

Cefalea e Historia

KRANION 2003;3:28-32

Revisión histórica de la ergotamina

J. PRAT ROJO

RESUMEN

Los síntomas producidos por la ingestión de cornezuelo de centeno (*Claviceps purpurea*) eran ya conocidos en Siria e India 600 años a.C. Sin embargo, la relación causal entre el cornezuelo de centeno y el ergotismo fue establecida mucho más tarde. Los griegos despreciaban el centeno, que consideraban un producto de segundo orden proveniente de Tracia y Macedonia, y los romanos apenas lo conocían. De este forma, ambos pueblos escaparon a la enfermedad. Sin embargo, al comienzo de la era cristiana se inició el consumo de centeno en Europa, dando lugar, ya en la Edad Media, a epidemias de una rara enfermedad que se caracterizaba por una gangrena muy dolorosa de los pies, piernas y manos, con miles de muertes, especialmente en Francia y Alemania, pero también en España; en algunos casos el miembro se desecaba y volvía negro y acababa separándose del resto del cuerpo sin pérdida de sangre. Se decía que los miembros habían sido consumidos por el fuego sagrado debido al aspecto que adquirían y a los tremendo dolores urentes que el proceso causaba. La enfermedad se llamó también *fuego de San Antonio* porque en ciertos casos los pacientes que peregrinaban a su santuario se curaban, muy probablemente al recibir una alimentación sana, no contaminada con cornezuelo de centeno. No fue, sin embargo, hasta el siglo XVII

SUMMARY

The symptoms of the ergot poisoning, a product produced by the fungus *Claviceps purpurea* were known in Assyria and India as early as 600 years b.C. However, the cause-effect relationship between ergot alkaloids and ergotism was established much later. Ancient Greeks did not eat rye, which they considered to be a second class product of Thrace and Macedonia, and rye was practically unknown to early Romans. Rye was introduced in Europe at the beginning of the christian era. During the Middle Age were described several epidemics in France, Germany, but also in Spain. The characteristic symptom was gangrene of the feet, legs, hands and arms. Sometimes the limb became dry and black, and eventually fell apart of the rest of the body without blood loss. Because of the strange limb appearance and the agonizing burning pains, the disease was called the holy fire. The disease was also called St Anthony's fire for many patients became cured while staying at his shrine, probably because the sufferers received a diet free of the contaminating fungus. In the XVII century, a French physician, Thuiller de Sully, observed that epidemics were more devastating when the contaminated rye was particularly abundant. This fact prompted a formal study of the Academy of Sciences of Paris, which

que el médico francés Thuiller de Sully comprobó que las epidemias eran más graves en los años en los que el cornezuelo era más abundante, promoviendo la formación de una comisión que estableció la relación causal.

El empleo de los alcaloides del ergot en neurología se inició a finales del siglo XIX en Alemania (Eulenburg) y EE.UU. (Thomson), y Wolff, et al., en la década 1930-1940, popularizaron su uso en el tratamiento de la migraña.

Palabras clave: Ergotamina. Ergotismo. Fuego de San Antonio.

INTRODUCCIÓN

Los ergotamínicos han sido durante décadas, hasta la aparición de los triptanes, los únicos tratamientos específicos y probablemente más eficaces de la crisis de migraña.

La ergotamina deriva de un hongo denominado *Claviceps purpurea* (Fig. 1), conocido popularmente como "cornezuelo del centeno", en catalán "sègol cornut" y en francés "ergot de seigle". De su nombre francés deriva precisamente el término ergotamina. Es un hongo del grupo de los ascomicetos que parasita el centeno pero también a otros cereales. Se presenta como una excrecencia o cuerno de color oscuro que se fija en los granos del cereal.

Contiene una gran cantidad de sustancias, entre ellas diferentes alcaloides cada uno de ellos con unas propiedades farmacológicas diferenciadas.

El ergotismo es la intoxicación crónica por los alcaloides del cornezuelo del centeno. Clínicamente se diferencian 2 tipos de ergotismo: el convulsivo y el gangrenoso. En el ergotismo convulsivo o "mal de San Andrés" existe una afectación de sistema nervioso central y se caracteriza por parestesias en manos y pies, alteraciones digestivas y neurológicas (cefalea, vértigo, convulsiones, etc.). El ergotismo gangrenoso o "mal de San Antonio" es consecuencia del vasoespasio. Se caracteriza por un período prodrómico de semanas con cefalea, vértigo, náuseas, vómitos, diarreas, y posterior aparición de ampollas exudativas en extremidades con isquemia distal. Si progresa se produce la amputación espontánea sin hemorragia¹.

