

# Ergotamina e inhibidores de la proteasa. Impacto clínico de las interacciones farmacológicas. Presentación de dos casos

Recibido: 12/02/2012    Aceptado: 15/03/2012

Leila Pastur\*, Antonella Milano Gil\*<sup>†</sup>.

**Resumen** *Las interacciones medicamentosas constituyen un factor relevante en lo que a la alteración de la terapéutica se refiere. Dicha importancia debería ser valorada de forma permanente y su detección y prevención deberían constituir dos de los ejes centrales de la actuación del equipo de salud en su ejercicio profesional. La polifarmacia y la automedicación son dos puntos a supervisar. A su vez, la subnotificación al ente regulatorio es una constante que impide la toma de medidas correctivas por parte del mismo. La difusión de alertas y la educación del paciente son medidas fundamentales en este aspecto. Se presentan dos casos que describen el impacto clínico de las interacciones en pacientes ambulatorios.*

**Palabras clave:** Interacciones de drogas, ergotamina, inhibidores de la proteasa.

\*Farmacéutica de planta. División Farmacia, Sección Infectología, Hospital de Agudos Dr. Juan A. Fernández.  
<sup>†</sup>Farmacéutica de guardia. Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Aeronáutico Central.  
Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Farmacia Clínica, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Farmacéutica Leila Pastur. Ingeniero Marconi 3170. B1636GJJ, Olivos, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
farmaciainfeciohf@gmail.com

## Introducción

Los antirretrovirales (ARV), son fármacos que presentan un gran número de interacciones farmacológicas cuyo potencial depende de la propia idiosincrasia del grupo farmacológico de ARV en cuestión. Sin embargo, las principales interacciones observadas son de tipo farmacocinético.

Varios estudios describieron la aparición de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en un rango que abarca entre el 20 y 30% de los pacientes tratados con medicación para el HIV (1).

La relevancia de estas interacciones radica en que pueden ocasionar aumento de la toxicidad o disminución de la eficacia de alguno de los fármacos empleados. Este hecho puede generar el abandono del tratamiento por efectos adversos, fracaso del mismo por la aparición de mutaciones que conduzcan a la aparición de resistencia y pérdidas de opciones terapéuticas para los pacientes.

Los Inhibidores de la Proteasa (IP), presentan el mayor riesgo de interactuar con otros medicamentos por ser metabolizados vía CYP450 y comportarse en su mayoría como inhibidores enzimáticos del CYP3A4.

El ritonavir es un potente inhibidor de varias subfamilias de citocromos (CYP 3A4 >2D6 >2C9 >2C19 >2A6 > 2E1) e induce la glucuronización de algunos fármacos (1).

En la actualidad, los IP son potenciales componentes de las combinaciones triples iniciales a lo cual se suma el hecho del aumento de la esperanza de vida de los pacientes convirtiendo a esta enfermedad en una patología crónica. Este último aspecto ha propiciado la aparición de comorbilidades relacionados con la edad (diabetes, hipertensión, dislipemias, enfermedades psiquiátricas, etc.) y patologías relacionadas con el HIV (neoplasias, infecciones oportunistas, etc.) que lo convierten en un paciente polimedicado (2), susceptible de sufrir numerosas interacciones con gran diversidad de fármacos habituales en la práctica clínica.

Es este aspecto es el caso de la ergotamina, un alcaloide semisintético derivado del ácido lisérgico (presente en el cornezuelo de centeno), con actividad agonista parcial de los alfa-adrenorreceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT y actividad alfa-bloqueante con producción de vasoconstricción intensa y duradera en las arterias del territorio muscular, coronarias, vasos extracraneales y elevación de la presión arterial (3). Debido a sus efectos adversos,

la ergotamina se limita al tratamiento de síndromes migrañosos que no responden a AINES. En la intoxicación crónica o ergotismo, aparecen síntomas de entumecimiento de las extremidades (especialmente las inferiores), frialdad, palidez, cianosis, hormigueo, dolor muscular y dolor abdominal intenso. En algunos casos desaparece el pulso en la extremidad afectada y finalmente aparece gangrena en los dedos. Se ha descrito dolor anginoso, taquicardia o bradicardia, e hipertensión o hipotensión, infarto de miocardio e infarto cerebral. Debe evitarse la utilización de ergotamínicos cuando existen patologías tales como: enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, hepatopatías, malnutrición, infecciones graves, nefropatías, enfermedades vasculares periféricas oclusivas (Síndrome de Raynaud, Tromboangitis obliterans), HIV en tratamiento antirretroviral con IP y situaciones fisiológicas tales como embarazo, lactancia y vejez (3).

