

ERGOTISMO EN UN PACIENTE CON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE PROTEASA (RITONAVIR)

ERGOTISM IN A PATIENT WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH PROTEASE INHIBITORS (RITONAVIR)

Guillermo Andrés Montes Loaiza¹

Ana Milena Antolínez Portillo²

Mauricio Fernando Acosta Acosta³

Andrés Felipe Otálora Daza⁴

Luis Felipe Uriza Carrasco⁵

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Ergotismo
Ergotamina
Ritonavir
Arteria femoral
Arteria poplítea
Ultrasonografía Doppler

KEY WORDS (MeSH)

Ergotism
Ergotamine
Ritonavir
Femoral artery
Popliteal artery
Ultrasonography Doppler

RESUMEN

Ergotismo es el término usado para definir el efecto adverso producido por la administración de medicamentos derivados del Ergot. En general, es resultado de sobredosis o interacciones medicamentosas en su metabolismo, el cual se lleva a cabo por isoenzimas hepáticas del grupo del citocromo P450 y CYPA4. Entre estos efectos, el principal es el α -adrenérgico, que se caracteriza por un grave vasoespasmo, generalizado, con predominio en las extremidades inferiores, que puede llevar incluso a la isquemia de la extremidad y obligar a su amputación. En este artículo se presenta un caso de ergotismo de un hombre de 33 años de edad con antecedente de VIH, en manejo con ritonavir, quien consultó a un centro hospitalario por cefalea y fue manejado con ergotamina. El caso fue confirmado por medio de un examen Doppler arterial de las extremidades inferiores y requirió manejo endovascular. Finalmente, se amputó parte del área afectada.

SUMMARY

Ergotism is the term which is used to define the adverse effect produced by the administration of drugs derived from Ergot. Generally speaking, this adverse effect occurs as a result of an overdose or drug interactions in the metabolism, which is carried out by the isoenzymes of the P450 and CYPA4 cytochrome group. Among these effects, the main one is the alpha adrenergic agonist effect which is characterized by severe generalized vasospasm, predominantly in the lower extremities. This can even lead to limb ischemia and amputation. This article presents a case of ergotism in a 33-year old patient with an HIV diagnosis who was being medicated with Ritonavir. The patient went to a hospital center complaining of headache and was medicated with Ergotamine. The case was confirmed by an arterial Doppler exam of the lower extremities and endovascular management was required. The patient finally required an amputation of the affected area.

Introducción

El ergotismo es una condición clínica considerada efecto adverso de la administración de sustancias derivadas del *ergot*, caracterizada por vasoespasmo arterial generalizado, de predominio en los miembros inferiores, lo que ocasiona isquemia aguda (1).

El ergotismo epidémico ha sido reemplazado por el ergotismo iatrogénico, resultado de la administración de alcaloides derivados del ergot; sustancias usadas inicialmente en el campo de la obstetricia como estimulante uterino, actualmente usadas de forma regular para el tratamiento de la migraña (2).

¹Médico especialista en Medicina Forense. Residente de III año de Radiología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

²Médica especialista en Medicina Familiar, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³Médico residente de IV año de Radiología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁴Médico residente de III año de Radiología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

