

**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Reacciones adversas cutáneas a la prescripción**  
**psiquiátrica**

**Autor:** Lourdes Papineschi Biglino

**DNI:** 50750227-Z

**Tutor:** Pilar González Prieto

**Convocatoria:** septiembre 2020

## Índice

<b>1. Resumen .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción y antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Material y métodos .....</b>	<b>5</b>
<b>5. Resultados y discusión .....</b>	<b>5</b>
<b>5.1. RAM y sus tipos.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1.1. Reacciones adversas de tipo A.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1.2. Reacciones adversas de tipo B.....</b>	<b>7</b>
<b>5.2. Reacciones adversas cutáneas .....</b>	<b>9</b>
<b>5.2.1. Leves.....</b>	<b>9</b>
<b>5.2.2. Severas.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>18</b>
<b>7. Bibliografía .....</b>	<b>19</b>

## 1. Resumen

Las patologías mentales son parte de las enfermedades que más afectan a la población mundial. Los medicamentos psicotrópicos son una de las principales herramientas terapéuticas para su tratamiento (son de los fármacos más prescritos en la actualidad) y sus efectos secundarios más frecuentes son aquellos de tipo cutáneo. Aunque la mayoría de las reacciones adversas cutáneas son de tipo leve y fácilmente diagnosticables, otras pueden pasar desapercibidas hasta dar lugar a cuadros muy graves que suelen poner en riesgo la vida del paciente. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de los mecanismos implicados en reacciones adversas cutáneas, los cuadros resultantes, tanto leves como severos, y los fármacos de la prescripción psiquiátrica responsables de las mismas.

Debido a su alta prevalencia y los cambios que pueden producir en el paciente, tanto a nivel físico como psicológico, el estudio e información de estas complicaciones es muy importante. Establecer un diagnóstico precoz y revisiones periódicas del paciente y su posología también adquieren una gran importancia a la hora de intentar disminuir la incidencia de las posibles reacciones adversas asociadas a este tipo de fármacos, amén del desarrollo de nuevos medicamentos con mejores perfiles de seguridad que sean capaces de garantizar una mayor seguridad para el paciente.

**Abstract:** Mental health disorders are amongst the most frequent diseases throughout the world. Psychotropic drugs are one of the main resources available for their treatment (plus, they are currently one of the most prescribed drugs). Cutaneous reactions are the most common side effect that these patients present, and although the vast majority are mild and easily diagnosed, some others can remain unnoticed, potentially putting the patient's life at risk. In this project a literature review of the diverse mechanisms responsible for cutaneous side effects will be conducted, along with the different skin conditions caused by these drugs and their main causing agent.

Due to their high prevalence and the potential alterations that can occur in the patient, both mentally and physically, it is important to review and study these side effects. An early diagnosis along with regular check-ups and posology control are also fundamental when it comes to diminishing the chances of developing these side effects associated with psychotropic drugs, as well as promoting the research of new drugs with improved safety profiles to ensure the patient's wellbeing is not compromised.

**Keywords:** adverse cutaneous reactions, psychotropic drugs and skin, psychodermatology.

## 2. Introducción y antecedentes

Actualmente, se calcula que más de 450 millones de personas se encuentran afectadas por un trastorno mental o de la conducta en el mundo. La OMS ha estimado que las enfermedades mentales ocupan cinco de las causas líderes de discapacidad entre la población cuyo rango de edad comprende entre los 15 y los 44 años. (1) La carga de estas enfermedades para la sociedad es muy alta y se requiere de múltiples servicios de salud para su atención, además de los daños que causan a los ambientes laborales, por no mencionar el elevado número de casos que no son diagnosticados y, por tanto, no tratados. Los trastornos neuropsiquiátricos suponen una causa importante de morbilidad, que representan más del

10% de la discapacidad en todo el mundo, más de lo que es atribuible a enfermedades cardiovasculares o cáncer. En las economías de mercado desarrollado, esta cifra se eleva a un cuarto de todas las discapacidades. Además de sus efectos directos sobre la morbilidad, los trastornos mentales también se asocian independientemente con elevaciones en la mortalidad por todas las causas y son predictores negativos de recuperación cuando se asocian con enfermedades médicas como enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.