HISTORIA DEL CORNEZUELO DEL CENTENO

La historia del cornezuelo del centeno va ligada a numerosas epidemias consecuencia del consumo de productos alimenticios contaminados por el hongo. Las intoxicaciones

establish the cause-effect relationship between ergot alkaloids and the epidemics of holy fire.

The neurological use of ergot was initiated by Eulen-berg in Germany and Thomson in USA at the end of the XIX century. Wolf, et al., in the decade of 1930 to 1940, popularized its use in the treatment of migraine.

Key words: Ergot alkaloids. Ergotamine. St Anthony's fire.

por este hongo son conocidas desde hace muchos siglos. Los asirios (600 a.C.) ya aludían a la "nefasta pústula de la espiga del cereal". Los hindúes (300-400 a.C.) citaban en sus libros sagrados "entre las cosas malas creadas por el dios supremo... figuran los pastos dañinos que hacen que las mujeres embarazadas dejen caer su matriz y mueran en el parto", probablemente en referencia a las propiedades oxitóxicas del hongo¹.

Durante al Edad Media se produjeron en Europa, y especialmente en Francia, verdaderas epidemias de ergotismo con miles de muertes. La primera epidemia documentada data del siglo VII y asoló la región alemana de Westfalia. En España también se produjeron epidemias, y la primera de la que hay constancia tuvo lugar en el siglo XI¹.

La principal característica clínica era la gangrena isquémica de las extremidades. Se pensaba que las extremidades estaban consumidas por un "fuego sagrado". Para intentar curarse, a partir del siglo XI, los pacientes imploraban la ayuda de San Antonio Abad. Al conseguir algunos una curación "milagrosa" se le reconoció a este santo una protección sobre este mal, de ahí que al ergotismo también se le denominase "fuego de San



Figura 1. *Claviceps purpurea*.

Antonio". Es posible que se produjese "el milagro" de la curación, pues durante la peregrinación y sobre todo durante la estancia en el santuario dejaban de consumir los productos intoxicados².

No fue hasta el siglo XVII en que el médico francés Thuillier de Sully, al observar que la enfermedad afectaba más a los pobres que a los ricos, se planteó la posibilidad de que ésta estuviese relacionada con la alimentación. Así sospechó de las excrecencias negras que tenía el centeno y a las que hasta entonces no se les daba importancia. Comprobó que la epidemia se recrudecía los años en que el cornezuelo era más abundante. Redactó un informe que envió a la Academia de París y ésta mediante una comisión confirmó años después que la epidemia del "fuego santo" o "fuego de San Antonio" era consecuencia del cornezuelo.

Las epidemias masivas se acabaron a partir de entonces pero posteriormente se han producido epidemias locales por consumo de productos contaminados. La última epidemia reconocida oficialmente tuvo lugar en Etiopía en 1977.

En el primer tercio del siglo XX, después de una prolongada disminución del ergotismo epidémico, empezó a aumentar el ergotismo yatrogénico a consecuencia del empleo progresivo de estas sustancias en medicina¹.

COMPOSICIÓN DEL CORNEZUELO DEL CENTENO

La composición química de *Claviceps purpurea* es compleja y variable. Contiene una gran cantidad de sustancias, tanto inactivas como activas, sobre el organismo humano. Entre las sustancias activas hay unas que son inespecíficas (colina, histamina, tiramina, etc.) con una composición variable y cuya acción se superpone a la de los alcaloides explicando la inconsistencia de los efectos del cornezuelo en estado puro sobre el cuerpo humano. Otras sustancias activas son específicas y se conocen como alcaloides del cornezuelo. Su estructura base es un anillo tetracíclico, la 6 metil-ergolina, del cual deriva el ácido D lisérgico origen de los alcaloides al incorporar diferentes moléculas. Así, la ergotamina es un alcaloide polipéptido formado por la unión de ácido D-lisérgico y 3 aminoácidos¹.

DESCUBRIMIENTO DE LA ERGOTAMINA

El primer alcaloide aislado a partir de *Claviceps purpurea* fue la ergotoxina (Barger y Carr, 1905), aunque

posteriormente se demostró que era una mezcla de 4 alcaloides diferentes¹.

Posteriormente, en 1918, Arthur Stoll en Basilea aisló el alcaloide ergotamina que denominó *Gynergeno* por su actividad estimulante uterina².

