

PRESENTACIÓN DE CASO

▶ ERGOTISMO ASOCIADO A ANTI RETRO VIRALES EN PACIENTES HIV+: SU TRATAMIENTO CON INFUSIÓN DE VASODILADORES POR VÍA INTRAARTERIAL

AUTORES:

DRES. ESTEBAN MENDARO / CLAUDIO SCHÖNHOLZ / LAURA DE CANDIDO
GUILLERMO EISELE

Recibido: Junio 2013

Aceptado: Julio 2013

Correo electrónico: estebanmendaro@doctor.com

RESUMEN

Introducción: El ergotismo es una entidad relacionada al consumo prolongado o la intoxicación aguda de los derivados de la ergotamina. La ergotamina se utiliza frecuentemente para el tratamiento de la migraña aguda y crónica. Esto se debe a su capacidad de provocar vasoconstricción sostenida, sobre todo a nivel cerebral. El ergotismo por sobremedicación es extremadamente infrecuente y requiere altas dosis durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, desde la introducción de los antiretrovirales para el tratamiento del HIV, se han descrito cuadros de ergotismo relacionado al uso concomitante de estos medicamentos que inhiben el metabolismo hepático de la ergotamina mediante la inhibición del citocromo P450.

Material y Método: Entre agosto de 2001 y septiembre de 2011, 5 pacientes con HIV+, tratados con antiretrovirales fueron derivados a nuestro servicio con cuadro de isquemia aguda de miembros. La edad promedio fue de 27 años (12-54 años). Cuatro eran hombres y hubo una mujer. Todos eran portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida HIV y recibían esquema de tratamiento que incluía al menos un antiretroviral, usualmente Ritonavir. Ningún paciente era diabético ni tenía antecedentes de patología vascular. En todos los casos había un antecedente claro de consumo de ergotamina.

Resultados: Se logró revertir totalmente el cuadro clínico completo y angiográfico parcial en 4 pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores y miembro superior. Desaparecieron los síntomas de dolor y claudicación y las lesiones cutáneas.

Discusión: El ergotismo descrito originariamente estaba causado por un hongo parásito del centeno y, menos frecuentemente, de otros cereales: el cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*). Actualmente esta forma, con los nuevos sistemas de fabricación de harinas, ha desaparecido. La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo del centeno utilizado ampliamente en el tratamiento de la migraña por su capacidad vasoconstrictora directa sobre

el músculo liso vascular. Tiene actividad agonista parcial sobre receptores alfa adrenérgicos y algunos subtipos de receptores de serotonina.

Conclusión: la infusión de vasodilatadores, especialmente de NTG, demostró ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del ergotismo asociado a antiretrovirales en pacientes HIV+.

Palabras clave: Ergotismo. Anti retro virales. HIV. Vasodilatadores.

RESUMO

ERGOTISMO ASSOCIADO A ANTI-RETROVIRAIS EM PACIENTES HIV+: TRATAMENTO COM INFUSÃO DE VASODILATADORES POR VIA INTRA ARTERIAL

Introdução: O ergotismo é uma entidade relacionada ao consumo prolongado ou à intoxicação aguda dos derivados da ergotamina. A ergotamina é frequentemente utilizada para o tratamento da migrânea aguda e crônica. Isto é devido a sua capacidade de provocar vasoconstrição prolongada, sobretudo a nível cerebral. O ergotismo causado pela sobremedicação é pouco frequente e requer altas doses durante um período de tempo prolongado. Entretanto, desde a introdução dos anti-retrovirais no tratamento do HIV, descreveram-se quadros de ergotismo relacionados ao uso simultâneo destes medicamentos, que inibem o metabolismo hepático da ergotamina, mediante a inibição do citocromo P450.

Material e Método: Entre agosto de 2001 e setembro de 2011, 5 pacientes com HIV+, tratados com anti-retrovirais foram derivados ao nosso serviço com quadro de isquemia aguda de membros. A idade média foi de 27 anos (12-54 anos). Quatro homens e uma mulher. Todos eram portadores do vírus da imunodeficiência adquirida HIV e recebiam um esquema de tratamento que incluía pelo menos um anti-retroviral, usualmente Ritonavir. Nenhum paciente era diabético nem possuía antecedentes de patologia vascular. Em todos os casos havia um antecedente claro de consumo de ergotamina.

