

HIPERPIGMENTACIÓN DE ORIGEN MEDICAMENTOSO. REVISIÓN Y ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS.



TRABAJO FIN DE GRADO
AUTOR: SERGIO CARRASCO MOLINA
TUTOR: ROSA MARÍA GIMÉNEZ GARCÍA

GRADO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID

RESUMEN

A día de hoy existen muy pocos estudios acerca de las hiperpigmentaciones de origen medicamentoso publicados. Con el fin de conocer la frecuencia de esta patología en una consulta externa de dermatología, así como los factores con los que se encuentra relacionado dicho efecto adverso, se ha realizado este estudio epidemiológico. Se han tenido en cuenta los pacientes que acudían por primera vez a una Consulta Externa de Dermatología en el Área Oeste de Valladolid, desde el 1 de agosto de 2017 hasta el 20 de abril del 2018, a causa de una hiperpigmentación de origen medicamentoso.

Se encontró una incidencia del 1,31% entre todos los pacientes que acudieron a una primera consulta de dermatología en el periodo que duró el estudio. Acudieron un total de 16 pacientes por esta causa, tomando 8 de ellos (50%) más de un fármaco. El grupo farmacológico que más frecuentemente produjo una hiperpigmentación fueron los AINES (25%), seguido de los antihipertensivos (18,75%), antimaláricos (12,5%) antibióticos, antineoplásicos, psicofármacos, simvastatina, alopurinol, amiodarona y mucolítico (6,25% cada uno). Posiblemente esta muestra se encuentre sesgada, ya que muchos pacientes que reciben tratamientos que se asocian frecuentemente a hiperpigmentaciones medicamentosas, como es el caso de los antineoplásicos, son diagnosticados y tratados por otras especialidades, como los oncólogos. Además, el 25% de los pacientes presentó una hiperpigmentación de la mucosa oral y un 37,5 % presentaba una hiperpigmentación de distribución en zonas foto-expuestas.

Como conclusiones de este estudio resalta que es importante, tanto para el médico de Atención Primaria como para cualquier otra especialidad, el reconocimiento de una hiperpigmentación producida por un fármaco para su correcto diagnóstico y tratamiento.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTIBIÓTICOS	3
1.2 ANTIHIPERTENSIVOS.....	3
1.3 ANTICONVULSIONANTES	4
1.5 PSICOFÁRMACOS	5
1.6 ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)	5
1.7 ANTINEOPLÁSICOS	6
1.8 METALES PESADOS.....	7
1.9 OTROS.....	7
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1 Ámbito de realización.....	8
3.2 Población de estudio	9
3.3 Variables de estudio	9
3.3.1 Variables epidemiológicas.....	10
3.3.2 Variables dermatológicas	10
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSION	12
6. CONCLUSIONES	14
7. BIBLIOGRAFÍA	15

1. INTRODUCCIÓN

La hiperpigmentación constituye un problema dermatológico común que puede producir un gran impacto en el paciente que lo padece, ya que afecta a la apariencia y calidad de vida. Se define la hiperpigmentación como el oscurecimiento o incremento del color natural de la piel, normalmente debido al incremento del depósito de melanina (hipermelanosis) en la epidermis o en la dermis, o bien por un incremento de cromóforos de origen no melánico (hipercromías) o por el depósito en la dermis de pigmentos endógenos o exógenos como la hemosiderina, el hierro o metales pesados. La hiperpigmentación constituye un motivo frecuente de consulta, particularmente en pacientes con tipos de piel oscura (1).

El color de la piel humana está principalmente determinado por dos tipos de melanina; la eumelanina y la feomelanina. Otros determinantes importantes en el color de la piel son el número de capilares sanguíneos que ésta contenga, los cromóforos que pueda poseer, como los carotenos o licopenos, y el contenido de colágeno que posea la dermis (2). Los melanocitos, situados en la capa basal epidérmica, son los encargados de producir la melanina, produciéndose su biosíntesis en las organelas llamadas melanosomas, las cuales son transportadas a la periferia y transferidas, gracias a sus prolongaciones dendríticas, de los melanocitos a los queratinocitos circundantes. Cada melanocito, interactúa con más o menos 36 queratinocitos, en lo que se denomina “unidad melano-epidérmica” (UME) (2).

La hipermelanosis que ocurre en la epidermis se produce por el aumento de melanina en la capa basal y suprabasal de la piel asociada a una cantidad normal o elevada de melanocitos. La hipermelanosis dérmica se puede desarrollar a través de varios mecanismos, como la transferencia de la melanina desde la epidermis hasta la dermis y su acumulación dentro de los melanófagos (incontinencia pigmentaria) y se observa comúnmente en las enfermedades inflamatorias de la piel que afecta a la capa basal y/o a la unión dermo-epidérmica. Otra causa es el depósito en la dermis de pigmentos tanto endógenos como exógenos, como la hemosiderina, el hierro o una exposición local o sistémica a metales pesados (plata, oro, mercurio). Algunos metales, como el hierro, puede estimular la melanogénesis, como es observado en los pacientes con hemocromatosis (3).

Las hiperpigmentaciones inducidas por fármacos se estima que representan entre el 10 y el 20% de los casos de hiperpigmentación adquirida (4), aunque estas cifras son probablemente muy especulativas, siendo en la mayoría de los casos de forma idiopática, fundamentalmente en pacientes ancianos. La incidencia de las hiperpigmentaciones producidas por medicamentos es muy variable y depende del fármaco involucrado, variando desde casos aislados hasta el 25% de los pacientes que reciben un tratamiento (5). Existen medicamentos de varias clases que se encuentran asociados al desarrollo de pigmentación de la piel o membranas mucosas (4–6).

En cuanto a la presentación en la clínica, la descoloración que aparece en la piel es adquirida y usualmente aparece lentamente, con un crecimiento insidioso, empeorando con los meses o incluso años desde el comienzo del tratamiento. Por otra parte, hay ciertas distribuciones topográficas que son más características de una hiperpigmentación inducida por un fármaco, como la aparición de éstas más frecuentemente en las zonas que han sido expuestas al sol, pudiendo incluir las membranas mucosas, especialmente la oral y las conjuntivas. Además, algunas características de la distribución son muy sugestivas de fármacos particulares, como la hiperpigmentación flagelada encontrada cuando se usan tratamientos citostáticos que contienen bleomicina (7). Hay que decir también que el color que adquiere la hiperpigmentación no es muy específico para decir que la hiperpigmentación se ha producido por un fármaco, sin embargo, es más común que las hiperpigmentaciones que se producen por fármacos se presenten como un púrpura inusual, y de tonos de color como rojo-amarillento, como la clofazimina (8), o pizarra o gris azul, como son las hiperpigmentaciones causadas por los fármacos psicotrópicos, amiodarona, o los metales (9,10).

