

Oclusión arterial asociada a la interacción entre ritonavir y ergotamina en paciente VIH

Arterial occlusion associated with interaction between ritonavir and ergotamine in HIV patient

Sr. Director:

El ergotismo es un cuadro clínico de tipo isquémico consistente en una vasoconstricción intensa y generalizada, principalmente de las extremidades.

Actualmente, la causa fundamental se debe a la ingesta de fármacos que contienen derivados ergotamínicos, mediante intoxicación aguda o ingesta crónica. La intoxicación puede ser debida a la interacción entre la ergotamina y otros medicamentos que actúan inhibiendo su metabolismo hepático.¹ Este mecanismo tiene lugar mediante la inhibición del citocromo P450 (CYP450), aumentando las concentraciones séricas de la ergotamina hasta niveles tóxicos, incluso en dosis únicas.²

El propósito de la carta es comunicar un caso de ergotismo secundario a la asociación de un derivado ergotamínico y ritonavir.

Caso clínico

Mujer de 39 años con antecedentes de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), en tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r, kaletra®) y maraviroc (MRV, celsentri®), que acudió a urgencias por presentar cefalea asociada a sono y fotofobia, sin otra sintomatología. En urgencias le pautaron paracetamol 1g y metoclopramida 10mg. A las pocas horas fue dada de alta por mejora de la sintomatología. Cuatro días más tarde, acudió de nuevo a urgencias refiriendo un cuadro consistente en parestesias en dedos de ambas manos y en miembro superior izquierdo (MSI), con sensación de pérdida de fuerza, frialdad intensa y cianosis de manos.

Reinterrogando a la paciente refiere, que por la cefalea, tomó dos comprimidos de hemicraneal® (paracetamol 300mg, cafeína 100mg, ergotamina 1mg) presentando mareo, sensación de inestabilidad, sudoración y vómitos.

En la exploración, se objetivó ausencia de pulsos en ambos miembros superiores (MMSS). En la analítica, el resultado del dímero-D (producto de degradación de la fibrina) se encontraba dentro de rango: 282,70ng/ml (0,0-500,0). Sin embargo, en la exploración mediante Eco-Doppler se objetivó en ambos MMSS un patrón de

obstrucción crónica, con abundante circulación colateral. Fue diagnosticada de isquemia arterial con componente vasoespástico en MMSS, trombosis de vasos arteriales y paresia en MSI probablemente precipitada por la interacción medicamentosa entre IP (ritonavir) y derivados ergotamínicos (hemicraneal®). Ingresó a cargo del Servicio de Cirugía Vascular donde se le suspendió el tratamiento antirretroviral (LPV/r + MRV) e inició anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas (enoxaparina 80mg s.c./24h), ácido acetilsalicílico 100mg (AAS), prednisona 30mg, nifedipino 10mg, alprostadilo 20mcg y analgesia.

Al día siguiente ingresó en la Unidad de Reanimación (REA) donde se le realizó fibrinólisis intraarterial con urokinasa.

A las 8h se objetivó una mejor perfusión distal en mano izquierda, con recuperación parcial de la movilidad y sensibilidad en la misma, y notable disminución del dolor.

Cinco días más tarde, la paciente fue dada de alta con un nuevo tratamiento antirretroviral: etravirina, lamivudina y raltegravir, además de terapia antiagregante-anti-coagulante profiláctica (AAS 100mg/24h-enoxaparina 60mg/24h sc).

Discusión

En los últimos años, gracias a la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad, se ha producido un cambio en el manejo de la enfermedad por el VIH, con una disminución de la morbimortalidad. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos presentan un problema añadido, y es que debido a las múltiples interacciones entre sí y con otros medicamentos, fundamentalmente por su metabolismo, tienen un manejo complicado, pudiendo ocasionar importantes repercusiones clínicas.