Resultados: Conseguiu-se reverter totalmente o quadro clínico completo e angiográfico parcial em 4 pacientes com isquemia aguda de membros inferiores e membro superior. Desapareceram os sintomas de dor e claudicação, além das lesões cutâneas.

Discussão: O ergotismo descrito originariamente estava causado por um fungo parasita do centeio e, menos frequentemente, de outros cereais: a cravagem do centeio (*Claviceps purpurea*). Atualmente, com os novos sistemas de fabricação de farinhas, este fungo desapareceu. A ergotamina é um derivado semi sintético da cravagem do centeio, utilizado amplamente no tratamento da migrânea devido a sua capacidade vasoconstritora direta sobre o músculo liso vascular. Apresenta atividade agonista parcial sobre receptores alfa adrenérgicos e alguns subtipos de receptores de serotonina.

Conclusão: a infusão de vasodilatadores, especialmente da NTG, demonstrou ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento do ergotismo associado a anti-retrovirais em pacientes HIV+.

Palavras chaves: Ergotismo. Anti-retrovirais. HIV. Vasodilatadores.

ABSTRACT

ERGOTISM ASSOCIATED TO VIRAL ANTI RETRO IN HIV + PATIENTS: ITS TREATMENT WITH INFUSION OF VASODILATORS THROUGH INTRA-ARTERIAL VIA

Introduction: The ergotism is related to the prolonged consumption or to the acute intoxication of ergot derivatives. Frequently, the ergotamine is used for the treatment of acute and chronic migraine. This is due to its ability to induce sustained vasoconstriction, especially to the brain level. The ergotism by overmedication is extremely rare and it requires high doses for a long period of time. However, since the introduction of antiretroviral treatment for HIV, ergotism cases have been described in relation to the concomitant use of these drugs to inhibit hepatic metabolism of ergotamine by P450 cytochrome inhibition.

Material and Methods: Between August 2001 and September 2011, 5 patients with HIV +, treated with antiretrovirals were referred to our department with symptoms of acute limb ischemia. The mean age was 27 years (12-54 years). Four of them were men and one a woman. All the patients have acquired immunodeficiency viruses HIV and they have received treatment scheme including at least one antiretroviral, generally Ritonavir. No patient was diabetic or had antecedents of vascular disease. In all the cases, there was a clear background of consumption of ergotamine.

Results: It was possible to reverse completely the clinical case as well as the angiography in 4 patients with acute ischemia of their lower and upper limbs. The symptoms of pain and lameness as well as the skin lesions have disappeared.

Discussion: The ergotism, that was originally described, has been caused by a parasitic fungus of rye and, less frequently, by other cereals: ergot (*Claviceps purpurea*). Nowadays this form, with the new systems of manufacturing flours, has disappeared. The ergotamine is a semi synthetic ergot derivative widely used in the treatment of migraine due to its direct vasoconstrictor capability on vascular smooth muscle. It has partial agonist activity on alpha-adrenergic receptors and some subtypes of serotonin receptors.

Conclusion: The infusion of vasodilators, especially NTG, has demonstrated that is an effective and safe alternative for the treatment of ergotism associated to the antiretrovirals in HIV + patients.

PROPÓSITO

Evaluar la respuesta a la infusión intra-arterial de vasodiladores para el tratamiento de la isquemia aguda inducida por la ingesta de ergotamina (ergotismo) en pacientes HIV+ tratados con antiretrovirales.

INTRODUCCIÓN

El ergotismo es una entidad relacionada al consumo prolongado o la intoxicación aguda de los derivados de la ergotamina(1-2).

La ergotamina se utiliza frecuentemente para el tratamiento de la migraña aguda y crónica(3). Esto se debe a su capacidad de

provocar vasoconstricción sostenida, sobre todo a nivel cerebral. El ergotismo por sobremedicación es extremadamente infrecuente y requiere altas dosis durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, desde la introducción de los antiretrovirales para el tratamiento del HIV, se han descrito cuadros de ergotismo relacionado al uso concomitante de estos medicamentos que inhiben el metabolismo hepático de la ergotamina mediante la inhibición del citocromo P450(4-7). En su forma de presentación periférica, el cuadro clínico está caracterizado por vasoespasmo arterial generalizado, a predominio de los miembros inferiores, provocando isquemia aguda. Estos pacientes son derivados habitualmente a grupos

de cirujanos vasculares o especialistas en intervencionismo vascular para su evaluación y tratamiento.