El diagnóstico de hiperpigmentación es complicado a causa de la falta de evidencias directas o a la falta de información adecuada que le es proporcionada al médico sobre el tratamiento de sus pacientes. Además, muchos pacientes ancianos se encuentran polimedicados, lo que hace aún más difícil asociar un cambio pigmentario a un determinado fármaco, especialmente cuando se desconoce la cronología entre la toma del fármaco y la aparición de la hiperpigmentación. La incidencia verdadera de estas hiperpigmentaciones es muy difícil de evaluar, debido a que no todos los casos se registran ni declaran a las instituciones de estudio farmacológico, además de que no se han realizado hasta el momento estudios prospectivos a gran escala, de ahí la necesidad de la realización de nuevos estudios para

comprobar la relación entre la toma de ciertos fármacos y la aparición de hiperpigmentaciones. (4,11).

1.1 ANTIBIÓTICOS

Dentro de los antibióticos, las hiperpigmentaciones inducidas por las tetraciclinas se producen a causa principalmente de la **minociclina**, y menos frecuentemente con la **doxiciclina** u otras tetraciclinas de primera generación. La hiperpigmentación inducida por minociclina puede ocurrir hasta en un 15% de los pacientes que reciben este antibiótico, especialmente en pacientes que reciben un tratamiento prolongado. Se han descrito tres tipos de hiperpigmentación, siendo la hiperpigmentación tipo 1 (hiperpigmentación azul-negra en el lugar de inflamación anterior o en una cicatriz) producida por gránulos de pigmento, siendo probablemente quelatos de hierro de la minociclina. La hiperpigmentación tipo 2 (hiperpigmentación gris-azul que afecta a la piel normal, especialmente a las piernas) es probablemente debida a metabolitos de la minociclina en la piel. Sólo en la hiperpigmentación tipo 3 (síndrome de piel sucia en áreas expuestas al sol) se encuentran estudios microscópicos encontrando mayores cantidades de melanina en los macrófagos de la epidermis y de la dermis. Esto se aplica probablemente también a la hiperpigmentación tipo 4 (hiperpigmentación de cicatrices) (11,12).

También se han descrito, aunque de manera aislada, casos de hiperpigmentación causadas por la toma de **levofloxacino**, también en pautas de largos tratamientos, **polimixina**, un antibiótico utilizado primariamente para las resistencias contra Gram negativos y por **tigeciclina**, un nuevo antibiótico perteneciente a la familia de las glicilciclinas (13–16).

La **rifampicina** puede inducir una hiperpigmentación rojiza en el caso de sobredosis (17), mientras que la **isoniacida**, otro fármaco antimicobacteriano, a veces puede producir una hiperpigmentación violácea asociada al desarrollo de pelagra (18). La dapsona también puede desencadenar una hiperpigmentación agravada por el sol (19).

1.2 ANTIHIPERTENSIVOS

A pesar de su amplia utilización, se han publicado muy pocos casos de hiperpigmentación inducida por fármacos antihipertensivos.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II bloquean la unión de la angiotensina II a su receptor subtipo 1. El aumento de la prescripción de estos agentes antihipertensivos ha hecho que aumenten las consultas a los centros de farmacovigilancia, pero excepcionalmente se han registrado casos de hiperpigmentación, encontrando este caso de hiperpigmentación producido por **telmisartán** (20). Respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), encontramos en la literatura algún caso de pigmentación inducida por **captopril** (21).

Los antagonistas del calcio son fármacos de primera línea para la hipertensión. A pesar de su uso generalizado, se han publicado pocos datos sobre el espectro de reacciones adversas que producen. Existe en la literatura varios casos de hiperpigmentación fotodistribuida (reticulada u homogénea) inducida por **diltiazem** y **amlodipino** (22–25). También hay un caso reciente de hiperpigmentación producida por **lercanidipino** (26).

Por último, dentro de los betabloqueantes, podemos encontrar casos de hiperpigmentaciones con aspecto liquenoide inducidas por **nebivolol** (27,28).

1.3 ANTICONVULSIONANTES

Los anticonvulsivos poseen una alta incidencia de reacciones adversas a medicamentos, relacionándose la hiperpigmentación con la toma de **carbamazepina** y **lamotrigina** (29).

El **ácido valproico** es el antiepiléptico más comúnmente prescrito en el mundo. Se ha demostrado eficaz en adultos y niños con convulsiones generalizadas, convulsiones parciales y crisis combinadas. También se pauta en el manejo de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, fobias sociales y también para el dolor neuropático. Se han descrito tras su uso cambios en el color del cabello y el cabello rizado; la pigmentación de las uñas (30,31) y un caso de hiperpigmentación labial (32).

Respecto a la **fenitoína**, el 10% de los pacientes desarrollan una hiperpigmentación en la cara y el cuello que se asemeja al cloasma o acromelanosis que se desvanecen tras unos meses de retirar el fármaco(4,33).

Se ha descrito la aparición de exantema fijo medicamentoso y la ingesta de **carbamazepina**, apareciendo dentro de las primeras 24 horas después de la ingestión del fármaco, dejando hiperpigmentación residual (34).

1.5 PSICOFÁRMACOS

El uso a largo plazo de fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos puede inducir una hiperpigmentación, generalmente en las áreas expuestas al sol. Dentro de las fenotiazinas, la **clorpromazina** es sin duda el fármaco más frecuentemente implicado, provocando una pigmentación violeta o púrpura gris metálica sólo en las áreas expuestas al sol, principalmente en la cara y las extremidades (35). Las membranas mucosas se conservan, pero la pigmentación puede afectar uñas y las partes expuestas del ojo (36). Las otras fenotiazinas no parecen mostrar el mismo potencial para producir la hiperpigmentación, posiblemente debido a diferencias estructurales que afectan a los sitios de unión a la melanina (4).

Los antidepresivos tricíclicos, que se relacionan estructuralmente con **fenotiazinas**, pueden inducir una hiperpigmentación que va de azul a gris pizarra en áreas expuestas al sol, pero mucho menos con frecuencia que la clorpromazina. Este efecto adverso se ha divulgado especialmente con **imipramina** (37). También hay casos descritos de hiperpigmentación asociada a la amitriptilina (9).

