

Ordovás MP¹, Rodríguez Jiménez E¹, Burgos R¹ y Roldán R²

¹ Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil.

² Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Correspondencia:

Rafael de Burgos Marín.

Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Córdoba.

rafadbm@gmail.com

Vasculopatía periférica asociada al tratamiento con metilfenidato en niños con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Peripheral vasculopathy associated with methylphenidate treatment in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

RESUMEN

Presentamos el Caso Clínico de una niña diagnosticada de un Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad que desarrolló una vasculopatía periférica (Síndrome de Raynaud) secundaria al tratamiento con metilfenidato. Se analizan las relaciones entre el tratamiento con metilfenidato y la aparición de fenómenos vasculares periféricos, su relevancia e implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: metilfenidato, vasculopatía periférica, Fenómeno de Raynaud.

ABSTRACT

We report the case of a girl who is diagnosed of Attention Deficit Hyperactivity Disorder who developed a secondary peripheral vascular disease (Raynaud's Syndrome) after starting treatment with methylphenidate. The relationship between treatment with methylphenidate

and the occurrence of peripheral vascular phenomena, its relevance and diagnostic and therapeutic implications are discussed.

Keywords: methylphenidate, peripheral vascular disease, Raynaud's Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es, con toda probabilidad, el trastorno psiquiátrico más estudiado de la infancia y adolescencia y del que existe mayor evidencia científica de su sustrato neurobiológico con las implicaciones etiopatogénicas, clínicas y terapéuticas consiguientes. Es un trastorno crónico (1) cuyas manifestaciones clínicas pueden persistir en la edad adulta hasta en un 70% de los casos (2). Su prevalencia en niños de edad escolar se sitúa en torno al 5% (en algunas series hasta del 8%- 11%) (3) y en un 3.4% de los adultos entre 18 y 44 años (4). Su

etiología es multifactorial atribuyéndose hasta en un 80% de los casos a causas relacionadas con factores genéticos (5). Existen suficientes estudios de imagen estructurales y funcionales que sustentan la existencia de disfunciones en las vías fronto-subcorticales (entre otras) y en los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico como bases de la fisiopatología del TDAH (6).

El tratamiento del TDAH se apoya en cuatro pilares fundamentales: la intervención individual, la psicoeducación y entrenamiento a padres, la intervención psicopedagógica y el tratamiento farmacológico. En 1.987, la Academia Americana de Pediatría (AAP), afirmaba que la medicación debía ser el “último recurso” en el tratamiento del TDAH. Sin embargo, desde 1.996 recomienda que “la medicación forme parte del plan inicial del tratamiento usada en combinación de intervenciones psicosociales” (7). Actualmente existe un razonable consenso en este aspecto y en los casos leves se recomienda iniciar el tratamiento con las tres primeras estrategias reservándose el tratamiento farmacológico para los casos moderados o graves y para aquellos casos leves en los que se obtenga una respuesta insuficiente con las tres primeras intervenciones.

Según la “Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes” editada en nuestro país, el tratamiento farmacológico y/o conductual debe considerarse como de primera elección para el TDAH en niños y adolescentes teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de los síntomas, su repercusión funcional y las características del cuadro clínico junto a las preferencias de la familia (8).

Los fármacos más utilizados son los estimulantes (metilfenidato y anfetamina) y la atomoxetina. Para la guía NICE (NICE, 2.009) (9) son los únicos medicamentos que han mostrado una eficacia clara en la reducción de los síntomas del TDAH y un buen perfil de seguridad a las dosis recomendadas aconsejando que este tratamiento farmacológico debe iniciarlo un médico adecuadamente cualificado y experto en el tratamiento del TDAH.

Dentro del arsenal terapéutico del TDAH existen otros fármacos aprobados en otros países (por ejemplo, la guanfacina) y otros fármacos (bupropión, agonistas alfa-2, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y reboxetina) disponibles en el caso de que los fármacos “de primera línea” no sean efectivos o provoquen efectos secundarios intolerables. No obstante, en la mayoría

de los casos, debido a su buen cociente efectividad/efectos secundarios, la mayoría de los casos responden positivamente a metilfenidato, anfetamina o atomoxetina. En España disponemos de diferentes presentaciones de metilfenidato (que básicamente se diferencian en su presentación galénica y en su forma de liberación), una anfetamina (dimesilato de anfetamina) y la atomoxetina.

En 1.937, Bradley publicó los primeros estudios de psicofarmacología en niños y adolescentes en los que sugería que los síntomas de TDAH mejoraban con bencedrina, una mezcla racémica de dextro y levo-sulfato de anfetamina (10). Desde entonces, los fármacos estimulantes se prescriben en población pediátrica con gran efectividad clínica.