En 1934, Jacobs y Craig descubren el ácido lisérgico, base de estos alcaloides.

En 1951, Stoll y Hoffman establecen la fórmula completa de los alcaloides polipéptidos. En 1961 Hoffman consigue realizar la síntesis completa de la ergotamina¹.

UTILIZACIÓN DE ERGOTAMINA EN LA MIGRAÑA

A finales del siglo XIX, Eulenberg en Alemania y Thomson en Estados Unidos ya mencionan la utilidad de los extractos líquidos del cornezuelo del centeno para el tratamiento de la migraña. W.H. Thomson publica, en 1884, en el *Journal Nervous Mental Disease* un artículo titulado "Ergot in the treatment of the periodic neuralgias". En él ya hace mención a que el extracto debe tomarse por boca tan pronto se noten los primeros síntomas, y que si hay vómitos el extracto puede administrarse como enema. A pesar de esta excelente descripción de la indicación terapéutica su utilización se abandonó durante muchos años debido a que los extractos contenían diferentes alcaloides que producían efectos inconstantes y problemas de tolerabilidad.

No fue hasta 1925 en que Rothlin abortó los 2 primeros casos de migraña con ergotamina. Consideraba que su acción terapéutica era consecuencia de su capacidad simpaticolítica al pensar que la migraña se producía por un aumento de la actividad simpática².

Pocos años después de la experiencia de Rothlin, Maier y Trautmann demuestran la eficacia de la ergotamina frente al placebo en tratamiento de la crisis de migraña³.

W.G. Lennox, en 1938, publica en *Journal Medicine Science* un estudio titulado "Ergonovine vs ergotamine as a terminator of migraine headaches". En él demuestra que la ergotamina es superior a la ergonovina y que su eficacia por vía parenteral es del 90% y por vía oral del 40%.

A partir de los estudios de Harold Wolf iniciados en la década de los 30 y culminados con el enunciado de la hipótesis vascular de la migraña en 1948, se produce un espectacular avance en el conocimiento fisiopatológico de la migraña y, en consecuencia, en el mecanismo de acción de los fármacos antimigráños. Según esta

teoría el dolor en la migraña es consecuencia de la dilatación de las arterias y de la acción de sustancias que disminuyen el umbral del dolor. Demostró que la pulsación de las ramas frontales de la arteria temporal estaban aumentadas en el lado donde se producía el dolor, y que tras la administración de ergotamina las pulsaciones arteriales disminuían, desapareciendo el dolor. Así, la hipótesis vascular y la posibilidad de actuar con fármacos sobre el calibre de los vasos impulsó definitivamente la utilización terapéutica de la ergotamina².

Horton, en 1945, publicó que un derivado semisintético de la ergotamina, la dihidroergotamina, era tan eficaz y presentaba menos efectos secundarios.

En 1952, J.H. Moyer propuso que el efecto de la ergotamina podía aumentar si se asociaba a cafeína, dado su poder vasoconstrictor. En 1979, R. Schmidt demostró que la cafeína aumenta la absorción intestinal de la ergotamina al modificar su solubilidad³.

Dada su amplia utilización pronto se vio que el abuso de ergotamina podía producir cefalea crónica y cefalea de rebote (Wolfson y Graham, 1949; Peters y Horton, 1951)⁴. Friedman, en 1955, describe el fenómeno de la tolerancia a la ergotamina³.

Hasta la década de los 90 la ergotamina ha sido el único tratamiento específico de la migraña. Con la llegada de sumatriptán y posteriormente de los triptanes de segunda generación no hay actualmente argumentos científicos, salvo alguna excepción como veremos, que avalen la utilización de ergotamina como tratamiento específico frente a los triptanes.

ENSAYOS CLÍNICOS CON ERGOTAMINA

La ergotamina, a pesar de su amplia utilización, se ha sometido a pocos ensayos clínicos controlados. Muchos de ellos se han realizado la pasada década utilizando la ergotamina como medicación estándar de comparación.

Se han realizado 18 ensayos clínicos controlados (ECC) doble ciego utilizando ergotamina o ergotamina + cafeína. En 10 se comparó con placebo y en los 8 restantes utilizó como fármaco de comparación sin control con placebo.

Las dosis utilizadas, forma de administración y parámetros de eficacia valorados fueron muy variables en estos ensayos.

Ergotamina fue superior a placebo en 7 de los 10 ECC.

Fue superior a AAS (500 mg) en 2 estudios e inferior a isometepeno en 1 estudio.

