



ATENEIO

ERGOTISMO

SECUNDARIO A ASOCIACIÓN RITONAVIR- ERGOTAMINA

MARÍA NOEL BAGNASCO

Residente Medicina Interna - Pasante Infectología

Setiembre 2011



HISTORIA CLÍNICA

- Paciente de 39 años, sexo femenino.
- VIH diagnosticado hace 14 años, en embarazo.
Transmisión sexual
2 hijos sanos, pareja serodiscordante.
Estadío SIDA:
 - E.O.: -Candidiasis esofágica (Enero 2010)
-Pneumocistosis pulmonar (Noviembre 2010)
 - 22 CD4/mm³ (2009)Múltiples planes TARV, con mala adherencia
Desde Julio 2010 : AZT/3TC/SQN/Ritonavir
Cumple profilaxis : TMP/SMX, Azitromicina
- Coinfección Virus Hepatitis C



HISTORIA CLÍNICA

- **MC:** Dolor en miembros inferiores
- **EA:** 48 horas previas al ingreso instala **cefalea** holocraneana moderada, sin otros elementos de hipertensión endocraneana. Sin fiebre.
Se automedica con Cafeína/Ibuprofeno/ **Ergotamina** (1 comp)
- **24 hs después** agrega :
 - **Dolor** urente a nivel de piernas (1/3 inferior), intenso.
 - Impotencia funcional progresiva que impide la marcha.
 - Frialdad distal de ambos MMII.



HISTORIA CLÍNICA

Exámen físico:

Buen estado general, lúcida, apirética, eupneica, dolorida.

PyM: Normocoloreadas, queilitis angular derecha. Bien hidratada y perfundida. PA 100/70mmHg. Ex CV y PP normal.

MMII: Elementos de hipoperfusión bilateral distal:

- Cianosis distal dorso de ambos pies, discreto predominio izquierdo con piel moteada y eritromelia de declive .
- Hiperestesia, con dolor intenso a la palpación superficial
- Anestesia a nivel ambas plantas de pie.
- Pulsos MMSS presentes. Pulsos femorales presentes.
Pulsos pedios filiformes. Sin pulso tibial posterior bilateral.



EXÁMEN FÍSICO INICIAL:





EXÁMEN FÍSICO INICIAL:





PARACLÍNICA

Eco Doppler Arterial de MMII:

A nivel de Arterias Femoral Común, Profunda y Superficial, y troncos de pierna:

- Disminución de diámetros con flujo monofásico patológico.
(Diámetro femoral superficial: 4 mm)
- Velocidades marcadamente descendidas.
(20-30cm/seg)
- Ausencia de señal color Doppler a nivel tibial anterior.

- En suma:

Hallazgos compatibles con vasoespasmismo difuso bilateral



DIAGNÓSTICO:

- HIV
- TARV
(Ritonavir)
- Ergotamina

INSUFICIENCIA
VASCULAR
PERIFÉRICA

ECO DOPPLER:
Vasoespasma arterial difuso
y/o
ARTERIOGRAFÍA:
Disminución/ausencia de flujo