El metilfenidato es un fármaco estimulante ampliamente utilizado. Sin embargo, su mecanismo de acción no se conoce aún completamente. El metilfenidato es una amina simpaticomimética cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{19}NO_2$. Pertenece al grupo de las fenetilaminas y, en particular, es un análogo ciclizado de la anfetamina. Estructuralmente, el metilfenidato añade al modelo un anillo piperidínico que incluye al nitrógeno y al carbono beta. Posee similitudes estructurales a la anfetamina pero sus efectos farmacológicos son más similares a los de la cocaína, siendo el efecto del metilfenidato menos potente y de menor duración. Es un estimulante del sistema nervioso central y su comportamiento es el de un simpaticomimético de acción indirecta. Se asume que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica e incrementa la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. El aumento de las acciones de la noradrenalina y dopamina en ciertas regiones cerebrales, como por ejemplo en el córtex prefrontal-dorsolateral, puede mejorar la atención, la concentración, la función ejecutiva y la vigilia. El aumento de las acciones de la dopamina en otras regiones cerebrales, como los ganglios basales, puede mejorar síntomas relacionados con la hiperactividad. El D-isómero actúa principalmente en el cerebro y el L-isómero afecta principalmente al sistema cardiovascular (11).

Las sustancias simpaticomiméticas estimulan receptores alfa y beta produciendo una acción excitadora en algunos músculos lisos (vasos sanguíneos de la piel, del riñón y de las mucosas) y en algunas glándulas (salivares y sudoríparas). El efecto que se produce es la vasoconstricción periférica y de las arterias renales y la emisión de saliva y sudor. Este efecto lo producen

predominantemente los receptores alfa-1. Por otro lado, pueden realizar una acción inhibitoria en otros músculos lisos como en el árbol bronquial, pared intestinal y vasos sanguíneos del músculo estriado produciendo respectivamente broncodilatación, inhibición del peristaltismo intestinal y aumento del aporte sanguíneo al músculo estriado. Este efecto lo provocan principalmente los receptores beta-2. También tienen una acción excitadora cardíaca mediante los receptores beta-1 produciendo un aumento de la frecuencia cardíaca y fuerza de contracción muscular que se traduce en un incremento del gasto cardíaco. Además, actúan a nivel del sistema nervioso central produciendo estimulación respiratoria, aumento del estado de vigilia y reducción del apetito. Asimismo, pueden producir otro tipo de acciones endocrinas o metabólicas (12).

Los fármacos simpaticomiméticos no producen todos estos efectos sino que, según la afinidad que tengan por los receptores beta o alfa, desencadenarán unos u otros. El metilfenidato posee potentes efectos agonistas sobre receptores alfa y beta adrenérgicos (13).

Los estimulantes que actúan a nivel del sistema nervioso central han sido relacionados con la aparición de diferentes problemas vasculares entre las que se incluyen algunas vasculopatías periféricas (14). Se han descrito casos de vasculopatía periférica y nefropatía tras tratamientos de larga duración con fentermina (sustancia estimulante del SNC) que actúa como agente simpaticomimético (15). También se han publicado casos de trombosis aguda periférica (16) y de vasculopatía necrotizante periférica (17) por consumo de cocaína.

El metilfenidato es un fármaco generalmente bien tolerado cuyos efectos secundarios más comunes son la pérdida de apetito, insomnio, cefalea y dolor abdominal (18). Probablemente, los efectos secundarios cardiovasculares son los que más preocupan a los padres y a los profesionales responsables de su tratamiento. Los incrementos leves de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son frecuentes, rara vez tienen una repercusión clínica significativa y existe una amplia experiencia y bibliografía al respecto. Menos frecuentes y menor casuística existe, sin embargo, sobre sus posibles efectos secundarios en el sistema vascular periférico. Se han descrito algunos casos en los que se produce la aparición del Síndrome de Raynaud (SR) tras la instauración de tratamiento con metilfenidato (19).

El Síndrome de Raynaud consiste en vasoespasmos

episódicos de las arterias periféricas como consecuencia de una reacción extrema al frío o a estímulos emocionales. Los dedos de las manos y de los pies están típicamente afectados. La tríada clásica de síntomas y la variación de color fue descrita por primera vez por Maurice Raynaud en 1.862. Consiste en la aparición de palidez en la piel (secundaria a vasoespasmos) seguida por cianosis (producido por la sangre desoxigenada) y, finalmente, ruborización (producido por el retorno del flujo de sangre desde el dedos) seguido por un aumento reactivo en la temperatura (20).

