

ERGOTAMINA: RIESGO DE ISQUEMIA CEREBRAL Y/O PERIFÉRICA

(Mayo 2008)

Caffaratti, M.; Lascano, V.; Vega, E.M.; Briñón, M. C.

Resumen

La *ergotamina* es un alcaloide semisintético derivado del cornezuelo de centeno. Se utiliza para tratar las migrañas cuando no responden a analgésicos no opiáceos, pero sus efectos adversos limitan su empleo.

Se advierte que el uso de *ergotamina* con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (incluyendo antibióticos macrólidos, antifúngicos e inhibidores de la proteasa) se ha asociado con intoxicación aguda o ergotismo. El ergotismo se caracteriza por un vasoespasmo que puede provocar isquemia cerebral o periférica, y en algunos casos puede provocar la muerte o requerir amputación.

Es importante que los profesionales farmacéuticos estén bien informados al respecto, ya que la utilización de ergotamina también se produce en el contexto del abuso de medicamentos, por automedicación.

Algunas especialidades medicinales que contienen *ergotamina* son: Migral[®], Ibupirac Migra[®], Migra Dorixina[®], Cafergot[®]. (ver Tabla 4.)

Mecanismo de Acción

La *ergotamina* es un alcaloide semisintético derivado de la estructura del ácido lisérgico presente en el hongo cornezuelo de centeno.

Las principales acciones farmacológicas se deben a la actividad agonista parcial en los alfa-adrenoreceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT. Pueden comportarse como alfa-bloqueantes, al mismo tiempo que produce vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial.

Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña.

Sin embargo, su acción es más compleja y en ella interviene la activación de receptores 5-HT_{1D}. Estos receptores están situados en terminaciones sensoriales del trigémino y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos.

Además, la *ergotamina* estimula otros órganos con fibra muscular lisa, como el intestino, activando la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema, provocando náuseas y vómitos, y el útero donde provoca acción oxitócica.¹⁻

Indicaciones y dosis

- Migraña
- Cefalea vascular
- Hipotensión ortostática*

*Indicación no aprobada por la FDA (Food and Drug Administration).⁵

La *ergotamina* se recomienda para ataques de migraña moderados a graves cuando los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y otros analgésicos no narcóticos no han sido eficaces en ataques previos. En la actualidad, se prefieren los triptanos (Ej: sumatriptan), como elección de primera línea antes de utilizar ergotamínicos (*ergotamina*, *dihidroergotamina*).^{5,6} Debido a que *ergotamina* puede exacerbar las náuseas y los vómitos que se desarrollan con frecuencia a medida que progresa el ataque de migraña, a menudo es necesario administrar también un antiemético. Su máxima eficacia se obtiene cuando se administra lo antes posible en un ataque de migraña, preferentemente en la fase prodrómica. Los efectos adversos limitan la cantidad de *ergotamina* que se puede utilizar para un ataque individual e impiden su uso prolongado, necesario para la profilaxis de la migraña.³

No se recomienda su uso en la prevención de las migrañas ya que su utilidad no ha sido demostrada.⁷

La dosis habitual para dolor de cabeza agudo: de 1 a 2 mg de *ergotamina* al comienzo del ataque por vía oral, seguido por 1 ó 2 mg más, a intervalos de 30 min., hasta un máximo de 6 comprimidos (6 mg de *ergotamina*) en 24 h. La dosis inicial máxima es de 3 mg de *ergotamina*.^{8,9}

Nuevas advertencias sobre seguridad

El uso concomitante de *ergotamina* con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 se ha asociado con isquemia periférica grave, en algunos casos con desenlace fatal. Debido a que los inhibidores del CYP3A4 aumentan los niveles plasmáticos de *ergotamina*, se incrementa el riesgo de vasoespasmo, conduciendo a una isquemia cerebral y/o isquemia de las extremidades. Por esta razón, el uso concomitante está contraindicado.^{7,10}

Los pacientes tratados con *ergotamina* que reciben fármacos para enfermedades cardiovasculares, presentan un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, como infarto de miocardio e ictus.¹¹

En la Tabla 1, se enumeran los principales fármacos que, debido a sus interacciones con *ergotamina*, están contraindicados o presentan interacciones graves.^{5,12}