El uso crónico (administración diaria por largo tiempo), y recurrente de derivados ergóticos provoca cefaleas rebote y aumenta el riesgo de ergotismo. En la actualidad, existen 15 presentaciones comerciales para el tratamiento de la cefalea y la migraña que contienen ergotamina en su composición y que deben venderse bajo prescripción médica.

El uso concomitante de ergotamina con inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir), se ha asociado con isquemia periférica grave (en algunos casos con riesgo de amputación de extremidades).

La inhibición del CYP3A4 mediada por los IP genera un incremento de los niveles plasmáticos de ergotamina con aumento del riesgo de vasoespasmo generalizado que puede conducir a isquemia cerebral o lesiones isquémicas graves de las extremidades con dosis de 1-3 mg/día de ergotamina. Los síntomas suelen aparecer de 5-15 días post toma (4, 5).

## Presentación de los casos clínicos

**Caso 1:** Paciente de sexo femenino, 21 años de edad, con antecedentes de HIV diagnosticada en 2005 en tratamiento antirretroviral con tenofovir, atazanavir, ritonavir y didanosina. Carece de comorbilidades asociadas.

El 7 de febrero de 2011 consulta por dolor, parestesia y cianosis en ambos miembros inferiores. Se constata ausencia de pulso pedio y tibial posterior. En la consulta refiere haber consumido un único comprimido de

Migral® (Ergotamina Tartrato 1 mg, Dipirona Sódica 500 mg, Cafeína 100 mg), el 2 de febrero de ese año, sin otra medicación concomitante además de su tratamiento antirretroviral. Laboratorio: CD4 28% 199,9 cel/ul; CD8 34% 242,8 cel/ul; Relación CD4/CD8 0,8.

Se interpreta como isquemia arterial aguda secundaria a la interacción entre ergotamina e IP. Se instaura tratamiento vasodilatador (alprostadil endovenoso (IV), nitroprusiato de sodio (IV) y nifedipina vía oral (VO); anticoagulante (enoxaparina subcutánea (SC) y antiagregante (ácido acetil salicílico (VO). Es dada de alta el 21 de febrero de 2011 luego de mejoría sintomática completa, con la secuela de un leve dolor de origen neuropático y buena tolerancia al tratamiento instaurado.

**Caso 2:** Paciente de sexo masculino, 49 años de edad, con HIV diagnosticado en 2010 en tratamiento antirretroviral hacia un mes con lamivudina, zidovudina, ritonavir/lopinavir. Además presentaba tratamiento profiláctico con trimetoprima/sulfametoxazol y fluconazol. Sin comorbilidades asociadas.

**Laboratorio:** CD4 14% 317 cel/ul; Relación CD4/CD8 0,3.

Comenzó 20 días antes con frialdad y cambios de coloración en los miembros inferiores consultando en otro hospital donde se interna en terapia intensiva con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Raynaud. Inicia tratamiento ambulatorio con nifedipina (VO). El 9 de febrero de 2011 consulta por dolor, impotencia funcional, edema y cianosis en ambos antebrazos y manos a predominio derecho, y en ambos miembros inferiores. Se observa placa necrótica en el primer dedo de la mano derecha. Se constata ausencia de pulso radial y disminución de los pulsos periféricos. En la consulta refiere consumir habitualmente Tetralgin® (tartrato de ergotamina 1 mg, cafeína anhidra 100 mg, maleato de clorfeniramina 1 mg, dipirona 400 mg, metoclopramida monohidrato 7.5 mg), por cefaleas recurrentes. Se interna en Unidad de Terapia Intensiva y se interpreta el cuadro como probable ergotismo. El 10 de febrero se realiza una fasciotomía con apertura del compartimento antero-interno del codo derecho. En el acto quirúrgico se constata falta de contractilidad y sangrado poco abundante con déficit de perfusión a nivel distal. Se instaura tratamiento vasodilatador (alprostadil (IV), nitroprusiato de sodio (IV) y nifedipina (VO); anticoagulante (enoxaparina (SC) y antiagregante (ácido acetil salicílico (VO). Evoluciona favorablemente del postoperatorio con necrosis del primer, segundo, tercer y cuarto dedo más cianosis del quinto de la mano derecha, sin presencia de dolor al movimiento activo, ni pasivo. Se realiza debridación del tejido

necrótico. A mediados de febrero presenta grave descompensación del estado general terminado con una amputación supracondílea derecha de urgencia. Es dado de alta a fines de febrero tras una evolución favorable al tratamiento quirúrgico y farmacológico, con mejoría sintomática completa y realizando actividades de la vida cotidiana.

