

Isquemias agudas producidas por ergotamina. Análisis de cuatro casos

Eusebio José Adeba Vallina - M. F. Polvorinos - J. M. Estevan Solano - A. García de la Torre - J. Pacho - A. Valle González - J. L. Dolz Jordi - Fernández Mariño - M. González Gutiérrez - F. García Arias* - A. Barreiro Mouro

Sección de Angiología y Cirugía Vascular

* Servicio de Radiología. Hospital Ntra. Sra. de Covadonga.
Oviedo (España)

RESUMEN

Los autores presentan cuatro casos de isquemia arterial aguda provocada por la administración de fármacos derivados de la ergotamina en un período comprendido entre 1976 y 1984 sobre un total de 1.500 casos de isquemia aguda, analizándose los cuadros clínicos, fisiopatología y tratamiento. En todos ellos hubo una evolución satisfactoria.

SUMMARY

Four cases of acute arterial ischemia for the administration of Ergotamine derivates, in a period comprised between 1976 y 1984, and over a total of 1500 cases of acute ischemia, are presented. Clinic, physiopathology and treatment are analyzed. All of them solutioned satisfactorily.

Historia

Los espasmos arteriales secundarios a la administración de fármacos vasoactivos, son una causa rara de producción de isquemias agudas. El principal agente causal es la ergotamina y derivados.

Este proceso es conocido desde la antigüedad. **Celso** describió el cuadro clínico de gangrena de extremidades en el siglo I (1), aunque previamente **Lucrecio** ya presentó la denominación de «ignis sacer», siendo difícil definir si con ello se refiere al ergotismo gangrenoso (21). En la Edad Media, la enferme-

dad aparecía en forma de epidemias «Fuego de San Antonio», cursando con gangrena húmeda y muerte por sepsis; si la necrosis era seca, se separaban trozos de extremidad de forma espontánea (1). Fueron importantes en el siglo IX las epidemias producidas en Escandinavia, Bohemia y Rusia (2). Posteriormente, la frecuencia ha ido declinando. Fue achacado a un castigo divino, habiendo peregrinaciones a Santiago. Los enfermos curaban «milagrosamente» debido a que, en las mismas, se dejaban de tomar cereales contaminados.

