

CASUÍSTICA**INTOXICACION POR ERGOTAMINA E IRA***ERGOTAMINE INTOXICATION AND ARF*

Carlos Hiza Cremona, Tatiana García Calderón, Luis Alberto Valdez, Estefanía García, Luis Alberto Sintado

Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (1) Pág. 62-64

INTRODUCCIÓN

La intoxicación por Ergotamina en la actualidad se debe casi exclusivamente al consumo excesivo de fármacos que contienen este alcaloide semisintético derivado del cornezuelo de centeno. Es una entidad de baja incidencia (0,01%)¹, pero con una elevada morbimortalidad. El cuadro clínico se caracteriza por una importante vasoconstricción generalizada, con la consecuente isquemia de los órganos afectados.

A continuación se presenta un caso clínico de ergotismo agudo, que evolucionó con isquemia de múltiples órganos, insuficiencia renal aguda oligúrica, desencadenándose posteriormente el óbito del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 56 años, con antecedentes de tabaquismo desde los 18 años, cefalea migrañosa diagnosticada hace 7 años, en tratamiento con ergotamina. Refiere comenzar con cefalea de intensidad 9/10, lo que lo lleva a consumir 8 comprimidos de un antimigrañoso compuesto por tartrato de ergotamina 1 mg, dipirona sódica 500 mg y cafeína 100 mg) en 24hs, evolucionando con dolor lumbar a predominio izquierdo asociado a impotencia funcional de miembros inferiores. Es evaluado por médico de guardia que constata como datos positivos al examen físico hipertensión arterial (165/100mmHg), miembros inferiores cianóticos, fríos, acompañado de ausencia de pulsos tibial y pedio. Además el paciente relataba disminución del ritmo diurético de 12 hs. de evolución. Al interroga-

torio el paciente refirió ser consumidor crónico de 2 a 3 comprimidos de ergotamina por día durante los ataques migrañosos habiendo ingerido 8 mg de ergotamina durante el día previo a la consulta. Se solicita laboratorio que informa Creatinina 3.56 mg/dl, Urea 89 mg/dl, Recuento leucocitario 16800 cel/mm³, Aspartato amino transferasa 665 UI/L, Alanino amino transferasa 389 UI/L, Láctico deshidrogenasa 2139 UI/L CPK>1000 UI/L. Se decide iniciar tratamiento con nitroprusiato de sodio y nifedipina asociado a heparina en infusión continua, por sospecha de intoxicación por ergotamina e inicia terapia de sustitución renal diaria. Evoluciona en 48 hs con abdomen a tensión, doloroso en forma generalizada, sin ruidos hidroaéreos compatible con isquemia mesentérica, aumento de los signos clínicos de isquemia distal, bradipsiquia con tendencia al sueño y fallo multiorgánico por vasoconstricción generalizada, debiendo pasar a unidad de terapia intensiva, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y dobutamina. Se realiza TAC de tórax con derrame pleural bilateral, fondo de ojos sin lesión vascular y ecocardiograma con derrame pericárdico leve a moderado sin alteraciones de la contractilidad miocárdica.

Al quinto día intercorre con bradicardia extrema y paro cardiorrespiratorio que desencadena el óbito.

DISCUSIÓN

La ergotamina es un alcaloide semisintético

derivado del cornezuelo de centeno (hongo) que actúa principalmente como un agonista alfa-adrenérgico sobre algunos subtipos de receptores de serotonina y dopamina. Presenta un potente efecto vasoconstrictor periférico del músculo liso de los vasos sanguíneos¹⁻². La ergotamina es metabolizada en hígado por la enzima citocromo P450 isoenzima CYP3A4 con un primer paso extenso y baja biodisponibilidad³, con una gran variabilidad intra e interindividual. Presenta una vida media de 2 hs. pero su efecto vasoconstrictor puede persistir hasta 72 hs. o incluso más. Se elimina en más del 90% por vía biliar y el resto de forma inalterada por orina. La dosis recomendada para el tratamiento de la migraña no debe exceder los 6 mg/día o 10 mg/semana⁴. Los signos clínicos de ergotismo no se correlacionan con los niveles plasmáticos de la droga, ya que las manifestaciones tóxicas pueden ocurrir incluso con niveles indetectables en sangre.

Se han descrito cuatro formas de intoxicación: ingestión crónica de dosis terapéuticas, ingestión aguda de dosis altas, ingestión aguda de dosis terapéuticas en pacientes con hipersensibilidad al fármaco y administración parenteral de dihidroergotamina en pacientes con regulación autonómica anormal (traumatismos o neuropatías)³.

Clínicamente puede manifestarse con signos y síntomas neurológicos (cefalea, vértigo, convulsiones), gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) y vasculares donde prima la vasoconstricción e isquemia. La toxicidad vascular se manifiesta principalmente en miembros inferiores, sin embargo también se encuentran afectados los lechos vasculares renales, mesentéricos, coronarios y retinales⁶. Si se ha utilizado Ergotamina durante un largo plazo, el vasoespasmo puede continuar por varios días, y deben considerarse intervenciones terapéuticas¹.

El compromiso renal del ergotismo puede deberse a múltiples mecanismos. La fibrosis retroperitoneal con compresión de uréteres y el vasoespasmo de la arteria renal con insuficiencia renal aguda, son las complicaciones más frecuentes de la intoxicación con este fármaco. También se han descrito casos de nefritis túbulo-intersticial aguda⁷⁻⁸. La insuficiencia renal crónica causada por ergotamina es poco común⁷.