Entre las múltiples modalidades terapéuticas disponibles, la administración de vasodilatadores arteriales constituye un elemento central para el tratamiento de estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre agosto de 2001 y septiembre de 2011, 5 pacientes con HIV+, tratados con antiretrovirales fueron derivados a nuestro servicio con cuadro de isquemia aguda de miembros.

La edad promedio fue de 27 años (12-54 años). Cuatro eran hombres y hubo una mujer. Todos eran portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida HIV y recibían esquema de tratamiento que incluía al menos un antiretroviral, usualmente Ritonavir. Ningún paciente era diabético ni tenía antecedentes de patología vascular.

En todos los casos había un antecedente claro de consumo de ergotamina. En tres pacientes el consumo había comenzado en la semana anterior a la presentación del cuadro clínico. Dos pacientes reconocieron haber consumido un solo comprimido de un difundido analgésico que asocia ergotamina, dipirona y cafeína para el tratamiento de la cefalea. Ningún paciente había sido advertido sobre por su médico de cabecera sobre la contraindicación para el consumo de derivados de ergotamina.

Dos pacientes presentaron cuadros agudos de isquemia aguda de ambos miembros inferiores, un paciente isquemia de miembro inferior izquierdo, un paciente con isquemia de miembro superior derecho y un paciente con isquemia severa de ambos miembros inferiores y superior izquierdo.

Se efectuaron exámenes de laboratorio habituales en todos los pacientes, que no fueron significativos en relación a la patología isquémica. En tres pacientes se realizaron exámenes más específicos como anticuerpos antimúsculo liso, crioglobulinas,

crioglobulinas y serología para virus de hepatitis B y C que fueron negativos.

En tres pacientes se realizó ecografía que mostró espasmo arterial difuso con reducción severa de flujo o ausencia de señal a nivel distal. En un solo caso se informó trombo en una arteria tibial anterior. No se observó calcificación, placas de ateroma ni otra patología arterial o venosa asociada.

Se realizó angiografía diagnóstica en todos los pacientes. Se utilizó vía femoral derecha en los casos con afectación de miembros superiores y del lado menos afectado en los pacientes con compromiso de ambos miembros inferiores. Se observó un cuadro angiográfico típico con espasmo severo, vasos extremadamente delgados, áreas interpuesta de espasmo y pobre llenado distal. La afectación fue mucho más evidente a nivel distal que proximal. Todos los pacientes fueron tratados con infusión intraarterial de drogas vasodilatadoras con los esquemas habituales. Un paciente recibió Prostaglandina E1 (Alprostadil) 20-80 ug o 2.0 ng/kg/min y NTG, un paciente recibió Nimodipina 0.4 mg hr y NTG, un paciente recibió Papaverina hasta 600 mg en un infusión de 3-5 mg/ml y dos pacientes recibieron solamente NTG. Se utilizó técnica de Seldinger, colocándose un catéter de infusión de 5Fr lo más proximal posible al sitio del inicio de las lesiones. La mejor respuesta angiográfica y clínica se logró con inyección en bolo de 100 gamas de NTG, seguida de infusión de 20-30 gammas/hora, de acuerdo a cifras de tensión arterial. Durante la infusión se mantenía una tensión arterial media (TAM) por encima de 60 mm Hg. También se efectuó heparinización con 5000 UI de Heparina sódica seguida de una infusión de 1000 UI/hora. Se efectuaron controles clínicos y angiográficos cada 6-8 horas, de acuerdo a la respuesta clínica. La infusión se dio por finalizada cuando se logró un adecuado control de los síntomas en 4 pacientes (dolor, parestesias, cambio de coloración) o cuando los cambios tisulares fueron irreversibles (un paciente).

RESULTADOS

Se logró revertir totalmente el cuadro clínico completo y angiográfico parcial en 4 pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores y miembro superior. Desaparecieron los síntomas de dolor y claudicación y las lesiones cutáneas. En dos pacientes se observó respuesta clínica completa, con persistencia de áreas de espasmo moderado en la angiografía. En estos pacientes se dio por finalizado el tratamiento basado en la respuesta clínica. En un paciente con isquemia de ambos miembros inferiores y miembro superior derecho solo se evidenció mejoría clínica en este último y progresión de las lesiones de miembros inferiores que requirió amputación bilateral infrapatelar. Este paciente comenzó el tratamiento endovascular con isquemia severa de 5 días de evolución. No se registraron recurrencias. Un paciente de 12 años con HIV congénito mostró en el control angiográfico final una oclusión segmentaria de la arteria femoral superficial asintomática. Este paciente es seguido en la actualidad y no presenta claudicación. No se observaron otras complicaciones asociadas al tratamiento.