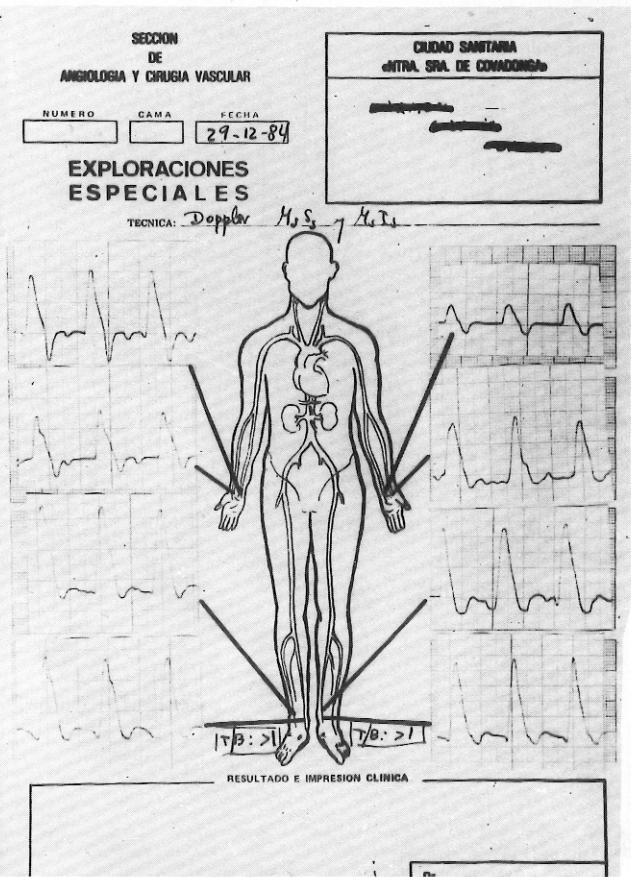
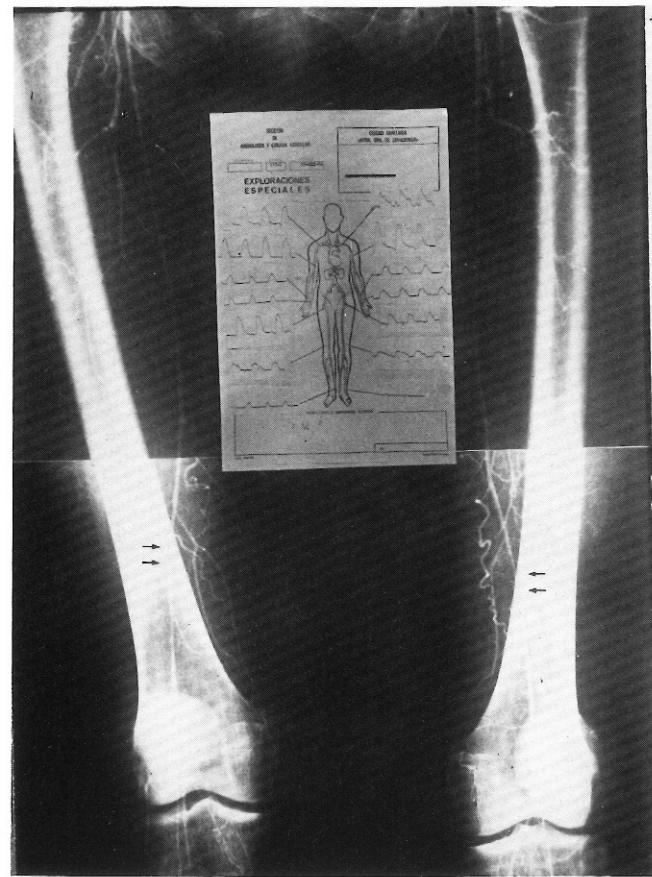
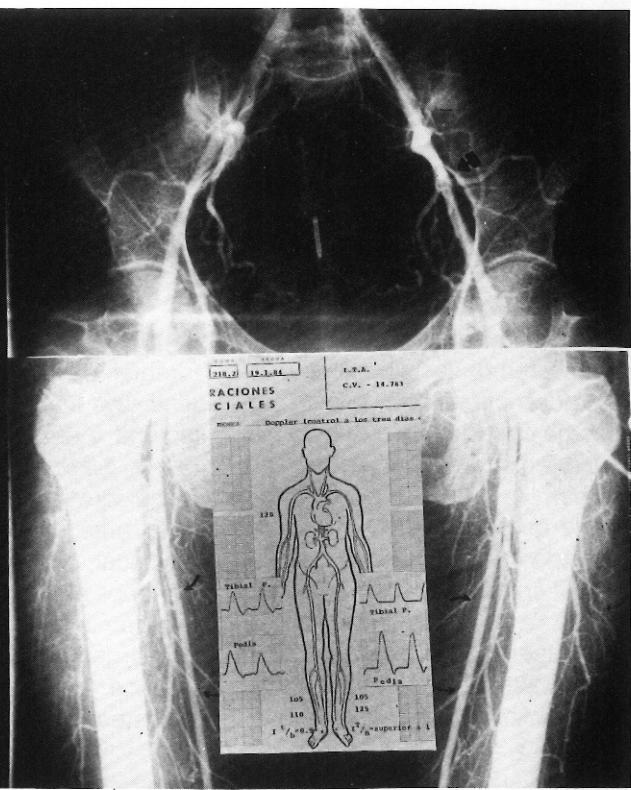
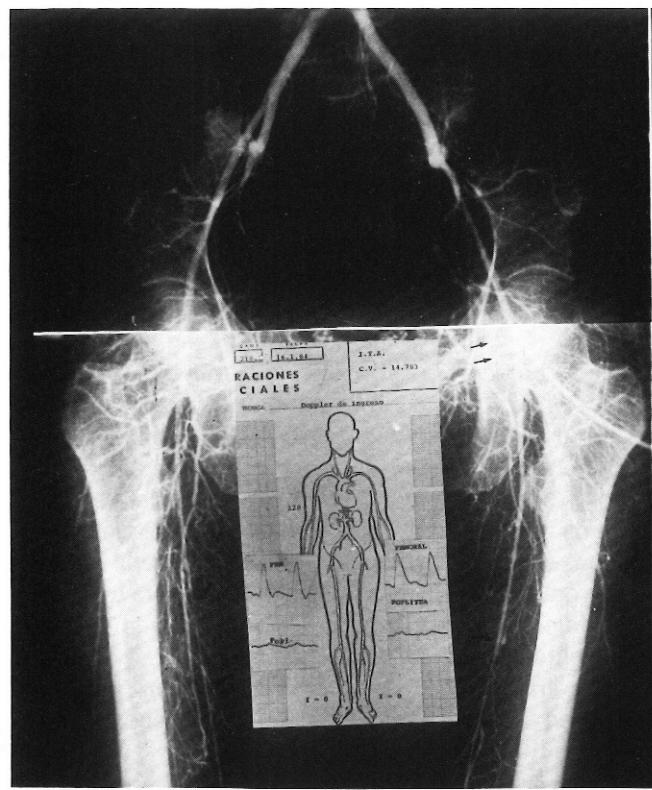
Se consiguió explicar el fenómeno en 1676 (3), cuando se reconoció que el ergotismo epidémico era producido por alimentos en cuyo contenido existían cereales contaminados por el hongo «claviceps purpurea». Se han observado pequeñas epidemias en el siglo XX (4), (13), como la ocurrida en Francia en 1951.

