

nor consumo de recursos del sistema, lo que a la postre va a traducirse en una mejor calidad asistencial hacia el paciente, fin último de cualquier sistema sanitario.

J. Soto Álvarez

Médico Especialista en Farmacología
Clínica. Searle División, Monsanto
España, S.A. Madrid.

1. López-Rodríguez I, Castro-Beiras A, Asensi A, Bacariza F, Rábade JM, Muñoz J et al. Normas básicas de manejo de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24: 289-294.
2. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 753-754.
3. The Rales Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
5. Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bastius M, Permanyer-Miralda G et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 972-976.
6. Antoñanzas Villar F, Antón Botella F, Juárez Castello CA, Echevarría Echarrri L. Costes de la insuficiencia cardíaca crónica en España. *An Med Intern (Madrid)* 1997; 14: 9-14.

Respuesta de los autores

Sr. Director: Agradecemos la amable carta de los Dres. López Herrero F y Pardo Álvarez J, por su interés y por su felicitación hacia nuestra revisión sobre la insuficiencia cardíaca (IC)¹. Y coincidimos con ellos en que el uso de la *espironolactona* es asumible desde el ámbito de la atención primaria, para la indicación que nos ocupa. El Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)² ha venido a modificar de modo importante el cuerpo de evidencia en el tratamiento de la IC y, así, debemos contemplar la *espironolactona* como una alternativa de utilidad en el tratamiento y pro-

nóstico de la IC. De este modo debe ser incorporada en lo que nosotros llamamos «tratamiento de continuación» (vemos pues, que abandona «su» lugar de tratamiento diurético adyuvante).

Además de esto, se considera que la *espironolactona* tiene muchas otras propiedades de interés en la terapéutica cardiovascular (inhibe la fibrosis y la hipertrofia miocardiocitaria, disminuye la estimulación del simpático y parece ser un factor limitante de la angiogénesis)³⁻⁹, aun cuando la demostración de tales aspectos queda pendiente de los correspondientes estudios. El punto de atención consecuente es, hoy, el beneficio reportado para el tratamiento de la IC más evolucionada (estadios III y IV de la NYHA) y con fracción de eyección baja (< 35%).

Es preciso recordar, no obstante, y ponemos énfasis en ello, que los individuos con peor funcionalismo renal (creatinina > 2,5 mg/dl) fueron excluidos del estudio. Y no es que sea una condición ominosa el deterioro renal como consecuencia del empleo de *espironolactona*, pero sí que ha de ser tenido en cuenta, y el paciente ha de ser sometido a una revisión adecuada de sus parámetros de funcionalismo renal. Algo similar ocurre con la ginecomastia y la mastalgia (potenciales efectos secundarios de dicho fármaco) que, sin embargo, no deben ser condiciones para privar del beneficio proporcionado por el empleo de la *espironolactona* a aquellos varones que cumplan los criterios clínicos contemplados en el estudio RALES².

Agradecemos también la carta de los Dres. Sastre García F, García Bernabé C, López Reinoso C y Arribas Mir L, por la oportunidad que nos brindan de volver sobre el tema de la IC y, como agudamente señalan, tenemos que precisar que la obligada demora editorial (ajena a nuestras intenciones) hizo que la revisión elaborada se viera prematuramente anticuada por la aparición del estudio RALES². Tal circunstancia técnica fue el único determinante de la ausencia de referencias concluyentes sobre la *espironolactona* en nuestro trabajo; no en vano uno de los autores del mismo, el Dr. Castro Beiras, es uno de los investigadores del estudio RALES, como puede comprobarse por la lectura del mismo². En el momento del envío de nuestra revisión no eran conocidos

los resultados de tan concluyente ensayo clínico.

Del mismo modo, expresamos nuestro agradecimiento al Dr. Soto Álvarez, que también se hace eco de nuestra revisión de modo elogioso y recalamos los aspectos indicados con anterioridad: el beneficio terapéutico de la *espironolactona* demostrada en el estudio RALES², pero en pacientes con IC avanzada (estadios funcionales III y IV de la NYHA) y con fracción de eyección baja (< 35%). Obviamente dicho recurso farmacológico ha de redundar en una mejor calidad de vida de tales pacientes.