Hay casos de hiperpigmentaciones provocadas por la olanzapina, un antipsicótico atípico utilizado tanto como para la esquizofrenia como para los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar, aunque las reacciones cutáneas son muy raras (38,39). También hay casos descritos provocados por los inhibidores de la recaptación de la serotonina (40) y por levodopa y metildopa (41). Por último, también hay casos de hiperpigmentaciones producidos por **benzodiacepinas**, como lo es el clonazepam (29).

1.6 ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los AINES pueden desencadenar también la aparición de lesiones hiperpigmentadas, aunque generalmente aparece en forma de exantema fijo medicamentoso. Los mecanismos fisiopatológicos todavía no se pueden explicar completamente, pero se cree que el AINE podría actuar como un hapteno, uniéndose a una proteína ligada a melanocitos, produciendo

una reacción citotóxica específica dirigida hacia los melanocitos con el hapteno unido. Los fármacos que más se han relacionado con esta reacción adversa son el **paracetamol, los salicilatos, los derivados del oxicam y el ibuprofeno** (42–45).

1.7 ANTINEOPLÁSICOS

En el caso de los antineoplásicos, hay varios grupos de fármacos que pueden provocar una hiperpigmentación de origen medicamentoso (46). Por ejemplo, dentro de los agentes alquilantes, podremos encontrar como causantes de dicha hiperpigmentación a la **ciclofosfamida, ifosfamida y tiotepa**. La ciclofosfamida puede ocasionar manchas hiperpigmentadas después de la cuarta semana de tratamiento, desapareciendo a los 6-12 meses después de dejar el tratamiento. Estos parches de hiperpigmentación pueden aparecer en palmas, plantas, uñas, dientes y raramente en la encía (47). En cambio, la hiperpigmentación por ifosfamida ocurre más frecuentemente en las áreas flexurales, en las manos, pies, escroto y bajo vendajes oclusivos. Esta hiperpigmentación puede ocurrir tras un solo curso o varios meses de terapia, y tiene un curso más impredecible que el de la ciclofosfamida (48). Al igual que la ifosfamida, tiotepa puede producir hiperpigmentación en áreas ocluidas (se cree que se excreta en el sudor, y que éste es el mecanismo responsable de la hiperpigmentación causada por la droga) (49). Otros agentes alquilantes que pueden producir hiperpigmentación son los platinos, produciendo el cisplatino una hiperpigmentación en el 70% de los pacientes, que puede ser localizada o irregular, pudiendo afectar a cabello, uñas y mucosa oral. Este riesgo aumenta con la introducción posterior de nuevos tratamientos con cisplatino (50).

Dentro del grupo de los antimetabolitos, nos encontramos al 5-Fluorouracilo, capecitabina y el tegafur. La hiperpigmentación por **5-fluorouracilo** puede tener un aspecto variado y puede desaparecer gradualmente con el tiempo y puede no repetirse en exposiciones futuras (51). La **capecitabina** y **tegafur** causan principalmente hiperpigmentación acra en los casos graves, aunque también pueden producir una hiperpigmentación difusa, a lo largo de las líneas de pliegues o de una forma macular en las palmas (52,53).

Dentro de los antibióticos antitumorales destacamos la **bleomicina**, que produce una “hiperpigmentación característica de tipo flagelada”. Esta hiperpigmentación ocurre en el 20-30% de los pacientes que están tomando bleomicina, pudiendo aparecer en las primeras 12-24 horas hasta 6 meses después. Esta hiperpigmentación aparece como rayas lineales

eritematosas con o sin relación a un trauma. Las lesiones son autolimitadas con la cesación del fármaco y se repite en la nueva exposición; la recurrencia es a menudo más grave y generalizada (7,54).

1.8 METALES PESADOS

La hiperpigmentación inducida por metales pesados era un evento frecuente, aunque los casos en la literatura han descendido debido al uso decreciente de estos fármacos como medicamentos. De hecho, el **bismuto** ha sido prácticamente abandonado y las indicaciones de las **sales de plata y de oro** se han reducido drásticamente en las últimas décadas. La inyección de sales de **hierro**, usualmente utilizadas en la anemia ferropénica con malabsorción de hierro, produce frecuentemente una hiperpigmentación que va desde azul-grisáceo a marrón (4).

En este grupo encontramos también la argiria, que es una hiperpigmentación infrecuente de color gris azulado de piel y mucosas causadas por la prolongada exposición a la plata (55).

1.9 OTROS

En este grupo se encuentran los casos de hiperpigmentaciones que se han registrado y que no pertenece a ninguno de los anteriores grupos. En un primer lugar, tenemos a los antirretrovirales, donde la hiperpigmentación de las uñas es uno de los efectos adversos cutáneos más frecuentes, siendo atribuida la mayoría de las hiperpigmentaciones por antirretrovirales principalmente a la **zidovudina** (56), existiendo sólo un caso publicado de hiperpigmentación a causa del **tenofovir**, otro antirretroviral (57). También existen otros antivirales con los que se ha publicado casos de hiperpigmentaciones, como la **rivabirina** y el **interferón alfa** (58).

Dentro de los anticuerpos monoclonales, tenemos casos publicados de hiperpigmentación producidos por el imatinib, que es un **inhibidor de la tirosin kinasa**, utilizado en la leucemia mieloide crónica, además de inhibir c-kit y el PDGF. Existe una publicación que menciona el caso de una hiperpigmentación difusa (59) y otros muchos casos de hiperpigmentación en el paladar a causa del imatinib (60).

La hiperpigmentación cutánea causada por los antipalúdicos es uno de los efectos cutáneos adversos más frecuentes (61). De todas las hiperpigmentaciones producidas por estos

fármacos, la hiperpigmentación de la cavidad oral es lo más frecuente, encontrando varios casos de hiperpigmentación de la mucosa oral por **hidroxicloroquina** (62,63). También hay casos producidos por otros antimaláricos, como la **quinacrina**, describiéndose casos de hiperpigmentación difusa de uñas y alas nasales, y la **quinidina** (64).

Hay casos de carotenemia debida a la mayor ingestión de suplementos orales de **caroteno** en pacientes con patología ocular (65).

Con el uso de los **anticonceptivos orales**, se han descrito casos de melasma o una de una hiperpigmentación irregular mal definida, representando el 66% de los casos de dermatosis relacionadas con la toma de anticonceptivos orales (66).