La primera descripción para uso médico fue hecha en 1582, cuando se le descubrió como estimulante uterino (3). En 1820 fue añadido a la farmacopea para uso obstétrico, a pesar de conocerse sus tóxicos efectos (13). La primera referencia del uso de la ergotamina en el tratamiento de la migraña fue en 1887 (5), siendo actualmente su uso más corriente. Se ha usado asociado a la heparina como prevención de la enfermedad tromboembólica.

Caso nº 1

Mujer de 42 años, con antecedentes de alergia a las pirazolonas, penicilina y derivados; jaquecas habituales desde hace unos 7 años a tratamiento con Migristene e Igril (R).

Refiere una historia de dolor en miembros inferiores de unos 20 días de evolución localizado en las pantorrillas y que aparece con la deambulación a menos de 5 m. En los últimos días el dolor ha ido progresando hasta hacerse en reposo. El día antes de su ingreso presenta cianosis y frialdad intensa, principalmente en la pierna derecha.



Explicación en el texto.

Todos los estudios sistemáticos realizados a su ingreso resultaron estar dentro de la normalidad.

A la exploración presenta pulsos femorales débiles, con ausencia de pulsos poplíteos y distales.

En el estudio arteriográfico y Doppler (fig. 1), practicados de urgencia, se observan importantes espasmos a nivel de arterias ilíacas externas, femorales y poplítreas, así como ausencia de flujo pulsátil con ondas de obstrucción a nivel poplítico, sin registrarse flujo en arterias distales.

Se le sometió a tratamiento vasodilatador I.V. con blufomedil y espasmolítico con papaverina, con lo que mejora su sintomatología al 2º día, recuperando pulsos distales al 3º día; posteriormente, se le administró nifedipina, que no fue bien tol-

lerada por la paciente debido a una exagerada reacción cutánea.

El 9º día se le practicó arteriografía de control (fig. 2), donde se observa una normalización del calibre de los vasos, así como de la morfología de las ondas y del índice tobillo/brazo.

Caso n° 2

Mujer de 52 años, con antecedentes de tuberculosis, alergia a la aspirina y derivados de la fenilbutazona. Se le había practicado una radiculografía 8 días antes de su ingreso, ante la sospecha de una hernia discal, administrándosele 2 supositorios al día de Cafergot (R) para tratamiento de su cefalea. Acude a Urgencias por presentar, desde hace 24 horas, dolor, frialdad, hipoestesia y parestesias en ambos

miembros inferiores, así como una discreta impotencia funcional.

A la exploración presentaba una importante palidez, pulsos femorales débiles, ausencia de pulsos poplíteos y distales, así como ausencia de pulso humeral desde 1/3 medio del brazo.

Se le realiza Doppler y arteriografía de urgencia (fig. 3), existiendo un aplanamiento de las ondas a nivel poplíteo, humeral y distal, con un índice tobillo/brazo de 0; importantes espasmos de arterias femorales, poplítreas y distales.

Se le somete a tratamiento vasodilatador con blufomedil y papaverina, y tratamiento postural con elevación de 20 cm de la cabecera de la cama.

