

---

## REPORTE DE CASO

---

# ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EN PACIENTE PORTADOR DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) SECUNDARIO A ERGOTISMO: ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ERGOTAMINA-RITONAVIR, A PROPÓSITO DE UN CASO.

*STROKE IN A HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) PATIENT SECONDARY TO ERGOTISM: ANALYSIS OF ASOCIATION ERGOTAMINERITONAVIR, A CASE REPORT.*

María Viveros<sup>1</sup>, Javiera Moscoso<sup>1</sup>, Paulina Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interno de medicina, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

<sup>2</sup>Médico-Cirujano, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile

---

## RESUMEN

---

**Introducción:** Ergotismo es una complicación de la intoxicación aguda o abuso crónico de derivados ergotamínicos. Se manifiesta como un síndrome de vasoconstricción que puede afectar cualquier territorio arterial. El ritonavir, inhibidor de la proteasa (IP) utilizado en terapia antiretroviral (TARV) como tratamiento del VIH, inhibe a la isoenzima CYP3A4, por lo que aumenta la concentración de ergotamina a niveles tóxicos, incluso cuando es administrado en dosis terapéutica.

**Caso Clínico:** Paciente 33 años sexo femenino, VIH(+) diagnosticado en 2014, en TARV con COMBIVIR® (lamivudina con zidovudina) y KALETRA® (lopinavir con ritonavir), sin enfermedades marcadoras de etapa Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), consulta a servicio de urgencias por cuadro de afasia y paraparesia izquierda de 24 horas de evolución. Se realiza tomografía computada (TC) de cerebro sin contraste y evaluación por neurólogo, quien diagnostica accidente vascular encefálico (AVE) isquémico occipital. Se hospitaliza y se inician medidas de neuroprotección. Se sospecha y descarta etiología tromboembólica de AVE. Se pregunta dirigidamente a familia, quienes refieren uso frecuente de derivado ergotamínico debido a cefalea crónica.

**Discusión:** El diagnóstico de ergotismo requiere alto índice de sospecha, basado en antecedente de consumo de ergotamínicos y clínica. Las complicaciones isquémicas debido a la asociación de IP y derivados ergotamínicos es un cuadro ampliamente descrito en literatura, sin embargo, la presentación como AVE corresponde a un territorio atípico, que debe sospecharse en pacientes VIH(+) con síntomas neurológicos de reciente comienzo, en tratamiento con IP y uso de ergotamínicos.

**PALABRAS CLAVE:** *ergotismo; ergotamina; inhibidores de la proteasa.*

---

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Ergotism is a complication of acute intoxication or chronic abuse of ergotamine derivate. It manifests itself as a vasoconstriction syndrome that can affect any arterial territory. Ritonavir, a protease inhibitor (PI) used in Antiretroviral therapy (TARV) as Human Immunodeficiency Virus (HIV) treatment, inhibits the CYP3A4 isoenzyme, thereby increasing the concentration of ergotamine to toxic levels, even when administered at therapeutic dose.

**Clinical Case:** A 33 year old female patient, HIV(+) diagnosed in 2014, in TARV with COMBIVIR® (lamivudina with zidovudina) y KALETRA® (lopinavir with ritonavir), without AIDS-defining-illness, attends emergency department because of aphasia and left paraparesia of 24 hours of evolution. Brain computed tomography (CT) without contrast is

performed as well as evaluation by a neurologist, who diagnoses ischemic occipital stroke. The patient is hospitalized and neuroprotection measures are initiated. Thromboembolic etiology of stroke is suspected and discarded. The patient's family is asked directly, and they relate the patient's use of ergotamine derivative because of chronic headache.

**Discussion:** Diagnosis of ergotism requires a high index of suspicion, based on the history of ergotamine use and clinical presentation. Clinical manifestations must be recognized and fast treatment must be administered. Ischemic complications due to association between PI and ergotamine derivatives is an extensively described topic in literature. However, presentation as stroke corresponds to an atypical field that must be suspected in patients living with HIV and with neurological symptoms of recent onset, and in treatment with PI and use of ergotaminics.