Tal y como señala K.T. Weber¹⁰, nosotros consideramos que los resultados del RALES sugieren (que no establecen) que el tratamiento estándar de la IC avanzada debería incluir la *espironolactona*, teniendo en cuenta que, además, contribuiría a la reducción de la dosis de los diuréticos de asa, así como de la cantidad de suplementos de potasio requeridos.

Sin embargo, añadimos dos aspectos: a) que la función renal debe ser sometida a control periódico, con particular vigilancia del nivel de creatinina, y b) que, de acuerdo con los investigadores del RALES², la efectividad y riesgos del tratamiento con *espironolactona* en aquellos pacientes de riesgo inferior al indicado en dicho estudio (IC de clase funcional NYHA I y II) necesita un estudio prospectivo en el futuro.

I. López-Rodríguez^a,
A. Castro-Beiras^{b,c}, A. Asensi^a,
F. Bacariza^a, J.M. Rábade^a
y J. Muñoz^{b,c}

^aCentro de Salud de Begonte (Lugo).
^bComplejo Hospitalario Juan Canalejo-A Coruña. ^cInstituto de Ciencias de la Salud (A Coruña).

1. López-Rodríguez I, Castro-Beiras A, Asensi A, Bacariza F, Rábade JM, Muñoz J. Normas básicas de manejo de la insuficiencia cardíaca en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 24: 289-294.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

3. Chonko AM, Grantham JJ. Diuretics. En: Parmley WW, Chatterjee K, editores. Cardiovascular pharmacology. Londres: Mosby-Year Book Europe Ltd, 1994; 2.1-2.21.
4. Rodríguez JA, Godoy I, Castro P, Quintana JC, Chávez E, Yovanovich J et al. Effects of ramipril and spironolactone on ventricular remodeling after acute myocardial infarction: randomized and double-blind study. Rev Med Chil 1997; 125: 643-652.
5. Sato A, Suzuki Y, Saruta T. Effects of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Hypertens Res 1999; 22: 17-22.
6. Degre S, Detry JM, Unger P, Cosyns J, Brohet C, Kormoss N. Effects of spironolactone-aldazine on left ventricular hypertrophy. Acta Cardiol 1998; 53: 261-267.
7. Kinugawa T, Ogino K, Kato M, Furuse Y, Shimoyama M, Mori M et al. Effects of spironolactone on exercise capacity and neurohormonal factors in patients with heart failure treated with loop diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitor. Gen Pharmacol 1998; 31: 93-99.
8. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. Cardiovasc Res 1997; 35: 30-34.
9. Klauber N, Browne F, Anand-Apte B, D'Amato RJ. New activity of spironolactone. Inhibition of angiogenesis in vitro and in vivo. Circulation 1996; 94: 2566-2571.
10. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 753-755.

«Mononucleosis-like» por carbamazepina

Carbamazepina; Mononucleosis like;
Patogenia.

Sr. Director: La carbamazepina (CBP) se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de la epilepsia y de la neuralgia¹. En general, si se realiza una dosificación progresiva, es bien tolerada. Presenta una toxicidad dosis-dependiente que obliga a la monitorización periódica de las concentraciones plasmáticas. Ésta se caracteriza por diplopía, somnolencia, visión borrosa, vértigo, ataxia, náuseas y vómitos y efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria

y dificultad para la acomodación). También puede provocar, por un probable mecanismo de hipersensibilidad, una toxicidad no dependiente de la dosis, que puede manifestarse como anemia aplásica, agranulocitosis, síndrome mononucleosis-like, hepatitis, dermatitis exfoliativa, etc.^{2,3}.

A continuación describimos 2 cuadros de mononucleosis-like en pacientes tratados con CBP.