En el caso de la **amiodarona**, un agente antiarrítmico utilizado tanto para arritmias ventriculares como supraventriculares, la hiperpigmentación es de un color azul-gris en las zonas expuestas al sol y ésta es reversible, aunque puede tomar hasta un año para la resolución completa después de dejar el tratamiento (67,68).

2. OBJETIVOS

- Realizar una revisión y puesta al día de la hiperpigmentación inducida por medicamentos.
- Estudiar las hiperpigmentaciones de origen medicamentoso que presentan los pacientes, independientemente de la edad, en nuestra área de salud.
- Hallar la frecuencia relativa de estas patologías en una consulta externa de dermatología.
- Buscar posibles factores favorecedores de este tipo de toxicodermia.
- Elaborar una tabla resumen que incluya los fármacos causantes de hiperpigmentación descritos hasta la fecha.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Ámbito de realización

El estudio se ha realizado observando a los pacientes que han sido atendidos en una Consulta Externa de Dermatología, desde el 1 de agosto de 2017 al 20 de abril de 2018, en la que han sido atendidos pacientes en el Hospital Universitario Río Hortega y en el Centro de Especialidades Arturo Eyries, procediendo todos ellos del área oeste de Valladolid, remitidos desde los centros de Atención Primaria según los criterios de derivación que sus

Médicos de Medicina Familiar y Comunitaria hayan considerado. La población estimada de éste área es de unos 257.940 habitantes, abarcando la población tanto del medio urbano como rural.

3.2 Población de estudio

La muestra estudiada ha sido las personas que acudían por primera vez a una consulta externa de Dermatología en el periodo comprendido entre el 1 de agosto de 2017 al 20 de abril de 2018.

Los **criterios de inclusión** en este estudio fueron los siguientes:

- Acudir a una primera consulta de Dermatología
- Pertener al Área Oeste de Salud de Valladolid
- Valoración por parte del Dermatólogo correspondiente y diagnóstico de hiperpigmentación de origen farmacológico.
- Confirmación de la resolución o mejoría de la hiperpigmentación tras la retirada del fármaco de sospecha que la haya provocado.

Como **criterios de exclusión** se han tenido en cuenta:

- Acudir por segunda vez o a revisión previa de un problema dermatológico.
- No resolución o mejoría de la hiperpigmentación tras retirada del fármaco de sospecha.

3.3 Variables de estudio

Mediante la historia clínica del dermatólogo que ha realizado anamnesis, exploración y pruebas complementarias adecuadas se ha recogido de forma protocolizada cerrada una serie de variables. La entrevista ha sido directa al paciente, y en los casos de que existiera un deterioro cognitivo se ha precisado de la ayuda del cuidador del paciente. Las variables que se han recogido han sido epidemiológicas, fármaco desencadenante, diagnóstico principal por el que el paciente tomaba ese fármaco, variables dermatológicas, toma de otros fármacos y antecedentes alérgicos.

3.3.1 Variables epidemiológicas

- Código de identificación del caso: se ha tomado como referencia el número de la historia clínica de cada paciente, siendo éste un código entre 6 y 8 dígitos. Dicho número se ha enmascarado anonimizándole en un listado aparte.
- Sexo del paciente.
- Edad en años.

3.3.2 Variables dermatológicas

- Motivo de consulta
- Patrón dermatológico
- Localización hiperpigmentación
- Afectación de mucosas
- Distribución fotosensible de la hiperpigmentación

4. RESULTADOS

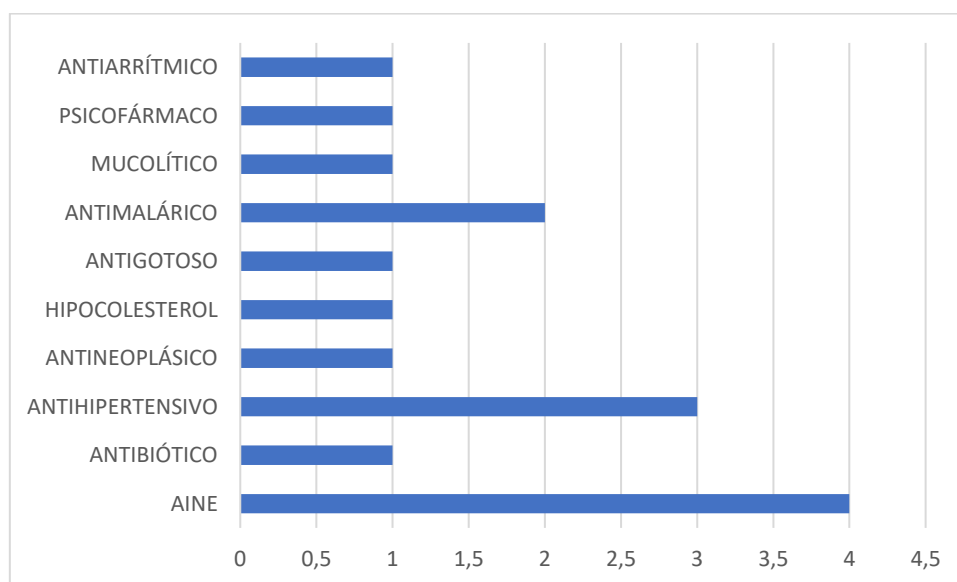
El número total de pacientes que acudió a una primera consulta de Dermatología entre el 1 de agosto de 2017 y el 20 de abril de 2018 diagnosticados finalmente como hiperpigmentación de origen medicamentoso, fue de 16 personas en total. En esta misma franja de tiempo hubo un total de 1.217 primeras consultas en nuestra consulta de dermatología. Por lo tanto, los casos de hiperpigmentaciones medicamentosas representaron el 1,31 % de las primeras consultas entre el 1 de agosto de 2017 y el 20 de abril de 2018. Los pacientes de este estudio tenían edades comprendidas entre los 34 y 86 años, siendo la media de edad los 63 años, con una desviación estándar de 16 años. Entre todos los pacientes, el 50% de ellos eran varones, mientras que el otro 50% eran mujeres.

Dentro de los 16 pacientes que se catalogaron como una hiperpigmentación de origen medicamentoso, los grupos medicamentosos causantes de dichas hiperpigmentaciones fueron los siguientes:

- El 25 % (4) de los pacientes presentaron una hiperpigmentación causada por AINES. De los 4 pacientes, 50% (2) fueron producidas por ibuprofeno+ paracetamol, 25% (1) por paracetamol y 25% (1) por diclofenaco.