El ácido tolfenámico, dextropropoxifeno, naproxeno, pirprofeno y diclofenaco fueron similares a ergotamina en distintos ensayos.

Carbasalato cálcico (dosis equivalente a 900 mg de AAS) + 10 mg de metoclopramida fue superior a 1 mg de ergotamina + 100 mg de cafeína.

Sumatriptán 100 mg fue superior a ergotamina 2 mg + 200 mg de cafeína. También eletriptán 40 y 80 mg se demostró superior a 2 mg de ergotamina + cafeína⁴.

FARMACOLOGÍA

La ergotamina tiene un mecanismo de acción complejo con interacción sobre diversos receptores. Tiene afinidad por los receptores de la serotonina, dopamina y noradrenalina. A concentraciones terapéuticas tiene una acción agonista alfaadrenérgica, serotoninérgica (en particular por los receptores 5 HT1B/D) y dopaminérgica D2. Su efecto antimigráñoso se debe a su acción serotoninérgica. Sin embargo, el grado de selectividad por estos receptores es bajo, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios. Induce con frecuencia náuseas y vómitos, lo que supone una importante desventaja clínica dada la alta prevalencia de estos síntomas en la crisis de migraña⁴.

Su absorción por vía oral es errática y la administración simultánea de cafeína mejora la velocidad y el grado de absorción⁵.

La biodisponibilidad es escasa y dependiente de su vía de administración. Así, por vía oral es < 1% y por vía rectal 1-3%. Existe, además, una gran variación interindividual en la biodisponibilidad, con la consecuente falta de uniformidad en la respuesta clínica en distintas crisis. La eritromicina, la claritromicina y el ritonavir aumentan su biodisponibilidad con riesgo de ergotismo.

Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan por vía biliar.

Su vida media plasmática es corta, aproximadamente 2 h, pero su acción sobre los receptores es prolongada pues difunde lentamente desde el receptor. Esto hace que sus efectos sean más duraderos de los que sería de esperar por su vida media.

Su principal efecto farmacológico es su acción vasoconstrictora. Se ha demostrado que en el ser humano puede contraer vasos sanguíneos aislados de diferentes órganos (pulmón, cerebro, corazón, etc.). Un dato importante a tener en cuenta es que el efecto vasoconstrictor de la ergotamina y la DHE sobre las arterias coronarias aisladas es más potente y duradero que el producido por los triptanes⁴.

La DHE es un vasoconstrictor arterial más débil pero su efecto venoconstrictor es igual de potente que el de la ergotamina. Ha demostrado su eficacia en diferentes ECC mediante administración intranasal, subcutánea, intramuscular y endovenosa⁵.

La ergotamina y la DHE inhiben la extravasación plasmática dural tras estimulación del ganglio de Gasser. También parece que actúan bloqueando la vía trigemino-vascular a nivel central.

La ergotamina, además, tiene una marcada acción ute-rotónica⁴.

RECOMENDACIONES DE UTILIZACIÓN

Sigue habiendo un lugar para la ergotamina en la práctica clínica actual pero únicamente en pacientes seleccionados y con una utilización cuidadosa. El consenso europeo⁴ recomienda la utilización de ergotamina en:

- Pacientes que requieran tratamiento específico para la migraña, aunque siempre será una mejor opción la utilización de un triptán.
- Pacientes estables con ergotamina, es decir, aquellos pacientes que ya están en tratamiento con ergo-

tamina, que responden satisfactoriamente sin contraindicaciones y sin signos de aumento de la dosis.

- Pacientes con crisis muy prolongadas (>48 h).
- Pacientes con recurrencia frecuente de la cefalea.

Debe administrarse en dosis única (0,5 a 2 mg) por crisis con una frecuencia no superior a 1 vez a la semana o 6 veces al mes. Es preferible utilizar la vía rectal.

Estas recomendaciones pueden modificarse en casos especiales como la migraña menstrual o la cefalea en acúmulos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomàs i Salvà M. El foc de Sant Antoni a Mallorca. Medicina, història i societat. El Tall 1996.
2. García-Albea Ristol E. Historia de la jaqueca. Masson 1998.
3. Targa C. La migraña y el cornezuelo del centeno. En: Conceptos históricos sobre la migraña, "cluster headache" y neuralgias craneofaciales. Grupo de estudio de historia de la neurología de la SEN. 1994.
4. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
5. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FC. Migraine: Diagnosis and Treatment. En: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds). *Wolff's Headache and other head pain*. Oxford University Press 2001.