– Mujer de 15 años, con antecedentes de convulsión febril única a los 3 meses de edad, sin hábitos tóxicos, que acudió a la consulta por presentar crisis comicial generalizada. La TAC craneal fue normal y el EEG mostró irritabilidad neuronal subcortical. Se instauró tratamiento con valproato sódico, 500 mg/12 h que se retiró por amenorrea e incremento de peso. Estas alteraciones se normalizaron al retirar el fármaco. Se inició CBP, 200 mg/8 h. Un mes después del inicio del tratamiento, acudió a la consulta aquejando fiebre y odinofagia. La exploración clínica reveló faringe eritematosa y tumefacción de ganglios linfáticos, y las exploraciones complementarias destacaron en el hemograma: Hto, 34,7%; Hb, 11,7; leucocitosis con desviación a la izquierda; VSG, 40; bioquímica con función hepática normales; concentración plasmática de CBP en el rango terapéutico. Las serologías practicadas resultaron negativas. Se instauró tratamiento antibiótico con aparente resolución en 2 semanas. Durante las semanas siguientes presentó episodios recurrentes de similares características hasta que se retiró el tratamiento con CBP. Se inició tratamiento con fenobarbital, 50 mg/12 h. Tras 18 meses de tratamiento, no se han presentado nuevas complicaciones.

– Mujer de 28 años sin antecedentes patológicos de interés ni hábitos tóxicos, que durante el último año ha presentado cuadros sugestivos de crisis parciales complejas. Se practicó TAC que fue normal y EEG que mostró foco irritativo bitemporal. Se inició tratamiento con CBP, 200 mg/8 h. Al mes de haber comenzado el tratamiento inició prurito generalizado con lesiones urticariformes y malestar general. A los pocos días, se añadió odinofagia y síndrome febril. Acudió a un servicio de urgencias, siendo orientada como una mononucleosis infecciosa. A la semana de iniciado el cuadro, acudió a nuestra consulta aquejada de dermatitis exfoliativa y

edema generalizado. Se practicó una analítica que mostró en el hemograma: leucocitos, 3.800, con eosinofilia; AST, 92; ALT, 131, y GGT, 73; concentración plasmática de CBP en el rango terapéutico. Con la sospecha diagnóstica de mononucleosis-like por CBP se retiró el fármaco con progresiva mejoría hasta la resolución completa del cuadro en 2 semanas. Actualmente se halla bien controlada con valproato sódico.

Ambos casos muestran una toxicidad dosis independiente por CBP. El intervalo entre el inicio del tratamiento y los síntomas es de 3-6 semanas, aunque se han descrito casos que oscilan hasta los 3 meses⁴. El síndrome incluye típicamente exantema cutáneo (eccema inespecífico, dermatitis exfoliativa, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson), fiebre, hepatitis, linfadenopatías y alteraciones hematológicas. La patogenia de este síndrome no está clara. Podrían estar implicados una reacción tipo 3 y 4 de hipersensibilidad, junto con una predisposición genética que consiste en un déficit en la metabolización de anticomiciales⁵. La supresión del fármaco es la medida terapéutica principal. El uso de los esteroides no está bien establecido. En nuestros casos se resolvieron espontáneamente con la retirada del fármaco. Creemos que es de gran importancia tener presente este tipo de reacciones adversas, y sobre todo las ya descritas, en pacientes que usan fármacos anticomiciales. La CBP es uno de los antiepilepticos más utilizados dadas sus múltiples aplicaciones en la práctica clínica diaria. Esto puede ser útil para evitar retrasos diagnósticos, tratamientos innecesarios y llegar a desarrollar cuadros potencialmente graves caso de insuficiencia hepática aguda⁶.

**E. Navarro Fontanellas^a
y J. Prat Rojo^b**

^aMédico de Familia. ABS Sant Josep. CAP Just Oliveras. Unidad Docente Costa de Ponent. ^bNeurología. CSUB. CAP Just Oliveras.

1. Flórez J, Armijo JA, Medianela A, editores. Fármacos antiepilepticos y anticonvulsivantes. Farmacología humana (1.ª ed.). Pamplona: EUNSA, 1989; 345-354.