




Alicia Díaz de la Peña^{1 *} 
Elena Martín-Gil¹ 
Luis Caminal-Montero² 

1. CSM infanto-juvenil. Área de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
2. UGC Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Alicia Díaz de la Peña
Correo: alicia.diazd@sespa.es

*Fenómeno de Raynaud en un adolescente
probablemente inducido por lisdexanfetamina*

*Raynaud's phenomenon in an adolescent
probably induced by lisdexamfetamine*

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 13 años con historia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad que presentó un fenómeno de Raynaud durante el tratamiento con lisdexanfetamina. Los clínicos deben conocer estos raros efectos secundarios vasculares con derivados anfetamínicos y orientar su manejo.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención, fenómeno de Raynaud, Lisdexanfetamina, Adolescente.

ABSTRACT

We report the case of a 13-year-old male who presented with a history of attention-deficit hyperactivity disorder and Raynaud phenomena after treatment with lisdexamfetamine. Clinicians should be aware of the potential vascular side effects of stimulant medications, and how to handle them.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, Raynaud's phenomenon, Lisdexamfetamine, Adolescent.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se caracteriza por hiperactividad e impulsividad, por falta de atención o por una combinación de hiperactividad, impulsividad y falta de atención que no es acorde con el nivel de desarrollo y afecta al funcionamiento diario.

El TDAH es un motivo frecuente de consulta en salud mental infantil y, aunque suele diagnosticarse en la infancia, hasta en el 70% de los casos los síntomas persisten en la edad adulta (1).

El tratamiento para las personas con TDAH puede ser farmacológico, no farmacológico o combinado. El tratamiento farmacológico incluye tanto estimulantes (anfetaminas y metilfenidato) como no estimulantes (atomoxetina y guanfacina de liberación sostenida). Con el uso de estos psicofármacos, y más en población infantil, siempre existe precaución sobre posibles efectos secundarios. Entre ellos, el metilfenidato se considera el que presenta menor riesgo de desarrollar toxicidades (1, 2).

Es conocido que con el uso de los derivados amfetamínicos existe un riesgo bajo de desarrollar efectos secundarios cardiovasculares, especialmente arritmias, hipertensión arterial o síncope (1). Otros efectos, como el fenómeno de Raynaud (FR), también pueden aparecer de forma excepcional (3). El FR inducido por estos fármacos puede pasar desapercibido debido a su desconocimiento y/o ser atribuido a enfermedades reumáticas o incluso infecciones como el COVID-19 (4, 5).

Creemos de interés presentar un nuevo caso de FR inducido por lisdexanfetamina, en este caso dosis dependiente, dado que su conocimiento puede evitar consultas médicas, y una correcta planificación del tratamiento farmacológico del TDAH.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón diagnosticado de TDAH según los criterios de DSM-5 a los 7 años de edad, por lo que recibió inicialmente tratamiento con terapia cognitivo-conductual. Dos años más tarde, consultó en la práctica privada, donde se le prescribió tratamiento con 30 mg/día de lisdexanfetamina. Fue remitido

por su pediatra para seguimiento al Centro de Salud Mental Infantil.

Tras el inicio del tratamiento farmacológico la familia observó mejoría clínica, con buena tolerancia. Al cabo de 10 meses de tratamiento y de forma progresiva, empeoró su rendimiento escolar, por lo que se incrementó la lisdexanfetamina a 50 mg/día, dosis solo suspendida temporalmente durante los periodos no escolares.

En marzo de 2021, con 13 años, la madre refirió la aparición con el frío de palidez de los dedos de las manos, seguida de cianosis y finalmente enrojecimiento. Ante la persistencia del FR y la sospecha de poder estar relacionado con la lisdexanfetamina se suspendió el fármaco en marzo de 2022. Con ello se observó la desaparición del FR que no ha recurrido en el seguimiento al cabo de 6 meses. El paciente fue evaluado en Pediatría y en Medicina Interna con un examen clínico normal y específicamente con negatividad para los anticuerpos antinucleares (ANAs) y sin relación con una infección por SARS-Cov-2 (COVID-19). El paciente no fumaba ni consumía tóxicos y no se consideró necesario realizar una capilaroscopia. De acuerdo con la familia no se introdujeron nuevos tratamientos para el TDAH.

DISCUSIÓN

El dimesilato de lisdexanfetamina o lisdexanfetamina (Elvanse®) es un profármaco de la dextanfetamina, con acción prolongada lo que permite su administración en una única dosis diaria; esto favorece la adherencia y disminuye el riesgo de abuso en comparación con preparados de acción corta (6).

Aunque en EEUU se utiliza desde 2007, en España está comercializado desde 2014 con indicación en su ficha técnica en niños mayores de 6 años como alternativa a otros tratamientos cuando la respuesta a estos es inadecuada, siempre bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes (7).

Si bien la eficacia de los tratamientos frente al TDAH está bien contrastada, puede existir preocupación sobre sus posibles efectos secundarios, especialmente a largo plazo. Por ello, es importante conocerlos e informar adecuadamente sobre ellos. Los más frecuentes son la

pérdida de apetito, hipertensión arterial, insomnio, tics y síntomas psicóticos (2). Otros problemas, como el FR, solo se observa de forma excepcional (8).

