

## Detección de isquemia coronaria inducida por frío, mediante SPECT cardíaco con $^{99m}$ Tc-tetrofosmina, en una paciente con esclerodermia limitada

**Sr. Editor:** La esclerodermia es una enfermedad de etiología desconocida, con una incidencia entre 3,7 y 18,7 casos por 1.000.000 de habitantes y año, y una prevalencia entre 30,8 y 242 casos por 1.000.000. Es más frecuente en mujeres (3:1 y 14:1), puede aparecer a cualquier edad, pero el pico de mayor incidencia se sitúa entre los 35 y 65 años<sup>1</sup>. Los órganos más afectados por la enfermedad son los vasos, la piel, el tubo digestivo y el aparato locomotor. La afección cardíaca puede ser silente y, cuando no es así, atribuirse las manifestaciones a otras causas, de tal modo que la prevalencia real es desconocida y depende de la(s) técnica(s) utilizadas para detectarla, aunque tiende a situarse en torno al 25%. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea, palpitaciones, dolor anginoso, típico o atípico, e incluso infarto agudo de miocardio (IAM), que se ha descrito en pacientes con arterias coronarias normales y puede ser debido, al menos en parte, a un fenómeno de Raynaud miocárdico.

La provocación de espasmo coronario mediante estimulación con frío, en estos pacientes, está bien documentada<sup>2-6</sup>. Por tanto, la aplicación de este tipo de estimulación, asociado a la tomogammagrafía de perfusión miocárdica con  $^{99m}$ Tc-tetrofosmina, podría ser una técnica no invasiva de gran interés para evidenciar un fenómeno de Raynaud coronario, como se pone de manifiesto en el caso que se presenta.

Mujer de 40 años de edad, que presenta pérdida de agudeza visual en ojo derecho y es diagnosticada por el servicio de oftalmología de trombosis de la vena central de la retina, a raíz de la cual se inicia el estudio. En la anamnesis destaca la presencia de Raynaud trifásico, que afecta preferentemente a extremi-

dades superiores, de varios años de evolución, desencadenado por frío y estrés, así como trastornos digestivos. En la exploración clínica destacan cambios de esclerodactilia en ambas manos, telangiectasias con megacapilares en la cara, el cuello y el tronco. Entre los datos complementarios cabe señalar: ANA, positivo; patrón moteado, Ac-anticentrómero, positivo; SS-A, SS-B, ADN, RNP y Sm, negativos; ACA IgM, positivo, de forma persistente, a título bajo (19 MPL). Se diagnostica de esclerodermia limitada y se establece tratamiento antirreflujo, vasodilatador y antiagregantes plaquetarios. En los meses siguientes, la paciente refiere episodios de dolor centroráctico no irradiado, prolongado y sin manifestaciones vegetativas, con ECG y ecocardiografía normales. Ante la sospecha de origen coronario, se solicita SPECT de perfusión miocárdica, que se realiza tras estimulación farmacológica con infusión de 140  $\mu$ g/kg/min de adenosina durante 6 min, e inyección de 10 mCi de  $^{99m}$ Tc-tetrofosmina en el cuarto minuto. Durante la infusión del fármaco, se mantiene en ejercicio isométrico a la paciente, que permanece asintomática y cuyo ECG no presenta variaciones.

Se presentan las imágenes de esfuerzo-repozo obtenidas mediante SPECT en gammacámara Siemens de un cabezal (64 imágenes de 20 s, modo step and shunt) y procesadas con retroproyección filtrada (filtro Butterworth) tras reorientación de los ejes. Se añaden mapas polares semicuantitativos tras estímulo y basal, y comparativos entre los porcentajes de captación de la paciente y los procedentes del banco de datos de sujetos sanos, normalizados por edad y sexo, de que disponemos. En las imágenes obtenidas no se aprecian alteraciones en la distribución miocárdica del radiotrazador, y la exploración se informa como compatible con la normalidad, con ausencia de isquemia inducible.

Ante el diagnóstico de la paciente y la normalidad de la prueba, sin signos gammagráficos de isquemia inducible de causa aterosclerótica (más frecuente), se recomienda la realización de prueba de estimulación miocárdica con frío para evidenciar posible causa vasospástica del dolor centroráctico.