Tabla 1. Interacciones de ergotamina^{a)}

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodarona ▪ Amprenavir ▪ Aprepitant ▪ Atazanavir ▪ Azitromicina ▪ Bebidas con cafeína ▪ Cimetidina ▪ Claritromicina ▪ Clotrimazol ▪ Danazol ▪ Darunavir ▪ Delavirdina ▪ Dopamina ▪ Efavirenz ▪ Efedra ▪ Efedrina ▪ Epinefrina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eritromicina ▪ Espiramicina ▪ Fenilefrina ▪ Fluconazol ▪ Fluoxetina ▪ Fosamprenavir ▪ Jugo de pomelo ▪ Imatinib ▪ Indinavir ▪ Isoproterenol ▪ Itraconazol ▪ Ketoconazol ▪ Lopinavir ▪ Metronidazol ▪ Miconazol ▪ Naratriptan ▪ Nefazodone ▪ Nelfinavir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicotina ▪ Nitratos ▪ Norepinefrina ▪ Norfloxacin ▪ Pseudoefedrina ▪ Quinina ▪ Ritonavir ▪ Rizatriptan ▪ Roxitromicina ▪ Saquinavir ▪ Sibutramina ▪ Sumatriptan ▪ Tabaco ▪ Tipranavir ▪ Voriconazol ▪ Zafirlukast ▪ Zileuton ▪ Zolmitriptan
<p>a) Los medicamentos señalados en negrita están contraindicados</p>		

En la Tabla 2 se presentan las contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta al momento de administrar medicamentos que contengan ergotamina.

Tabla 2. Contraindicaciones y precauciones de ergotamina		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ancianos ▪ Angina de pecho ▪ Arteriosclerosis ▪ Colestasis ▪ Diabetes Mellitus ▪ Embarazo ▪ Enfermedad cardíaca ▪ Enfermedad de Buerger ▪ Enfermedad de Raynaud ▪ Enfermedad del tracto biliar ▪ Enfermedad valvular cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad vascular periférica ▪ Enfermedad pulmonar ▪ Fibrosis pulmonar ▪ Fibrosis retroperitoneal ▪ Fumadores ▪ Hipercolesterolemia ▪ Hipersensibilidad a los alcaloides ergóticos ▪ Hipertensión ▪ Hipertiroidismo ▪ Ictus ▪ Infarto de miocardio 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insuficiencia Hepática ▪ Insuficiencia renal ▪ Intervención quirúrgica ▪ Lactancia ▪ Migraña hemipléjica /basilar ▪ Obesidad ▪ Patologías de la arteria coronaria ▪ Pediatría ▪ Sepsis u otra infección grave ▪ Tromboflebitis

Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central y al sistema cardiovascular.³ Un resumen de las reacciones adversas a ergotamina se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas a ergotamina¹²

• Aborto	• Dolor abdominal	• Pancreatitis
• Angina	• Infarto de miocardio	• Parestesias
• Astenia	• Dolor de pecho (inespecífico)	• Prurito
• Bradicardia	• Edema	• Síndrome de abstinencia
• Calambres musculares	• Fibrosis pulmonar	• Somnolencia
• Colitis	• Fibrosis retroperitoneal	• Taquicardia sinusal
• Confusión	• Hipotermia Mialgia	• Teratogenesis
• Contracciones uterinas	• Muerte fetal	• Trombosis
• Convulsiones	• Náusea/vómitos	• Valvulopatía cardíaca
• Dependencia fisiológica	• Necrosis tisular	• Vasoconstricción periférica
• Depresión	• Necrosis tubular renal	• Vasoespasmo coronario
• Diarrea	• Palpitaciones	• Xerostomía

A dosis terapéuticas, a menudo aparecen náuseas y vómitos como consecuencia del efecto emetizante de la *ergotamina*, pudiendo algunos pacientes experimentar también dolor abdominal. Se ha observado que en algunos casos se puede producir debilidad y dolor muscular en las extremidades, con entumecimiento y hormigueo en los dedos de las manos y de los pies. Ocasionalmente puede aparecer edema localizado y prurito en pacientes hipersensibles. ***El tratamiento debe interrumpirse si aparecen síntomas de vasoconstricción.*** Los pacientes susceptibles, especialmente los que tienen infecciones graves, hepatopatía, nefropatía o insuficiencia venosa periférica oclusiva, pueden presentar síntomas de intoxicación aguda o crónica con dosis normales de *ergotamina*.^{3, 5, 6}

