



ARTÍCULO ESPECIAL

Isquemia de miembros inferiores secundaria a ergotamina. Reporte de casos y revisión de literatura



J.E. Ferrari Ayarragaray, F.I. Rodríguez Endara*, K. Hachim y A. Piazza

Departamento de Cirugía Cardiovascular y Endovascular, Sanatorio Mitre, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 10 de marzo de 2017; aceptado el 25 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 9 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Ergotismo;
Isquemia;
Vasodilatadores

Resumen El ergotismo es en la actualidad un trastorno raro, asociado a la administración iatrogénica de ergotamina en pacientes que padecen de cefaleas migrañosas. La intensidad del vasoespasmo que presenta esta entidad clínica en la mayoría de los casos resulta en isquemia aguda de las extremidades.

Presentamos 2 casos de isquemia aguda de las extremidades, en pacientes de sexo femenino, de mediana edad, con signos y síntomas que amenazaban la viabilidad de los miembros inferiores. El estudio por ultrasonido y la arteriografía (en el caso 1) confirmaron la presencia de espasmo arterial bilateral difuso. Inmediatamente se procedió a interrumpir la administración de ergotamina y se instauró terapia vasodilatadora. Los síntomas de las pacientes empezaron a mejorar a las 48-72 h de iniciado el tratamiento.

© 2017 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ergotism;
Ischaemia;
Vasodilators

Lower limb ischaemia secondary to ergotamine. Case reports and a review of the literature

Abstract Ergotism is a rare disorder associated with the iatrogenic administration of ergotamine in patients with migraine headaches. The intense vasospasm that occurs in this clinical condition results in acute limb ischaemia in the majority of cases.

Two cases are presented of acute limb ischaemia in middle age female patients with signs and symptoms that threatened the viability of lower limbs. Duplex ultrasound and arteriography (in the first case) confirmed the presence of a bilateral diffuse arterial spasm. Ergotamine treatment was discontinued immediately and vasodilator therapy was administered. The patient's symptoms began to improve 48-72 h after starting therapy.

© 2017 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: freddyivan_r@hotmail.com (F.I. Rodríguez Endara).

Introducción

Ergotismo, o fuego de san Antonio, es en la actualidad un trastorno raro. Sin embargo, la ocurrencia subclínica o leves síntomas frecuentes debidos a los efectos tóxicos de los derivados de la ergotamina son aún observables. En la actualidad, la administración iatrogénica de ergotamina y las cefaleas migrañosas están asociadas y bien reconocidas en 3 tipos diferentes de intoxicación, descritas como: aguda secundaria a mecanismo alérgico, aguda debida a dosis excesiva y crónica ocasionada por tratamientos prolongados a dosis adecuadas¹⁻³. El intenso espasmo que presenta esta entidad clínica en la mayoría de los casos resulta en isquemia arterial aguda de los miembros inferiores²⁻⁵. A pesar de que las características clínicas y el tratamiento del ergotismo es discutido, el tratamiento de elección es suspender la medicación y administrar terapia vasodilatadora^{1,6}. Presentamos 2 casos de isquemia aguda en pacientes de edad media con síntomas y signos de compromiso grave de las extremidades inferiores.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 40 años que acudió a Urgencias con isquemia grave de ambos miembros inferiores luego de 10 días de presentar dolor progresivo acompañado de alteración de la sensibilidad y disminución de la movilidad. Tenía el antecedente de padecer cefaleas migrañosas, para lo cual tomaba medicación compuesta de tartrato de ergotamina y cafeína por períodos prolongados. Además, tenía un estilo de vida sedentario, hipertensión arterial tratada con enalapril y consumía tabaco (aproximadamente 20 cigarrillos al día). No presentaba historia de enfermedad vascular del colágeno.