**KEYWORDS:** *ergotism; ergotamine; protease inhibitors.*

## INTRODUCCIÓN

El ergotismo se produce como efecto adverso del uso de derivados ergotamínicos. Su toxicidad se ha documentado desde el siglo XIV, debido a la intoxicación por el hongo *Claviceps purpurea*<sup>(1)</sup>, frecuentemente encontrado en granos como cebada, por contener alcaloides del grupo ergolina, como la ergotamina, que entre sus efectos se describe vasoconstricción a nivel circulatorio o alteraciones de neurotransmisión.

Los derivados ergotamínicos tienen usos médicos comunes, como tratamiento sintomático de migraña en caso de ergotamina, y en atonía uterina y hemorragia post-parto para metilergometrina. Ergotismo ha sido descrito debido a la ingestión de granos contaminados, sobredosis medicamentosa e interacción por drogas con inhibidores de CYP3A4, complejo enzimático encargado de la degradación de ergotamínicos. Las manifestaciones clínicas incluyen vasoconstricción periférica, isquemia cerebral, náuseas, vómitos e isquemia orgánica múltiple. Aunque es infrecuente, el ergotismo severo ocurre en Chile, por lo que determinar los factores precipitantes y manifestaciones clínicas resulta ser crucial.

La vasculopatía ergotamínica forma parte de los acrosíndromes vasculares que se presentan en pacientes que consumen ergotamina, independiente de la dosis, asociado o no al uso de fármacos que afecten su metabolismo hepático.

El consumo de derivados ergotamínicos produce una intensa vasoconstricción, resultando en isquemia vascular periférica y posible gangrena, que puede afectar cualquier territorio arterial. Es usualmente asociado con sobredosis, uso crónico de ergotamínicos y/o asociación con fármacos que interfieran con su metabolismo.

En pacientes VIH(+) en tratamiento con IP se ha evidenciado un aumento de los casos de ergotismo, ya que este antirretroviral inhibe a la isoenzima CYP3A4 del

citocromo P450 por lo que aumentaría y prolongaría la concentración plasmática del fármaco, aumentando la probabilidad que presente episodios de isquemia y posterior necrosis secundaria a vasoespasma arterial<sup>(2)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 33 años, con antecedente de retraso neurosensorial y VIH(+) diagnosticado el año 2014, en TARV: Lamivudina 150mg/Zidovudina 300mg (COMBIVIR®), 1 comprimido cada 12 horas; y Lopinavir 200mg/Ritonavir 50mg (KALETRA®), 2 comprimidos cada 12 horas; sin enfermedades marcadoras de etapa SIDA. Consulta a servicio de urgencia de Hospital de Rancagua por cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por afasia y paraparesia izquierda. Ingres a vigil, orientada temporo-espacial y personalmente. Presión arterial 120/90mmHg, frecuencia cardiaca de 70 latidos por minuto; frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto; temperatura axilar, 36.4°C; llene capilar <3 segundos; examen cardiopulmonar y abdominal sin alteraciones; sin signos de edema ni trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores; pulsos con ritmo regular y simétricos en extremidades superiores e inferiores. En examen neurológico destaca ausencia de signos meníngeos negativos, paraparesia izquierda, afasia de Broca, pupilas con reflejo fotomotor y de acomodación conservados bilateralmente.

Se solicita TC de cerebro sin contraste y evaluación por neurología. Neurólogo confirma AVE isquémico de lóbulo occipital (**Figura 1**). Se realizan exámenes laboratorio, destacando hematocrito de 28%, hemoglobina de 9.5g/dl, leucocitos con 3.900/mm<sup>3</sup> (65% neutrófilos). Se hospitaliza en Unidad Cuidados Intermedios para evaluación y monitorización. Se inician medidas de neuroprotección por 48hrs, con ácido acetyl salicílico, atorvastatina, tromboprolifaxis, control cada 4hrs con hemoglucotest, hidratación endovenosa y reposición hidroelectrolítica, entre otros.

