

Ergotismo y VIH: el riesgo de la automedicación

Recibido: 18-08-2017 Aceptado: 12-10-2017

María M. Sandoval, Mariana Kundro, Javier Toibaro, Marcelo Losso.

Resumen

El ergotismo es una complicación bien conocida, aunque poco frecuente, asociada a la ingesta de derivados de la ergotamina en dosis habitualmente más altas de las recomendadas. No obstante, también puede presentarse luego del uso de bajas dosis cuando se administran concomitantemente drogas que inhiben su metabolismo, entre ellas los inhibidores de proteasa (IP), ampliamente utilizados en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A pesar de esta interacción predecible se siguen observando en la práctica clínica diaria casos de ergotismo, probablemente debido a que se trata de una droga de uso frecuente, bajo costo y que no requiere prescripción médica, sumado a la falta de conocimiento del paciente de las potenciales interacciones. Se describen las características, diagnóstico, tratamiento y evolución de cuatro pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral (TARV), basado en IP, que presentaron un cuadro de ergotismo.

Palabras clave: ergotamina, ergotismo, inhibidores de proteasa, VIH.

Introducción

El ergotismo es una complicación poco frecuente asociada al uso de derivados de la ergotamina conocida desde la antigüedad. Entre los pacientes que consumen este medicamento para el tratamiento de la migraña, principalmente como ergotamina tartrato, su incidencia es del 0,01 % a 0,02 % (0,5/100.000 habitantes/año) (1). Habitualmente se presenta cuando se ingieren dosis más altas de las habituales, en

Servicio de Inmunocomprometidos.
Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía.
Dirección para correspondencia:
Dra. María Macarena Sandoval.
Servicio de Inmunocomprometidos.
Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía.
Urquiza 609. C1221ADB CABA. Argentina.
+54 911 4931 5252. Correo: msandoval@hivramos.org.ar

Los autores manifiestan que no existe conflicto de intereses en la realización de la investigación reflejada en el artículo

forma aguda o crónica, o cuando se administran bajas dosis en forma concomitante con drogas que interfieren su metabolismo hepático al inhibir al citocromo P450, como los antifúngicos azólicos, los macrólidos o los IP.

La primera descripción de ergotismo asociado al uso de IP, ampliamente utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, se realizó en el año 1999 (2) y desde entonces, a pesar de esta interacción conocida y con riesgo de complicaciones graves, se siguen reportando casos en la literatura.

En nuestro hospital se encuentran actualmente en seguimiento 2.560 personas infectadas por VIH en tratamiento antirretroviral. De estos pacientes, 830 (32,4 %) reciben esquemas basados en IP y, por lo tanto, con riesgo potencial de presentar ergotismo.

Nuestro objetivo fue describir cuatro casos clínicos de pacientes que presentaron ergotismo asociado al consumo de IP entre abril de 2012 y junio de 2016.

Casos Clínicos

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 36 años con diagnóstico de infección por VIH desde el año 2009 en contexto de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En TARV con zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), lopinavir/ritonavir (LPV/r) desde 7 años previos a su ingreso, bien tolerado y con buena adherencia. Su recuento de linfocitos CD4+ era de 881 células/μl (29%) y la carga viral de VIH (HIV-RNA) era <40 copias/ml (log <1,6). No tenía antecedentes de migraña o cefalea. No recibía otra medicación concomitante.

Consultó a nuestro servicio por vómitos, parestesias, dolor, frialdad y palidez en miembro inferior izquierdo de 2 días de evolución, que comenzaron 24 horas después de consumir una dosis única de 1 mg de ergotamina tartrato sin indicación médica. No refirió haber recibido esta medicación previamente. Se decidió la internación de la paciente, se suspendió el TARV y se realizó eco Doppler arterial que evidenció disminución/ausencia del flujo del miembro inferior izquierdo. Inició tratamiento con vasodilatadores (pentoxifilina y cilostazol) con el objetivo de mejorar la perfusión. La paciente evolucionó favorablemente con franca mejoría sintomática y de los pulsos periféricos a los 6 días de internación por lo que se otorgó el alta hospitalaria.

Se inició nuevamente el TARV al mes de su suspensión, con un esquema libre de IP, con buena evolución posterior.

Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 38 años de edad. Diagnóstico de infección por VIH desde el año 2011 en contexto de screening. Inició TARV con ZDV, 3TC y LPV/r desde 3 años y 9 meses previos a su ingreso, con regular adherencia. Recuento de linfocitos CD4+ de 459 células/μl (29%) y HIV-RNA de 478 copias/ml (log 2,68).

Presentó dolor y frialdad distal en las extremidades luego de consumir ergotamina tartrato, sin precisar el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la presentación de los síntomas ni la dosis ingerida. La paciente decidió suspender el TARV sin realizar ninguna consulta en ese momento, relatando el hecho posteriormente. Evolucionó favorablemente sin requerimiento de vasodilatadores con mejoría clínica espontánea y restitución *ad integrum* a los 6 días de iniciados de los síntomas.

Se reinició el mismo TARV a los 10 días de haberlo suspendido sin complicaciones posteriores.

Caso clínico 3

Paciente de sexo femenino de 19 años con diagnóstico de infección por VIH desde el año 2011, en TARV con tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC) y atazanavir/ritonavir (ATV/r) desde 7 meses previos al ingreso. Su recuento de linfocitos CD4+ era de 585 células/μl (31%) y HIV-RNA <20 copias/ml (log <1,3).

Intercurrió con cuadro de migraña por lo que decidió automedicarse con 2 mg de ergotamina tartrato. Evolucionó a las 24 horas con cefalea, vómitos, parestesias, dolor y debilidad en los cuatro miembros. Consultó en nuestro hospital. Al ingreso se suspendió el TARV e inició hidratación, y profilaxis con heparina y ácido acetilsalicílico (AAS).

La paciente evolucionó favorablemente con mejoría sintomática a los 6 días de internación, reiniciando 5 días después su esquema antirretroviral, sin complicaciones posteriores.

Caso clínico 4

Paciente de sexo masculino de 44 años con diagnóstico de infección por VIH desde el año 2005, en TARV de segunda línea desde 3 meses previos a su consulta con ZDV, 3TC, raltegravir y ATV/r, con

recuento de linfocitos CD4+ de 113 células/μl (8%) y HIV-RNA de 14.692 copias/ml (log 4,20).

Consultó a la guardia de nuestro hospital por cianosis y paresia leve del miembro superior derecho luego de consumir, sin indicación médica, 2 mg de ergotamina tartrato sin poder precisar el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la presentación de los síntomas. Se realizó doppler arterial que evidenció disminución del flujo del miembro superior derecho. En ese momento se decidió suspender el TARV y se indicó nifedipina, pentoxifilina y profilaxis con enoxaparina. El paciente evolucionó rápidamente en forma favorable con mejoría sintomática a las 48 horas de internación.

Discusión

La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo de centeno (*Claviceps purpurea*) que se comporta como agonista parcial de los receptores alfa-adrenérgicos fundamentalmente, aunque puede actuar también sobre algunos subtipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Esto explica su efecto vasoconstrictor periférico del músculo liso de los vasos sanguíneos y su indicación para el tratamiento de algunos tipos de cefalea (3). Se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo P450 (4).

Los IP utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH son potentes inhibidores del citocromo P450, especialmente la isoenzima CYP3A4, por lo que la coadministración con ergotamina eleva la concentración plasmática de la misma hasta niveles tóxicos, aún cuando se administren bajas dosis (5).

El efecto vasoconstrictor afecta principalmente la circulación periférica de las extremidades, aunque puede manifestarse a cualquier nivel arterial (aorta, ilíacas, femorales, poplíteas, mesentéricas, renales, carótidas, coronarias, radiales y retinianas) (6,7).

Clásicamente se describen dos síndromes clínicos, el ergotismo convulsivo y el gangrenoso, siendo este último el más frecuente en la actualidad. Entre las manifestaciones clínicas habituales se incluyen las gastrointestinales (náuseas y vómitos), cerebrales (mareos y cefalea) y vasculares (paresias, frialdad y cianosis), pudiendo evolucionar a la gangrena y amputación del miembro comprometido (8).

El cuadro clínico se debe diferenciar principalmente de la isquemia arterial aguda en la que el compromiso suele ser unilateral, aunque un alto índice de sospecha y el interrogatorio dirigido son fundamentales. Si bien el *gold standard* diagnóstico es la arteriografía, el vasoespasmio se puede evidenciar por métodos no invasivos como la ecografía Doppler arterial que evidencia espasmo arterial difuso y reducción o ausencia de flujo de la vasculatura afectada. Tres hallazgos angiográficos se han descrito: espasmo arterial usualmente bilateral y simétrico con áreas de estrechamiento y ausencia de flujo, presencia de colaterales, y presencia de trombos, siendo este último raramente reportado (9,10).