A las 7 horas recupera pulso humeral en la flexura del codo. El cu-

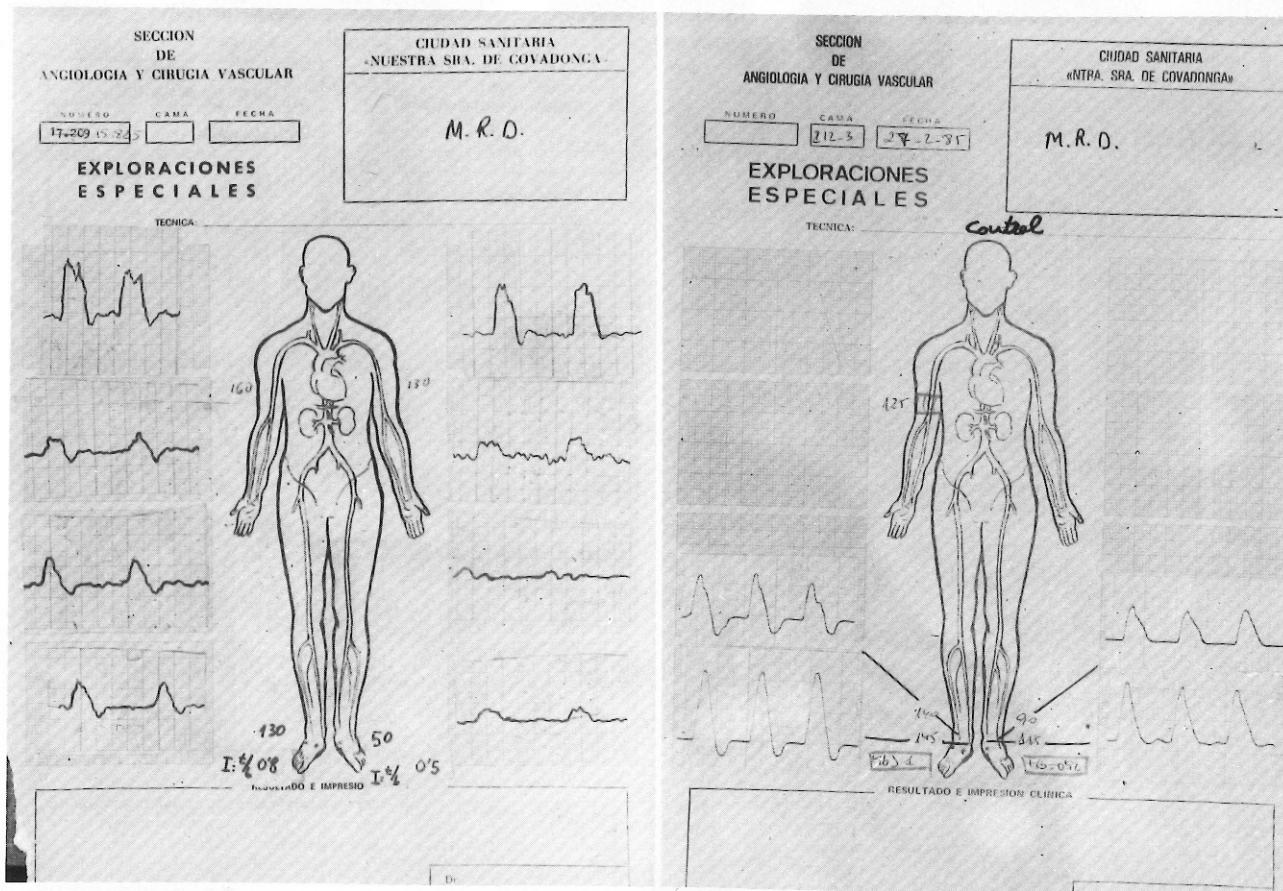


Fig. 5 - Explicación en el texto.



Fig. 6 - Explicación en el texto.

dro isquémico cede a las 24 horas, disminuyendo las parestesias y el dolor; 48 horas más tarde recupera pulso cubital, radial y poplítico, recuperando pulsos distales al día siguiente, normalizándose las ondas Doppler y el índice de Yao (fig. 4). Dos semanas después del alta es vista de nuevo por presentar dolor urente en miembro inferior, siendo la exploración vascular normal, etiquetándose el cuadro de neuritis secundaria a la isquemia, de la que evolucionó favorablemente con tratamiento médico mediante un complejo vitamínico B.

Caso n.º 3

Mujer de 61 años, con antecedentes de jaquecas en ambas regiones temporales a tratamiento con Hemicraneal (R), 1 gr/día des-

de hace 12 años. Vista de urgencias 7 meses antes de su ingreso por dolor en pie izquierdo; presentaba pulsos distales. Desde hacía 1 mes notaba parestesias y frialdad en el pie derecho. A su ingreso presentaba ausencia de pulsos poplíticos, con un índice tobillo/brazo de 0.8 en miembro inferior derecho y de 0.5 en miembro inferior izquierdo con aplanamiento de las ondas poplíticas y distales, principalmente en miembro inferior izquierdo (fig. 5). La arteriografía mostraba permeabilidad de todos los ejes arteriales, existiendo importantes espasmos en el sector femoropoplítico (fig. 6) y a nivel de troncos distales. Se le somete a tratamiento vasodilatador I.V. (blufomedil), recuperando pulso poplítico izquierdo y distales en miembro inferior dere-

cho a las 24 horas, dos días más tarde recupera pulsos distales en miembro inferior izquierdo con normalización de los índices tobillo/brazo y remisión total de la sintomatología.