Al examen clínico, la paciente se presentó con severo dolor en reposo en las caras ventrales de ambos pies y en las caderas, sin movilidad de los dedos, hipoestesia de ambas piernas y pérdida de la sensibilidad plantar bilateral. Ambas extremidades estaban frías y los pulsos femorales no eran palpables.

Al ultrasonido se observó reducción crítica de la perfusión, vasoconstricción generalizada por debajo de la línea inguinal con reducción del flujo femoral, sin flujo en las arterias tibiales. La arteriografía confirmó la presencia de espasmo vascular difuso bilateral manifestado como arterias filiformes sin signos de circulación colateral ni oclusión arterial segmentaria (fig. 1).

Con los hallazgos clínicos y angiográficos, presumimos espasmo vascular y decidimos suspender inmediatamente el tratamiento con ergotamina y empezar terapia vasodilatadora. Fue administrada prostaglandina E1 (alprostadil 60 mcg/día) por vía intravenosa en infusión continua durante 4 días. Dada la gravedad del cuadro, se practicó bloqueo simpático con bupivacaína (0,5%), con una dosis de carga de 5 cc seguida de infusión continua a 3 mL/h vía catéter epidural durante 48 h. Se incluyó tratamiento con heparina y pentoxifilina intravenosa.

Los síntomas empezaron a mejorar luego de 48-72 h de haber iniciado el tratamiento: disminuyó el dolor de reposo, desapareció la coloración lívida y se presentó una hiperemia



Figura 1 Angiografía inicial: estenosis severa de las arterias femorales superficial y profunda con presencia de vasos colaterales.

reactiva. Reaparecieron los pulsos y mejoró la movilidad de ambos pies. Al final del 8.º día de tratamiento continuo, la ecografía era normal.

Se realizó una nueva arteriografía después del alta, con el objetivo de valorar la permeabilidad del lecho arterial que previamente se había mostrado ocluido. La arteriografía mostró arterias normales y se descartaron enfermedades arteriales asociadas (fig. 2). La angiorresonancia toracoabdominal permitió descartar vasculitis de otra etiología o trastorno del colágeno.

La paciente continuó con pentoxifilina (400 mg c/8 h) durante 3 meses. Se restableció la sensibilidad en los dedos. Sin embargo, el electromiograma reveló un déficit



Figura 2 Después del tratamiento vasodilatador, la angiografía demostró que el espasmo arterial había desaparecido. Se visualizan las arterias femoral superficial y profunda permeables.

neurrológico del nervio mediano que gradualmente mostró mejoría durante los meses subsiguientes.

Caso 2

Mujer de 33 años, que ingresó con cuadro clínico de isquemia grave y limitación funcional progresiva de las 4 extremidades, de 5 días de evolución. Como antecedentes patológicos personales refería cefaleas migrañosas con eventual consumo de tartrato de ergotamina. Adicionalmente, destacaba diagnóstico en 2001 de HIV+, con tratamiento antirretroviral.

Al examen físico se encontraba postrada en la cama con cianosis, hipotermia, parestesias, parestias y dolor de reposo distal más notable en miembros inferiores, con ausencia de pulsos.

Se realizó ecodoppler arterial de miembros inferiores que evidenció espasmo importante femoral y poplíteo bilateral. Ante la sospecha de embolias cardiogénicas, se solicitó ecocardiograma bidimensional en el que se constataron diámetros y espesor normales de las cavidades, sin asinergias regionales, con función sistólica conservada, estructuras valvulares normales, sin trombo ni derrame pericárdico.

Se decidió iniciar tratamiento con pentoxifilina (600 mg/día), alprostadil (40 mcg c/12 h por vía intravenosa), ácido acetil salicílico (100 mg/día) y cilostazol (100 mg c/12 h vía oral). Por la severidad del cuadro y ante la pobre respuesta al tratamiento, se decidió al segundo día agregar sildenafil (50 mg/d) y bosentan (62,5 mg c/12 h vía oral), con lo que se logró buena respuesta, con una notable mejoría a los 5 días (buena perfusión periférica, pulsos palpables y simétricos).