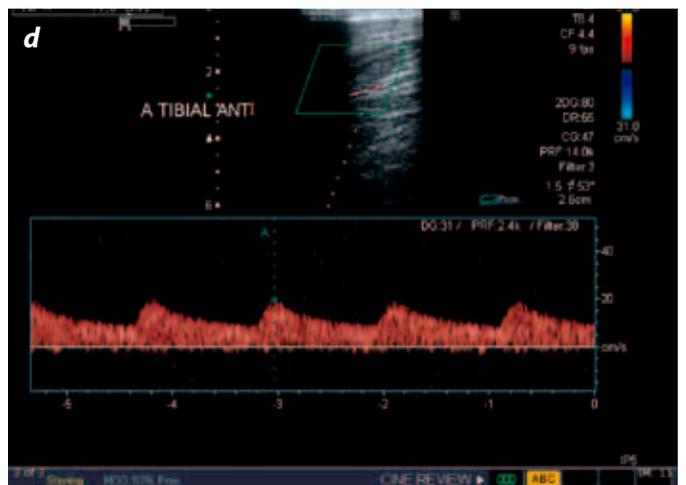
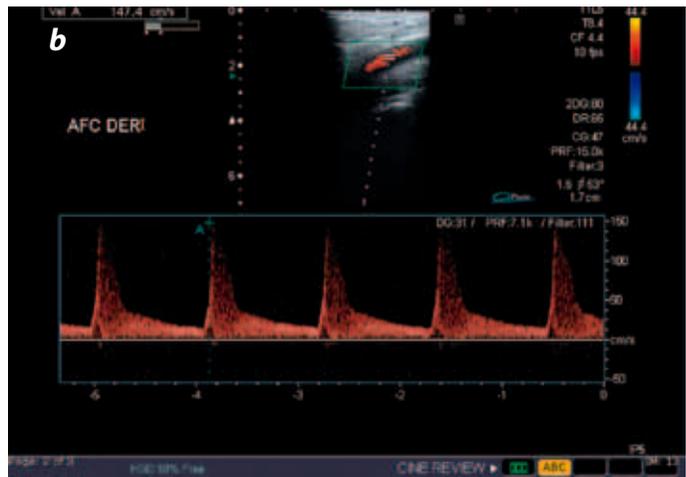
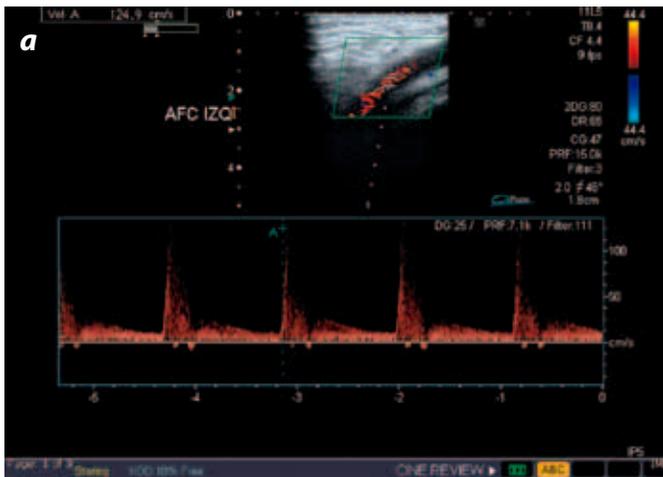
⁵Médico radiólogo. Director del Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

El efecto simpaticolítico central responsable de la acción terapéutica aparece a dosis menores de las requeridas para ocasionar los efectos en el músculo liso arterial, que son generados por la unión a los receptores α -adrenérgicos y 5HT; sin embargo, son los alcaloides aminoácidos (ergotamina) los más potentes vasoconstrictores de este grupo de medicamentos. Estas sustancias tienen metabolismo hepático por el complejo citocromo P450 y CYPA4 (3). El ergotismo puede

aparecer como resultado de sobredosis, reacción idiosincrática a dosis terapéuticas y durante el uso concomitante de otros medicamentos. Los inhibidores de proteasa, como ritonavir, tienen un metabolismo hepático por el complejo citocromo P450 y tienen un efecto inhibitorio del CYPA4 (4). Existen múltiples casos reportados de ergotismo por esta interacción farmacológica (5-9). Aunque se trata de una condición infrecuente, resulta un desafío diagnóstico y terapéutico.



Figura 1. Ecografía Doppler arterial de miembros inferiores. En modo B se observa una importante disminución en el calibre de las arterias de las extremidades inferiores con aumento del grosor intimal de manera difusa por vasoespasma grave.