Pasado un mes se realiza nuevo estudio de perfusión miocárdica tras estimulación con frío, mediante la inmersión en agua helada de ambos pies, durante 50 s, con inyección del radiotrazador en el segundo 30. Aparecen cambios isquémicos en el ECG (descenso plano del segmento ST) en derivaciones V<sub>4</sub> y V<sub>5</sub>, coincidiendo con clínica de dolor centroráctico típico. En las imágenes obtenidas se aprecia defecto reversible no muy extenso, en la distribución miocárdica del ra-

diotrazador localizado en pared anterior de ventrículo izquierdo, no evidenciándose otras áreas de mala perfusión miocárdica.

Dada la normalidad de la prueba de perfusión con estimulación farmacológica realizada previamente y los hallazgos de la estimulación con frío, el resultado obtenido es compatible con isquemia inducible de origen vasospástico, en el territorio de la descendente anterior.

La presencia, bien documentada, de IAM en pacientes con esclerodermia sistémica y arterias coronarias normales, así como los hallazgos en la ventriculografía radioisotópica en pacientes sometidos a estimulación con frío<sup>7</sup> apuntan a que la existencia de espasmos vasculares intermitentes (fenómeno de Raynaud coronario) es una de las causas de disfunción miocárdica en este grupo de pacientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes con presentación sistémica de la enfermedad y con clínica de Raynaud de largo tiempo de evolución (superior a 5 años), sometidos a perfusión miocárdica con estimulación farmacológica ( $^{201}$ Tl-dipiridamol), que obtuvieron resultados normales presentan isquemia miocárdica inducida por frío<sup>8</sup>.

La tomogammagrafía miocárdica con  $^{201}$ Tl se presenta como un método diagnóstico de elevada sensibilidad para la evaluación de lesión miocárdica en la esclerodermia sistémica. La perfusión miocárdica con dipiridamol indica la contribución del espasmo en la microcirculación coronaria a los defectos de perfusión. Las lesiones miocárdicas más graves se presentan en pacientes con formas difusas y subagudas de la enfermedad<sup>9</sup>.

En el caso de la paciente que presentamos, la prueba miocárdica con fármacos vasodilatadores resultó normal. Sin embargo, cuando se empleó el frío como estímulo, el resultado de la prueba fue positivo para isquemia inducible en pared anterior de ventrículo izquierdo. Por ello, podemos admitir que el SPECT de perfusión miocárdica con radiotrazador tecnecio, asociado a estimulación por frío, en pacientes afectados de esclerodermia, es una prueba no invasiva de gran interés en la detección del Raynaud coronario. Si el vasospasmo contribuye de forma primordial al desarrollo de miocardiopatía, y si somos capaces de detectarlo, es posible que un tratamiento vasodilatador precoz pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes<sup>10</sup>.

M.<sup>a</sup> Cruz Bermúdez, Francisco González, Esther Troncoso<sup>a</sup> y Norberto Ortego Centeno<sup>a</sup>

Servicios de Medicina Nuclear y <sup>a</sup>Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

1. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 751-764.
2. Grassi W, Coe P, Carlino G, Cervini C. Acute effect of single dose nifedipine on cold-induced changes of microvascular dynamic in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1154-1161.
3. Gurevich VS, Mikhailova IA, Kuleshova EV, Tsibina TG. Platelet activation during provocation of coronary artery spasm by ergonovine and cold pressor testing in patients with angina pectoris. *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 7: 181-182.
4. Dorffler-Melly J, Luscher TF, Wenk M, Wen S, Bollinger A, Franzek UK. Endothelin-1 and cold provocation in health, primary Raynaud's phenomenon, and progressive systemic sclerosis. *Microvasc Res* 1996; 52: 193-197.
5. Sasaki T, Yamamoto T, Hirano Y, Uehara H, Yamamoto K, Naito T et al. Hyperventilation and cold pressor stress echocardiography for diagnosis of vasospastic angina: report of five cases. *J Cardiol* 1996; 23: 137-142.