Ambos casos fueron notificados por farmacéuticos de planta al ANMAT.

## Discusión

Si bien esta interacción está sobradamente documentada en la literatura y existen alertas de la FDA desde el 2002 y en el 2011 del ANMAT(6), las reacciones adversas derivadas de la interacción mencionada siguen observándose en la práctica clínica en los pacientes HIV positivos, ya sea por el uso crónico (10 mg de ergotamina por semana) o por la utilización esporádica (1mg/d) de distintas especialidades medicinales (7).

Además debe sumarse el hecho, de que este colectivo es aficionado a la automedicación (20% Canadá) y a la utilización de hierbas medicinales (60% USA) con un 20-30% de probabilidades de presentar interacciones farmacológicas relevantes. Entre los años de 1990 y 1997 se reportaron en USA 5.431 casos de ergotismo iatrogénico con una sola muerte. La incidencia estimada de ergotismo para los pacientes que consumen preparados de ergotamina es de 0,5 por 100.000 habitantes por año siendo la mayor parte de casos reportados actualmente de abuso farmacológico de ergotamínicos en pacientes con patologías previas.

La intoxicación por ergotamínicos puede terminar con secuelas devastadoras (amputaciones), si no se detecta a tiempo y el retiro del fármaco es, en la actualidad, la medida más efectiva en el tratamiento de esta enfermedad sumado al soporte farmacológico para el control de la sintomatología (8).

Por todo lo expuesto, es fundamental el trabajo interdisciplinario entre médicos clínicos, infectólogos, toxicólogos y farmacéuticos en la detección precoz de interacciones medicamentosas y en la educación del paciente en detrimento de la automedicación. Se desaconseja el uso concomitante de ergotamina y ARV, especialmente Inhibidores de la proteasa. Como alternativa de mayor seguridad ante la aparición de síndromes migrañosos se sugiere la utilización de sumatriptam y paracetamol.

**Referencias**

1. Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64:5-8.
2. J.I. Serrano López de las Hazas. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Servicio de Farmacia, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España 20-01-2010.
3. Centro de información de medicamentos (CIME). [www.fcq.unc.edu.ar/cime/ergotamina.htm](http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/ergotamina.htm).
4. Ergotism Related to Concurrent Administration of Ergotamine Tartrate and Ritonavir in an AIDS Patient ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 0066-4804/97/May 1997, p. 1207 Vol. 41, No. 5 Copyright © 1997, American Society for Microbiology.
5. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg.* 2003 Mar; 37(3):676-8.
6. Alerta ANMAT. 20-04-2011.
7. Lucas Liaudet. Thierry Buclin, Christian Jaccard, Philippe Eckert, Critical Care Division, Department of Internal Medicine (Service B), University Hospital, 1011 Lausanne, Switzerland. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *Drug points.* Copyright © 1999, British Medical Journal.
8. Juan Carlos Cisneros Lesser, Laura Jáuregui Camargo, Guillermo A Rojas Reyna. Anales médicos. Insuficiencia arterial aguda por ergotismo. Oct-Dic. 2008; 53(4):202-210.

## **Ergotamine and Protease Inhibitors. Clinical impact of drugs interactions. Report of two cases**

***Summary** Drug interactions are a relevant factor as far as the alteration of therapy is concerned. Such an importance should be assessed on an ongoing basis and its detection and prevention should be two of the cornerstones of the health team's performance in practice. Polypharmacy and self-medication are two points to be monitored. At the same time, the underreporting to the Regulating Entity is a constant that prevents it from taking corrective actions. Warnings dissemination and patient education are key steps at this point. Two cases are presented describing the clinical impact of the interactions on outpatients.*

**Key words:** *drug interactions, ergotamine, protease inhibitors.*