

Ergotamina y terapia antiretroviral: una combinación peligrosa. Reporte de caso

Juan M. Hernandez-Torres^{1,*}, Ayleen D. Rivera-Tenorio², Stephanya Moreno-Ortega³, Álvaro Arbeláez-Cortes⁴, Yany Magali Chamorro⁵, Janier D. Segura-Cheng⁶

Resumen

El ergotismo es una condición clínica rara caracterizada por vasoconstricción generalizada producida por la administración de medicamentos derivados del Ergot. Principalmente mediado por la interacción entre medicamentos, entre ellos figuran los antibióticos, anticonceptivos orales y antivirales. Se presenta el caso de un paciente de 28 años, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en manejo antirretroviral con inhibidores de la proteasa que consumió concomitantemente ergotamina con lo cual desarrolló dolor intenso, frialdad, parestesias y cianosis de los miembros inferiores asociado a una lesión ulcerada en el dorso del pie derecho, se consideró episodio de vasoespasmo secundario a ergotismo, dentro del diferencial toman relevancia las vasculitis. Presentó mejoría tras la suspensión de los medicamentos que estaban relacionados y el uso de vasodilatador. El propósito del caso es hacer énfasis en una interacción medicamentosa grave como lo es la de la ergotamina más inhibidores de la proteasa.

Palabras clave: Ergotismo, VIH, vasculitis, efectos secundarios de los medicamentos, reporte de caso.

Ergotamine and antiretroviral therapy: a dangerous combination. Case report.

Abstract

Ergotism is a rare clinical condition characterized by generalized vasoconstriction produced by the administration of Ergot-derived drugs. Primarily mediated by drug interactions, including antibiotics, oral contraceptives, and antivirals. We present the case of a 28-year-old patient with human immunodeficiency virus infection under antiretroviral management with protease inhibitors who concomitantly consumed ergotamine with which he developed intense pain, coldness, paresthesias and cyanosis of the lower limbs associated with a Ulcerated lesion on the dorsum of the right foot, episode of vasospasm secondary to ergotism was considered, vasculitis is relevant within the differential. I present improvement after the suspension of the medications that were related and the use of a vasodilator. The purpose of the case is to emphasize a serious drug interaction such as ergotamine plus protease inhibitors.

Keywords: Ergotism, HIV, vasculitis, medication side effects, case report.

Introducción

El ergotismo es una complicación isquémica definida por la vasoconstricción generalizada que afecta especialmente las extremidades inferiores¹. Esta patología posee una incidencia del 0.01%¹. El vasoespasmo es una complicación rara pero bien reconocida de los agentes alcaloides del cornezuelo del centeno. El término fuego de San Antonio se utilizó en la edad media para referirse a la intoxicación por ergotamina debido al consumo de granos infectados con el hongo *Claviceps purpurea*, produciendo necrosis de extremidades¹. El metabolismo está determinado por la vía citocromo P-450 (CYP3A4) la cual emplean otros fármacos, entre ellos los antirretrovirales².

Se presenta el caso de un paciente con infección por VIH en tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa, que presentó un episodio agudo de vasoespasmo relacionado con la ingesta de ergotamina, con una adecuada respuesta tras el tratamiento instaurado.

Descripción del caso

Paciente masculino de 28 años, con infección por VIH desde el 2020. Consultó por tres días de dolor intenso de miembros inferiores, asociado a una lesión ulcerada en el dorso del pie derecho, frialdad, parestesias y cianosis de la extremidad. Tuvo inicialmente claudicación, con progresión del dolor

1. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). <https://orcid.org/0000-0002-4388-0410>.
2. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional, Cali, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). <https://orcid.org/0000-0003-1061-309X>
3. Médico, Universidad Javeriana. <https://orcid.org/0000-0003-3899-0823>
4. Reumatólogo, Clínica Imbanaco. <https://orcid.org/0000-0001-9167-9204>
5. Reumatóloga, Clínica Imbanaco. <https://orcid.org/0000-0003-3483-3409>
6. Infectólogo, Clínica Imbanaco. <https://orcid.org/0000-0003-0454-9773>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: juanm-hernandezt@unilibre.edu.co
Cali, Carrera 81ª#45-53, apartamento 4. Tel. 3162792496