(2)

La psicofarmacología moderna se inaugura con el descubrimiento del primer neuroléptico, la clorpromacina, en París, por Henri Laborit, Pierre Deniker y Jean Delay, en 1950. Durante la década siguiente se comercializaron más de 20 neurolépticos distintos con efecto antipsicótico, así como formas de liberación retardada que mejoraron el cumplimiento terapéutico de los pacientes. Asimismo, durante el periodo comprendido entre los años cincuenta y ochenta, fue cuando se descubrieron otros psicofármacos de vital importancia en la farmacología actual como los antidepresivos (1957), ansiolíticos (1958), estabilizadores del estado de ánimo (1959 para el litio, cuyo uso se inició en los años setenta). En los años setenta, el desarrollo de familia de los antipsicóticos sufrió un proceso de estancamiento que fue paralelo al descenso de investigaciones biológicas y clínicas sobre la esquizofrenia, e inverso al espectacular avance de las investigaciones sobre la biología y la clínica de la ansiedad de la depresión que alcanza su máximo esplendor en los años ochenta, con la aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). (3) Los medicamentos psicotrópicos de uso terapéutico se pueden clasificar en cuatro grupos en función de sus efectos clínicos: los ansiolíticos (o tranquilizantes) e hipnóticos (somniaferos); los neurolépticos (antipsicóticos); los antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo. (4)

Según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se define como reacción adversa cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, es decir, es cualquier efecto grave o perjudicial que se produce en dosis consideradas habituales con fines terapéuticos, profilácticos o para el diagnóstico de una enfermedad, y que responde a la reducción de la dosis o a la retirada del fármaco y/o conlleva la no administración en un futuro.

(5) No solo incluye efectos nocivos e involuntarios derivados del uso autorizado de un medicamento en dosis normales, sino también relacionados con errores de medicación y usos al margen de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el uso equivocado, la sobredosis y el abuso del medicamento. Términos como efecto secundario, efecto adverso, efecto indeseable, efecto colateral, etcétera, son sinónimos de RAM, pero al ser ésta la terminología asumida por la OMS, a lo largo de este trabajo se va a utilizar este término. (6)

A pesar de los descubrimientos farmacológicos recientes y avances neurobiológicos, tanto los fármacos psicótopos convencionales como los modernos presentan RAM o efectos secundarios. La aparición de reacciones adversas supone un desafío para los sanitarios, el paciente y su entorno. La prevalencia exacta de las RAM no está clara, pero según varios estudios, la incidencia de estas repercute entre la 4ª y 6ª causa de mortalidad en los Estados Unidos y supone un gasto adicional de 4 billones de dólares al año.

Las RAM de tipo cutáneo son aquellas reacciones causadas por un medicamento que producen cualquier tipo de cambio no deseado en la estructura y función de la piel, sus apéndices o membranas mucosas. Las reacciones adversas cutáneas aparecen en un 50% de los casos durante el primer tratamiento, y su prevalencia es mayor en politerapia que en monoterapia. Se ha estimado que entre un 2 y 5% de los pacientes que toman drogas psicótopas desarrollan reacciones adversas cutáneas. (7)

### 3. Objetivos

El objetivo del siguiente trabajo es proporcionar información sobre las diferentes reacciones adversas cutáneas en pacientes psiquiátricos, desde aquellas que suelen pasar inadvertidas por su inespecificidad hasta otras severas que son potencialmente mortales para el paciente, así como establecer una relación entre los distintos grupos terapéuticos y la aparición de dichas reacciones adversas.

### 4. Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de Elsevier, Science Direct, Google Scholar y PubMed utilizando palabras claves como 'adverse cutaneous reactions', 'psychodermatology', 'psychotropic drugs' y 'psychotropic drugs epidemiology'. La selección inicial se llevó a cabo según la fecha y publicación del artículo, escogiendo los más relevantes y las revistas con mayor índice de impacto. También se consultaron distintos manuales de farmacología, dermatología clínica y psiquiatría a través de la biblioteca Cisne de la Universidad Complutense.

Para la organización del trabajo se ha optado por un desarrollo de las reacciones adversas y sus tipos prestando especial atención a las cutáneas. La descripción exhaustiva de estas últimas se acompaña de tablas resumen de los principales fármacos que pueden dar lugar a las mismas.

