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, tratada con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, que luego de automedicarse con ergotamínicos sufre isquemia severa de miembros inferiores, requiriendo ingreso a Centro de Cuidados Intensivos, mejorando con vasodilatadores por vía endovenosa, logrando egreso a sala con resolución prácticamente completa.

PALABRAS CLAVE: Antirretrovirales; Ergotismo; Extremidad Inferior; Isquemia; Vasoespasmo Coronario.

ABSTRACT

Ergotism is an entity characterized by vasospasms secondary to the ingestion of substances derived from ergot alkaloids (Ergotamine). We present a clinical case of a young patient with the Human Immunodeficiency Virus, treated with antiretroviral protease inhibitors, which after self-medication with ergotamins suffered severe ischemia of the lower limbs, requiring admission to the intensive care center. This improved with intravenous vasodilators, achieving discharge to the ward with a virtually complete resolution.

KEY WORDS: Anti-Retroviral Agents; Ergotism; Lower Extremity; Ischemia; Coronary Vasospasm.

INTRODUCCIÓN

El Ergotismo se caracteriza por generar vasoespasmo arterial periférico, más frecuentemente a nivel de los miembros inferiores. Tiene baja incidencia (0,01% de pacientes que consumen ergotamina) (1,2). La entidad se produce debido a la acción vasoconstrictora de los derivados de los alcaloides del cornezuelo. Este es un componente estructural de ciertos hongos del género *Claviceps Purpúrea*, que parasitan el centeno y otras gramíneas (2,3). Librado a su evolución puede producir una isquemia grave, comprometiendo la vitalidad del miembro y hasta la vida del paciente. Si bien hay históricamente casos de intoxicaciones por consumo de granos contaminados, hoy en día los casos reportados son yatrogénicos, vinculados a la administración de fármacos que contienen derivados de los alcaloides del cornezuelo (Ergotamina) usados para el tratamiento de la migraña, de las hemorragias posparto e incluso, en algunos lugares, en la profilaxis de las trombosis venosas profundas (2,3).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 22 años. Antecedentes Personales: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) diagnosticado en 2016, en tratamiento con terapia antirretroviral (TARV) (kivexa, abacavir, lamivudina y ritonavir). Consumidora habitual de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Ergotamina (3 veces por semana en el último año). Tabaquista.

Enfermedad Actual: Veinte días previos al ingreso instala dolor en miembros inferiores (MMII), a nivel de pantorrilla, que aumenta con su elevación, y que se

Recibido para evaluación: Setiembre 2018

Aceptado para publicación: Octubre 2018

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 8110.

E-mail de contacto: almeidandrea@gmail.com

extiende a toda la pierna en forma bilateral. La paciente incrementa el consumo de Ibuprofeno y Ergotamina en la última semana. En la evolución agrega parestesias y frialdad por lo que consulta en emergencia del hospital de Mercedes, Dpto. de Soriano, Uruguay. Se traslada al Hospital Central de las Fuerzas Armadas el día 2 de enero de 2018 e ingresa a sala. Eco doppler arterial: arterias femoral común, profunda, superficial y poplítea permeables bilateralmente con marcada reducción del calibre en forma progresiva (vasoconstricción), hacia sectores distales. La señal en la poplítea es de perfil monofásico, con caída del flujo significativa. En ejes de las piernas no se registra flujo. El 03/01 ingresa al Centro de Tratamiento Intensivo (CTI). Lúcida, sin síndrome focal neurológico. Hemodinamia estable, normotensa, sin apoyo de vasopresores, Presión arterial sistólica (PAS) 120 mmHg, Frecuencia cardíaca (FC) 90 cpm, sin elementos de falla cardíaca. Eupneica, saturando 98% ventilando al aire. MMII: palidez y frialdad periférica, cianosis distal, no se palpan pulsos pedios ni tibial posterior (figura 1).

Se inicia Nitroprusiato de sodio intravenoso (i/v) en bomba de infusión continua (BIC), pentoxifilina y nifedipina. Analgesia con fentanyl i/v en BIC.

Se repite ecodoppler el 05/01 que informa: Estudio similar al anterior. Se mantiene sin evidencia clínica de isquemia arterial en otros sectores. Se mantiene terapia antirretroviral (TARV) por indicación de infección. Rabdomiolisis con CPK en torno a 4000, sin disfunción renal. Cursa 6 días en la unidad. Mejoría de la perfusión. Pulso pedio y tibial posterior presente bilateralmente (figura 2). Persistiendo con parestesias en planta del pie izquierdo. Alta a sala con nitroglicerina en forma de parche, nifedipina y pentoxifilina v/o.

DISCUSIÓN

El principal efecto farmacológico de los alcaloides del cornezuelo y sus derivados directos son la estimulación de receptores alfa-adrenérgicos de las células musculares lisas vasculares, con la consecuente vasoconstricción. El Vasoespasmo prolongado puede producir lesión endotelial y consecuentemente favorecer lesiones trombóticas con isquemia irreversible.



Figura 1. Se muestra la palidez de los pies con cianosis distal, en miembros fríos, sin pulsos pedios ni tibiales posteriores.



Figura 2. Progreso clínico del pie: con mejoría de la perfusión y el retroceso de la cianosis.

También puede ocurrir fibrosis del músculo liso vascular por vasoconstricción de la vasa vasorum. El efecto

vasoconstrictor curiosamente afecta a vasos de mediano calibre. El efecto es notable a nivel de la arteria ilíaca externa y la arteria femoral superficial (2).