Recibido: 18/01/2022; Aceptado: 27/04/2022

Cómo citar este artículo: J.M. Hernandez-Torres, *et al.* Ergotamina y terapia antiretroviral: una combinación peligrosa. Reporte de caso. *Infectio* 2022; 26(4): 461-464

hasta en reposo. Recibía terapia antirretroviral con abacavir/lamivudina y atazanavir/ritonavir. Su recuento de células CD4+ fue 115.21 células/ul (valor referencia > 477-1140 células/ul) y la carga viral era indetectable (<50 copias/ml).

Tres semanas antes del ingreso presentó cefalea intensa de características migrañosas, con resonancia nuclear magnética cerebral y punción lumbar normales. En ese momento, venía siendo tratado por una sífilis latente indeterminada con penicilina G benzatínica. Negó el consumo de tóxicos, incluyendo sustancias psicoactivas. Por la persistencia de la cefalea, se automedicó la combinación en tabletas de cafeína 100 mg/ergotamina 1 mg, una cada 8 horas, por dos semanas.

Al examen físico se evidenció en miembros inferiores la presencia de livedo reticularis, cianosis distal, frialdad, una úlcera en dorso de pie derecho y la ausencia de pulsos pedios y poplíteos bilateralmente (ver figura 1A, 1B). La arteriografía reveló vasoespasmo severo de las arterias poplíteas con ausencia de llenado del tercio distal de las piernas y los pies (ver figura 1C, 1D), con lo cual se estableció diagnóstico de probable ergotismo.

Tuvo la sospecha diagnóstica inicial de una vasculitis de origen inmunológico o infeccioso. Sin embargo, dada la ausencia de síntomas de enfermedad autoinmune sistémica, sumado a los estudios complementarios y pruebas infecciosas negativos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos, anticuerpos contra antígenos nucleares extractables; hemocultivos, antígeno de superficie para virus de la hepatitis B, anticuerpos contra virus de la hepatitis C negativos); se consideró que estas posibilidades diagnósticas eran poco probables.

Se suspendió la terapia antirretroviral (TARV) dada la sospecha de ergotismo para lograr la reversión de la unión competitiva de la vía citocromo P-450 (CYP3A4). Se inició vasodila-

tador tipo calcio antagonista como el nimodipino oral a dosis de 30 mg cada 8 horas y enoxaparina subcutánea 60 mg/día, como terapia de soporte. La mejoría fue paulatina retornado a un flujo sanguíneo normal bilateral en miembros inferiores al décimo día de tratamiento medido por una ecografía Doppler, con lo cual se estableció un pronóstico favorable. Al egreso, la úlcera del pie derecho había mejorado en un 50%, con adecuado tejido de cicatrización a su alrededor y resolución del dolor por lo cual se reinició la terapia antirretroviral. Se realizó un último seguimiento telefónico a los dos meses, donde el paciente refirió adecuada tolerancia a la TARV, resolución completa de la lesión, además de sentirse satisfecho por la atención recibida (Ver línea de tiempo en la Figura 2).

Discusión

El ergotismo es una condición clínica rara secundaria a vasoconstricción generalizada producida por la administración de medicamentos derivados del ergot³. Actualmente este síndrome se presenta en el contexto de interacciones farmacológicas y los reportes en la literatura son limitados. Posee una escasa incidencia, alrededor de 0.01% en los consumidores de ergotamina¹. En Colombia hay algunas publicaciones correspondientes a ergotismo; Velásquez-Penagos *et al.*⁴, reportaron dos casos de muerte materna secundaria a vasoespasmo cerebral por el uso de derivados del ergot. Por otro lado, Vallejo-Franco *et al.*⁵, informaron un caso de ergotismo gangrenoso en miembros inferiores en un paciente con migraña secundario al uso de tartrato de ergotamina y cafeína. De igual manera, se describió un caso de interacción medicamentosa entre ergotamina y lopinavir/ritonavir que llevó a isquemia crítica de extremidades inferiores⁶.