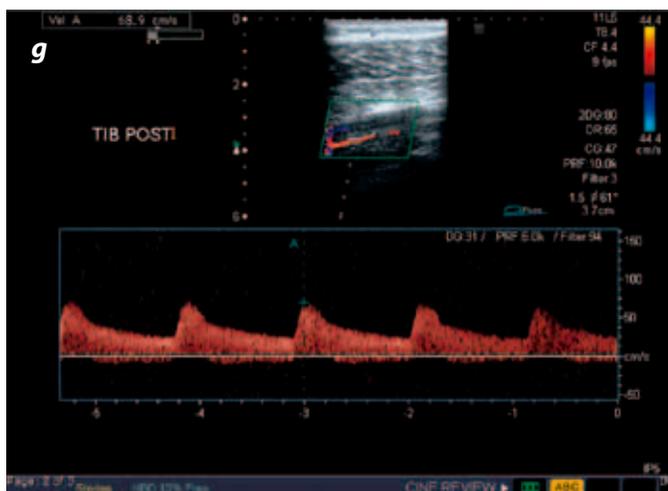
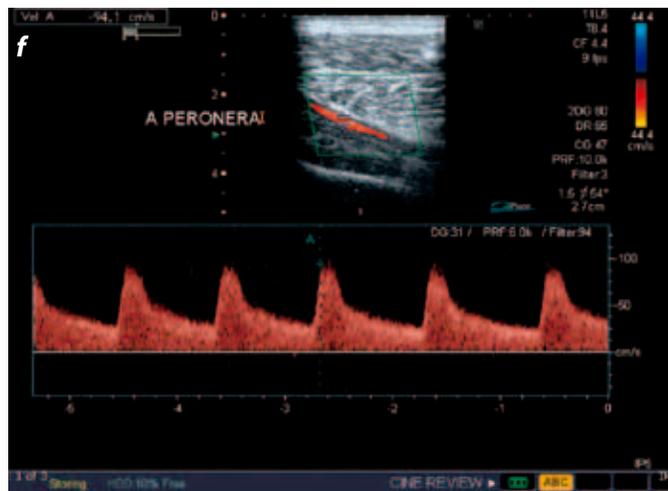


Figura 2. En la exploración espectral se observan curvas monofásicas de baja resistencia en las arterias femorales superficiales, poplíteas, tibiales posteriores, tibiales anteriores y peroneras. a) y b) Arterias femorales comunes, c) arteria femoral superficial, d) arteria poplítea, e) arteria tibial anterior, f) arteria peronera y g) arteria tibial posterior.

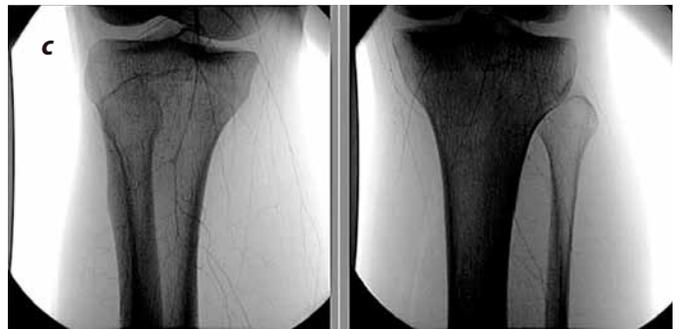
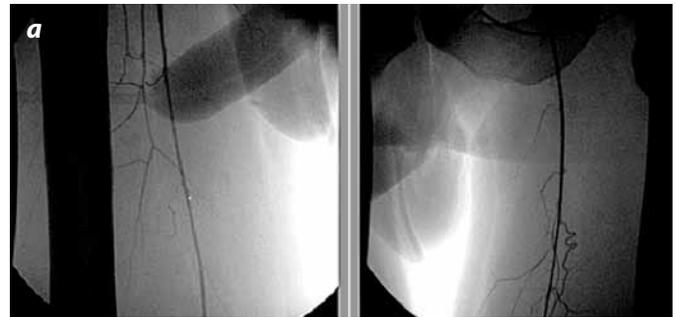


Figura 3. Arteriografía de miembros inferiores. Se observa un grave espasmo de las arterias femoral superficial, poplíteas y troncos infrapoplíteos con un mínimo llenado distal de las arterias peroneras y tibiales. a) Arterias femorales superficiales, b) arterias poplíteas y c) troncos infrapoplíteos.

