

Fibrosis pleuropulmonar asociada a uso crónico de ergotamina

Pleuropulmonary Fibrosis Associated with the Chronic Intake of Ergotamine

Autores: Perrone Vanesa Estefanía¹, Guendulain Silvana¹, Cadamuro Gonzalo^{1,2}, Lugones José³, Cuestas Erica Ivana¹, Pereyra Betiana¹, Moyano Viviana¹, Casas Juan Pablo¹

¹ Servicio de Neumonología del Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina

² Servicio de Neumonología Hospital Misericordia. Córdoba. Argentina

³ Servicio de Diagnóstico por imágenes del Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina

Resumen

La ergotamina es utilizada como tratamiento en distintas enfermedades. Su uso crónico puede generar fibrosis pleuropulmonar, retroperitoneal o pericárdica. Si bien la fibrosis pleuropulmonar es un efecto adverso poco frecuente, el mismo puede ser grave e irreversible, por lo que la suspensión temprana de la droga es el tratamiento específico. Presentamos tres casos de fibrosis pleuropulmonar, asociada a consumo crónico de ergotamina. En todos los casos, el uso prolongado y la falta de exposición a otras posibles drogas o agentes plausibles de generar esta alteración pleuropulmonar, fueron los principales indicadores diagnósticos, ya que no se dispone de estudios complementarios específicos.

Palabras claves: Ergotamina; Ergotamina/Efectos adversos; Fibrosis pulmonar

Abstract

Ergotamine is used as a treatment of various diseases. Its chronic use may cause pleuropulmonary, retroperitoneal or pericardial fibrosis. Although pleuropulmonary fibrosis is an uncommon adverse effect, it may be serious and irreversible, thus the early suspension of the drug is the specific treatment. We report three cases of pleuropulmonary fibrosis associated with the chronic intake of ergotamine. In all the cases, the prolonged time of use of this drug and the lack of exposure to other possible drugs or agents acceptable to generate this pleuropulmonary alteration were the main diagnostic indicators, since there aren't any specific supplementary studies.

Key words: Ergotamine; Ergotamine/Adverse effects; Pulmonary fibrosis

Introducción

La ergotamina, es un alcaloide derivado de un hongo de la especie *claviceps* que parasita el centeno y otros cereales, conocido como cornezuelo del centeno. La ingesta de éste, fue el responsable durante la edad media de la enfermedad conocida como “Fuego de San Antonio”, “Fuego del infierno” o más recientemente “ergotismo”¹. Esta enfermedad es infrecuente en la actualidad, con una incidencia estimada del 0,01% (0,5 por 100 000 habitantes/año)¹.

Los derivados de la ergotamina, se emplean principalmente en el tratamiento de la migraña^{2,3}, para disminuir el riesgo de hemorragia posterior al parto^{4,5} y en la enfermedad de Parkinson⁶.

La ergotamina puede provocar efectos indeseables por vasoconstricción a nivel cardiovascular,^{1-3,7} síntomas digestivos¹ y psiquiátricos^{1,6}. Además se han descrito en menor frecuencia y en relación a su uso crónico, síndromes fibróticos en pleura, pericardio y/o peritoneo^{6,8-11}. El mecanismo de la fibrogenesis no es claro, se postula que podría relacionarse con la estimulación que ejerce la serotonina sobre diversos receptores. Entre ellos, receptores de los fibroblastos y de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del tejido conectivo, que induce colágeno tipo I y fibronectina y el depósito de tales moléculas conduce a la enfermedad fibrótica^{6,12}.

El tratamiento consiste en suspender la droga, no está demostrado que los corticoides e inmunosupresores sean efectivos.

Presentamos tres casos de fibrosis pleuropulmonar asociada al consumo crónico de ergotamina.