La ergotamina es un fármaco usado para tratar patologías como la migraña, hemorragia posparto e inductor de aborto en fase temprana⁷. Es un alcaloide que comparte los receptores de serotonina, dopamina y adrenalina actuando como agonis-



Figura 1. (A y B). Miembros inferiores con livedo reticularis, cianosis distal, frialdad y ausencia de pulsos pedios y poplíteos bilaterales. Úlcera necrótica de 5 mm de diámetro, dolorosa, de bordes definidos, en región dorsal de pie derecho (flecha negra) (C y D). Arteriografía pierna derecha e izquierda respectivamente. Vasoespasmo severo de las arterias poplíteas con ausencia de llenado a nivel del tercio distal de las piernas y pies (flechas amarillas).

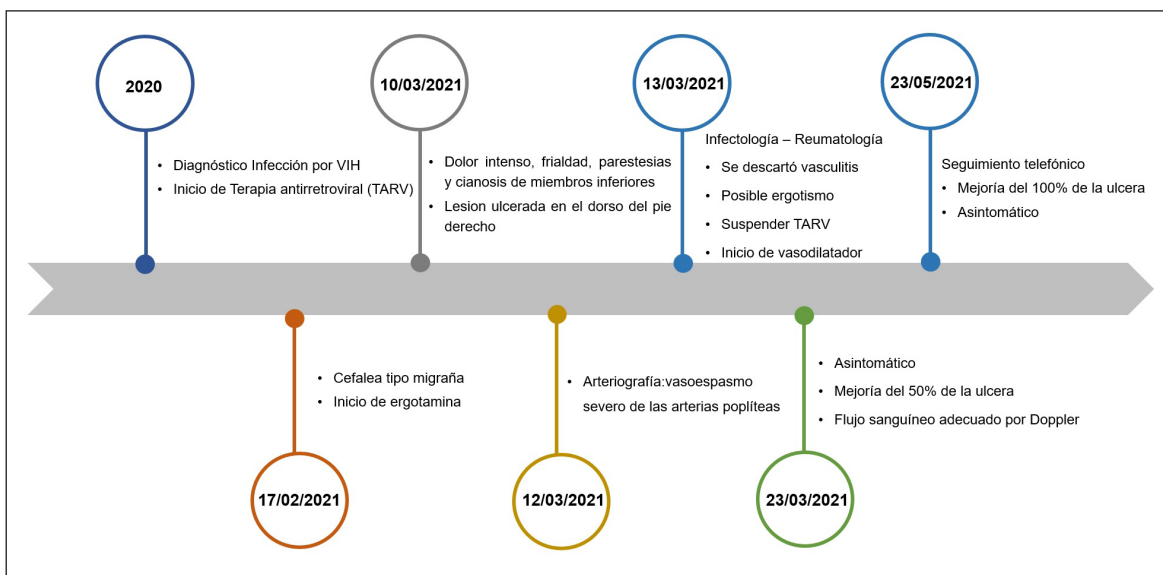


Figura 2. Línea de tiempo de la atención al paciente.

ta y antagonista de múltiples conexiones neuronales provocando vasoconstricción - cerebral y sistémica, estimulando los receptores α -adrenérgicos en el músculo liso vascular⁷.