DISCUSIÓN

El ergotismo descrito originariamente estaba causado por un hongo parásito del centeno y, menos frecuentemente, de otros cereales: el cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*) (1-2). Actualmente esta forma, con los nuevos sistemas de fabricación de harinas, ha desaparecido. La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo del centeno utilizado ampliamente en el tratamiento de la migraña por su capacidad vasoconstrictora directa sobre el músculo liso vascular. Tiene actividad agonista parcial sobre receptores alfa adrenérgicos y algunos subtipos de receptores de serotonina.

En nuestro país la ergotamina se encuentra disponible en combinaciones a dosis fijas asociadas a cafeína y antiinflamatorios no esteroides. Se metaboliza a nivel hepá-

tico presentando alta afinidad por la isoenzima CYP3A del citocromo P450. Dadas las características farmacocinéticas descritas, existen diferentes interacciones medicamentosas entre los ergotamínicos y aquellas drogas que comparten el metabolismo hepático, entre ellas los inhibidores de las proteasas, lo cual conduciría a un aumento de las concentraciones plasmáticas de la ergotamina con el consecuente incremento de sus efectos tóxicos(7). Los inhibidores de las proteasas son un grupo de fármacos que comenzaron a utilizarse a fines de los años noventa como terapia antirretroviral combinada, obteniendo efectos beneficiosos con aumento de la expectativa de vida y mejor calidad de vida de los pacientes portadores de HIV, por lo que su uso se encuentra ampliamente aceptado. Al interactuar ambas drogas aparecen síntomas de toxicidad ergotamínica, que incluyen no sólo manifestaciones de vasoespasmo periférico y trombosis, cuyo espectro clínico varía desde la palidez, frialdad y ausencia de pulso de los miembros afectados hasta el desarrollo de gangrena seca y trombosis distal con la posterior amputación del miembro "ergotismo gangrenoso", sino también efectos neurológicos "ergotismo convulsivo" presentando en estos casos cefaleas, psicosis y síndromes convulsivos. Ante la sospecha clínica de intoxicación por ergotamina, deber realizarse ecografía doppler arterial y arteriografía, estudios que ponen de manifiesto el espasmo vascular difuso. Frente al diagnóstico clínico, en primer lugar se debe suspender la ingesta de la ergotamina de manera inmediata y posteriormente iniciar la administración de vasodilatadores, en conjunto con otras medidas de sostén como un adecuado manejo del volumen intravascular con fluidos. Diferentes vasodilatadores han sido evaluados para el tratamiento del vasoespasmo; cuando el grado de vasoespasmo es leve a moderado, los bloqueantes de los canales de calcio como la Nifedipina(8) han tenido buena respuesta, con la ventaja de que su administración es por vía oral. En los casos de vasoespasmo severo una droga frecuentemente empleada, y cuya efecti-

vidad ha sido descrita en varios reportes de casos aislados, es el Nitroprusiato de sodio(9-10), dado que se trata de una droga con efecto vasodilatador arterial y venoso. Si bien debe administrarse por vía endovenosa, requiriendo monitoreo de presión arterial continuo, tiene una vida media corta, con la ventaja que ante la presencia de hipotensión arterial, la suspensión de la infusión retrogradada inmediatamente sus efectos. En últimos reportes también se ha evaluado la administración de prostaglandinas E1 y prostaciclina I2, con resultados alentadores (11). La nitroglicerina (NTG) también se usado de manera exitosa por vía intrarterial por el grupo de Husum(12-13). Esta droga esta ampliamente disponible en los servicios de Hemodinamia e Intervencionismo Vascular en nuestro medio. Es una droga de bajo costo, fácil dosificación y manejo clínico, con resultados satisfactorio en nuestros pacientes. Se logro revertir el cuadro en 4

pacientes, sin secuelas. El paciente amputado fue derivado tardíamente con un cuadro evolucionado de isquemia. Quizá debido a esto no se logro éxito clínico adecuado.

