

Ergotismo inducido por ritonavir

Ergotism induced by ritonavir

Edwin Hidalgo-Arroyo,¹ Oscar G. Pamo-Reyna² y Milagros Mier²

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el ergotismo es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada de 0,01 % entre los pacientes que consumen preparados de ergotamina, y que debido a su amplia gama de manifestaciones puede representar un reto diagnóstico para el médico si no se tiene una fuerte sospecha de su existencia.

El ergotismo es un cuadro clínico de tipo isquémico que consiste en una vasoconstricción intensa y generalizada, principalmente de las extremidades. La causa fundamental se debe a la ingestión de fármacos que contienen derivados ergotamínicos, mediante intoxicación aguda o por ingestión crónica. La intoxicación puede ser debida a la interacción entre la ergotamina y otros medicamentos que actúan inhibiendo su metabolismo hepático. Este mecanismo tiene lugar mediante la inhibición del citocromo P450 (CYP450), que aumenta las concentraciones séricas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, incluso en dosis únicas. Entre estos medicamentos están los antirretrovirales, utilizados en pacientes infectados con VIH.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 34 años, con antecedente de tuberculosis ganglionar hace 11 años y tratamiento completo, con infección por VIH desde hace siete años en tratamiento con lamivudina/didanosina/ritonavir

más lopinavir. Además, psicosis desde hace tres meses en tratamiento con risperidona/quetiapina; y, 'migraña' hace dos meses, por lo que recibía profilaxis con topiramato, 50 mg, cada 24 h, y para las crisis, paracetamol, 500 mg, cafeína, 40 mg, y mesilato de dihidroergotamina, 0,5 mg.

La paciente presentó cefalea hemicraneana pulsátil cuatro días antes del ingreso, por lo que ingirió paracetamol, sin mejoría. Cuatro horas después, ingirió otra dosis de paracetamol. La cefalea cedió, pero presentó dolor en el miembro inferior derecho, de intensidad 8/10 EVA, de tipo opresivo, que empeoró a la deambulacion. Tres días antes del ingreso, el dolor se intensificó, asociado a frialdad distal de ambos miembros inferiores. Dos días antes del ingreso, presentó marcada dificultad para la deambulacion por intenso dolor. El día previo del ingreso, el dolor intenso persistía y con marcada frialdad distal de los pies. Acudió al servicio de Emergencia e ingresó con diagnóstico de trombosis venosa profunda.

Al examen: frecuencia cardíaca, 80/min; frecuencia respiratoria, 18/min; presión arterial, 100/60 mmHg. Frialdad en miembros inferiores a predominio distal; en el pie derecho, el llenado capilar fue mayor de 2 segundos en pie derecho, ligera palidez plantar en comparación al pie izquierdo (Figura 1). Pulsos femorales presentes, poplíteos palpables, pedios y tibial posterior de difícil palpación. Resto del examen no contributivo.

Se le realizó de inmediato un estudio Doppler. Hubo dificultad para palpar los pulsos pedios y tibiales posteriores. Durante el examen ambos pies tuvieron un aspecto cianótico y con frialdad.

1. Residente de Medicina interna. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.
2. Médico internista. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.



Figura 1. Ergotismo acral de los pies. Véase el detalle del retardo del llenado capilar.



Al estudio Doppler arterial: flujo presente en arteria femoral, onda 1-2; a nivel poplíteo derecho, onda 2-3; poplíteo izquierdo, onda 4. Al estudio eco-Doppler: placas calcificadas presentes en las arterias poplíteas. No trombosis venosas profundas en las venas femoral y poplíteas. Comentario: paciente con insuficiencia arterial, descartar vasoespasmo.

Se diagnosticó insuficiencia arterial crónica con vasoespasmo arterial. Se inició tratamiento con enoxaparina, 60 mg, cada 12 h; nifedipino, 10 mg, cada 8 h; pentoxifilina, 400 mg, cada 8 h; terasozina, 1 mg, cada 24 h, y tramadol, 100 mg, cada 8 h. En los días siguientes, gradualmente, los pies adquirieron su color habitual. Figura 2.