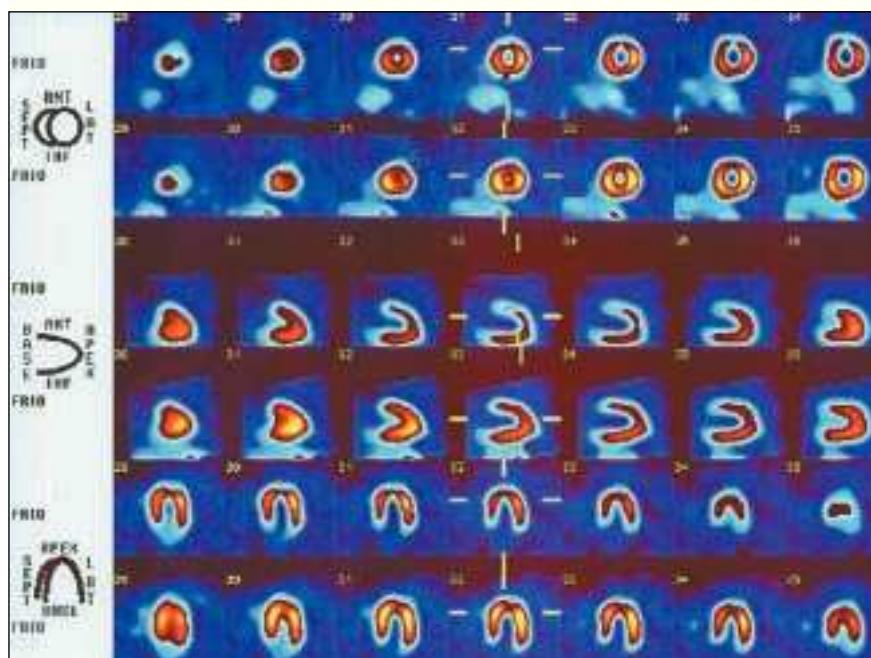


Fig. 1. Comparación entre los cortes cardíacos tomogammagráficos tras estimulación con frío y en condiciones de reposo. Se evidencia defecto de perfusión del radiotrazador en pared anterior en el estímulo, con normalidad en el estudio de reposo.

6. Danese C, Parlapiano C, Zavattaro E, Di Prima M, Campana B, Rota C et al. ET-1 plasma levels during cold stress test in scleroderma patients. *Angiology* 1997; 48: 965-968.
7. Rey RH, Marrero G, Chwojnik A, Martínez Martínez J, Maldonado J, Rodríguez S et al. Alteraciones cardíacas inducidas por el frío. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 289-294.
8. Lekakis J, Mavrikakis M, Emmanuel M, Prassopoulos V, Papazoglou S, Papamichael C. Cold-induced coronary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 135-140.
9. Bogdanov AP, Samoilenko AE, Moiseev SV, Guseva NG. Myocardial scintigraphy with thallium-201 in the diagnosis of cardiac incalcence in systemic scleroderma. *Ter Arkh* 1995; 67: 61-63.
10. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 841-860.

### ¿Vitaminas o anfetaminas?

**Sr. Editor:** Durante los años setenta, la amplia disponibilidad de anfetaminas en el mercado farmacéutico español y la facilidad para su adquisición fueron tan conocidas que hicieron de España uno de los proveedores del mercado ilegal de algunos países europeos<sup>1</sup>. Esta situación cambió drásticamente cuando, en 1983, el Ministerio de Sanidad inició el Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (PROSEREME)<sup>2</sup>. En su primera fase, se retiraron todas las especialidades que contenían anfetaminas en asociación, y con posterioridad los distintos preparados de anfetaminas han ido desapareciendo. Recientemente, el 9 de marzo de 2000, la Comisión Europea revocó la autorización de comercialización de todos los derivados anfetamínicos utilizados como anorexígenos, en todos los países miembros de la Unión Europea<sup>3</sup>.

El pasado 27 de junio, la edición catalana de *El País* publicaba una noticia sobre los esfuerzos de los estudiantes universitarios en épocas de exámenes titulada «Largas noches de café y Catovit»<sup>4</sup>. En el texto, un estudiante confesaba que tomaba dos Catovit, que este fármaco le ayudaba mucho a concentrarse y no dormirse y que «aquí todo el mundo lo toma».