### 5. Resultados y discusión

Un medicamento psicótroto es cualquier sustancia, natural o sintética, capaz de influenciar las funciones psíquicas por su acción sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Los fármacos con utilidad terapéutica dentro del campo de la psiquiatría son aquellos que pertenecen al grupo 'N' de la clasificación ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química), en concreto aquellos incluidos dentro de los grupos N03 o antiepilépticos, N05 o psicolépticos y N06 o psicoanalépticos. (8)

En la tabla de abajo se representa en forma de cuadro resumen la clasificación del grupo N.

<b>N01</b>	Anestésicos	<b>N01A</b>	Anestésicos generales
		<b>N01B</b>	Anestésicos locales
<b>N02</b>	Analgésicos	<b>N02A</b>	Opioides
		<b>N02B</b>	Otros analgésicos y antipiréticos
		<b>N02C</b>	Antimigrañosos
<b>N03</b>	Antiepilépticos	<b>N03A</b>	Antiepilépticos
<b>N04</b>	Antiparkinsonianos	<b>N04A</b>	Agentes anticolinérgicos
		<b>N04B</b>	Agentes dopaminérgicos
<b>N05</b>	Psicolépticos †	<b>N05A</b>	Antipsicóticos
		<b>N05B</b>	Ansiolíticos
		<b>N05C</b>	Hipnóticos y sedantes

<b>N06</b>	Psicoanalépticos ‡	<b>N06A</b>	Antidepresivos
		<b>N06B</b>	Psicoestimulantes
		<b>N06C</b>	Psicolépticos y Psicoanalépticos en asociación
		<b>N06D</b>	Fármacos anti-demencia
<b>N07</b>	Otros fármacos activos sobre el sistema nervioso	<b>N07A</b>	Parasimpaticomiméticos
		<b>N07B</b>	Fármacos usados en desórdenes adictivos
		<b>N07C</b>	Preparados antivértigo
		<b>N07X</b>	Otros fármacos que actúan sobre el SN

**Tabla 1.** Clasificación ATC del grupo 'N'.

†Psicoléptico: fármaco psicótroto con propiedades depresoras de la actividad mental. Incluye ansiolíticos, hipnóticos y antipsicóticos.

‡Psicoanaléptico: sustancia que estimula la actividad mental.

## 5.1. RAM y sus tipos

Una RAM es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que se produce a la dosis que se aplica normalmente en el ser humano cuando se utiliza éste para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la restauración o modificación de las funciones fisiológicas. En términos generales, las reacciones adversas se pueden dividir en dos tipos, que fueron descritas en 1977 por Rawlins y Thomson: las A o aumentadas, que se corresponden con efectos farmacológicos pero aumentados; y las que producen efectos farmacológicos totalmente inesperados o anormales si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento, llamadas 'bizarre' o tipo B. Sin embargo, hay numerosas reacciones que no se corresponden con estas características por lo que la clasificación ha sido modificada a lo largo de los años a la par que ha ido avanzando el desarrollo y estudio de la terapéutica, así que actualmente podemos encontrar hasta cinco grupos de reacciones adversas diferentes (A, B, C, D, E, F) según el autor. (9) Toda clasificación presenta sus inconvenientes, pero suele aceptarse con mayor frecuencia la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson. (10)

Tipo A ( <i>augmented</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Causas farmacéuticas</li> <li>    Calidad del medicamento</li> <li>    Velocidad de liberación</li> <li>-Causas farmacocinéticas</li> <li>    Absorción</li> <li>    Distribución</li> <li>    Eliminación</li> <li>-Causas farmacodinámicas</li> <li>    Receptores</li> <li>    Mecanismos homeostáticos</li> <li>    Enfermedad</li> </ul>
Tipo B ( <i>bizarre</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Causas farmacéuticas</li> <li>-Causas farmacocinéticas</li> <li>-Causas farmacodinámicas</li> <li>-Genéticas</li> <li>-Mecanismo inmunológico</li> <li>    Reacciones de tipo I o hipersensibilidad inmediata o anafilácticas</li> <li>    Reacciones de tipo II o citotóxicas</li> </ul>