Evoluciona favorablemente desde el punto de vista neurológico, presentando mejoría clínica de cuadro agudo, persistiendo con leve paraparesia izquierda, sin dificultad de deglución, afasia en disminución. Se traslada a sala de medicina para continuar tratamiento y observación.

En virtud de estudio etiológico se solicita ecotomografía Doppler carotideo que evidencia arterias carótidas comunes, externas e internas de calibre normal, con flujo espontáneo al doppler color y curvas espectrales habituales. Además, destaca bocio asociado a signos de tiroiditis. En ecotomografía Doppler de extremidades inferiores no se identifican signos de insuficiencia venosa superficial o profunda, ni signos de TVP. Holter de Arritmias descarta trastornos del ritmo. Ecocardiografía muestra adecuada contractilidad aurículo-ventricular, aurícula izquierda de tamaño normal, válvulas sin alteraciones morfológicas ni funcionales y fracción de eyección ventrículo izquierdo de 87%, sin evidencia de trombos. Perfil lipídico sin alteraciones; pruebas de coagulación dentro de rangos normales; carga viral con 101.650 copias/ml, log 5.35. Se descarta historia de trombofilias, al no presentar antecedente de tromboembolismo pulmonar-TVP, abortos u mortinatos.

Se pregunta dirigidamente a paciente y familia, y reconocen el uso frecuente de CEFALMIN® (tartrato de ergotamina 1mg, metamizol sódico 300mg, clorfenamina 1mg, cafeína 100mg) vía oral debido a cefalea crónica, por lo que se plantea el diagnóstico de AVE secundario a Ergotismo, al descartar las principales causas.

Debido a evolución favorable se indica el alta, con indicación de kinesioterapia motora, ácido acetil salicílico 100mg/día, atorvastatina 80mg/día, contraindicación de uso de derivados ergotamínicos, control en infectología para evaluar cambio de TARV y control en policlínico neurología en dos semanas.

## DISCUSIÓN

El ergotismo producto del uso de derivados ergotamínicos de forma concomitante con inhibidores de la proteasa es un trastorno poco frecuente, pero ampliamente reportado en la población de pacientes VIH(+) con TARV. Puede generar gran morbilidad y complicaciones según el territorio vascular afectado. Se describe que se presenta en el 0.01% de los pacientes que utilizan ergotamina y sus derivados<sup>(2)</sup>. La relación entre AVE y ergotismo es poco prevalente, pero la gravedad del cuadro clínico y las consecuencias que presenta la paciente del caso motiva a mayor interiorización sobre el tema.

El ritonavir, inhibidor de la proteasa utilizado comúnmente como parte de la TARV, se asocia a gran cantidad de efectos adversos, como por ejemplo pancreatitis, falla hepática, trastornos de conducción cardiaca, lipodistrofia, y más frecuentemente como náuseas, vómitos y cefalea. Debido a esto, actualmente se utiliza en dosis más bajas como *booster* o potenciador de otros inhibidores de la proteasa, aumentando su concentración y vida media al disminuir el metabolismo a nivel hepático por la inhibición de la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450<sup>(3)</sup>.

La ergotamina es agonista alfa-adrenérgico que tiene indicación precisa y por un periodo determinado en el tratamiento de migraña vascular, presenta diversos efectos secundarios, por lo que no debe ser prescrito de forma indiscriminada, ya que la intoxicación por ésta puede tener consecuencias devastadoras.

La interacción entre ergotamina y ritonavir se produce por unión competitiva reversible del IP a la isoenzima CYP3A4, aumentando la concentración plasmática de ergotamina a nivel tóxico, produciendo mayor vasoespasmo, a pesar de utilizar dosis estándar del fármaco.