El FR consiste en la aparición en los dedos de las manos o pies, habitualmente con la exposición al frío, de palidez seguida de cianosis y a continuación, enrojecimiento y parestias por vasoespasmo. El diagnóstico del FR es clínico, y solo se necesita preguntar al paciente si los dedos se le ponen blancos o azules con el frío. Aunque esto llama la atención de los individuos que lo experimentan, es habitual que no le den mayor importancia al no interferir con su actividad diaria y pueda pasar tiempo hasta que lo consulten. En ocasiones, los médicos pueden tener dudas sobre si lo que refiere el paciente es o no un FR y entonces corresponde realizar un diagnóstico diferencial con otros acro-síndromes vasomotores. Cuando no tiene causa conocida el FR se denomina primario, mientras que, si se identifica un responsable como una enfermedad reumática o como efecto secundario de un fármaco, se denomina FR secundario (4, 8).

El FR inducido por fármacos se ha asociado con el uso de diferentes medicamentos, especialmente con quimioterapia, ergotamínicos o beta-bloqueantes. Es un acontecimiento adverso poco frecuente pero probablemente subestimado. Entre los fármacos que pueden inducir FR está el metilfenidato, efecto que es dosis-dependiente. Existen estudios de pacientes con FR secundario a metilfenidato y dextroanfetamina (9) y que establecen la relación del derivado anfetamínico con el FR.

En la ficha técnica de la lisdexanfetamina (Elvanse®) se recoge el FR como efecto secundario poco frecuente, hasta 1 caso de cada 100 personas tratadas. Llamativamente, en la revisión de la literatura inglesa realizada por Umair et al en 2021, solo se recogen 2 casos entre los 70 inducidos por estimulantes del SNC como tratamiento del TDAH (10). En España, de 48 notificaciones de efectos adversos con lisdexanfetamina dentro de la base de datos nacionales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA), hasta 2018 sólo se habían comunicado 3 casos de FR atribuidos a ella, incluidos como “vasoconstricción, necrosis e insuficiencia vascular periférica” (11).

En el trabajo de Umair (10) se sugiere que en la mayoría de enfermos el FR desaparece tras la retirada del

fármaco y plantean que la reducción de la dosis puede ser una alternativa al cambio de fármaco. En su revisión apuntan que cuando aparece el FR inducido por el fármaco suele hacerlo antes de los 2 años de tratamiento, periodo durante el que habría que estar alerta. Tampoco hay recomendaciones específicas para el estudio del FR o fenómenos similares como la acrocianosis o perniosis. Proponen una valoración similar al estudio de un FR sin causa aparente, valorando la realización de una capilaroscopia. Finalmente, señalan que se ha postulado una posible asociación autoinmune, con casos de autoanticuerpos y esclerosis sistémica potencialmente atribuidos al tratamiento. Por ello, sugieren la necesidad de profundizar su estudio para comprender la asociación entre los tratamientos con fármacos estimulantes del SNC del TDAH y las manifestaciones vasculares periféricas.

CONCLUSIONES

Aunque la lisdexanfetamina es un fármaco con más de 15 años de comercialización en EEUU, todavía se recomienda monitorizar la seguridad a largo plazo en la práctica diaria real. Creemos el FR no es una complicación grave, pero puede ser más frecuente si se interroga específicamente al paciente o familia y su presencia puede interferir con el manejo clínico. En estos pacientes tratados con lisdexanfetamina que desarrollan FR se podrían valorar dosis más bajas del fármaco, pero en cualquier caso se debería realizar un seguimiento ante la posibilidad de la aparición de una enfermedad autoinmune.

CONTRIBUCIONES

Alicia Díaz de la Peña y Elena Martín Gil, intervención clínica y revisión de la literatura. Luis Caminal Montero, estudio general, revisión de la literatura y elaboración del borrador del manuscrito.

FINANCIACIÓN

El trabajo ha sido realizado sin financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la familia el consentimiento para comunicar el caso.

REFERENCIAS

1. Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11): 1050-6.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr1917069>.
2. Alda Díez JA. Los retos del TDAH. *Rev Psiquiatr Infanto-Juv*. 2022;39(1): 1-2.
<https://doi.org/10.31766/revpsij.v39n1a1>
3. Ordovás M, Rodríguez Jiménez E, Burgos R, Roldán R. Vasculopatía periférica asociada al tratamiento con metilfenidato en niños con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Psiquiatr Infanto-Juv*. 2014;31(4): 36-42.
<https://www.aepnya.eu/index.php/revistaepnya/article/view/134>
4. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, Villier C, Cracowski J-L, Roustit M. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond β -adrenoceptor blockers: Drug-induced Raynaud's phenomenon. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82: 6-16.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12912>
5. Laboe C, Batchelder E, Vasireddy D. Persistent Raynaud's Phenomenon Following Methylphenidate Hydrochloride Use During the COVID-19 Pandemic. *Cureus*. 2021;13.
<https://doi.org/10.7759/cureus.17647>
6. Frampton JE. Lisdexamfetamine: A Review in ADHD in Adults. *CNS Drugs*. 2016;30:343-54.
<https://doi.org/10.1007/s40263-016-0327-6>
7. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/77642/Prospecto_77642.html. Acceso 15 de septiembre de 2022.
8. Goldman W, Seltzer R, Reuman P. Association between treatment with central nervous system stimulants and Raynaud's syndrome in children: A retrospective case-control study of rheumatology patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58: 563-6.
<https://doi.org/10.1002/art.23301>
9. Gnanavel S. Lisdexamfetamine and Secondary Raynaud's Phenomenon. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20: 27425.
<https://doi.org/10.4088/PCC.17102240>.
10. Umair HM, Sandler RD, Alunno A, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Association between central nervous system stimulants used to treat attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Raynaud's phenomenon: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51: 200-4.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.09.002>
11. Reacciones Adversas a Medicamentos. Lisdexanfetamina (Elvanse). Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2018.
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-25/2-2-Vol25n1abr2018.pdf>