Caso n.º 4

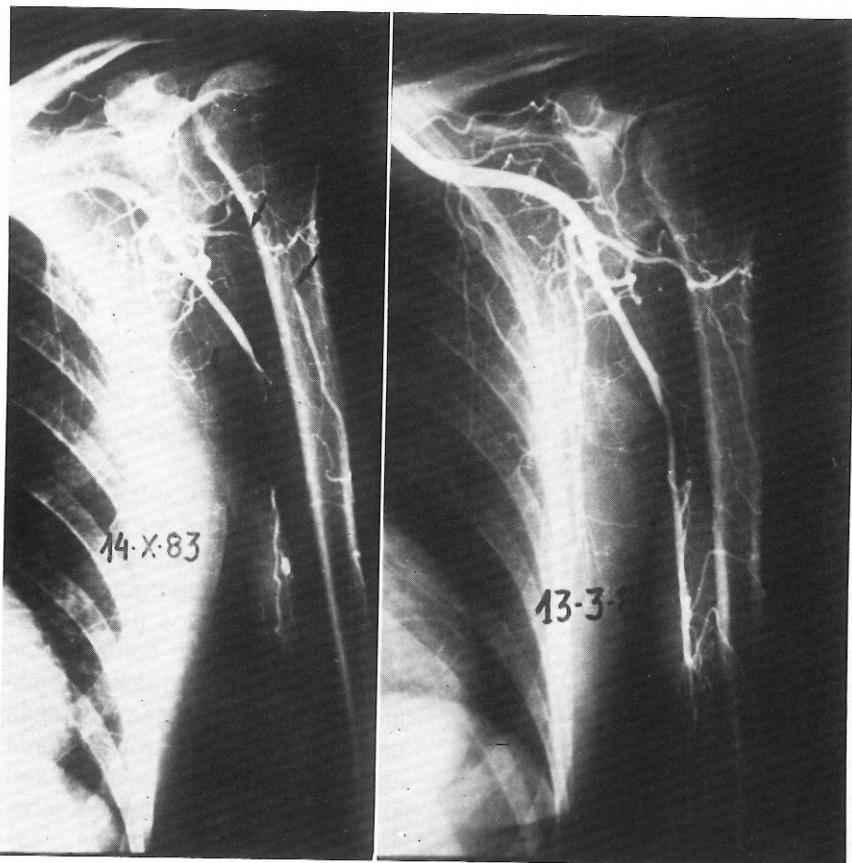
Mujer de 50 años, con antecedentes de cefaleas acompañadas de fotofobia y vómitos desde los 18 años, unas 10 veces al año. En los últimos 15 años los episodios son más frecuentes.

Fue vista un mes antes de su ingreso en Urgencias por el Servicio de Neurología por cefalea occipital, recetándose Dihidergot gotas y Cafergot suppositorios (R). 11 días antes de su ingreso comenzó, de forma repentina, con dolor, hormigueos, frialdad y palidez en ambas manos. En la exploración presenta ausencia de pulso humeral izquierdo y del cubital y radial derecho. Sometida a tratamiento con niacina de xantinol y papaverina intravenosa, junto con la supresión de la medicación ergotámica, recupera pulsos distales y remite totalmente la sintomatología, normalizándose la morfología de las ondas, cediendo los espasmos observados en la arteriografía (figs. 7 y 8).

Discusión

La explicación de los vasospasmos inducidos por los derivados de síntesis de la ergotamina, en ciertos individuos, queda todavía oscura (15). El desencadenamiento de la crisis puede ocurrir por reacción de hipersensibilidad o por sobreexposición en casos de migrañas severas (16).

Un hecho descrito por múltiples autores es la posibilidad de potenciación del efecto por ciertos fármacos: antibióticos macrólidos (6), (8), fenotiacinas (15), heparina (7), (10), nicotina (9). Los beta-bloqueantes (11), (12) pueden disminuir el flujo sanguíneo del músculo estriado



por inhibición de los beta-2-receptores, mediadores de la vasodilatación, también por depresión de los beta-1-receptores, mediadores de la depresión del gasto cardíaco.