- El 6,25% (1) de los pacientes presentaron una hiperpigmentación causada por antibióticos. El antibiótico causante fue la minociclina.
- El 18,74% (3) de los pacientes presentaron hiperpigmentación causada por antihipertensivos. De estos tres pacientes, 33,3% (1) fue por lecardipino, 33,3% (1) lisonipril con hidroclorotiazida y 33,3% (1) por telmisartán con hidroclorotiazida.
- El 6,25% (1) de los pacientes presentaron una hiperpigmentación causada por antineoplásicos, en concreto por bleomicina.
- El 6,25% (1) de los pacientes presentaron una hiperpigmentación debida a un psicofármaco, en concreto provocada por clonazepam.
- El 37,5 % (6) de los pacientes presentaron una hiperpigmentación debida a algún fármaco encuadrado dentro de la categoría “Otros”, donde se incluyen a los fármacos que no se encuadran en ningún otro grupo farmacológico (ver ANEXO 1). El 16,7% (1) dentro de este grupo fue causado por simvastatina, 33,3% (2) por un antimalárico, la cloroquina, 16,7% (1) por un antigotoso, el alopurinol, 16,7 % (1) por un antiarrítmico, la amiodarona y 16,7% (1) por un mucolítico, el carbocisteinato de lisina.

El diagrama de barras de frecuencia relativa de las hiperpigmentaciones provocadas por los diferentes grupos farmacológicos es el siguiente:



De todos los pacientes que acudieron por hiperpigmentación cutánea, el 18,75% (3) presentaba un exantema fijo medicamentoso.

Acerca de los fármacos que tomaban los pacientes además del causante de la hiperpigmentación, el 50% (8) de ellos tomaban al menos otro fármaco, tomando el 18,75% (3) más de un fármaco además del causante.

El 25% (4) de los pacientes presentaban una hiperpigmentación de la mucosa oral, el 37,5% (6) presentaban una hiperpigmentación de distribución en zonas foto-expuestas, en el 25% (4) apareció una hiperpigmentación labial, en el 43,75 % (7) apareció una hiperpigmentación difusa y en el 6,25% (1) una hiperpigmentación ungueal.

5. DISCUSION

En este estudio se ha encontrado una incidencia de hiperpigmentación inducida por fármacos diagnosticadas en una consulta de dermatología del 1,31%, siendo la incidencia encontrada en otros estudios muy variada dependiendo del fármaco que estén tomando, pudiendo llegar incluso al 25% de los pacientes que toman un fármaco en concreto (4). La incidencia encontrada no es elevada, posiblemente a que la muestra era muy pequeña y que no todos los pacientes que presentan una hiperpigmentación, especialmente los oncológicos, son derivados a la consulta de dermatología.

En cuanto a la distribución de las lesiones, un importante porcentaje de los pacientes (37,5%) presentaron una hiperpigmentación distribuida en zonas fotoexpuestas, demostrando la importancia y efecto que tiene la luz del sol en este tipo de discromías, de ahí la importancia de prevenir la exposición a la radiación ultravioleta o utilizar la protección adecuada en pacientes que toman fármacos que aumenten la probabilidad de provocar una hiperpigmentación (5).

Otro patrón muy característico y que se ha encontrado en 3 de nuestros pacientes (18,75%) es el exantema fijo medicamentoso, siendo éste circunscrito, bien delimitado y en forma de máculas pigmentadas tras lesiones inflamatorias, y que característicamente recidiva cuando el paciente vuelve a tomar el fármaco desencadenante. Se han descrito muchos fármacos y preparados no farmacológicos asociados a exantema fijo medicamentoso, siendo uno de los desencadenantes más frecuentes en nuestro medio y en los pacientes de nuestro estudio los AINES. (4,69).

La hiperpigmentación labial se asocia con una amplia variedad de condiciones, además de la toma de fármacos, como genodermatosis, enfermedades inflamatorias, trastornos endocrinos, neoplasias... La mayoría de los fármacos que causan hiperpigmentación de los labios se asocia también con la hiperpigmentación de otras zonas, como la mucosa oral, la piel o las uñas. Los fármacos que más se asocian a la hiperpigmentación de los labios son la minociclina, zidovudina, cliclofosfamida, doxorubicina, escitalopram, levodopa, nicotina y tacrolimus (70). Respecto a la hiperpigmentación de la mucosa oral, hemos encontrado a 4 pacientes (25%) que presentaban dicha hiperpigmentación. La pigmentación oral causada por medicamentos ocurre igual en todas las razas y no hay diferencias entre hombres y mujeres. En cuanto a la localización dentro de la cavidad oral, la encía papilar es lo que más frecuentemente se afecta, siguiendo la encía marginal y, por último, la mucosa yugal. Esta hiperpigmentación no presenta un problema médico, pero los pacientes se suelen quejar por el color negruzco de sus encías. Respecto a los fármacos que lo provocan, lo más relacionados son los antimaláricos y la minociclina. Los antimaláricos como la quinacrina, la cloroquina y la hidroxiclороquina puede inducir una pigmentación intraoral, descrita como gris pizarra. Aunque las tetraciclinas causan pigmentación de los dientes y huesos, sólo la minociclina, es la responsable de la pigmentación de tejidos blandos. La pigmentación es de color marrón en el paladar duro, encía, mucosa y en la lengua (71).

Se pueden producir cambios de la pigmentación en el pelo asociado al uso de algunos medicamentos. Se puede presentar un aumento de la iluminación o canosidad de determinadas zonas, oscurecimiento o incluso un cambio de color completo del pelo, que puede incluir el cuero cabelludo y todo el vello corporal. Hay que decir que es un efecto adverso infrecuente y aunque no es un efecto adverso grave impacta negativamente en la calidad de vida del paciente y puede influir en la adherencia al tratamiento (72).

Hiperpigmentaciones en las uñas no hemos encontrado ningún caso en nuestra muestra, pero un gran número de fármacos de diferentes clases puede ser responsable en el desarrollo de cambios en las uñas, presentando, además de hiperpigmentaciones, la reducción de la velocidad de crecimiento de las uñas, fragilidad, decoloración, depresiones transversales, onicolisis, paroniquia y granulomas piógenos de los pliegues periungueales. Generalmente, estas anomalías son transitorias y desaparecen con la supresión del tratamiento (73).