Intoxicación aguda

Entre los síntomas por sobredosificación aguda, se destaca: náuseas, vómitos, diarrea, sed extrema, frío, hormigueo y prurito, pulso débil y rápido, hipotensión, shock, confusión, convulsiones e inconsciencia; se han descrito fallecimientos. Otros síntomas de vasoconstricción periférica o de trastornos cardiovasculares, como los observados en la intoxicación crónica por *ergotamina*, pueden aparecer posteriormente.³

Intoxicación crónica

En la intoxicación crónica o ergotismo, pueden desarrollarse problemas circulatorios graves. Las extremidades, especialmente las inferiores, pueden entumecerse y volverse frías, pálidas o cianóticas, con hormigueo y dolor muscular, en algunos casos desaparece el pulso en la extremidad afectada y finalmente aparece gangrena en los dedos.

Se ha descrito dolor anginoso, taquicardia o bradicardia, e hipertensión o hipotensión.³ También se han informado casos de infarto de miocardio e infartos cerebrales.⁶ El uso crónico de *ergotamina* se ha asociado con hallazgos anormales en las válvulas coronarias, incluyendo regurgitación mitral y/o aórtica, estenosis mitral, regurgitación tricúspide severa y regurgitación pulmonar.¹² Con un uso excesivo puede aparecer fibrosis pleural o peritoneal.³

El riesgo de ergotismo aumenta con la administración diaria por largo tiempo.⁷

El uso crónico y recurrente de derivados ergóticos provoca cefaleas.⁶

Dependencia

La dependencia de *ergotamina* se puede desarrollar de manera insidiosa cuando se utiliza tartrato de *ergotamina* más de 2 días a la semana, aunque se respeten las dosis recomendadas diarias o semanales.³

Las descripciones recogidas indican un estado de adicción caracterizado por un patrón típico de deseo irrefrenable de consumo del fármaco, con desarrollo de tolerancia a los efectos adversos y un síndrome de abstinencia provocado por la supresión del fármaco. Los pacientes dependientes de *ergotamina* sufren cefalalgias migrañosas diarias. Se deben tomar medidas de apoyo y sintomáticas para tratar el síndrome de abstinencia.³

Cefalea por abuso de medicamentos

Se calcula que 1 de cada 50 personas adultas padece de cefaleas por abuso de medicamentos o MOH por sus siglas en inglés (Medication Overuse Headache). El MOH se vuelve más evidente en los pacientes que abusan de la *ergotamina*.⁹

La *ergotamina* y sus derivados son el grupo más estudiado en su relación con una cefalea por rebote, con el consiguiente aumento del consumo de AINE y empeoramiento del patrón de cefalea. Todo esto lleva a un círculo vicioso de más cefalea, más uso de medicación, y más síntomas.

Entre los síntomas de abuso se pueden mencionar: cefaleas matinales diarias, astenia, irritabilidad, trastornos de concentración, inquietud, náuseas, falta de apetito e insomnio.

En un estudio epidemiológico sobre prevalencia de cefalea diaria crónica y uso inadecuado de medicamentos, se encontró que entre los pacientes con uso inadecuado 35% lo hacían con analgésicos simples, 22% con ergotamínicos, 12,5% con opiáceos, y 2,7% con triptanes; el resto utilizaba diferentes combinaciones. En Argentina la utilización de ergotamínicos probablemente sea mayor.¹³

Los factores de riesgo para la evolución de cefaleas episódicas a la forma crónica son: estrés psicosocial, factores genéticos, acceso a múltiples prescriptores y utilización de medicamentos de venta libre.¹³

Presentaciones comerciales que contienen ergotamina¹⁴

En la Tabla 4 se muestran las presentaciones comerciales que contienen *ergotamina*. Todas las especialidades medicinales tienen la condición de venta bajo receta y se presentan en combinación con otros fármacos.