Otro grupo inhibidor de la isoenzima CYP3A4, los macrólidos, ha sido descrito como ampliamente utilizados para realizar profilaxis y tratamiento de cuadros infecciosos característicos de pacientes VIH(+). Estos fármacos y su asociación a ergotamina presentan riesgo aumentado de desarrollar isquemia tisular secundaria a vasoespasmo.

Dentro del cuadro clínico del ergotismo destacan los síntomas derivados de insuficiencia vascular, que dependiendo del sitio de afección, han sido descritas isquemias críticas y gangrena de extremidades, infarto agudo al miocardio, infarto esplénico y accidente cerebrovascular, entre otros<sup>(1,3,4,6)</sup>.

El diagnóstico del vasoespasmo se evidencia en la ecotomografía 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. Signos arteriográficos son espasmo vascular bilateral y simétrico, circulación colateral y ausencia de flujo<sup>(3)</sup>.

La base del tratamiento de este cuadro es la suspensión de los fármacos involucrados, sobre todo la ergotamina. No se recomienda suspender TARV<sup>(4)</sup>. No existe un antagonista específico, por lo que el tratamiento de reperfusión tisular y trombopprofilaxis son las principales medidas terapéuticas.

Han sido descritos efectos positivos sobre terapia vasodilatadora con prostaglandinas, inhibidores de los

canales de calcio o nitroglicerina–nitroprusiato en pacientes con isquemia crítica. También se ha utilizado angioplastia en pacientes con vasoespasmos persistentes severos refractarios a terapia vasodilatadora. Terapia intervencional con aspiración de material trombotico o trombolisis podría ser considerado en casos que involucran oclusión trombotica o embolización distal<sup>(4)</sup>.

La intoxicación por derivados ergotámicos debe sospecharse ante manifestaciones clínicas compatibles con vasoespasmos y el antecedente de ingesta crónica de ergotamina o su asociación a un fármaco que inhiba su metabolismo (**Tabla 1**). Se debe considerar que es un diagnóstico de exclusión pudiéndose confirmar a través de la ecotomografía doppler arterial, arteriografía u otras técnicas de imagen dependiendo del territorio afectado<sup>(5)</sup>.

La presentación como AVE corresponde a un territorio de afección poco frecuente, que debe sospecharse en pacientes VIH(+) con síntomas neurológicos de reciente comienzo, con historia de consumo y/o abuso de derivados ergotámicos asociado al uso de fármacos que alteren su metabolismo.

Para prevenir el ergotismo, el médico tratante debe conocer los efectos adversos secundarios al uso de derivados ergotámicos y las interacciones farmacológicas que éstos presentan. Además, se debe informar a los pacientes que a pesar de ser un fármaco de venta libre ampliamente utilizado por la población con cefalea, su uso no está exento de complicaciones<sup>(6)</sup>.

Figura 1. TC cerebro sin contraste, evidencia AVE isquémico occipital.