El diagnóstico de una hiperpigmentación de origen medicamentoso se considera un reto en las consultas de dermatología. Es necesario realizar una historia clínica exhaustiva y un examen físico completo, intentando encontrar los signos y síntomas tanto cutáneos como extracutáneos. El diagnóstico diferencial debe de plantearse esencialmente con hiperpigmentaciones causadas por desórdenes endocrinos y metabólicos que probablemente se encuentren entre las entidades más cercanas a las hiperpigmentaciones inducidas por fármacos, junto a las hiperpigmentaciones de origen idiopático (4).

Con respecto al tratamiento, una característica importante de la hiperpigmentación es que tiene un tratamiento bastante complicado. Además, provoca un perjuicio estético para el paciente que lo sufre, de ahí la importancia del manejo de las hiperpigmentaciones de origen medicamentoso tanto en una consulta de dermatología como en todas las demás consultas en las que se pueda diagnosticar.

6. CONCLUSIONES

- Existen muy pocas revisiones actualizadas sobre las discromías inducidas por fármacos.
- La hiperpigmentación de origen medicamentosa constituye un efecto farmacológico indeseado y una causa relativamente frecuente de consulta, sobre todo en pacientes polimedicados (el 50% de nuestra muestra tomaban más de un fármaco).
- Es importante, tanto para el médico de Atención Primaria como para el resto de las especialidades, el detectar las hiperpigmentaciones de origen medicamentoso,
- Hay una demostrada relación entre la toma de ciertos fármacos y la aparición de hiperpigmentaciones en zonas fotoexpuestas (18,75% de nuestros pacientes), por lo que hay que advertir sobre la importancia de medidas de fotoprotección.
- En la muestra estudiada, los fármacos que más se han asociado hiperpigmentación son los AINES y antihipertensivos, seguidos de antimaláricos, antibióticos, antineoplásicos, psicofármacos, simvastatina, alopurinol, amiodarona y mucolíticos.
- Se ha elaborado una tabla con los fármacos que pueden asociarse al desarrollo de hiperpigmentación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alexis AF, Sergay AB, Taylor SC. Common dermatologic disorders in skin of color: a comparative practice survey. *Cutis*. 2007 Nov;80(5):387-94.
2. Bastonini E, Kovacs D, Picardo M. Skin Pigmentation and Pigmentary Disorders: Focus on Epidermal/Dermal Cross-Talk. *Ann Dermatol*. 2016 Jun;28(3):279–89.
3. Plensdorf S, Martinez J. Common Pigmentation Disorders. *Am Fam Physician*. 2009 Jan 15;79(2):109–16.
4. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(4):253–62.
5. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345–72.
6. Kang SJ, Davis SA, Feldman SR, McMichael AJ. Dyschromia in skin of color. *J Drugs Dermatol JDD*. 2014 Apr;13(4):401–6.
7. Al-Khenaizan S, Al-Berouti B. Flagellate pigmentation: a unique adverse effect of bleomycin therapy. *Eur J Dermatol EJD*. 2011 Feb;21(1):146.
8. Murashov MD, LaLone V, Rzeczycki PM, Keswani RK, Yoon GS, Sud S, et al. The Physicochemical Basis of Clofazimine-Induced Skin Pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2017 Oct 16;
9. Eichenfield DZ, Cohen PR. Amitriptyline-induced cutaneous hyperpigmentation: case report and review of psychotropic drug-associated mucocutaneous hyperpigmentation. *Dermatol Online J*. 2016 17;22(2).
10. Weiss SR, Lim HW, Curtis G. Slate-gray pigmentation of sun-exposed skin induced by amiodarone. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Nov;11(5 Pt 1):898–900.
11. Krause W. Drug-induced hyperpigmentation: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2013 Jul;11(7):644–51.
12. Hu SW, Robinson MR, Newlove T, Meehan S, Levis WR, Patel RR. Minocycline-induced hyperpigmentation in multibacillary leprosy. *Am J Dermatopathol*. 2012 Dec;34(8):e114–8.
13. Knueppel RC, Rahimian J. Diffuse cutaneous hyperpigmentation due to tigeicycline or polymyxin B. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jul 1;45(1):136–8.
14. Dinkel G, Kofler L, Sönnichsen K, Fehrenbacher B, Metzler G, Schaller M. Element-specific analysis of a hyperpigmentation caused by levofloxacin therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2017 Sep;15(9):949–51.

15. Garval E, Vuiblet V, Durlach A, Perceau G, Anuset D, Bernard P. Skin pigmentation induced by meropenem and levofloxacin. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Dec;144(12):793–8.
16. Lahiry S, Choudhury S, Mukherjee A, Bhunya PK, Bala M. Polymyxin B-Induced Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2017 Feb;11(2):FD01–2.
17. Holdiness MR. A review of the Redman syndrome and rifampicin overdosage. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989 Dec;4(6):444–51.
18. Bilgili SG, Karadag AS, Calka O, Altun F. Isoniazid-induced pellagra. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011 Dec 1;30(4):317–9.
19. Bahadir S, Çobanoğlu Ü, Çimsit G, Yayli S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsone therapy. *Int J Dermatol*. 2004 Mar 1;43(3):220–2.
20. Giménez-García R. Hyperpigmentation Induced by Combination Therapy With Telmisartan-Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2016 Apr;18(4):361–2.
21. O'Neil MB, Balfe JW, Geary DF. Drug points: Captopril related hyperpigmentation. *Br Med J Clin Res Ed*. 1987 Aug 1;295(6593):333.
22. Scherschun L, Lee MW, Lim HW. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: a review of 4 cases. *Arch Dermatol*. 2001 Feb;137(2):179–82.
23. Chawla A, Goyal S. Diltiazem-induced hyperpigmentation in an African American woman. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Mar;46(3):468–9.
24. Erbagci Z. Amlodipine associated hyperpigmentation. *Saudi Med J*. 2004 Jan;25(1):103–5.
25. Kubo Y, Fukumoto D, Ishigami T, Hida Y, Arase S. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation: report of two Japanese cases and published work review. *J Dermatol*. 2010 Sep;37(9):807–11.
26. Slim R, Fathallah N, Larif S, Salem CB. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lercanidipine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016 May 1;82(3):324.
27. Bodmer M, Egger SS, Hohenstein E, Beltraminelli H, Krähenbühl S. Lichenoid eruption associated with the use of nebivolol. *Ann Pharmacother*. 2006 Sep;40(9):1688–90.
28. Aslan AN, Güney MC, Akçay M, Keleş T, Bozkurt E. Lichenoid type cutaneous hyperpigmentation induced by nebivolol. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2017 Apr;45(3):268–70.
29. Lapeere H, Boone B, De Schepper S, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