Caso 1. Mujer de 50 años. Exfumadora de 22 paquete-años. Antecedentes de hipotiroidismo y migraña. Antecedente laboral: administrativo. Se automedicó con ergotamina 1 mg, entre 1 a 2 mg diarios durante 32 años. Un año antes de la consulta había sido hospitalizada por disnea progresiva e hipoxemia. En laboratorio presentó como única alteración eritrosedimentación de 120 mm. La tomografía de tórax evidenció bandas parenquimatosas, opacidades lineales retractiles, imagen de atelectasia redonda en lóbulo inferior derecho y engrosamiento pleural bilateral. Se realizó biopsia pleural, informó tejido conectivo con numerosos histiocitos, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y ocasionales polimorfonucleares neutrofilos, se interpretó como fibrosis pleural crónica inespecífica. Se indicó esteroides en dosis decreciente y oxigenoterapia.

Al año, consultó por aumento de la disnea a grado III y síndrome febril vespertino de 3 meses de evolución, tratado con varios esquemas antibióticos sin respuesta. La tomografía de tórax evidenció progresión de las lesiones fibróticas pleuropulmonares (**Figura 1-A**). Se sospechó toxicidad por ergotamina, se discontinuó su uso y se indicó meprednisona 60 mg en dosis decrecientes hasta suspender en 15 días. Evolucionó favorablemente, por lo que se suspendió oxigenoterapia domiciliaria. Lleva 7 años de estabilidad clínica con disnea grado II y secuelas fibróticas pleuro-pulmonares sin cambios.

Caso 2. Varón de 64 años. No tabaquista. Antecedentes de hipertensión y migraña desde hace 30 años. Sin antecedentes de exposición a tóxicos ambientales o laborales. Se automedicó con ergotamina tartrato 1 mg, promedio 4 mg por día. Consultó por disnea grado II, tos no productiva, febrícula, frecuentes episodios de dolor precordial y de miembros inferiores de un año de evolución. El laboratorio evidenció eritrosedimentación de 46 mm y en la tomografía de tórax opacidades lineales retractiles, imagen de atelectasia redonda en región posterior del lóbulo inferior derecho y engrosamiento pleural bilateral (**Figura 1-B**). Ante la sospecha de toxicidad por ergotamina, se indicó suspensión de la misma y tratamiento con meprednisona 40 mg en dosis decrecientes durante 2 semanas. Presentó mejoría de la disnea, desaparición de dolor centro torácico y de miembros inferiores, con estabilidad de las lesiones radiológicas en 2 años de seguimiento.

Caso 3. Mujer de 63 años. Ex fumadora de 50 paquete-años. Antecedentes de migraña crónica. Antecedente laboral: administrativo (contadora). Se automedicó con ergotamina tartrato 1 mg, 2 mg por día durante más de 10 años. Dos años previos a la consulta, había sido estudiada por disnea grado III. Presento derrame y engrosamiento pleural, por lo que se realizó punción y biopsia pleural. Informe de líquido: exudado a predominio mononuclear (90%). Biopsia pleural: tejido fibroso con proliferación fibroblástica colagenizada.

Al momento de la consulta actual, refirió tos productiva, progresión de su disnea a grado III-IV, dolor precordial y en miembros inferiores ocasionales. En el laboratorio se evidenció eritrosedimentación de 95 mm, resto normal. En la tomografía de tórax se observó, disminución volumétrica pulmonar, bandas parenquimatosas, opacidades lineales retractiles, engrosamiento pleural bilateral con hipertrofia grasa subpleural y leve derrame pleural derecho tabicado de aspecto crónico. (**Figura 1-C**). Se sospechó toxicidad por ergotamina, se suspendió ésta y se indicó esteroides 40 mg en dosis decrecientes durante tres semanas, con mejoría de la disnea, desaparición de dolor torácico y de miembros inferiores.

Figura 1 TAC de tórax, casos 1, 2 y 3 (A, B y C). Engrosamiento pleural bilateral con bandas parenquimatosas y opacidades lineales retractiles.