Los inhibidores de la proteasa (IP) presentan el mayor riesgo de interactuar con otros medicamentos. Ritonavir (RTV), IP indicado para el tratamiento del VIH, se metaboliza a nivel hepático, presentando gran afinidad por el CYP450, y fundamentalmente por la isoenzima 3A4, siendo un potente inhibidor del mismo.³ Debido a los numerosos efectos adversos que tiene y a la potente inhibición que ejerce sobre el citocromo P450 y la glicoproteína-P en el intestino, a dosis bajas (100 ó 200mg) se utiliza como potenciador farmacocinético de otros IP aumentando sus concentraciones plasmáticas y facilitando la posología.⁴

La ergotamina es un derivado semisintético del cornezuelo de centeno, que se comporta como agonista parcial de los receptores- α , además de algunos subtipos de receptores de serotonina y dopamina. Debido a su efecto vasoconstrictor periférico del músculo liso de los vasos sanguíneos, se utiliza asociado a otros analgésicos

en el tratamiento de las crisis de migraña y cefaleas vasomotoras.^{1,2}

Un elevado número de medicamentos pueden interaccionar con los derivados ergotamínicos, siendo de especial importancia los que inhiben su metabolismo, debido a que producirán un incremento de su concentración hasta niveles tóxicos.⁵

La interacción entre ergotamina y RTV se debe a la unión reversible y competitiva entre ambos a la isoenzima 3A4 generando una elevación de las concentraciones plasmáticas de ergotamina hasta niveles tóxicos⁶ pudiendo ocasionar una vasoconstricción e isquemia cerebral y/o en extremidades potencialmente grave, incluso a dosis únicas. Las manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), cerebrales (mareo, dolor de cabeza) y vasculares (parestias, frialdad, cianosis) son los síntomas más comunes del ergotismo.⁶

El manejo del ergotismo debe basarse en la suspensión de los fármacos implicados en la interacción y en el uso de fármacos vasodilatadores arteriales y anticoagulantes profilácticos.^{2,6}

Si bien la interacción está sobradamente documentada y aparece descrita en ficha técnica, los casos de ergotismo por la interacción ergotamina-RTV siguen observándose en la práctica clínica diaria.^{2,6,7}

Recientemente la EMA he emitido una nota restringiendo las indicaciones de uso de los derivados ergotamínicos debido a que el balance beneficio-riesgo de estos fármacos solo es favorable para algunas indicaciones muy concretas.⁸

Acle et al. reportaron tres casos de ergotismo secundarios a la asociación ergotamina-ritonavir. Los tres precisaron hospitalización. La suspensión de los fármacos implicados y la combinación de vasodilatadores arteriales y heparina resultó efectiva.²

En nuestro caso, el algoritmo de Karch-Lasagna, estableció como «probable» la relación entre el vasoespasmo y el uso conjunto de RTV con ergotamina, puesto que tras suspender el tratamiento antirretroviral e iniciar medidas vasodilatadoras y anticoagulantes se consiguió revertir completamente la isquemia arterial. Fue notificado a través del Programa de Notificación de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

Por lo tanto resaltamos la importancia de evitar la administración concomitante entre ergotamina y RTV, así como el papel fundamental que puede y debe ejercer el farmacéutico hospitalario en informar y educar al paciente en los riesgos de la automedicación.

Bibliografía

1. Dilmé-Munoz JF, Barrero-Veiguela J, Yeste-Campos M, et al. Ergotismo: revisión de la bibliografía y presentación de casos. *Angiología*. 2005;55:311-21
2. Acle S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez-Rocha A. [Ergotism secondary to ergotamine-ritonavir association. Report of three cases]. *Rev Med Chil*. 2011;139(12):1597-600.
3. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013, consultado el 28/03/2013). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2011-Documentoconsenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>.
4. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(1):4-9.
5. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(1):41-57.
6. Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg*. 2003;37(3):676-8.
7. Gallo C, de la Fuente B, García-Alcalde ML, Antuña A. [Ergotism in a patient treated with ritonavir and ergotamine]. *Med Clin (Barc)*. 2002;26;119(14):558-9.
8. Nota informativa 19/2013. Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado el 10/07/2013). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_19-2013-ergoticos.htm

R. Collado Borrell, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcolbor84@gmail.com (Roberto Collado Borrell).

Recibido el 18 de junio de 2013; aceptado el 15 de julio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.735