30. Buka R, Hille R, McCormack P. Yellow nail pigmentation following Depakote therapy. *J Drugs Dermatol JDD*. 2003 Oct;2(5):545–7.
31. Gerstner T, Lipinski C, Longin E, König S. Valproate-induced change in hair color. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb;58(2 Suppl):S63–4.
32. Giménez-García R, Carrasco-Molina S, Zambrano-Centeno B Valproic Acid-Induced Hyperpigmentation. *ARC Journal of Dermatology* , 2017;2(1):16-18
33. Kanwar AJ, Jaswal R, Thami GP, Bedi GK. Acquired Acromelanosis due to Phenytoin. *Dermatology*. 1997;194(4):373–4.
34. Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA, Rochín Tolosa M. Estudio de 372 casos de eritema fijo pigmentario. *Piel*. 2011 May 1;26(5):213–20.
35. Kass J, Hsu S. What is your diagnosis? Hyperpigmentation due to long-term chlorpromazine use. *Cutis*. 2001 Oct;68(4):252, 260.
36. Molina-Ruiz AM, Pulpillo Á, Molina-Ruiz RM, Sagrario T, Requena L. Chlorpromazine-induced severe skin pigmentation and corneal opacities in a patient with schizophrenia. *Int J Dermatol*. 2016 Aug;55(8):909–12.
37. D'Agostino ML, Risser J, Robinson-Bostom L. Imipramine-induced hyperpigmentation: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2009 Jul;36(7):799–803.
38. Jhirwal OP, Parsad D, Basu D. Skin hyperpigmentation induced by olanzapine, a novel antipsychotic agent. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):778–9.
39. Singh LK, Sahu M, Praharaj SK. Olanzapine-Induced Reversible Pellagroid Skin Lesion. *Curr Drug Saf*. 2015;10(3):251–3.
40. Cheng Y-C, Huang M-C. Photosensitivity reaction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors: Possible cross-sensitivity? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Mar 1;68(3):244–244.
41. Hendrix JD, Greer KE. Cutaneous hyperpigmentation caused by systemic drugs. *Int J Dermatol*. 1992 Jul;31(7):458–66.
42. Linares T, Marcos C, Gavilan MJ, Arenas L. Fixed drug eruption due to aceclofenac. *Contact Dermatitis*. 2007 May;56(5):291–2.
43. Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerria P, González Morales ML, González-Mendiola R, Laguna Martínez JJ. Fixed drug eruption due to ibuprofen with patch test positive on the residual lesion. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Jun;41(3):203–4.
44. Bremec T, Demsar J, Luzar B, Adamic M, Pavlović MD. Longstanding truncal hyperpigmented patches in a young man. Multiple fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Apr;35(3):e56–7.

45. Trujillo MJ, de Barrio M, Rodríguez A, Moreno-Zazo M, Sánchez I, Pelta R, et al. Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 Jan 1;29(4):133–6.
46. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):203.e1–203.e12; quiz 215–6.
47. Youssef M, Mokni S, Belhadjali H, Aouem K, Moussa A, Laatiri A, et al. Cyclophosphamide-induced generalised reticulated skin pigmentation: a rare presentation. *Int J Clin Pharm*. 2013 Jun;35(3):309–12.
48. Yule SM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide-induced hyperpigmentation. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):240–1.
49. Horn TD, Beveridge RA, Egorin MJ, Abeloff MD, Hood AF. Observations and proposed mechanism of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol*. 1989 Apr;125(4):524–7.
50. Al-Lamki Z, Pearson P, Jaffe N. Localized cisplatin hyperpigmentation induced by pressure. A case report. *Cancer*. 1996 Apr 15;77(8):1578–81.
51. Sanz-Sánchez T, Córdoba S, Jiménez-Ayala B, Borbujo JM. 5-Fluorouracil-induced reticular hyperpigmentation. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Sep;99(7):573–4.
52. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez JC. Hiperpigmentación secundaria a capecitabina. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2007 Sep 1;98(7):491–3.
53. Teixeira V, Vieira R, Figueiredo A. Tegafur-induced acral hyperpigmentation. *Dermatol Rep*. 2011 Aug 3;3(2):e30.
54. Pai GS, Vimala AM. Flagellate pigmentation and sclerodermoid changes: Cutaneous markers of bleomycin toxicity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1999 Feb;65(1):32–5.
55. Kubba A, Kubba R, Batrani M, Pal T. Argyria an unrecognized cause of cutaneous pigmentation in Indian patients: A case series and review of the literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov 1;79(6):805.
56. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Jun;74(3):234–7.
57. Capelli L, Cuello C, E L, Garuti RA, Sanz A, Oborski MR, et al. Hiperpigmentación cutáneo-mucosa y ungueal secundaria a tenofovir. *Arch Argent Dermatol*. 2013 Feb;63(1):23–6.
58. Marcoval J, Notario J, Martín C, Gómez S. Pigmentación oral asociada al tratamiento con alfa-interferón y ribavirina para la hepatitis C. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014 Mar 1;105(2):211–2.

59. Balasubramanian P, Jagadeesan S, Thomas J. Imatinib-induced Extensive Hyperpigmentation in a Case of Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):523.
60. Roeker LE, Wolanskyj AP. Imatinib-associated melanosis of the palate. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):564.
61. Skare T, Ribeiro CF, Souza FHM, Haendchen L, Jordão JM. Antimalarial cutaneous side effects: a study in 209 users. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011 Mar 1;30(1):45–9.
62. De Andrade BAB, Fonseca FP, Pires FR, Mesquita ATM, Falci SGM, Dos Santos Silva AR, et al. Hard palate hyperpigmentation secondary to chronic chloroquine therapy: report of five cases. *J Cutan Pathol.* 2013 Sep;40(9):833–8.
63. Jallouli M, Francès C, Piette J-C, Huong DLT, Moguelet P, Factor C, et al. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol.* 2013 Aug;149(8):935–40.
64. Rosen T, Aponte C. Cutaneous hyperpigmentation due to chronic quinine ingestion. *Cutis.* 2005 Feb;75(2):114–6.
65. Takita Y, Ichimiya M, Hamamoto Y, Muto M. A case of carotenemia associated with ingestion of nutrient supplements. *J Dermatol.* 2006 Feb 1;33(2):132–4.
66. Thomas P, Dalle E, Revillon B, Delecour M, Devarenne-nicolle MF, Pagniez I. Cutaneous effects in hormonal contraception. *NPN Med.* 1985 Jan 1;5(81):19–24.
67. Ammoury A, Michaud S, Paul C, Prost-Squarcioni C, Alvarez F, Lamant L, et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol.* 2008 Jan;144(1):92–6.
68. Stähli BE, Schwab S. Amiodarone-induced skin hyperpigmentation. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2011 Aug;104(8):723–4.
69. Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J.* 2014 Nov;107(11):724–7.
70. Vachiramon V, McMichael AJ. Approaches to the evaluation of lip hyperpigmentation. *Int J Dermatol.* 2012 Jul;51(7):761–70.
71. Filitis DC, Graber EM. Minocycline-induced hyperpigmentation involving the oral mucosa after short-term minocycline use. *Cutis.* 2013 Jul;92(1):46–8.
72. Ricci F, Simone CD, Regno LD, Peris K. Drug-induced hair colour changes. *Eur J Dermatol.* 2016 Nov 1;26(6):531–6.
73. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol.* 2013 Oct;31(5):618–26.