Con respecto a la fibrosis retroperitoneal se

ha sugerido que la vasoconstricción arteriolar prolongada, originada en el uso crónico de estas drogas en personas susceptibles, puede llevar a dilatación de las vénulas e inflamación de las mismas con exudación de un líquido rico en proteínas con la consiguiente formación de tejido fibroso en el espacio retroperitoneal⁹. Por otra parte la nefritis túbulo-intersticial, si bien no está claro el mecanismo por el cual ocurre, sería similar al mecanismo anteriormente descrito (isquemia prolongada del intersticio)⁷.

El diagnóstico de vasoespasmo se basa en la ecografía Doppler arterial y en la arteriografía. Las alteraciones más frecuentemente encontradas en el ultrasonido Doppler son el espasmo arterial difuso y la reducción o ausencia del flujo de la vasculatura afectada. Los signos arteriográficos son espasmo vascular bilateral y simétrico, circulación colateral y ausencia de flujo¹⁰⁻¹¹. En el caso clínico que presentamos no se logró realizar dichos procedimientos diagnósticos por la falta de disponibilidad del primero, y la imposibilidad de realizar la segunda por el estado crítico del paciente, la insuficiencia renal concomitante y su rápida evolución. Sin embargo, basándonos en el antecedente de la ingesta de una dosis tóxica de ergotamina en un paciente tabaquista acompañado de un cuadro clínico característico de isquemia generalizada, se inició tratamiento precoz indicado por la alta sospecha clínica. Cabe destacar que los ocho comprimidos del fármaco que ingirió el paciente sumaron una dosis total de 4000 mg de dipirona/día, fármaco responsable de nefritis tubulointersticial cuya dosis máxima en adultos es de 6000 mg generando un posible efecto sinérgico en la nefrotoxicidad.

El tratamiento indicado involucra: suspensión de las drogas implicadas, plan de hidratación amplio, vasodilatadores como nitroprusiato de sodio, nifedipina 30 mg cada 8 hs o nimodipina 60 mg cada 8-6 hs.

También se podría utilizar la prazosina, un bloqueante selectivo alfa1-adrenérgico. Otros fármacos que se han comunicado como vasodilatadores efectivos en estos cuadros son la prostaglandina E1 (aloprostadil) y la prostaciclina¹² (epoprostenol, iloprost, treprostnil, beraprost). Al tratamiento vasodilatador se le asocia la antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico, y se puede usar además pentoxifilina 400

mg cada 8 hs. Como trombo profilaxis durante los períodos de espasmo vascular está indicada la heparina de bajo peso molecular. Algunos autores sugieren los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como una segunda línea de tratamiento¹⁰⁻¹¹.

La hemodiálisis, la diálisis peritoneal y la hemoperfusión con carbón activado no demostraron ser procedimientos útiles para la eliminación de la ergotamina y sus derivados, no obstante se ha utilizado como terapia de sostén.

Como conclusión la intoxicación por ergotamina es una patología de baja incidencia que requiere alta sospecha clínica para la instalación de un tratamiento precoz, y aun así, el curso de la enfermedad suele ser desfavorable. Se presenta el siguiente caso a fin de describir las diferentes formas de afectación a nivel sistémico y renal de una intoxicación poco conocida en nuestro medio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Finn BC, Vadalá S, Meraldi A, Bruetman JE, Martínez JV, Young P. Ergotismo y HIV. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(4):346-8.
- 2) Collado Borrel 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):426-7.

- 3) García Chinchilla L. Ergotismo asociado a interacción entre ergotamina y eritromicina: presentación de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Neuroeje* 2012;25(2):23-30.

- 4) Perrin VL. Clinical pharmacokinetics of ergotamine in migraine and cluster headache. *Clin Pharmacokinetics*. 1985;10(4):334-52.

- 5) McKiernan TL, Bock K, Leya F, Grassman E, Lewis B, Johnson SA, et al. Ergot induced peripheral vascular insufficiency, non-interventional treatment. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;31(3):211-4.

- 6) García GD, Goff JM Jr, Hadro NC, O'donnell SD, Greatorex PS. Chronic ergot toxicity: A rare cause of lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*. 2000;31(6):1245-7.

- 7) Janssen van Doorn K, Van der Niepen P, Van Tussenbroeck F, Verbeelen D. Acute tubulo-interstitial nephritis and renal infarction secondary to ergotamine therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(11):1877-9.

- 8) Pakfetrat M, Rasekhi A, Eftekhari F, Hashemi N, Roozbeh J, Torabineghad S, et al.

Ergotamine-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(5):981-3.

- 9) Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med*. 1966;274(7):359-68.

- 10) Ruano-Calderón LA, Zermeño-Pohls F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2005;40:412-6.

- 11) Acle S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez Rocha A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos. *Rev Med Chile* 2011;139(12):1597-600.

Recibido en su forma original: 27 de julio de 2015

En su forma corregida: 16 de octubre de 2015

Aceptación final: 2 de noviembre de 2015

Dr. Luis Alberto Sintado

Hospital General de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Buenos Aires

E-mail: luissintado@yahoo.com.ar