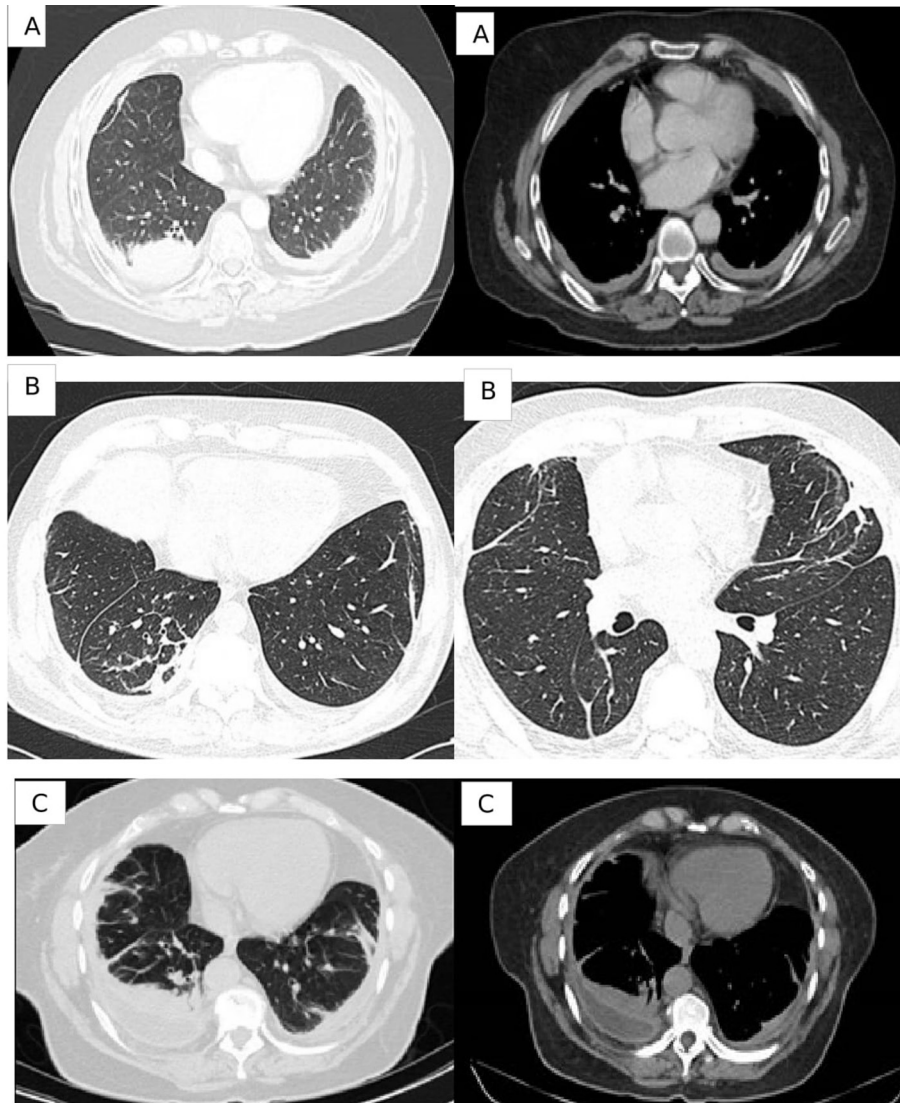


Figura 1. 00

Discusión

Son escasos los reportes en la literatura sobre los efectos adversos pleuropulmonares de los derivados ergotamínicos. En 1966 Graham y col. describen por primera vez este patrón de fibrosis característico¹³. Presentamos tres casos de fibrosis pleuropulmonar asociada al consumo crónico de ergotamina^{14, 15}. Es importante destacar, que ninguno de los pacientes refería antecedentes de infecciones pulmonares, exposiciones ambientales y/o laborales que pudiesen explicar estos hallazgos, pero si el consumo prolongado de ergotamina. Dicha situación, es favorecida en algunos países por tratarse de una droga de venta libre, asociado al frecuente desconocimiento de los potenciales efectos colaterales¹⁰.