ANEXO 1

FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR HIPERPIGMENTACIÓN

ANTIMICROBIANOS	ANTIHIPERTENSIVOS	ANTICONVULSIONANTES	PSICOFÁRMACOS	AINES	ANTINEOPLÁSICOS	METALES PESADOS	OTROS
<ul style="list-style-type: none"> • ANFOTERICINA B • CEFTRIAXONA • CIDOFOVIR • CLOFAZIMINA • DAPSONA • DEMECLOCICLINA • DOXICICLINA • EMTRITABINA • ENOXACINA • ESPARFLOXACINA • GANCICLOVIR • GREPAFLOXACINA • GRISEOFULVINA • HIDROXICLOROQUINA • INDINAVIR • ISONIACIDA • KETOCONAZOL • LEVOFLOXACINO • LINEZOLID • LOMETIOXACINA • MINOCICLINA • OFLOXACINA • OXITETRACICLINA • PIRIMETAMINA • QUINACRINA • QUININA • RIBAVIRINA • RIFAMPICINA • RIFAPENTINA • RITABUTINA • RIVABIRINA • SAQUINAVIR • SERTACONAZOL • SULFADIAZINA • TENOFOVIR • TERBINAFINA • TETRACICLINA • TIGECICLINA • TRIMETROPINA • VORICONAZOL • ZIDOVUDINA 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEBULOL • AMLODIPINO • BETAXOLOL • BISOPROLOL • CAPTOPRIL • CLONIDINA • DILTIAZEM • ESMOLOL • ESPIRONOLACTONA • INDAPAMIDA • LABETALOL • LECARDIPINO • METILDOPA • METOPROLOL • MINOXIDIL • NEBIVOLIL • NISOLDIPINA • OXPRENOLOL • PROPANOLOL • TELMISARTÁN • TIMOLOL 	<ul style="list-style-type: none"> • ÁCIDO VALPROICO • CARBAMACEPINA • FENITOÍNA • LAMOTRIGINA • MEFENITOÍNA • TIAGABINA • TOPIRAMATO 	<ul style="list-style-type: none"> • AMITRIPTILINA • CITALOPRAM • CLOMIPRAMINA • CLONAZEPAM • CLORPROMAZINA • DESIPRAMINA • DIAZEPAM • DONEPEZILO • ELETRIPTÁN • FLUFENAZINA • FLUOXETINA • FLUVOXAMINA • HALOPERIDOL • IMIPRAMINA • KAVA • LEVODOPA • LOXAPINA • MESORIDAZINA • METANFETAMINA • METILDOPA • MOLINDOL • OLANZAPINA • PAROXETINA • PERFENAZINA • PIMOZIDA • PROCLORPERAZINA • PROMAZINA • PROMETAZINA • RISPERIDONA • ROPINIRO • TIORIDAZINA • TIOXENENO • TOLCAPONA • TRIFLUOPERAZINA • VENLAFAXINA • ZALEPLÓN 	<ul style="list-style-type: none"> • DERIVADOS DEL OXICAM • ETODOLACO • IBUPROFENO • KETOPROFENO • PARACETAMOL • SALICILATOS 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 AMINOLEVULÍNICO • 5-FLUOROURACILO • ACTINOMICINA • BEVACIZUMAB • BLEOMICINA • BUSULFAN • CAPECITABINA • CARBOPLATINO • CICLOFOSFAMIDA • CISPLATINO • CLOROTRIANISENO • CORTICOSTEROIDES • DIETILESTILBESTROL • DOCETAXEL • DOXORUBICINA • EPIRUBICINA • ESTANOZOLOL • ESTRAMUSTINA • ETOPÓSIDO • FLOXURIDINA • HIDROXIUREA • IDARUBICINA • IFOSFAMIDA • IMATINIB • IRINOTECÁN • LEUPROLIDE • MECLORETAMINA • MEDROXIPROGESTERONA • MERCAPTOPURINA • METIL AMINOLEVULINATO • METROTEXATO • MITOMICINA • MITOTANO • MITOXANTRONE • PACLITAXEL • PENTOSTATINA • PROCARBAZINA • TEGAFUR • TIOTEPA • VINBLASTINA • VINCISTINA • VINORELBINA 	<ul style="list-style-type: none"> • ARSÉNICO • HIERRO • MERCURIO • ORO • PLATA • PLOMO 	<ul style="list-style-type: none"> • ALITRETINOÍNA • ALOPURINOL • AMIODARONA • ANTICONCEPTIVOS ORALES • AZATIOPRINA • CARÓTENOS • CETIRIZINA • CEVIMELINA • CICLOBENZAPRINA • CICLOSPORINA • DEFEROXAMINA • DICUMAROL • FENAZOPIRIDINA • FENOLFTALEÍNA • GLATIRÁMERO • HEROÍNA • HIDROXICLOROQUINA • HORMONAS • INSULINA • INTERFERÓN ALFA • ISOTRETINOÍNA • LEFLUNOMIDA • LEVOBUPIVACAÍNA • LIDOCAÍNA • METIMAZOL • METISERGIDA • METOCLOPRAMIDA • METOXSALENO • MUCOLÍTICOS • NIACINA • NICOTINA • ORFENADRINA • PANTOPRAZOL • PENTAZOCINA • PROPILTURACILO • PSORALENOS • QUINIDINA • RABEPRAZOL • RILUZOL • SIMVASTATINA • SULFASALACINA • TACROLIMÚS • TOREMIFENO • TRIOXSALENO