	Reacciones de tipo III o por inmunocomplejos Reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad diferida
Tipo C ( <i>chronic</i> )	Producidas por la administración continuada de un fármaco -Reacciones de taquifilaxia -Reacciones de farmacodependencia
Tipo D ( <i>delayed</i> )	-Carcinogénesis -Teratogénesis
Tipo E (End of Use)	Cese de uso, aparecen tras la supresión brusca de un medicamento
Tipo F (Failure)	-Fallos ajenos al principio activo: excipientes, contaminantes e impurezas -Productos de degradación del propio medicamento -Problemas derivados del uso incorrecto e inapropiado del medicamento

**Tabla 2.** Clasificación de las reacciones adversas

### 5.1.1. Reacciones adversas de tipo A (*Augmented*)

Son reacciones debidas a un efecto exagerado, aunque en parte esperado, de la acción farmacológica del medicamento que se administra en dosis terapéuticas. Como ejemplos están la hipoglucemia secundaria a fármacos antidiabéticos, la somnolencia de las benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o las hemorragias con los anticoagulantes. Este tipo de reacciones suponen el mayor porcentaje de todas las reacciones adversas, y presentan, en su gran mayoría, alta morbilidad, pero baja mortalidad. Pueden afectar a cualquier individuo y son predecibles, teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas y toxicológicas del medicamento. Son dependientes de la dosis y, por lo tanto, un simple ajuste posológico en la mayoría de los casos resuelve la incidencia. (11)

### 5.1.2. Reacciones adversas de tipo B (*Bizarre*)

Son reacciones poco frecuentes, que no son esperables a partir del conocimiento que se tiene del mecanismo de acción del medicamento cuando se administra en las dosis habituales y en pacientes sin historial de reacciones adversas. No suelen observarse durante el desarrollo del medicamento, y por lo general son impredecibles, si bien en algunos casos algunas reacciones de hipersensibilidad pueden ser previsibles, como las que aparecen con abacavir, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y algunos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Las reacciones de tipo B son poco frecuentes (10-20% de los casos), pero cuando aparecen se asocian con una alta probabilidad de poner en riesgo la vida del paciente o con ser gravemente incapacitantes. Algunos ejemplos serían la hipertermia maligna que puede aparecer con la anestesia o las reacciones anafilácticas a ciertos antibióticos. (12)  
Las reacciones de tipo B a su vez se diferencian en:

-**Reacciones por intolerancia:** suelen producirse a bajas dosis. A mayor concentración del fármaco, menor umbral de respuesta.

-**Reacciones de idiosincrasia:** la sensibilidad al medicamento está determinada genéticamente, no por mecanismos antígeno-anticuerpo.

-**Reacciones pseudo-alérgicas:** se parecen tanto en la clínica como en el mecanismo a las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Se produce una activación de mastocitos y basófilos mediada por histamina.

-**Reacciones alérgicas:** también denominadas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. Se clasifican en función del mecanismo que causa el daño al tejido.