La biodisponibilidad de la ergotamina luego de la ingestión es del 5% debido a un importante primer paso hepático, mediante la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Existen múltiples fármacos de metabolismo hepático que pueden incrementar su potencial vasoconstrictor, tales como antibióticos, contraceptivos orales y antirretrovirales. Particularmente nos ocuparemos de los inhibidores de proteasa del VIH. El ergotismo puede ocurrir cuando se administra cualquier dosis (aún pequeña y única) de ergotamina o dihidroergotamina, asociada a otra sustancia que inhiba su metabolismo hepático (4). Tal es el caso de los antirretrovirales inhibidores de proteasa (Ritonavir entre otros) utilizados para el tratamiento de virus como el HIV. Todos los inhibidores de proteasa del VIH se metabolizan primariamente por la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450. El Ritonavir, a su vez, también es metabolizado por la isoenzima CYP 2D6 y CYP 2C9/10, y es el único inhibidor de proteasa VIH que inhibe esas 3 isoenzimas. Por tal motivo, el Ritonavir enlentece el metabolismo de varias drogas, e incrementa la biodisponibilidad de otros inhibidores de proteasa de VIH cuando se dan en forma concomitante, y también explica el incremento de la concentración plasmática de la ergotamina o dihidroergotamina a niveles tóxicos (4).

La clínica ergótica se caracteriza por manifestaciones vasculares que pueden afectar a cualquier territorio, órgano o sistema, siendo más frecuente en las extremidades inferiores, con palidez, frialdad, pérdida de pulsos y clínica de claudicación intermitente dolorosa de miembros inferiores y hasta fenómenos de Reynaud (2).

El diagnóstico es clínico, complementado con Doppler de los miembros afectados, y noción de consumo de los fármacos en cuestión (1).

Nuestra paciente tuvo una presentación clínica típica, confirmándose asimismo con estudios doppler la afectación isquémica de MMII.

El tratamiento consta en la administración de vaso-

dilatadores arteriales como el nitroprusiato de sodio, aunque en muchos centros prefieren utilizar nitritos orales o en infusión intravenosa, y se reserva el nitroprusiato sódico para los casos más graves. Se han utilizado con éxito otros vasodilatadores orales, como los antagonistas del calcio de tipo nifedipina (actúan sobre el músculo liso) o nitroglicerina. También se ha ensayado el uso de anestésicos epidurales o espinales, bloqueo simpático, papaverina, tolazolina, procaína, prazosina (α -bloqueador) y oxígeno hiperbárico. Esta última se recomienda para aquellos pacientes con isquemia aguda provocada por derivados ergóticos que no cede con el tratamiento conservador. Otros fármacos que se han comunicado como vasodilatadores efectivos en estos cuadros son la prostaglandina E1 (aloprostadil) y la prostaciclina I2 (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost). Al tratamiento vasodilatador se le asocia antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico y se puede usar además pentoxifilina 400 mg cada 8 horas vía oral. Como trombopprofilaxis durante los períodos de espasmo vascular está indicada la heparinoterapia de bajo peso molecular. Algunos autores sugieren los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como segunda línea de tratamiento (5). En casos de refractariedad son anecdóticos los casos donde podría considerarse tratamiento intervencionista como angioplastia con balón, aunque ésta puede generar daño vascular e incluso fracasar por el riesgo incrementado de vasoespasmo recurrente en la fase aguda de la enfermedad (2). Nuestra paciente mejoró con tratamiento conservador, básicamente con vasodilatadores arteriales endovenosos en la etapa aguda, continuando luego con medicación de mantenimiento por vía oral, anticálcicos y nitritos transdérmicos. Asimismo se complementó el tratamiento con profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y pentoxifilina; se mantuvo en todo momento la TARV, como está indicado logrando resultados satisfactorios.



CONCLUSIONES

El ergotismo es una enfermedad potencialmente reversible, por lo que es clave el diagnóstico precoz, para evitar la isquemia irreversible de los órganos afectados y para ello, es importante tener en mente la asociación farmacológica que favorece el cuadro particularmente el paciente portador de VIH tratado con antirretrovirales.

Debe advertirse al paciente por parte de los médicos tratantes desaconsejando firmemente el uso de derivados ergotamínicos.

REFERENCIAS

- (1) Cinfuentes MD, Blanco LS, Ramírez FC. Ergotismo por uso simultáneo de ergotamínico y terapia antirretroviral. Rev méd Chile [Internet]. 2016 June [citado 2018 Jun 12]; 144 (6):807-812. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000600017&lng=en. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000600017>.
- (2) Liegl C, Mc Grath M. Ergotism: Case Report and Review of the Literature. Int J Angiol 2016; 25(5):e8-e11.
- (3) Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Sawanpimolkul G, Chetchotisakd P, Bowonwatanuwong C, Jirajariyavei S, et al. Ergotism in Thailand caused by increased Access to antiretroviral drugs: a global warning. Top Antivir Med 2014; 21(5):165-8.
- (4) Blanche P, Rigolet A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Ergotism related to a single dose of ergotamine in AIDS patient treated with ritonavir. Postgrad Med J 1999; 75 (887):546-7.
- (5) Finn BC, Vadalá S, Meraldi A, Bruetman JE, Martínez JV, Young P. Ergotismo y HIV. Medicina (Bs As) 2013; 73(4):346-8.