La respuesta angiográfica suele ser inmediata, con vasodilatación luego del primer bolo de NTG. Es de destacar que la respuesta clínica se ve aun cuando persisten áreas de espasmo moderado en el miembro tratado. Creemos que la infusión debe ser detenida al obtener la reversión de los síntomas, independientemente del cuadro angiográfico, ya que de esta manera se evitarían infusiones prolongadas y posibles complicaciones.

En un paciente joven se observó, como complicación, oclusión del arteria femoral superficial distal, en el sitio en donde se ubico el catéter para la infusión. Este paciente no mostro síntomas y se encuentra actualmente sin ningún tipo de limitación a la marcha.



Figura 1: Pie izquierdo. Lesiones cutáneas, con signos de isquemia avanzada.



Figura 2: Angiografía de miembro inferior izquierdo. Espasmo severo difuso multisegmentario, a predominio distal.

Caso 1: Paciente de 12 años de edad, HIV congénito. Tratado con antiretrovirales. Consulta isquemia aguda de pie izquierdo. Antecedente de ingesta de un comprimido de una combinación de AINE con Ergotamina, Dipirona y Cafeína.

La heparinización sistémica y de los vías y/o lavadores se recomienda habitualmente en las infusiones prolongadas intrarteriales. Hay que prestar atención a estos lavadores presurizados para evitar complicaciones como embolia aérea, oclusión del catéter y posterior oclusión del vaso en tratamiento.

La infusión se debe realizar con bomba de infusión continua y se recomienda la Unidad de Cuidados Intensivos para el seguimiento estricto de estos pacientes.

La infusión intraarterial de drogas vasoactivas es un procedimiento sencillo, de mediana complejidad que se puede aplicar a estos pacientes en centros que cuenten con servicios de Hemodinamia o Intervencionismo Vascular y posean experiencia con la infusión de drogas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún interés comercial, financiero ni de propiedad en cualquiera de los productos, procedimientos ni en las compañías que se describen en este artículo.

CONCLUSIÓN

La infusión de vasodilatadores, especialmente de NTG, demostró ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del ergotismo asociado a antiretrovirales en pacientes HIV+.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Costa C. St. Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. *Lancet* 2002; 359:1768-70
2. Merhoff GC, Porter JM. Ergot intoxication: historical review and description of unusual clinical manifestations. *Ann Surg.* 1974;180:773-779
3. Bigal ME, Borucho S, Serrano D, Lipton RB. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalgia* 2009;29(8):891-897
4. Baldwin Z, Ceraldi C. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37: 676-8
5. Blanche P, Rigolet A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. *Postgrad Med.* 1999;75(887):546-548
6. Aclé S, Roca F, Vacarezza M, Alvarez Rocha A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina ritonavir. A propósito de 3 casos. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1597-1600.



Figura 3: Angiografía de miembro inferior izquierdo post infusión de NTG. Se observa excelente respuesta al tratamiento, con desaparición completa del espasmo. Nótese oclusión de la arteria femoral superficial, asintomática.



Figura 3: Pie, izquierdo, luego del tratamiento. Desaparición de los signos de isquemia.

7. Caballero Granado F, Viciano P, Cordero E, Gómez-Vera M, Nozal M, López Cortes L. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, May 1997, p1207.

8. Kemerer V, Dagher F, Pais O. Successful treatment of ergotism with nifedipine. *AJR American Roentgen Ray Society* 1984; 143:333-334.

9. Husted J, Ring E, Hirsh L. Intraarterial Nitroprusside treatment for ergotism. *AJR American Roentgen Ray Society* 1978; 131:1090-1092.

10. Andersen PK, Christensen KN, Hole P, et al. Sodium Nitroprusside and Epidural Blockade in the Treatment of Ergotism. *N Engl J Med* 1977;296:1271-1273

11. Joeng SY, Lim ES, Shin BS, Seo MW, Kim YH, Kwak HS, Chung Ghand Jeong SK. Ergotism With Ischemia In All Four Extremities: A Case Report. *J Clin Neurol*. 2006; 2(4):279-282

12. Husum B, Berthelsen P, Metz P, Rasmussen, JP. Different Approaches to the Treatment of Ergotism: A Review of Three Cases. *Angiology* 1980;31(9):650-653.

13. Husum B, Metz P, Rasmussem JP. Nitroglycerin infusion for ergotism. *The Lancet* 1979;314:794-795