Figura 2. Pies normales luego del ergotismo.



DISCUSIÓN

El ergotismo secundario se produce debido al uso crónico de derivados ergotamínicos, dentro de los cuales se encuentra la ergotamina, 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 P450.

Otro grupo de fármacos que interviene en este tipo de complicaciones o generan el ergotismo es el de los antirretrovirales ritonavir¹⁻⁶ e indinavir,⁷ utilizados para el tratamiento de la infección por VIH. El ritonavir es un inhibidor selectivo de la proteasa, que se metaboliza a nivel hepático con una alta afinidad por algunas formas isoméricas del citocromo P450, fundamentalmente, por la isoenzima CYP3A. La interacción ergotamina-ritonavir se da por una unión competitiva reversible a la isoenzima CYP3A, que genera una elevación de las concentraciones plasmáticas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, y, así, produce vasoespasmo. Los casos de ergotismo inducidos por ritonavir son infrecuentes.¹⁻⁶

Por otro lado, se describen 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 secay

trombosis distal con posterior amputación. El 'ergotismo convulsivo' se expresa en sus formas menos graves por contracturas musculares, alteraciones de la sensibilidad y flexión involuntaria distal, que, en los casos graves a crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, puede llevar a la muerte.

El diagnóstico de ergotismo es de exclusión y se confirma a través del Doppler arterial, luego de descartar otras causas de obstrucción. La ecografía Doppler arterial y la arteriografía son los exámenes auxiliares básicos para realizar el diagnóstico de vasoespasmos. 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.

Para el tratamiento adecuado, lo primordial e inicial es la suspensión de los fármacos involucrados. No existe actualmente un antídoto específico, por lo que el tratamiento fisiopatológico para la reperfusión tisular y la tromboprolifaxis son el primer escalón terapéutico. Entre los fármacos vasodilatadores está el nitroprusiato de sodio, de elección en el ergotismo grave 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 menos graves, se utilizan los bloqueantes de los canales de calcio, como el nifedipino (fármaco 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 ser administrado por vía oral y no requiere

una continua monitorización de la presión arterial. Otros vasodilatadores efectivos son la prostaglandina E1 y la prostaciclina I2. Como tromboprolifaxis, durante los períodos de espasmo vascular, está indicada la heparina de bajo peso molecular.

El caso clínico presentado sugiere que los inhibidores de proteasa pueden asociarse con el desarrollo de ergotismo grave en pacientes tratados concomitantemente con derivados ergotamínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liaudet L. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ*. 1999;318:771.
2. Gallo C, De la Fuente B, García-Alcalde ML, Antuña A. Ergotismo en un paciente en tratamiento con ritonavir y ergotamina. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:558-9.
3. Marine L, Castro P, Enríquez A, Greig D, Sanhuesa LM, Mertens R et al. Four-limb acute ischemia induced by ergotamine in an AIDS patient treated with protease inhibitors. *Circulation*. 2011;124:1395-1397.
4. Aclé S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez Rocha A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir: A propósito de 3 casos. *Rev Méd Chile*. 2011;139(12):1597-1600.
5. Finn BC, Valdala S, Meraldi A, Bruetman JE, Martínez JV, Young P. Ergotismo y HIV. *Medicina (B. Aires)*. 2013;73(4):346-348.
6. Collado Borrell R, Sanz Márquez S, Pérez Encinas M. Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH. *Farm Hosp*. 2013;37(5):426-427.
7. Rosenthal E, Sala F, Chichmanian R-M, et al. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. *JAMA*. 1999;281(11):987.

Correspondencia a: Dr. Edwin Hidalgo-Arroyo
edwin.hidalgo.a@upch.pe

Fecha de recepción: 7 de marzo de 2014.
Fecha de aprobación: 15 de abril de 2014.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