ERGOTISMO SECUNDARIO A LA ASOCIACIÓN
RITONAVIR - ERGOTAMINA

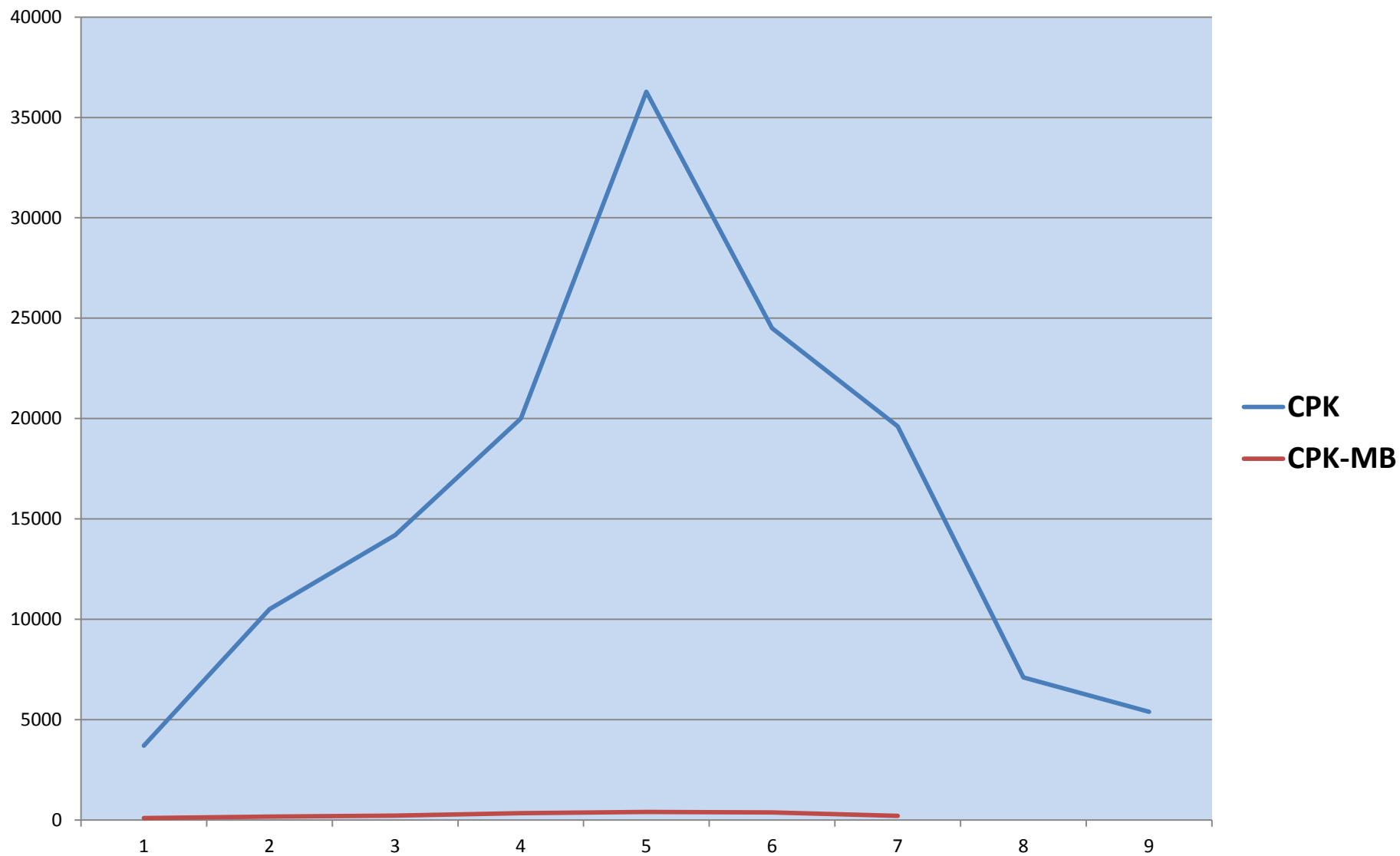


PARACLÍNICA

- CPK: ascenso moderado.
 - Resto sin alteración al inicio.
-
- Ascenso progresivo de CPK, con MB no significativa , llegando a cifras de hasta 36300.
 - Mantiene función renal normal en todo el período.
 - Patrón lesional hepático con cifras de Transaminasas de hasta 760/180 (TGO/TGP). Colestasis leve. Función hepática normal.
 - CD4 199/mm³



PARACLÍNICA





• TRATAMIENTO:

- Suspensión antiretrovirales / Ergotamina
- Analgesia: AINEs, Opiáceos i/v
- Vasodilatadores:
 - NTG i/v, luego Nifedipina v/o 30 mg cada 12 horas
 - Ciproheptadina (Antiserotoninérgico)
4mg v/o cada 6 horas (Bioplex 2 comp cada 6 horas)
- Antiagregación (AAS)
- Anticoagulación (Fraxiheparina 0,4 mg s/c cada 12horas)
- Nefroprotección: Hidratación i/v /Suero Bicarbonatado



EVOLUCIÓN

- Sin mejoría clínica a las 72 hs de inicio del tratamiento sintomático.
- Persiste intenso dolor dorso de pies, agregando dolor a nivel de pantorrillas.
- Agrega grandes flictenas de contenido seroso en dorso de pies manteniendo pulsos filiformes.
- Taquicardia/tendencia a la hipotensión bajo infusión vasodilatadores i/v.
- Ingresa a CTI en valoración conjunta con cirujanos (al 4° día del ingreso).



EVOLUCIÓN



EVOLUCIÓN - CTI -

- Se realiza medición de Presión Intracompartimental de logias de piernas (Técnica de Whitesides):

	IZQUIERDA	DERECHA
LOGIA ANTEROEXTERNA	39 mmHg	28 mmHg
INTERNA	24 mmHg	11 mmHg
POSTERIOR	4 mmHg	5 mmHg

SINDROME
COMPARTIMENTAL

- Se reitera medida a las 24 horas, presentando 40 mmHg en ambas logias anteroexternas.
- Se decide realizar Fasciotomía de descarga bilateral.
- Profilaxis antibiótica: Ciprofloxacina 400mg i/v cada 8 horas, Clindamicina 600mg i/v cada 6 horas.



MID



MII



EVOLUCIÓN

- Mejoría del dolor local post procedimiento
- Bajo curación : músculos vitales, bien perfundidos, sangrado venoso. Pulsos presentes bilateralmente.