El metabolismo de los derivados del ergot es realizado en el hígado mediante la vía del citocromo P-450, isoenzima CYP3A4 y son eliminados por la vía biliar, heces y riñones². Por consiguiente, otros fármacos que usen esta vía metabólica tales como antibióticos, anticonceptivos orales y antivirales, particularmente los inhibidores de la proteasa incrementan el riesgo de ergotismo por saturación de la ruta metabólica. La principal combinación de antirretrovirales asociada al ergotismo es atazanavir/ritonavir; sin embargo, se han reportado casos con darunavir/abacavir y zidovudina³. La toxicidad por ergotamina es infrecuente a dosis estándar, pero ritonavir tiene alta afinidad por la isoenzima CYP3A4, incrementando el riesgo de interacción entre estos medicamentos por lo que esta complicación no es dosis dependiente³.

En Colombia, Machado-Alba *et al.*⁸, sostienen que la ergotamina es un medicamento que se formula de forma incorrecta y que, de 801 pacientes a los cuales se les prescribió ergotamina en 27 ciudades de Colombia, 797 fueron prescritos de forma inadecuada. La mayoría de las formulaciones fueron por medicina general (96.5%).

El diagnóstico de este síndrome se establece a partir de la sospecha clínica, el uso de ergotamina y la ausencia de factores de riesgo de embolia o trombosis arterial; confirmándose a través de imágenes como la angiografía donde se observa espasmo vascular, circulación colateral o trombos. Otros métodos incluyen la ecografía Doppler arterial y la angiotomografía⁵. Para llegar a la aproximación, los principales diagnósticos diferenciales de este síndrome incluyen las vasculitis, homocisteinemia, embolia o trombosis arterial, siendo necesario la evaluación por un grupo multidisciplinario para descartar estas causas sin retrasar el tratamiento oportuno de la vaso oclusión⁵.

Es importante tener en cuenta que el VIH ha sido asociado con diferentes tipos de vasculitis; sin embargo; es rara con una prevalencia <1%, existen pocos estudios de alta calidad que lo sustenten⁹. Se ha descrito afectación tanto de pequeños, medianos y grandes vasos. Toma relevancia diferenciar el ergotismo como potencial imitador de vasculitis con la poliarteritis nodosa, en esta última es característico el compromiso en pantorrillas asociarse a mialgias, fiebre, pérdida de peso, artralgias, hipertensión, evidencia en imágenes de microaneurismas¹⁰, ninguna de estas manifestaciones se encontraron en este caso.

Consideramos que el cuadro clínico presentado en el paciente y su relación temporal con el uso previo de derivados de la ergotamina asociado a cambios típicos de vasoespasmo en la arteriografía, la mejoría con el uso del vasodilatador y la suspensión de los medicamentos potencialmente implicados, se tratase de una reacción adversa medicamentosa (RAM).

Para establecer la asociación entre la RAM secundaria a la ergotamina, se utilizó el algoritmo de Naranjo *et al.*¹¹, el cual está dirigido a establecer la fuerza de relación causal y la secuencia temporal entre la RAM y el fármaco sospechoso. Se realizó una búsqueda de la literatura actual, que incluyera datos sobre este tipo de reacciones adversas, evidenciando que si existen informes previos concluyentes acerca de esta relación. Establecimos que la reacción adversa ocurrió a los 14 días después de que el paciente había recibido ergotamina, sin que otros factores previos como infecciones concomitantes, uso de sustancias psicoactivas como la cocaína o incluso la infección no controlada por el propio virus del VIH, fueran otras causas que por sí mismas hubieran causado el cuadro de vasoespasmo presentado por el paciente. Finalmente, para confirmar el evento adverso mediante pruebas objetivas contamos con estudios de imagen que evidenciaron la reversibilidad del vasoespasmo luego de la suspensión del fármaco sospechoso, así como la terapia antirretroviral; no se tomaron

niveles en sangre u otros fluidos, lo cual sería ideal, sin embargo, la medición de estos no se encuentra estandarizada en la literatura. Por tal razón, con base en el algoritmo realizado establecemos que la reacción adversa a la ergotamina es probable por un puntaje de 6 para nuestro caso.