Tabla 4. Presentaciones comerciales que contienen ergotamina		
Nombre comercial (Laboratorio)	Forma farmacéutica	Composición
CAFERGOT (NOVARTIS)	Comprimidos	Tartrato de Ergotamina 1,0 mg Cafeína 100,0 mg
CEFALEX PLUS (BAGO)	Comprimidos recubiertos	Paracetamol 400 mg Cafeína 100 mg Maleato de Clorfeniramina 1 mg Tartrato de Ergotamina 1 mg
IBUPIRAC® MIGRA (PFIZER)	Comprimidos	Ibuprofeno 400 mg Cafeína Anhidra 100 mg Tartrato de Ergotamina 1 mg
IBUTETRALGIN (CRAVERI)	Comprimidos recubiertos	Ibuprofeno 400 mg Cafeína 100 mg Ergotamina Tartrato 1 mg
INTEGROBE PLUS (NORTHIA)	Comprimidos	Dipirona 500 mg Ergotamina 1 mg Cafeína 100 mg
MIGRA DORIXINA (ROEMMERS)	Comprimidos Recubiertos	Clonixinato de Lisina 125 mg Tartrato de Ergotamina 1 mg
MIGRA-DIOXADOL (BAGO)	Comprimidos Recubiertos	Dipirona Magnésica 500 mg Cafeína 100 mg Tartrato de Ergotamina 1 mg
MIGRAL (MONTPELLIER)	Supositorios	Ergotamina Tartrato 1 mg Dipirona Sódica 500 mg Cafeína 100 mg
MIGRAL 500 (MONTPELLIER)	Comprimidos Recubiertos	Ergotamina Tartrato 1 mg Dipirona Sódica 500 mg Cafeína 100 mg
MIGRAL COMPOSITUM (MONTPELLIER)	Comprimidos Recubiertos	Dipirona Sódica 500 mg

Tabla 4. Presentaciones comerciales que contienen ergotamina		
Nombre comercial (Laboratorio)	Forma farmacéutica	Composición
		Cafeína 100 mg Metoclopramida Clorhidrato 7.5 mg Ergotamina Tartrato 1 mg
MIGRAL II (MONTPELLIER)	Comprimidos Recubiertos	Ergotamina Tartrato 1 mg Ibuprofeno 400 mg Cafeína 100 mg
MIKESAN • BALIARDA	Comprimidos	Ergotamina Tartrato 0.001 g Ciproheptadina Clorhidrato 0.0015 g Clonixina 0.125 g
SOLACIL (MICROSULES ARGENTINA)	Comprimidos	Ergotamina 1 mg; Cafeína 100 mg; Dipirona 500 mg
TETRALGIN (CRAVERI)	Comprimidos	Tartrato de Ergotamina 1 mg Cafeína Anhidra 100 mg Maleato de Clorfeniramina 1 mg Dipirona 400 mg Metoclopramida Monoclorhidrato 7.5 mg
TETRALGIN NOVO (CRAVERI)	Comprimidos	Dipirona 400 mg Tartrato de Ergotamina 1 mg Domperidona 7 mg Maleato de Clorfeniramina 1 mg Cafeína Anhidra 100 mg

Bibliografía

- 1- Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª edición. Barcelona, España: Masson. 1999
- 2- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª ed. USA: Mc Graw-Hill; 2006.
- 3- Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex. Acceso: 06/05/08 Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>

4- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Tradicional. Base de datos del medicamento y parafarmacia. [CD. ROM] España. CGCOF. 2006

5- DRUGDEX® System . Thomson Micromedex. <http://www.thomsonhc.com> (acceso: 06/05/2008)

6- DICAFA. The Pharmaceutical letter. Fármacos antimigrañosos. Abril de 2004 (on-line). Acceso: 2/05/08. Disponible en: www.dicaf.es/trash_folder/The_Parma_Letter_n7-2004.pdf

7- Boletín Fármacos. Riesgo de isquemia cerebral y/o periférica con el consumo de ergotamina o dihidroergotamina. (on-line) Acceso: 2/05/08. Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/042003/medicamentos_cuestionados.htm

8- Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. Madrid. España. 1995

9- British Association for the Study of Headache. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache Writing Committee: TJ Steiner, EA MacGregor, PTG Davies, 3rd edition; 18 January 2007 Acceso: 2/05/08. Disponible en: www.bash.org.uk

10- FDA. U.S. Food and Drug Administration (on line). EEUU. Acceso: 2/05/08. Disponible en: <http://www.fda.gov/MEDwatch/SAFETY/2002/cafergot.htm>

11- Wammes-van der Heijden, E. A., Rahimtoola, H., Leufkens, H.G.M., Tijssen, C. C., Egberts, A. C.G. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. Neurology 2006;67:1128-1134

12. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 6/05/08. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>

13. Cefaleas y cefalea inducida por drogas: ¿tratar con analgésicos o suspenderlos?

Cochrane BVS, BIBLIOTECA Cochrane plus. Acceso : 06/05/08 Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=evidargent&mfn=5&id=&lang=es&dblang=&lib=BCP&print=yes>

14. Alfabetas SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 6/05/08 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>