EVOLUCIÓN ALEJADA

- Recuperación ad integrum
- Sin secuelas
(excepto cicatriz
quirúrgica)



Complicación infecciosa ..?

ANTIBIÓTICOS RECIBIDOS:

Profilaxis previa a fasciotomía:

- Ciprofloxacina / Clindamicina i/v (9 días)
- Piperacilina / Tazobactam i/v (14 días)

• SINDROME FEBRIL PROLONGADO

- Infección nosocomial?
- Fiebre por HIV?
- Fiebre por fármacos?
- Elemento de SIRS vinculado a Síndrome Compartimental?



ERGOTISMO

MARCO TEÓRICO



ERGOTISMO - DEFINICIÓN

- Es una seria complicación de la ingesta aguda o crónica de derivados ergotamínicos.
- Asociados (o no) a otros fármacos que inhiben su metabolismo.

Incidencia: 0,001%-0,002% de los consumidores de ergotamínicos.

Es una causa rara de insuficiencia arterial

Usualmente produce vasoconstricción arterial a nivel de extremidades más raramente, de órganos vitales, con isquemia consecuente.

Formas de toxicidad a ergotamínicos:

1. Toxicidad aguda por mecanismos de hipersensibilidad
2. Toxicidad aguda por ingesta de altas dosis
3. Toxicidad crónica por ingesta prolongada de dosis terapéuticas



Compuestos que pueden causar ergotismo:

- Tartrato de Ergotamina
- Dihidro Ergotamina
- Ácido lisérgico de dietilamida (LSD)

- Alimentos contaminados con el hongo *Claviceps purpurea* (afecta granos, sobre todo centeno)

➤ Dosis usual de Ergotamina:

1mg v/o / 2mg rectal (con 100mg de Cafeína)

No excediendo 10mg en 1 semana



INTERACCIÓN ERGOTAMINA-RITONAVIR

CYP3A4:

- Es la isoenzima más abundante de citocromo P450 (enzimas microsomales hepáticas)
- Es la responsable del metabolismo del 50% de todas las drogas
- Su inhibición es una de las principales causas de interacción medicamentosa.

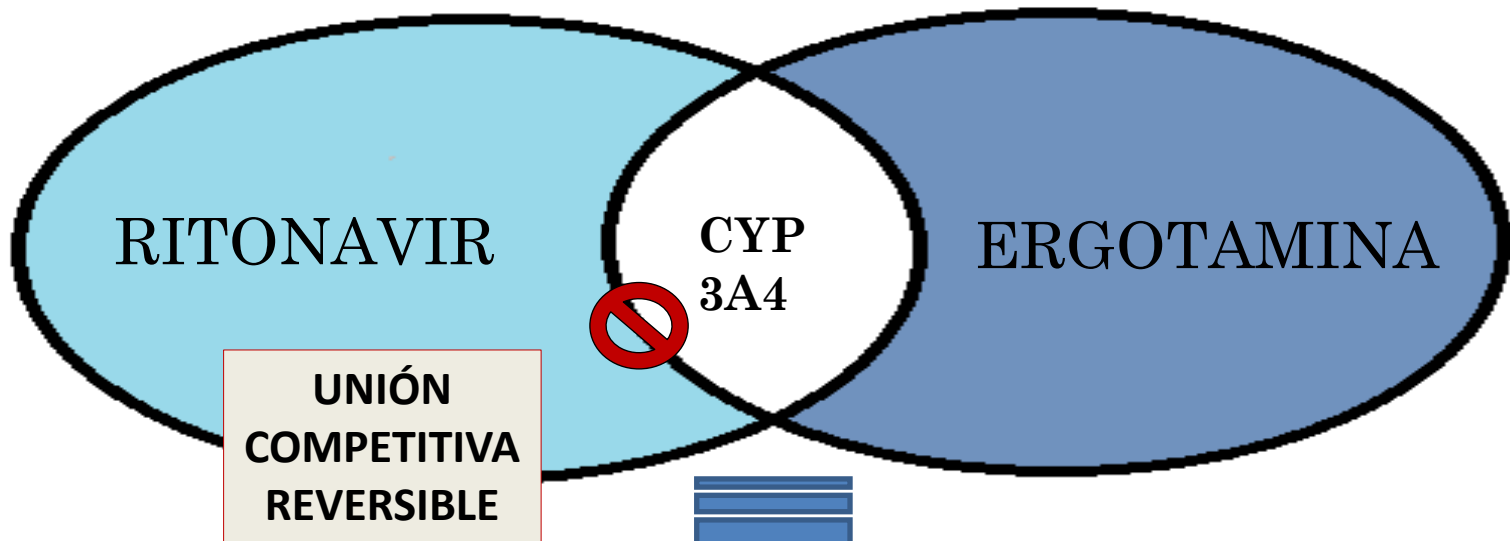
ERGOTAMÍNICOS

Son metabolizados a nivel hepático por CYP3A4, así como Inhibidores de la Proteasa(IP) (como Ritonavir) y muchos otros fármacos.