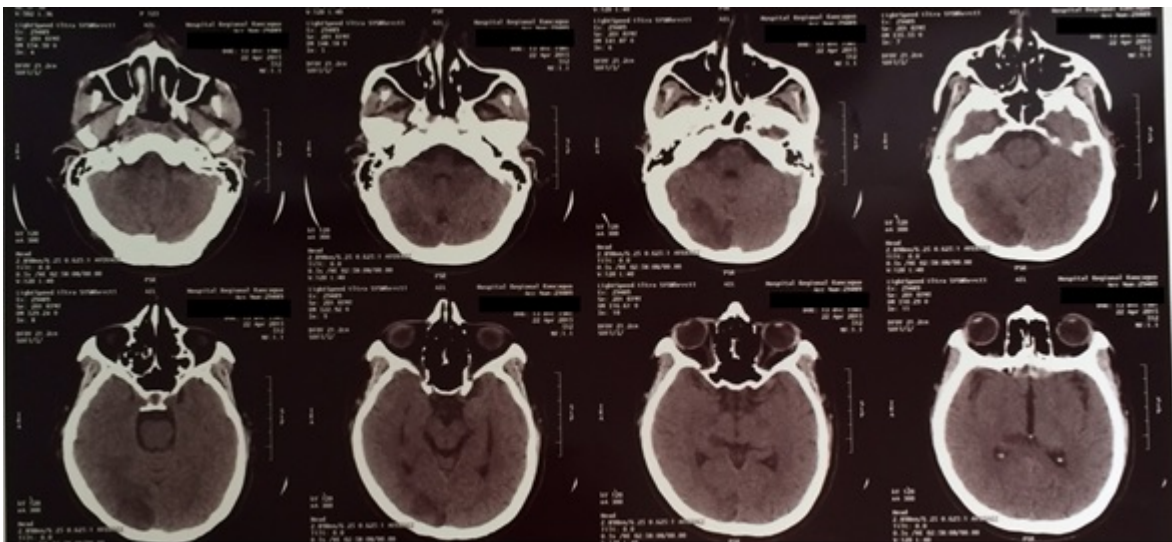


Tabla 1. Potenciales inhibidores de la isoenzima 3A4 de Citocromo P450, contraindicados en el uso concomitante con derivados ergotamínicos.

IP	Antifúngicos Azólicos
- Amprenavir	- Fluconazol
- Darunavir	- Itraconazol
- Indinavir	- Ketoconazol
- Lopinavir	- Posaconazol
- Ritonavir	- Voriconazol
- Saquinavir	
- Tipranavir	
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos	Antiarrítmicos
- Efavirenz	- Amiodarona
- Nevirapina	- Diltiazem
	- Verapamilo
Macrólidos	Antidepresivos
- Eritromicina	- Fluoxetina
- Claritromicina	- Fluvoxamina
- Espiramicina	
- Telitromicina	

---

### *Correspondencia*

---

María Gregoria Viveros Rueda; g.viverosrueda@gmail.com

---

### *Financiamiento*

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

### *Conflictos de intereses*

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

### *Información sobre el artículo*

---

Recibido el 4 de octubre de 2016.

Aceptado el 14 de diciembre de 2016.

Publicado el 1 de noviembre de 2017.

---

### *Referencias*

---

1. LAVAL RE. Sobre las epidemias del fuego de San Antonio. Revista chilena infectología. 2004; 21(1):74-76.
2. Finn B, Vadalá S, Meraldi A, Bruetman J, Martínez J, Young P. Ergotism and HIV. Medline. 2013; 73(4): 346-348.
3. Aclé S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir: A propósito de 3 casos. Revista médica de Chile, 2011; 139(12), 1597-1600.
4. Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. BMJ 1999; 318: 771.
5. Belser-Ehrlich S, Harper A, Hussey J, Hallock R. Human and cattle ergotism since 1900: symptoms, outbreaks, and regulations. Toxicol Ind Health 2013; 29:307-316.
6. Ferry F, Da Silva G, Motta R, Carvalho R, De Sá C. Use of lopinavir/ritonavir associated with ergotamine resulting in foot amputation: brief communication. Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2014; 56(3): 265-266.
7. Adam G, Kurt T, Cinar C, Sariyildirim A, Roeserlu M, Ozdemir H, et al. Ergotamine-induced vasospastic ischemia mimicking arterial embolism: unusual case. Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery: TJTES. 2014, July; 20(4):291-294.
8. Küçükalp A, Durak K, Bilgen M. A case report of multiple fractures with arterial vasospasm associated with ergotamine use. Turkish Journal Of Trauma & Emergency Surgery: TJTES. 2013; 19(5): 475-479.
9. Collado R, Sanz S, Pérez M. Arterial occlusion associated with interaction between ritonavir and ergotamine in HIV patient. Órgano Oficial De Expresión Científica De La Sociedad Española De Farmacia Hospitalaria. 2013, Sep; 37(5): 426-427.
10. Ergotamine/ritonavir interaction. Reactions Weekly. Academic Search Complete. 2013, Mar; (1441): 15.