Los derivados de la ergotamina (DE) presentan un doble efecto a nivel vascular: vasoconstricción de los músculos de fibra lisa y un bloqueo de los receptores alfa; con altas dosis el primer efecto prevalece sobre el segundo (13), (14). Otros autores achacan sus efectos a las analogías estructurales entre las aminas de síntesis (noradrenalina, adrenalina DOPA) y los DE, habiendo afinidad de la ergotamina por los receptores postsinápticos de estas sustancias, principalmente los derivados peptídicos (ergotamina, ergotoxina). De esta manera, los DE son alfa-adrenolíticos que se comportan como agonistas parciales de la noradrenalina, teniendo

Fig. 7 - Explicación en el texto.

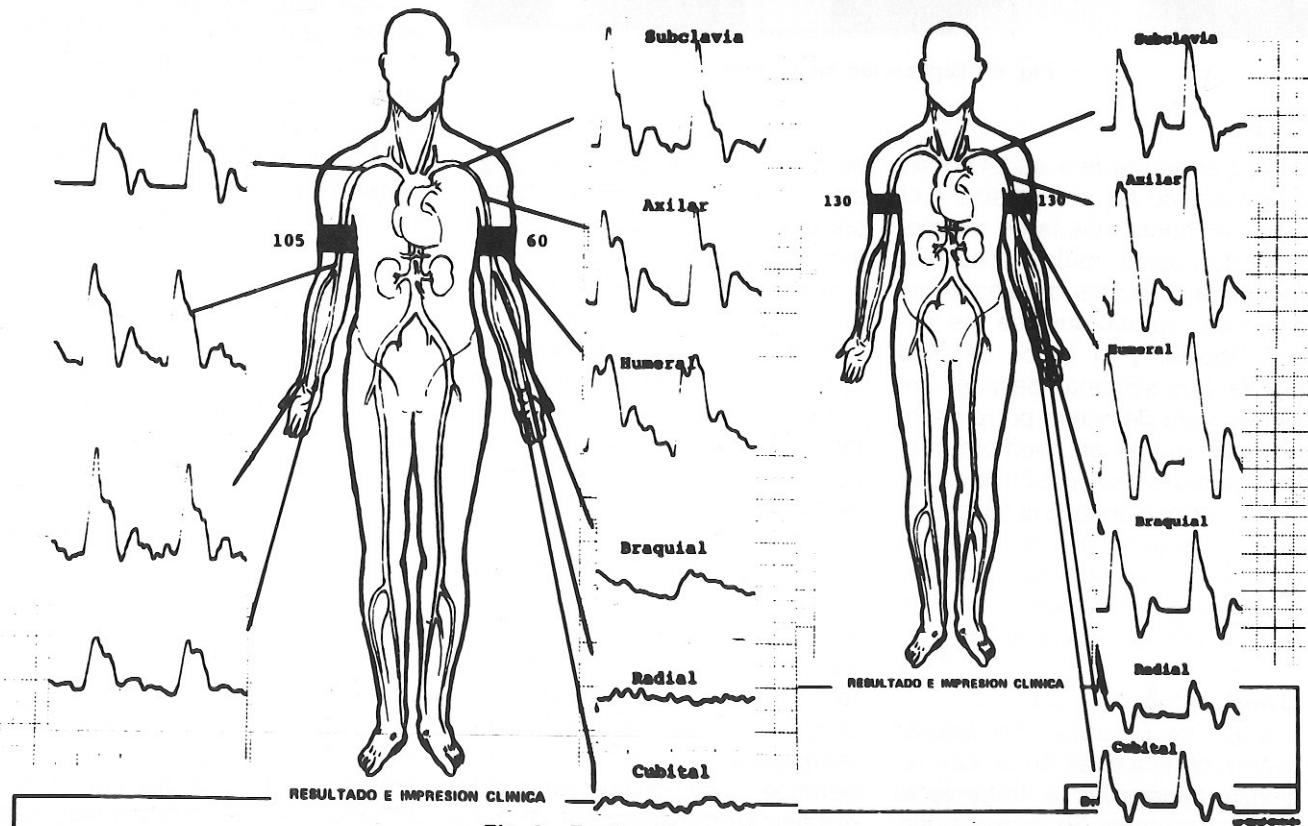


Fig. 8 - Explicación en el texto.

pues acción vasoconstrictora periférica; el calcio podría jugar un papel de 3^{er} mediador en los numerosos efectos celulares (15).

A pesar de todas estas consideraciones, los accidentes vasoespásticos evocan más una contracción muscular que una vasoconstricción por efecto alfa, incluso a dosis terapéuticas (15).