El tratamiento del ergotismo está condicionado a retirar o suspender temporalmente el medicamento causante de la lesión, acompañado de terapia vasodilatadora hasta la resolución de los síntomas. No existe evidencia que demuestre cuál tratamiento es superior; no obstante, se ha utilizado nitroprusiato, nifedipino oral, nitroglicerina y procedimientos endovasculares asociado a heparinas, dextranos y antiplaquetarios para prevención de la trombosis¹. El enfoque diagnóstico y la conducta terapéutica dependen de la sospecha clínica y el criterio médico¹. En el caso presentado, el tratamiento instaurado fue la suspensión de inhibidores de proteasa y ergotamina asociado al uso de nimodipino y enoxaparina, logrando un excelente resultado.

Conclusiones

El ergotismo es una complicación rara. Al momento de prescribir ergotamina es necesario tener presente la interacción con medicamentos antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa incrementan potencialmente el riesgo de vasoconstricción y pueden provocar efectos adversos fatales. La sospecha clínica, la exclusión de diagnósticos diferenciales como las vasculitis o la embolia y el tratamiento temprano mejoran el pronóstico de los pacientes. Se sugiere fomentar el uso correcto de la ergotamina entre los profesionales de la salud en Colombia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan la identificación del paciente. El paciente otorgó consentimiento para publicación y la autorización reposa en poder del autor para correspondencia

Conflictos de interés. Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ninguna índole.

Contribución de los autores. Los autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Financiación y conflicto de intereses. Ninguno

Referencias

1. Grzybowski A, Pawlikowska-Łagód K, Polak A. Ergotism and Saint Anthony's fire. *Clin Dermatol*. 2021 Nov-Dec;39(6):1088-1094. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.07.009.
2. Raghad Al-Omari et al. Clinical uses and toxicity of Ergot, Claviceps purpurea An evidence-based comprehensive retrospective review (2003-2017). *Biosci Biotech Res Comm [Internet]*. 2018;11(3): 356-362. Disponible en: DOI: 10.21786/bbrc/11.3/2
3. Iardino A, Garner O, Lorusso G, Lotta F. Headache in an HIV-Positive Patient: Dangerous Interaction. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2018;2018:bcr2018225130. Disponible en: doi:10.1136/bcr-2018-225130
4. Velásquez-Penagos JA, Gómez-Jiménez JM, Agudelo-Jaramillo B. Ergotismo del sistema nervioso central: Reporte de dos muertes maternas asociadas a vasoespasmio cerebral por medicamentos derivados del ergot en Antioquia, Colombia, y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 4 de mayo de 2016;67(3): 231-236. Disponible en: <https://doi.org/10.18597/rcog.771>
5. Vallejo-Franco J, Gómez JF, Tamayo N. Isquemia aguda de miembros inferiores secundaria a ergotismo. *Rev Colomb Cardiol*. 2011;18(6):350-352. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(11\)70210-8](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(11)70210-8)
6. Montes G., Antolínez A., Acosta M., Otálora A., Uriza L. Ergotismo en un paciente con terapia antirretroviral con inhibidores de proteasa (ritonavir). *Rev Colomb Radiol*. 2012;23(3): 3549-52.
7. Ngo M, Tadi P. Ergotamine/Caffeine. 2021 Sep 29. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32310413
8. Machado-Alba JE, Morales-Plaza CD. Use of ergotamine: do physicians in Colombia know how to prescribe it? *Neurologia [Internet]*. 2014;29(5):280-5. Disponible en: doi: 10.1016/j.nrl.2013.06.009
9. Luis E. Vega., Luis R. Espinoza. (2020). Vasculitides in HIV Infection. *Springer Science Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020*. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00945-0> Published online.
10. Torres F.González L. Vásquez G. Calleb Y. Álvarez Felipe. León I.et. all. Ergotism,a relative llyun known mimic of vasculitis:A case report and review of literature. *Rev colomb reumatol*.2020;27(4):303-307
11. Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C., & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2), 239-245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.