Catovit es en realidad Katovit<sup>®</sup>, una especialidad farmacéutica que contiene una mezcla de vitaminas (ácido ascórbico, pantotenoato cálcico, cianocobalamina, nicotinamida, piridoxina, riboflavina y tiamina) y prolintano<sup>5</sup>. La ficha técnica evita deliberadamente mencionar las propiedades psicostimulantes del prolintano, aunque lo sugiere por sus indicaciones (trastornos generales de la edad avanzada, trastornos de la convalecencia de intervenciones quirúrgicas, enfermedades y partos, estados de agotamiento por causas diversas, como exceso de trabajo, y debilidad circulatoria), contraindicaciones (hipertiroidismo, epilepsia, insuficiencia cardíaca descompensada), advertencias (posibilidad de positivo en controles antidopaje) y efectos indeseables (insomnio, taquicardia, agitación, sequedad de boca)<sup>5</sup>. El Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (CEF) lo incluye dentro de la categoría de psicostimulantes (NO6B1A) y lo define como «asociación de psicostimulante (prolintano) con vitaminas. El prolintano es un estimulante del sistema nervioso central, con acciones similares a la dexanfetamina»<sup>6</sup>. Otras obras de referencia lo describen exactamente igual y añaden que ha

sido utilizado en el tratamiento de la narcolepsia, una de las pocas indicaciones reconocidas para las anfetaminas<sup>7</sup>. El prolintano es un derivado anfetamínico con una potencia inferior a la de las anfetaminas clásicas y, probablemente, a medio camino entre éstas y la cafeína. Sus efectos cardiovasculares en voluntarios sanos son mínimos<sup>8</sup>, pero ello no significa que su administración esté desprovista de riesgos. Martínez-Mir et al<sup>9</sup> describieron el caso de una mujer de 17 años que desarrolló un cuadro de hiperactividad simpática con insomnio, cefalea, palpitaciones y sentimiento de parálisis y de muerte inmediata, tras tres días de tratamiento con las dosis recomendadas de Katovit<sup>®</sup>. Hace algún tiempo uno de nosotros fue consultado por una estudiante de medicina después de tomar dos comprimidos y presentar un cuadro de taquicardia y ansiedad importante. Al ser interrogada sobre la toma del preparado, señaló que creía que estaba tomando un preparado vitamínico. A pesar de que se precisa de receta médica para su dispensación, tenemos pocas dudas de que los estudiantes pueden adquirir el preparado con facilidad. Es probable que muchos médicos desconozcan incluso que el preparado contiene un derivado anfetamínico, como confesaron los treinta interrogados por Martínez-Mir et al<sup>9</sup>.

Es sorprendente que, casi 20 años después del primer PROSEREME, aún existan especialidades con asociaciones de anfetaminas y vitaminas en el mercado farmacéutico español. Actualmente, los únicos psicostimulantes de prescripción que aparecen en el CEF son la cafeína, el metilfenidato, el modafinil, la citicolina, que realmente no es un psicostimulante, y el prolintano (en asociación con vitaminas)<sup>6</sup>. Esta combinación no tiene ninguna base científica y coloca en una situación de riesgo innecesario a las personas que decidan consumirlas en el error de que están tomando un preparado vitamínico. Los médicos deberían realizar un análisis de la relación beneficio-riesgo del preparado antes de prescribirlo en algunas de las peregrinas indicaciones en que se encuentra autorizado.

Josep-E. Baños<sup>a</sup>, Pere N. Roset<sup>a,b</sup>  
y Magí Farré<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Farmacología y de Terapéutica. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>b</sup>Unidad de Farmacología. IMIM. Barcelona.

1. Camí J. Psicoestimulantes. Madrid: Aguilar, 1996.
2. Martín Arias LH, Carvajal García-Pando A. El consumo desde el punto de vista analítico. En: Martín Arias LH, Carvajal García-Pando A. El consumo de medicamentos en España. Valladolid: Secretaría de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1994; 75-88.
3. RAPID. The Press and Communication Service of the European Commission. Documento número: IP/00/298. Consultado en: <http://europa.eu.int/rapid/start> el 30 de octubre de 2000.
4. Tarrero C. Largas noches de café y Catovit. *El País* (ed. Cataluña), 27 de junio de 2000; 14 (sección Cataluña).
5. Vademécum Internacional (40.<sup>a</sup> ed.). Barcelona: Medicom, 1999.
6. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Katovit 20 grageas. Consultado en: <http://www.cof.es/bot/> el 30 de octubre de 2000.
7. Bowman WC, Rand MJ. Textbook of pharmacology (2.<sup>a</sup> ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980; 15-25.