Los tres pacientes consultaron por disnea crónica, dos de ellos manifestaron dolores precordiales y de miembros inferiores que desaparecieron al suspender la droga y que atribuimos a la vasoconstricción referida con ergotamina^{1-3, 7}.

En cuanto a los estudios complementarios, en el laboratorio el aumento de eritrosedimentación fue una constante que coincide con lo descrito en la literatura¹². Algunos autores consideran que dicha elevación es un signo temprano y debería ser tomada en cuenta para suspender el consumo de ergo-

tamina¹⁶. También se informan hallazgos tomográficos similares a los expuestos en nuestro reporte, tales como bandas parenquimatosas, opacidades lineales retractiles, engrosamiento pleural bilateral con hipertrofia grasa subpleural como manifestación de cronicidad.

En el examen anatomopatológico los hallazgos son inespecíficos. En dos de nuestros pacientes se realizó biopsia pleural con histología compatible con pleuritis crónica inespecífica. Debido a las características radiológicas es importante descartar mesotelioma^{9, 10, 17}.

La mayoría de los pacientes mejoran parcialmente tras la suspensión de la medicación, lo que sugiere la presencia de un componente inflamatorio reversible y otro fibrótico irreversible^{9, 10}. Si bien los esteroides son utilizados, se considera la suspensión de la droga la medida más eficaz para detener la progresión.

Consideramos importante el reporte de casos de fibrosis pleuropulmonar asociado a consumo crónico de ergotamina, ya que, a pesar de ser un efecto colateral descrito, su uso es frecuente y este efecto adverso poco conocido, no es tomado en cuenta.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Cisneros L, Jáuregui C, Rojas R. Arterial insufficiency by ergotism. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2008; 53: 202-10.
2. Tfelt-Hansen P, Seidelin K, Stepanavage M, Lines C. The effect of rizatriptan, ergotamine, and their combination on human peripheral arteries: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54: 38-44.
3. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Lainez M, Henry P. Ergotamine in the acute treatment of migraine. *Brain*. 2000; 123: 9-18.
4. Ruano-Calderón LA, Zermeño-Pohls F. Ergotism. A case report and review of the literature. *Rev Neurol*. 2005;40: 412-6.
5. Ah-en B. Intoxicación por ergotamina. Presentación de un caso clínico, consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Rev Med Urug*. 1987; 3: 171-4.
6. Tintner R, Manian P, Gauthier P, et al. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1290-5.
7. Tfelt-Hansen P, Eickhoff JH, Olesen J. The effect of single dose ergotamine tartrate on peripheral arteries in migraine patients: methodological aspects and time effect curve. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1980; 47: 151-6.
8. Taal B, Spierings E, Hilvering C. Pleuropulmonary fibrosis associated with chronic and excessive intake of ergotamine. *Thorax*. 1983; 38: 396-8.
9. Allen M, Tosh G. Pleural and pericardial fibrosis after ergotamine therapy. *Resp Med*. 1994; 88: 67-9.
10. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon D, Debievre D, Bensa P. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur respire J*. 1996; 9: 1013-9.
11. Alberti, C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir*. 2015; 36: 187-91.
12. Park SK, Kim J, Seomun Y, et al. Hydrogen peroxide is a novel inducer of connective tissue growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 284: 966-71.
13. Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, et al. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *New England J of Med*. 1966; 274: 359-368
14. Ibsen KK, Lindeneg O. Ergotamin behandling og pleuritis. *Ugeskr Laeg* 1979; 141: 860. 36.
15. Zijlstra EE, Wilson JHP, Ouwendijk RJT. Pleural fibrosis associated with ergotamine therapy. *Eur J Intern Med* 1990; 1: 245-247. 40.
16. Hillerdal G, Rask-Andersen A. Pleuropulmonary lesions, ergotamines and asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health*. 2005; 31: 459-64.
17. Gefter WB, Epstein DM, Bonavita JA, et al. Pleural thickening caused by sansert and ergotartrate in the treatment of migraine. *Am J Roentgenol*. 1980; 135: 375-80.