El pilar del tratamiento consiste en la suspensión de los fármacos implicados en la interacción. Además, se recomienda el uso de fármacos vasodilatadores, anticoagulación profiláctica y AAS (10,11).

Hasta el momento la mayor serie de casos publicada, en la que se incluyen 23 pacientes, no pudo establecer ningún factor de riesgo aparente que pueda predecir la evolución clínica de los individuos que se presentan con ergotismo, incluidos la duración del uso de ergotamina, el tipo de IP o el tratamiento administrado (12).

Adicionalmente, esta interacción ha sido recientemente descrita con el uso de nuevas drogas como el cobicistat (13).

En conclusión, la ergotamina es una droga usada frecuentemente, de fácil acceso debido a su bajo costo y a que, en ocasiones, puede adquirirse sin prescripción médica en la Argentina. Los efectos asociados con su toxicidad pueden ser graves y son independientes de la dosis administrada. La coadministración con IP, que forman parte del arsenal de drogas utilizadas para el tratamiento de pacientes con infección por el VIH, puede tener importantes consecuencias.

Es fundamental fortalecer las estrategias destinadas a evitar el ergotismo en los pacientes con infección por VIH. En este sentido, los médicos encargados del cuidado de estos pacientes tenemos un rol fundamental en cuanto a la información y educación, enfatizando en los riesgos de la automedicación, de ser posible en cada consulta médica. Por otro lado, las autoridades responsables deberían reforzar los controles destinados a evitar la venta sin receta médica de esta droga o en lugares no aptos para tal fin.

Referencias

1. Mosso GFR, Saldeña N, Delgado Pereyra E. Ergotismo severo asociado al uso de antirretrovirales. *Rev Fed Arg Cardiol* 2015;44:176-179.
2. Finn BC, Vadalá S, Meraldi A, et al. Ergotismo y HIV. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:346-348.
3. 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):424-429.
4. Silberstein SD. The pharmacology of ergotamine and dihydroergotamine. *Headache* 1997;37:S15-25.
5. Marine L, Castro P, Enriquez A, et al. Four-limb acute ischemia induced by ergotamine in an AIDS patient treated with protease inhibitors. *Circulation* 2011;124:1395-1397.
6. Rodríguez de Cossio A, Rodríguez Sánchez R, Alonso Moreno FJ. Isquemia periférica tras intoxicación crónica por ergóticos. *Neurología* 2010;25:518-9.
7. Merhoff GC, Porter JM. Ergot intoxication: historical review and description of unusual clinical manifestations. *Ann Surg* 1974;180:773-779.
8. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV anti-viral protease inhibitor therapy. *Journal of Vascular Surgery* 2003;37:676-678.
9. Zavaleta EG, Fernandez BB, Grove MK, et al. St. Anthony's Fire (ergotamine induced leg ischemia). A case report and review of the literature. *Angiology* 2001;52:349-356.
10. Acle S, Roca F, Vacarezza M, et al. Ergotismo secundario a la asociación de ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos. *Rev Med Chile* 2013;139:1597-1600.
11. Liaudet L, Buclin T, Jaccard C, et al. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* 1999;318:771.
12. Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Suwanpimolkul G, et al. Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. *Top Antivir Med* 2014;21:165-168.
13. Navarro J, Curran A, Burgos J, et al. Acute leg ischaemia in an HIV-infected patient receiving antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2017;22:89-90.

Ergotism and HIV: the risk of self-medication

Summary

Ergotism is a well-known but rare complication associated with the intake of ergotamine derivatives at doses usually higher than recommended. However, it may also occur after low doses of ergotamine when it is co-administered with drugs that inhibit its metabolism, such as protease inhibitors (PIs), widely used in the treatment of patients with human immunodeficiency virus. Despite this predictable interaction, cases of ergotism are still being observed in daily clinical practice, probably because it is a frequently used, low cost drug that does not require medical prescription, in addition to the patient's lack of knowledge of the potential interactions. We describe here the characteristics, diagnosis, treatment and evolution of four HIV-infected patients on PI-based antiretroviral treatment who presented a clinical picture of ergotism.

Keywords: *ergotamine, ergotism, protease inhibitors, HIV*