Presentación de caso

El caso corresponde a un hombre de 33 años de edad, quien consultó por cefalea intensa. Como antecedente patológico, tenía VIH manejado con lopinavir/ritonavir y lamivudina/zidovudina. Se realizó un diagnóstico de cefalea pospunción. El paciente se hospitalizó para tratamiento con caféina/ergotamina. Veinticuatro horas después del inicio de la terapia, presentó dolor e hipoestesia en los miembros inferiores y manos. Además, se encontró cianosis distal con disminución de pulsos tibial y pedio bilateral, con retardo del llenado capilar.

Se solicitó la toma de una ecografía Doppler de miembros inferiores arterial y venoso, que mostró un espasmo arterial grave bilateral de las arterias femoral superficial, poplíteas, tibial posterior, tibial anterior y peroneras (figuras 1 y 2). Debido a ello se inició la administración de nitroprusiato, sin respuesta, por lo cual se le realizó una arteriografía (figura 3) y se siguió con manejo intraarterial con trombólisis y vasodilatadores (RTPA y prostaglandina E1), que mostró una aparente pobre respuesta y aumento de los signos de isquemia.

El paciente presentó necrosis de todos los artejos y del *hallux* bilateral, del retropié del pie izquierdo y del antepié derecho, hasta los tobillos. Aunque hubo una aparente pobre respuesta al manejo endovascular, gracias a este manejo, en el tratamiento posterior se logró la desarticulación distal, al ser desarticulado en el tobillo (en el lado izquierdo) y en las articulaciones metatarsofalángicas (en el lado derecho), y no se requirió una amputación proximal.

Discusión

La ergotamina es un estimulante α -adrenérgico de metabolismo hepático, que interactúa con medicamentos que inhiben la citocromo P 450, como es el caso de los inhibidores de la proteasa, y que ocasionan un vasoespasmio periférico grave, lo que llamamos ergotismo (1-3).

El radiólogo desempeña un papel importante en el diagnóstico y manejo de esta patología, si se tiene en cuenta que el examen de ecografía Doppler es la herramienta diagnóstica de mayor utilidad, dada su fácil disponibilidad y desempeño, y que, como terapia adyuvante, la terapia endovascular es de gran utilidad, pues aminora los efectos secundarios cuando ya se ha instaurado un proceso de vasoespasmio grave, secundario al efecto de la ergotamina con pobre respuesta al manejo médico (1,5).

Conclusión

Desde la introducción de los inhibidores de proteasa, en 1994, existen alrededor de nueve reportes de ergotismo relacionados con el uso de ergotamina a dosis terapéuticas; por ello deben tenerse en cuenta siempre los antecedentes del paciente para no administrar ergotamina a quienes reciban medicamentos que interfieran con su metabolismo, como es el caso de los pacientes que se encuentran en tratamiento con ritonavir. Aunque las imágenes diagnósticas y el manejo endovascular ayuden a aminorar los efectos deletéreos sobre la vasculatura, algunos de ellos pueden ser irreversibles y obligar a la amputación.

Referencias

1. Ruano-Calderón LA, Zermeño F. Ergotismo, presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2005;40:412-6.
2. Demir S, Akin S, Tercan F. Ergotamine-induced lower extremity arterial vasospasm presenting as acute limb ischemia. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:165-7.
3. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman y Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a ed. México: McGrawHill; 2006.
4. Kumar GN, Rodriguez AD, Buko AM, et al. Cytochrome P-450 mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;227:423-31.
5. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg*. 2003;37:676-8.
6. Vila A, Mykietiak A, Bonvehi P, et al. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:788-9.
7. Caballero-Granado F, Viciano P, Cordero E, et al. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1207.
8. Montero A, Giovannoni AG, Tvrde PL. Leg ischemia in a patient receiving ritonavir and ergotamine [letter]. *Ann Intern Med*. 1999;130:329-30.
9. Liaudet L. Drug points: severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ*. 1999;318:771.

Correspondencia

Guillermo Andrés Montes Loaiza
Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio, piso 3
Carrera 7ª No. 40-62
Bogotá, Colombia
g.montes@javeriana.edu.co

Recibido para evaluación: 22 de marzo de 2012

Aprobado para publicación: 30 de abril de 2012