El tratamiento al alta incluía sildenafil (25 mg c/8 h por 15 días), ácido acetil salicílico (100 mg/d) y cilostazol (100 mg c/12 h) durante un mes.

Discusión

Ergot es un alcaloide proveniente de un hongo; la epidemia por envenenamiento con ergot fue ampliamente documentada en la Edad Media, cuando causó la muerte de miles de habitantes⁷⁻⁹. Los efectos farmacológicos de los alcaloides del ergot incluyen: estimulación del músculo liso, actividad simpática central y bloqueo alfa adrenérgico^{9,10}. El fuego santo o fuego de san Antonio (así llamado en honor al santo gracias a cuya devoción se decía que se obtenía el alivio) tiene manifestaciones características vasculares, con un dolor quemante, que provoca gangrena de pies y manos debido al espasmo arterial¹⁰. El ergot se usaba también en aquel entonces para prevenir y tratar la hemorragia posparto⁷. A pesar de que nuevas terapéuticas para la migraña aguda han relegado a los derivados del ergot, estos aún se encuentran en uso y aparecen como la causa iatrogénica de este síndrome vascular.

La isquemia inducida por la ergotamina es una de las manifestaciones más comunes de la enfermedad, pero la incidencia es baja entre los pacientes que usan estos preparados: ocurre en menos del 0,01%¹¹. Algunas publicaciones muestran casos esporádicos de ergotismo agudo que compromete una o más extremidades. Hemos encontrado artículos, entre ellos el de Aabech et al.¹², que reportan 14

casos, y el de Enriquez et al.⁶, que presentan 7 casos de ergotismo gangrenoso.

Generalmente la administración iatrogénica de ergotamina y las cefaleas migrañosas están asociadas y bien reconocidas como 3 tipos diferentes de intoxicación, descritas como: aguda secundaria a mecanismo alérgico, aguda debida a dosis excesiva y crónica por tratamiento prolongado a dosis terapéutica; esta última es la forma más frecuente de presentación¹⁻³. Los pacientes intoxicados suelen experimentar vasoconstricción (que causa hipotermia), claudicación intermitente progresiva, alteración de la sensibilidad (parestesia o anestesia), palidez o acrocianosis y ausencia de pulsos, lo que puede progresar a gangrena o necrosis digital. Los efectos adversos del ergot, como neuropatía axonal, gangrena, riesgo de pérdida de la extremidad, daño neuromuscular permanente y amputación del miembro afecto^{13,14}, son frecuentes, mayormente graves y pueden durar horas. El vasoespasmo puede ser prolongado: hasta una semana después de haber interrumpido estos fármacos.

El ergotismo debe ser sospechado y confirmado tan pronto como sea posible para evitar sus más serias complicaciones y porque, en la mayoría de las circunstancias, la reversión espontánea de los síntomas isquémicos crónicos puede ser obtenida solo con el hecho de suspender el medicamento^{6,11,13}.

El diagnóstico diferencial incluye: aterosclerosis, vasculitis, enfermedad de Buerger, Raynaud, eventos tromboembólicos, aneurismas, coagulación intravascular diseminada, compresión extrínseca, disección y vasoespasmo inducido por fármacos¹³. El ergotismo, si bien es raro, debe ser considerado cuando se evalúa a pacientes con historia de migraña y abuso de ergotamina. Algunas veces el diagnóstico es difícil de lograr, especialmente en ausencia de historia clínica.

Se han comercializado muchos medicamentos con ergotamina de forma oculta. Se requiere un conocimiento completo de la composición de los fármacos. La cafeína, al igual que el cigarrillo, contienen ergot y deben ser tomados en cuenta. Es necesaria la historia exacta en cuanto al horario de administración en casos de trastorno vascular agudo, especialmente si no hay evidencia que apunte hacia el diagnóstico de tromboembolia arterial¹⁴.