8. Kuitunen T, Kärkkäinen S, Ylitalo P. Comparison of the acute physical and mental effects of ephedrine, fenfluramine, phentermine and prolintane. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6: 265-270.
9. Martínez-Mir I, Catalán C, Palop V. Prolintane: a "masked" amphetamine. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 256.

### Agranulocitosis asociada a tratamiento con lamotrigina

**Sr. Editor:** Lamotrigina es un antiepileptico utilizado generalmente como fármaco de tercera línea. Los efectos secundarios que se le atribuyen más frecuentemente son cefaleas, somnolencia, temblor, náuseas, vómitos y, en alrededor de un 3% de los pacientes, erupciones cutáneas<sup>1</sup>. Presentamos a continuación un caso de agranulocitosis en una paciente en tratamiento con lamotrigina por epilepsia.

Mujer de 17 años de edad, diagnosticada de epilepsia a los 12 años, en tratamiento anteriormente con valproato, que inicia tratamiento con lamotrigina (50 mg/2 veces al día) para intentar controlar sus crisis. A las dos semanas de tratamiento, la paciente consulta por fiebre alta, sudación, odinofagia y edema eritematoso generalizado. En la exploración física la paciente presentaba adenopatías (menores de 2 cm) en las regiones submandibular, axilar, cervical e inguinal, y hepatomegalia de 3 cm. Los datos del hemograma fueron: leucocitos,  $1,5 \times 10^9/l$  (0% de neutrófilos); hemoglobina, 114 g/l, y plaquetas,  $162 \times 10^9/l$ . La paciente fue ingresada y se suspendió el tratamiento con lamotrigina. La realización del aspirado de médula ósea demostró la presencia de un número normal de megacariocitos y eritrocitos; la cifra de precursores de la serie blanca estaba aumentada, con un paro madurativo en los promielocitos. Aunque los resultados de los cultivos fueron negativos a los 10 días, la paciente recibió tratamiento con ceftazidima (2 g/8 h, i.v.), amikacina (500 mg/12 h, i.v.) y factores de crecimiento (5  $\mu$ g/kg/24 h, s.c.) desde su ingreso y permaneció afebril desde las 24 h de éste. Las erupciones cutáneas desaparecieron a los 3-4 días. A los 6 días de su ingreso, en el hemograma la cifra de leucocitos era de  $5,0 \times 10^9/l$ , con  $1,7 \times 10^9/l$  neutrófilos. Al suspender la lamotrigina, la paciente recibió fenitoína para su epilepsia, pero presentó durante el ingreso un cuadro de estatus epiléptico complejo parcial que se trató con diazepam por vía intravenosa. Finalmente se introdujo carbamacepina y la paciente se recuperó en su totalidad.

Aunque no se han descrito alteraciones hematológicas importantes con este fármaco, se han recogido casos clínicos de anemia<sup>2</sup>, neutropenia<sup>3</sup> y coagulación intravascular diseminada<sup>4</sup> asociados a su administración<sup>5</sup>. Puesto que en tres de estos casos las complicaciones representaron un serio problema, aconsejamos que efectúe un estrecho control hematológico de los pacientes durante el tratamiento.

M.A. Fernández-Galán<sup>a</sup>, G. Martín-Núñez<sup>a</sup>, F. Castellanos y M.R. López-López<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neurología, <sup>a</sup>Servicio de Hematología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.

1. Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994; 44 (Supl 8): 29-35.
2. Miscellaneous anticonvulsants. AHFS Drug Information 1997; 1658.
3. Esfahani FE, Dasheiff RM. Anemia associated with lamotrigine. *Neurology* 1997; 49: 306-307.
4. Nicholson RJ, Kelly KP, Grant IS. Leucopenia associated with lamotrigine. *Br Med J* 1995; 310: 504.
5. Schaub JEM, Williamson PJ, Barnes EW, Trewby PN. Multisystem adverse reaction to lamotrigine. *Lancet* 1994; 344-481.