La prevalencia del SR es difícil de determinar dado que no existe una prueba específica para su diagnóstico y la clínica que presenta puede achacarse a una reacción normal que aparece con frecuencia tras la exposición al frío. Se estima que la prevalencia en la población general se encuentra entre el 1%-20% de las mujeres y el 3%-14% de los hombres, existiendo diferencias según el clima (21).

El SR puede ser primario, en el caso de que no se pueda identificar ninguna causa que lo desencadene, o secundario cuando sí se identifica su etiología. Entre las causas más frecuentes están algunas enfermedades autoinmunes (como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico o enfermedades del tejido conjuntivo), algunas endocrinopatías, enfermedades hematológicas y neoplasias, determinadas enfermedades arteriales, algunos traumatismos y diversos fármacos y tóxicos (22).

El diagnóstico del SR es siempre clínico y se realiza mediante la respuesta afirmativa a tres cuestiones: si los dedos se muestran especialmente sensibles al frío, si cambian de color cuando se les expone a bajas temperaturas y, por último, si se tornan blancos o azules (22). Es infrecuente la existencia de dudas sobre el diagnóstico de SR, pero cuando esto ocurre es recomendable realizar un diagnóstico diferencial con otros acrosíndromes vasomotores que tengan signos o síntomas superponibles. Aunque en ocasiones puede persistir la incertidumbre sobre el diagnóstico del SR, no se recomienda realizar pruebas de provocación (como la inmersión de las manos en agua fría) ni otras pruebas diagnósticas más complejas (como la termografía o el láser Doppler) debido a que suelen ofrecer resultados poco consistentes o están aún en fase de investigación (22).

El abordaje terapéutico en los casos leves consiste en medidas generales como la evitación del frío y la

utilización de guantes, calcetines y ropa apropiada. El tratamiento farmacológico está indicado para aquellos casos en los que las manifestaciones clínicas sean severas reservándose las intervenciones terapéuticas de tipo quirúrgicas para casos excepcionales en los que no se haya producido respuesta tras el tratamiento farmacológico. En cualquier caso, antes de iniciar cualquier intervención, es imprescindible descartar la existencia de factores etiológicos ya que las primeras medidas terapéuticas han de ser dirigidas hacia su tratamiento y/o eliminación.

El SR está recogido como un posible evento adverso derivado del uso de metilfenidato. La frecuencia de aparición, según indica su ficha técnica, es de <1/10.000. Debido a su baja incidencia, existe escasa bibliografía al respecto. El objetivo de este trabajo consiste en la exposición de un caso clínico en el que se halló la aparición de este fenómeno como consecuencia de la instauración de tratamiento con metilfenidato en una niña diagnosticada de TDAH.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de una niña de nueve años de edad que acudió a nuestro Servicio para valoración de un posible déficit de atención. Es hija única, vive con sus padres y no existen antecedentes familiares psicopatológicos relevantes. El embarazo, parto y desarrollo psicomotor se desarrollaron dentro de parámetros de normalidad. No presenta antecedentes personales de enfermedades relevantes y únicamente refieren que está en seguimiento por su especialista por alteraciones de la motilidad intestinal con diagnóstico de presunción de “colon irritable” para el que no sigue tratamiento farmacológico alguno. Iniciaron consultas por dificultades en su aprendizaje y rendimiento escolares. La describen como una niña con dificultades para mantener su atención en sus tareas y estudios así como para organizarse, planificar y terminar tanto sus tareas y estudios como sus actividades cotidianas. La definen como una niña distraída, distraíble, desordenada, olvidadiza, despistada y ensimismada con frecuencia pareciendo no escuchar cuando le hablan y con dificultades para gestionar el tiempo. Muestra interés y esfuerzo en sus tareas y estudios en los que invierte varias horas al día con escasos resultados. La niña refiere frustración, abatimiento y sentimientos de minusvalía e inferioridad ante estos malos resultados. No presenta alteraciones de conducta ni signo alguno sugerente de

hiperactividad o impulsividad. La describen como una niña tímida e introvertida sin que ello le afecte en sus relaciones personales de manera significativa. El apetito, sueño y sus relaciones familiares se encuentran dentro de la normalidad.

Se solicitó la valoración a sus padres y tutora a través de la Escala ADHD Rating Scale de DuPaul obteniendo en todas ellas puntuaciones por encima del punto de corte en la subescala que evalúa el déficit de atención. Así mismo, se realizó una evaluación para descartar dificultades cognitivas a través de la escala de Weschler de inteligencia (WISC-IV) obteniendo los siguientes resultados: Comprensión Verbal: 99; Razonamiento Perceptivo: 105; Memoria de Trabajo: 82; Velocidad de Procesamiento: 97 y Cociente Intelectual Total: 98.