El vasoespasmo grave demostrado por ecodoppler arterial y la falta de placas ateroscleróticas nos hacen sospechar del ergotismo o vasculitis^{15,16}. A pesar de que algunos autores no consideran el uso adicional de la angiografía¹⁶, parece ser de gran valor cuando hay duda durante el estadio clínico agudo^{11,14,17}. Nosotros consideramos que la arteriografía confirma la estenosis vasoespástica y la oclusión, y descarta cualquier enfermedad asociada. Los signos angiográficos típicos del ergotismo vascular fueron establecidos por Bagby y Cooper en 1972 e incluyen: lesiones simétricas, circulación colateral escasa, lleno prolongado de los vasos debido al flujo sanguíneo lento, estrechamiento espástico de los vasos, imágenes en punta de lápiz, ausencia de lesión endotelial orgánica y menor espasmo en las ramas secundarias que en las principales¹⁸.

Los efectos secundarios del ergot son frecuentes, generalmente graves y pueden durar horas. El vasoespasmo puede ser prolongado, hasta de algunas semanas tras la

suspensión de estos agentes. En la mayoría de los casos, la reversión espontánea de los síntomas isquémicos crónicos se obtiene por la simple suspensión del fármaco^{6,11,13}.

Sin embargo, cuando el síndrome es agudo y amenaza con pérdida inminente de la extremidad, el tratamiento debe ser más intensivo. Algunas veces, debido a la severidad y la prontitud de los síntomas, es necesaria una terapia combinada¹⁵.

La terapia vasodilatadora está indicada y considerada como el tratamiento más efectivo. Se ha descrito la infusión intravenosa o intraarterial de pentoxifilina, nifedipina y prostaglandina E1^{6,14,16,19}. El nitroprusiato (considerado como el antídoto más efectivo del vasoespasmo inducido por la ergotamina) y la nitroglicerina también se han usado^{1,3,6,20}. Los vasodilatadores deben mantenerse algunos días después de que los signos y síntomas hayan desaparecido para prevenir recurrencias posteriores del vasoespasmo²¹. Enriquez et al.⁶ combinan la suspensión inmediata de ergotamina, bloqueo peridural, nifedipina (30 mg/día), pentoxifilina (1.200 mg/día) y dipiridamol (225 mg/día). Halloul et al.¹⁷ publicaron un caso en el cual también se aplicó terapia no invasiva, incluida la suspensión de la ergotamina, bloqueo epidural, heparina (hasta alcanzar rango 2-3 veces superior al valor normal del TTPa), nifedipina (2 mL/h), alprostadil (40 mcg/día). Ambos reportes demostraron resultados más que aceptables.

La eficacia del bloqueo simpático es controvertida. La simpático-lisis inducida por fármaco vía catéter peridural es una opción válida de tratamiento^{3,20}. El uso de heparina y antiagregantes plaquetarios es recomendable para prevenir trombosis secundaria¹³.

El tratamiento quirúrgico (amputación marginal) no es frecuente y debe ser indicado en casos de cambios irreversibles, gangrena y pérdida de la extremidad²². La fasciotomía solo estaría indicada en la posrevascularización compartimental.

En el segundo caso se estableció una situación especial, pues la paciente recibía ritonavir dentro del esquema antirretroviral para controlar el VIH, que contraindica su uso combinado con la ergotamina²³.

Conclusión

El uso excesivo o el abuso de ergot es en la actualidad una causa rara de isquemia de las extremidades, si bien puede poner en riesgo la extremidad. Es importante considerar que el ergotismo iatrogénico debe ser sospechado y asociado al tratamiento con ergotamina para las cefaleas migrañosas y la sobredosis. Debe tomarse en cuenta el diagnóstico diferencial oportuno, descartando otros tipos de oclusión arterial.

El diagnóstico acertado, un correcto examen físico y el tratamiento vasodilatador dependen de obtener una adecuada historia clínica.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el grupo de trabajo del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Sanatorio de la Trinidad Mitre su incansable labor docente y su constante apoyo al desarrollo de las actividades científicas.