IP: actúan como inhibidores competitivos de la CYP3A4 y elevan las concentraciones de ergotamínicos, a niveles tóxicos, aún ante bajas dosis de los mismos.

Xu L. et al. Prediction of Human Drug-Drug Interactions from Time-Dependent Inactivation of CYP3A4 in Primary Hepatocytes Using a Population-Based Simulator. *DRUG METABOLISM AND DISPOSITION*. 2009;37(12):2330-39

Balwin Z. et al. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg*, 2003;37(3):676-8



↑ **ERGOTAMINA**

VASOCONSTRICCIÓN PERIFÉRICA- VASOESPASMO

ERGOTISMO



Inhibidores de citocromo P-450 isoenzima CYP-3A4

MACRÓLIDOS

Eritromicina
Clarithromicina
Azitromicina

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Ritonavir
Indinavir
Amprenavir
Nelfinavir

ANTIMICÓTICOS (AZOLES)

Itraconazol
Ketoconazol

OTROS

Ciclosporina
Teofilina
Jugo de uvas
Diltiazem
Verapamil
Bromocriptina
Dexametasona
Etinilestradiol
Omeprazol
Carbamazepina

Balwin Z. et al. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg*, **2003**;37(3):676-8

Tfelt-Hansen P. et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. *Brain*, **2000**;123(1):9-18

Trellopoulos G.N. et al. Diffuse Vasospasm of All Four Extremities Resulting to Acute Arm and Legs' Ischaemia Due to Cafergot Abuse. *EJVES*, **2005**;10 (6):149-151



Ergotamínicos -Mecanismo de acción complejo-

Interacción con varios receptores:

- Serotoninérgicos (5-HT_{1B-ID})
- Dopaminérgicos (D₂)
- Noradrenérgicos(α)

Producen:

- Vasoconstricción directa
- Simpaticolisis central
- Bloqueo periférico α -adrenérgico

La acción más importante de los ergotamínicos es el efecto vasoconstrictor, pudiendo generar vasoconstricción en arterias pulmonares, cerebrales, temporales y coronarias. El flujo sanguíneo basal cerebral y miocárdico no cambia, pero se afecta la reserva vasodilatadora coronaria. Presión arterial aumenta de forma moderada en dosis terapéuticas. Efecto bradicardizante.

Absorción oral: 60-70% (errática). Cafeína aumenta su absorción.

Pobre correlación entre síntomas tóxicos y niveles de Ergotamina en sangre. Severidad y duración de los síntomas: difíciles de predecir en función de la dosis consumida.



ERGOTISMO

MANIFESTACIONES MÁS FRECUENTES:

- GASTROINTESTINALES:

Náuseas, vómitos, dolor abdominal

- NEUROLÓGICAS:

Cefalea, vértigo, confusión, psicosis, depresión de conciencia, convulsiones.

- VASCULARES:

- Parestesias
- Claudicación intermitente
- Dolor
- Frialdad
- Palidez
- Úlceras isquémicas
- Necrosis- Gangrena

Vasculatura de
MIEMBROS
INFERIORES se
afecta en 60-70%
de los casos

TRATAMIENTO:

- 1) • **Discontinuar ergotamínicos e Inhibidores CYP3A4**
 - Discontinuar otros vasoconstrictores: cafeína (café, té, bebidas cola) y nicotina
- 2) • **VASODILATADORES:**
 - Calcio-antagonistas
 - Nifedipina v/o (20mg cada 12horas)
 - Nitroprusiato de sodio/Nitroglicerina i/v
 - Prazosina v/o (1mg cada 8 horas)
 - Prostaglandinas (VD AV/antiplaquetarios)
 - Simpatectomía
- 3) • **ANTIAGREGANTES**
- **ANTICOAGULANTES**
- 4) • Hidratación i/v
- 5) • **Analgesia**

Piedra
angular del
tratamiento

No está determinado
el tratamiento de
elección
Ningún agente ha sido
consistentemente
exitoso



CONCLUSIONES:

- La potente inhibición del metabolismo de los ergotamínicos por los inhibidores de la proteasa predispone a toxicidad por los mismos aún a dosis habitualmente prescripta.
- La incidencia de ergotismo está aumentada en los pacientes HIV que reciben inhibidores de la proteasa.
- El ergotismo debe considerarse como diagnóstico diferencial en cualquier paciente HIV con isquemia de las extremidades.
- El uso concomitante de derivados ergotamínicos debe ser evitado cuando se inicia la terapia antiretroviral.