Se realizó el diagnóstico de “Trastorno por déficit de atención e hiperactividad subtipo con predominio del déficit de atención”. Tras descartar antecedentes familiares y personales de alteraciones cardiovasculares relevantes y tras la oportuna exploración física y cardiovascular de la niña, se inició tratamiento con metilfenidato de liberación osmótica (dosis crecientes hasta 36 mgrs/día). Se obtuvo una excelente respuesta clínica sin observarse efectos secundarios reseñables excepto un moderado descenso del apetito al mediodía. A los doce meses de iniciado el tratamiento, la niña refería haber observado episodios de palidez con sensación de frialdad, dolor, picor, e hiperhidrosis en ambas manos y, en menor medida, en los pies. No había presentado sintomatología similar anteriormente y asociaban su aparición al inicio del tratamiento con metilfenidato. No estaba tomando ningún otro tratamiento y únicamente referían como factor agravante la temperatura ambiental ya que la sintomatología empeoraba con la exposición al frío. Referían una mejoría completa de estos síntomas al retirar el tratamiento durante un periodo de vacaciones de verano pero también un empeoramiento marcado de la atención reapareciendo la sintomatología vascular al reinstaurar el tratamiento.

Ante la sospecha de un Síndrome de Raynaud y debido a que con frecuencia éste es la primera manifestación de una enfermedad autoinmune sistémica, se solicitó valoración al Servicio de Reumatología. La exploración física confirmó los hallazgos señalados sin otras anomalías. La analítica realizada [hemograma, bioquímica renal y hepática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ASLO, factor reumatoide,

anticuerpos antinucleares (ANA), Ac. Ena (SSA-RO, SSB-La, RNP), Ac. Ds-DNA, Ac Antigliadina A, Ac Antigliadina G, Ac. Anticentrómero, Ac AntiBeta2-glicoproteína IgG, AntiBeta2-glicoproteína IgM, Ac Antifosfolípidos G, Ac Antifosfolípidos M, Ac Anti Scl-70, Ac AntiTPO (microsomales), Ac Antitiroideos (Ac Antitiroglobulina, Anti TPO microsomales y Anti Transglutaminasa), inmunoglobulinas, crioglobulinas, complemento, pruebas de coagulación y sedimento urinario], arrojó resultados dentro de la normalidad. Por último, en la radiología (cervical, de manos y de tórax) y en la capilaroscopia periungueal tampoco se hallaron alteraciones significativas. Se descartó por tanto cualquier conectivopatía de base y fue diagnosticada como una vasculopatía periférica secundaria al tratamiento con metilfenidato.

Debido a la levedad de los síntomas vasculares y al empeoramiento marcado de la atención al retirar el tratamiento (con todas las implicaciones que ello conlleva), se optó por mantener el tratamiento con metilfenidato de liberación osmótica aconsejando la adopción de medidas generales básicas como la evitación de la exposición al frío y protegerse con la utilización de guantes, calcetines y ropa de abrigo adecuadas. La evolución tras más de dos años de seguimiento ha sido muy buena. La sintomatología vascular ha seguido siendo leve y con buena respuesta a las medidas generales y sigue presentando una excelente respuesta en sus capacidades de atención que se traduce en una mejoría significativa de su rendimiento escolar y la consiguiente mejoría emocional (autoestima, seguridad, confianza en sí misma,...).

DISCUSIÓN

Los fármacos utilizados en el tratamiento del TDAH son los más prescritos en general en el campo de la psiquiatría de la infancia y adolescencia tanto por la prevalencia del propio trastorno en sí como por el buen perfil de eficacia/efectos secundarios que estos fármacos presentan. Como se ha dicho, los estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) suelen ser los fármacos de primera elección en la mayoría de los casos. Existe, por tanto, una abundante literatura sobre todos los aspectos concernientes a su uso y, por supuesto, también en todo lo relativo a sus efectos secundarios. No obstante, existen relativamente pocos estudios y comunicaciones sobre los efectos vasculares periféricos inducidos por los

estimulantes.