Bibliografía

1. Cairols MA, Gimenez A, Sieyro F, Miralles M. Intoxicación ergotamínica. Dos casos de isquemia periférica. *Angiología*. 1991;4:148-52.
2. Arico M, Martino A, Pumilia G. Accidentes isquémicos por ergotismo iatrogénico. Nueva observación de isquemia aguda de los miembros inferiores. *Angiología*. 1982;34:82-5.
3. Ancalmo N, Ochsner J. Peripheral ischemia secondary to ergotamine intoxication. *Arch Surg*. 1974;109:832-4.
4. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia*. 1996;16:5-10.
5. Tay JC, Chee YC. Ergotism and vascular insufficiency: A case report and review of the literature. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27:285-8.
6. Enriquez E, Rangel A, Velasco CE, Basave MN, Lopez-Rodriguez R. Ergotismo por automedicación. *Arch Inst Cardiol Mex*. 2000;70:603-8.
7. Caporael LR. Ergotism: The Satan loosed in Salem? *Science*. 1976;192:21-6.
8. De Costa C. St Anthony's fire and living ligatures: A short history of ergometrine. *Lancet*. 2002;359:1768-70.
9. Merhoff G, Porter J. Ergot intoxication: Historical review and description of unusual clinical manifestations. *Ann Surg*. 1974;180:773.
10. Goodman RL, Gilman JB. The pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: Mc Graw-Hill; 1995. p. 491-3.
11. Christopoulos A, Szilagyi A, Kahn SR. Saint-Anthony's fire. *Lancet*. 2001;358:1694.
12. Aabech J, Jensen FB, Engel HC. Ergotism in migraine. Peripheral vascular complications in patients with migraine. *Ugeskr Laeger*. 1989;151:2067-70.
13. Zavaleta EG, Fernandez BB, Grove MK, Kaye MD. St Anthony's fire (ergotamine induced leg ischemia) - a case report and review of the literature. *Angiology*. 2001;52:349-56.
14. Horstmann R, Daum H, Heller M, Schroder A. Critical ischaemia of the extremities caused by ergotism. Treatment with intra-arterial prostaglandin E1 infusion. *Dtsch Med Wochenschr*. 1993;118(29-30):1067-71.
15. Martinet O, Vuilleumier H, Fournier D, Jayet A, Genton A, Chapuis G. Value of duplex ultrasound in diagnosis of ergotism of the legs. *Swiss Surg*. 1995;311-3.
16. Stammler F, Ysermann M. Critical ischaemia of the limbs and localized livedo in a case of ergotism. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127:144-8.
17. Halloul Z, Meyer F, Lippert H, Buerger T. Ergotamine: Induced acute vascular insufficiency of the lower limb. *Angiology*. 2001;52:217-21.
18. Bagby JR, Cooper D. Angiography in ergotism. Report of 2 cases and review of the literature. *Am J Roentg*. 1972;116:175-86.
19. Piquemal R, Emmerich J, Guilmet JL, Flessinger JN. Successful treatment of ergotism with iloprost. A case report. *Angiology*. 1998;49:493-7.
20. Rommel JD, Klee P, Burkard A, Ratthey KP. Normalization of the vascular picture with sympathetic block in severe arterial ischemia from ergotism. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1999;34:578-81.

21. Curry R, Yalamanchili R. Recurrent ergotism: A case report. *J Fam Pract.* 1978;6:769-73.
22. Erasmi H, Schmidt R, Walter M, Gross-Fengels W. Ergotism. A rare cause of acute ischemia of the extremities. *Vasa.* 1990;19:279-85.
23. Caffaratti M, Lascano V, Vega E, Briñon M. Ergotamina: Riesgo de isquemia cerebral o periférica. Centro de Información de Medicamentos. 2008, mayo.