Se ha reconocido, desde hace tiempo, que la ergotamina tiene efecto vasoconstrictor en pacientes simpatectomizados (22).

La localización de los espasmos arteriales es más frecuente en extremidades, principalmente las inferiores; aunque están descritas localizaciones cerebrales (15), colitis isquémicas (18), espasmos coronarios (17), fracaso renal agudo por espasmo de arterias renales (28). Más rara es la localización unilateral (19).

Las observaciones de isquemias iliofemorales con Deseril pueden relacionarse con la fibrosis retroperitoneal que a veces producen (15). La sintomatología suele tener un comienzo insidioso, en otros casos subagudo y, raras veces, como en uno de nuestros pacientes, de forma aguda tras la administración durante una semana de DE.

Suele comenzar con acorcamiento de la extremidad, frialdad, palidez, parestesias; en casos más severos impotencia funcional y dolor en reposo, llegándose a lesiones irreversibles si no se hace un diagnóstico precoz.

Lewis (20) demostró experimentalmente que el espasmo muscular no detiene la circulación, por lo que no determina directamente la gangrena, pero enlentece el flujo sanguíneo. La necrosis es una eventualidad rara, dado que el espasmo es intermitente en relación con la administración.

Tratamiento

El fármaco más utilizado para el

tratamiento, en toda la bibliografía revisada, es el nitroprusiato sódico. A la vista de su acción vasodilatadora directa sobre el músculo de fibra lisa, es el antagonista por excelencia. Se suele usar a dosis que oscilan entre 100 a 150 microgramos/min., administrándose de 80 a 100 mg en 16 a 36 horas (24). Otros autores asocian bloqueo epidural, aunque su utilidad es debatida. **Pichler** (23) observó que la estelectomía o simpatectomía cervical no modificaba la pulsatilidad de la arteria temporal con respecto al grupo de control tras la administración de ergotamina. No obstante, aunque el bloqueo simpático no tiene efecto en simpatectomizados (22), el bloqueo sensitivo calma el dolor isquémico y el de revascularización (2), (6). Se ha usado la nitroglicerina intraarterial, 1 mg/hora, tras no mejoría de una extremidad tratada previamente con heparina y dopamina (11).

La heparina se usa para evitar la trombosis secundaria por estasis; en otros casos se han usado también dextranos (11). Se ha descrito la potenciación de las crisis vasospásticas cuando se asocia la heparina a la ergotamina como preventión de la enfermedad tromboembólica (7), (8); algunos de estos casos terminaron en amputación.

Porter describe dos casos de curación sólo con la supresión del fármaco responsable (27), aunque la medicación es probable que reduzca el riesgo de trombosis secundaria.

La oxigenoterapia hiperbárica se recomienda en casos de fracaso de la terapéutica y la aparición de necrosis (15), si bien esta terapéutica puede potenciar el vasospasmo (26).

La tolazolina se muestra efectiva administrada intravenosa (28), mientras que otros autores (29) no han obtenido buenos resultados ad-

ministrándola bien intravenosa o intraarterial asociada a papaverina.

La estreptoquinasa (25) ha dado buenos resultados.

En nuestra experiencia, la administración de vasodilatadores convencionales, tipo niacínato de xantinol o blufomedil, asociados a papaverina en perfusión intravenosa durante la fase aguda y posteriormente nifedipina, nos ha dado resultados satisfactorios (19).

BIBLIOGRAFIA

1. A. BOLINGUER: «Angiología». Ed. Toray, pág. 131-134, 1982.
2. G. CRAIG; JOHN PORTER: Historical Review and Description of Unusual clinical Manifestations Ergot intoxication. «Ann. Surg.», 180: 773-779, 1974.
3. BARGER, GOERGE: «Ergot and Ergotism». London, Gurney and Jackson, 1931.
4. MORGON, M. T.: Report on an Outbreak of Alleged Ergot Poisoning by Rye Bread in Manchester. «J. Hyg.», 29: 51, 1921.
5. FELIX, R. H. and CARROL, J. D.: Upper Limb Ischaemia Due to Ergotamine Tartrate. «Practitioner», 205: 71, 1970.
6. M. MONSARRAT, D. LEFEBVRE, J. PARRAGUETTE: Ergotisme aigu par association ergotamine-oleandomicine. «La Nouvelle Presse Médicale», 11, n°8, 20 feb. 1982.
7. V. V. KAKAR: Ergotamine and Heparin-Dihydroergotamine. «The Lancet», 96-97, july 1982.
8. F. BACOURT, J. C. COUFFINHAL: Ischémie des membres par association dihydroergotamine-triacétyleandomycine. «La Nouvelle Presse Médicale», 7, n.º 18, 6 mai 1978.
9. J. W. L. FIELDING, R. M. DONOVAN, F. G. O. BURROWS. Reversible arteriopathy following an ergotamine overdose in a heavy smoker.
10. E. VAN DEN BERG, G. WALTER-BUSCH, L. GOTZEN: Ergotism leading to threatened limb amputation or to deaf in two patients given Heparin-Dihydroergotamine prophyaxis. «The Lancet», 24, april 1982.