Goldman et al, (19) desarrollaron un estudio con el objetivo de investigar si los estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) utilizados en el tratamiento del TDAH se asociaban al desarrollo de SR. Fue un estudio de casos-control en el que se seleccionaron como “casos” todos los niños que consultaron en un servicio de Reumatología Pediátrica durante un periodo de cinco años y que presentaban síntomas de un SR y que finalmente fueron diagnosticados como tales. En total se seleccionaron 32 casos (23 niñas y 9 niños con una edad media de 15.9 ± 3.1 años) y 32 controles. Los controles fueron seleccionados de manera randomizada y apareados por edad, sexo y momento de aparición de los síntomas. Los autores hallaron una asociación significativa entre la presencia de SR y la toma de tratamiento (actual o pasado) con metilfenidato o dextroanfetamina. Reconociendo el número pequeño de la muestra, los autores concluyen la existencia de una asociación significativa entre el desarrollo de SR y la terapia con estimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH.

Syed y Moore (23) presentaron un estudio de cuatro pacientes (dos en tratamiento con metilfenidato y dos con dextroanfetamina) que presentaron acrocianosis, livedo reticularis o Fenómeno de Raynad. Hallaron en dos de ellos alteraciones en la analítica (ANA positivos) y en el estudio histopatológico. Concluyen señalando el riesgo potencial de desarrollar síntomas de vasculopatía periférica con el tratamiento con estimulantes.

Por último, Yu et al (14) presentaron cuatro pacientes (todos varones entre 11 y 16 años) en tratamiento con diferentes formulaciones de metilfenidato y sales de anfetamina que desarrollaron síntomas de vasculopatía periférica. Como los autores anteriores, concluyen con la sugerencia de observar la posible aparición de síntomas de vasculopatía periférica en los niños con TDAH en tratamiento con fármacos estimulantes.

CONCLUSIONES

Las referencias bibliográficas existentes establecen la asociación del tratamiento con estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) y el riesgo de desarrollar vasculopatías periféricas. La escasa evidencia científica hasta la fecha deja abierta numerosas interrogantes entre las que se encuentran la identificación de factores de riesgo (pacientes más vulnerables, incremento del riesgo en función de la dosis, edad del paciente o momento

de aparición, etc...) que debería reflejarse en una mejor prevención. La incorporación de unas sencillas preguntas en la anamnesis de los niños en tratamiento con estimulantes puede ayudar a establecer diagnósticos de sospecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. CIE-10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Text Revision, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000: 85-93.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 7: 4-16.
3. Krull KR, Khan RB, Ness KK, Ledet D, Zhu L, Pui CH, Howard SC, Srivastava DK, Sabin ND, Hudson MM, Morris EB. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in long-term survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1191-6.
4. Uptodate. Bukstein O. Adult attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis [sede Web]. Aug 1, 2014. Uptodate.
5. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/Hyperactivity disorders. *Pediatrics* 2008; 121: e358-65.
6. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficits/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 422-33.
7. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 1033-1044.
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.
10. Bradley C. The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577-581.
11. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. Tercera edición. Madrid. Editorial Aula Médica. 2008.
12. Landsberg L, Young J. Fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J D, Martin J, Fauci A, Kasper D, ed. Principios de medicina interna. 13ª ed. España: Interamericana-Mc Graw-Hill, 1994: vol 1: 481-497.
13. Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through alpha2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct* 2005; 1 (1): 2.
14. Yu ZJ, Parker-Kotler C, Tran K, Weller RA, Weller EB. Peripheral vasculopathy associated with psychostimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 111-5.
15. Jefferson HJ, Jayne DR. Peripheral vasculopathy and nephropathy in association with phentermine. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1761-3.
16. Pankl S, Pellegrini D, Bruetman JE. Chronic peripheral arterial disease induced by cocaine. *Medicina Buenos Aires* 2012; 72: 37-9.
17. Farmer RW, Malhotra PS, Mays MP, Egger ME, Smith JW, Jortani SA, Spiller H, Bosse GM, Callen JP, Franklin GA. Necrotizing peripheral vasculitis/vasculopathy following the use of cocaine laced with levamisole. *J Burn Care Res* 2012; 33: e6-e11.
18. Wolraich ML, McGuinn L, Doffing M. Treatment

- of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: safety considerations. *Drug Saf* 2007; 30: 17-26.
19. 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 Rheum* 2008; 58: 563-6.
 20. García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Escárcega RO, Mendoza-Pinto C, Pardo-Santos R, Levy R, Maldonado CG, Chávez GP, Cervera R. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 62-8.
 21. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a region comparison. *J Rheumatol* 1997; 24: 879-89.
 22. Tolosa C, Simeón CP, Gabarró L. El fenómeno de Raynaud. *Med Clin* 2009; 132: 712-8.
 23. Syed RH, Moore TL. Methylphenidate and dextroamphetamine-induced peripheral vasculopathy. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 30-3.