11. C. P. VENTER, P. H. JOUBERT: Severe peripheral ischaemia during concomitant use of beta blockers and ergot alkaloids. «British Medical Journal», 289: 288-289, 4 august 1984.
 12. VALE, J. A.; JEFFERYS, D. B.: Peripheral gangrene complicating betablockade. «Lancet», 1216, 1978.
 13. BRAZEAU, P.: Ergot and the ergot alkaloids, in Goodman, L. S. and Gilman, A. (eds.). «The Pharmacological Basis of Therapeutics». New York Mac Millan, pág. 897-905, 1970.
 14. NATHAN, H.; CARLINER, M. D.; DAVID, P. DENUNE; CHARLES, S. FINCH: Sodium Nitroprusside Treatment of Ergotamine-Induced peripheral Ischemia. «JAMA», Vol. 227, N° 3, Jan 21, 1974.
 15. S. DULIOUST, J. F. COUDREUSE, P. NEGRET: L'Ergotisme. «Ouest Medical», 35 anné n° 2, 10 feb. 1982.
 16. CAMERON, E. FRENCH: St. Anthony's fire rekindled: Gangrene due to therapeutic dose of ergotamine. «Br. Med. J.», 2: 28-30, 1960.
 17. GOLDFISCHER, J. D.: Acute Myocardial Infarction Secondary to Ergot Therapy. «N. Engl. J. Med.», 262: 860, 1960.
 18. BERMAN, J. K.; BROWN, H. M.; FOSTER, R. I.: Massive Resection of the intestine. «JAMA», 135: 918, 1947.
 19. F. J. DAGHER, S. O. PAIS, W. RICHARDS: Severe unilateral ischemia of the lower extremity caused by ergotamine: Treatment with nifedipine. «Surgery», vol. 97, n° 3, March 1985.
 20. LEWIS, T.; GELFAND, B.: The manner in which necrosis arises in the fowl's combunder ergot posisioning. «Clin. Sci.», 2: 43-55, 1935.
 21. WICKERSHEIMER, E.: «Ignis Sacer»-Bedeutungswandel einer Krankheitsbezeichnung. «Ciba Symp.», 8, 160, 1960.
 22. BLUNTSCHLI, H. J. and GOETZ, R. H.: The Effect of Ergot Derivatives on the Circulation in Man With Spacial Reference to Two New Hydrogenated Compounds (Dihydrocornine and Dihydroergotamine). «Am. Heart J.», 35: 873, 1948.
 23. PICLER, E., et al.: Central versus periferal action of ergotamine tartrate and its relevance in the therapy of migraine headache. «Arch. Neurol Psychiatry», 76: 571-577, 1956.
 24. POUL K. ANDERSEN, KURT N. CHRISTENSEN, PETER HOLE: Sodium nitroprusside and epidural blokade in the treatment of ergotism. «N. Engl. J. Med.», vol. 296, n° 22, pág. 1271-1273, 1977.
 25. BO BRISMER, ANDERS SOMELL: Arterial insufficiency caused by ergotism, Report of a case treated with Streptokinase. «Acta Chir. Scand.», 143: 319-321, 1977.
 26. MOGENSEN, J. V.; JACOBSEN, E.: A case of ergotamine induced gangrene treated with continuos epidural analgesia and hyperbaric oxygen. Ugeskt Laeger 136 (Addendum: Communications from the «Danish Medical Society»), 1974.
 27. O'DELL, C.; DAVIS, G.: Sodium nitroprusside in the treatment of ergotism. «Radiology», 124: 73-4, 1977.
 28. FEDOTIN, M. S.; HARTMAN, C.: Ergotamine poisoning producing renal arterial spasm. «N. Engl. J. Med.», 283: 518-520, 1970.
 29. YOUNG, J. R.; HUMPHRIES, A. W.: Severe arteriospasm after use of ergotamine tartrate suppositories. «JAMA», 175: 1141-1145, 1961.
-