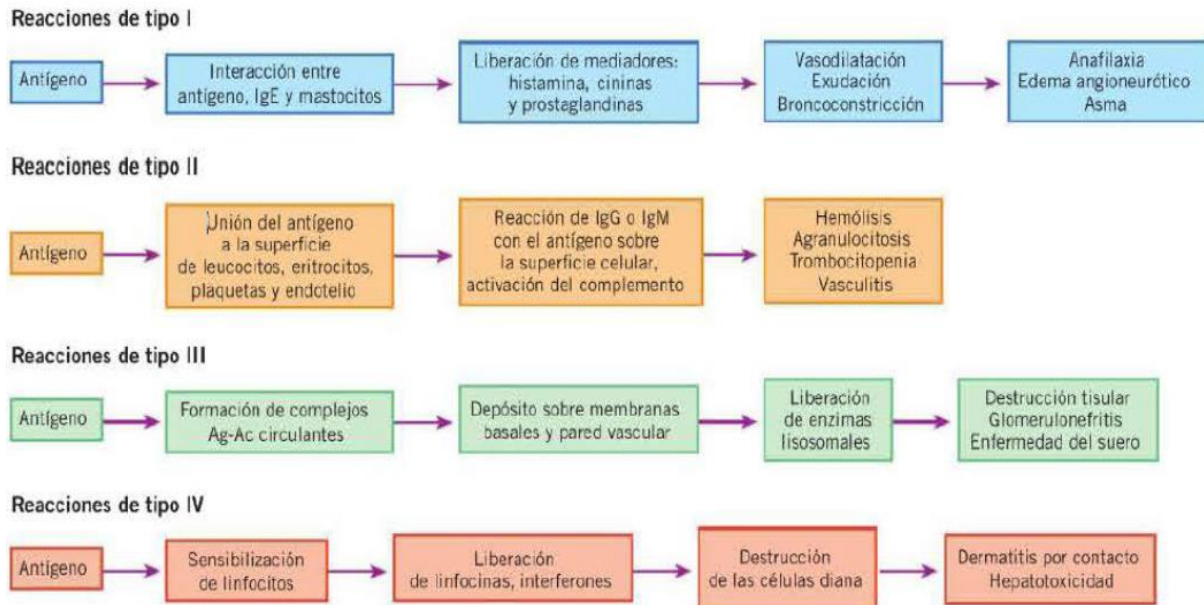


Figura 1. Clasificación de las reacciones alérgicas de acuerdo con Gell y Coombs (13)

#### Tipo I: inmediatas o anafilácticas

Se produce una respuesta muy rápida de tipo Th2 mediada por inmunoglobulina Ig E específica contra el fármaco o sus metabolitos. Las manifestaciones clínicas típicas de este tipo de reacción son la anafilaxia, broncoespasmo, urticaria, angioedema, vómitos

#### Tipo II: citotóxicas

Corresponde a un mecanismo de daño de tipo humoral, mediado por inmunoglobulinas de tipo G o M (IgG o IgM) contra el fármaco o sus metabolitos estando éstos unidos a proteínas de membrana de células propias. Se produce una citopenia, caracterizada por anemia, plaquetopenia y agranulocitosis.

#### Tipo III o por formación de inmunocomplejos

En este caso se cree que el medicamento actúa como un antígeno soluble con capacidad para unirse a IgG específicas del fármaco, lo que da lugar a inmunocomplejos que pueden depositarse en varios tejidos (incluidos los vasos sanguíneos, las articulaciones y los glomérulos renales) y activar el sistema del complemento. Los complejos inmunes se unen a los receptores Fc-IgG de las células inflamatorias y/o activan el sistema del complemento, produciéndose una respuesta inflamatoria. Los complejos antígeno-anticuerpo, que son de gran tamaño, no se eliminan y lesionan los vasos pequeños y los sitios de ultrafiltración, entre otros, presentando manifestaciones clínicas relacionadas con las lesiones producidas como vasculitis, glomerulonefritis, artritis o poliserositis, que es la inflamación simultánea de varias membranas serosas.

La reexposición al antígeno o dosis más altas del mismo pueden conllevar una recurrencia más grave y rápida. Suelen comenzar entre una semana o más tras la ingesta del medicamento, ya que se requiere una cantidad significativa de anticuerpos para producir los síntomas.

#### Tipo IV: celular o tardía

Se producen por la activación y el crecimiento de los linfocitos T, lo cual requiere un tiempo, normalmente de horas a días después de la exposición. Su inicio va a depender del número de células T activadas por el medicamento. En algunos casos se encuentran implicados otros tipos celulares, como los macrófagos, los eosinófilos o los neutrófilos.



La gravedad de la reacción puede ser desde prácticamente insignificante a poner en peligro la vida del paciente. Este tipo de reacción, que incluye principalmente la activación de linfocitos T, se asocia con alteraciones de tipo cutáneo, ya que la piel es un lugar de almacenamiento de células T, entre ellas dermatitis de contacto, erupciones maculopapulares, el síndrome de Steven-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. Los últimos tres cuadros son muy graves y pueden aparecer tras varias semanas de tratamiento sin complicaciones.

Los fármacos no solo son inmunógenos debido a su reactividad química (directamente en el caso de las moléculas de gran tamaño o a través de la unión a proteínas en el caso de los haptenos, que pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos), sino que pueden unirse de forma lábil a los receptores de células T y, posiblemente, al complejo mayor de histocompatibilidad, dando lugar a una interacción farmacológica con el receptor inmunitario, estimulando directamente o de forma parcial, según la dosis, algunas células probablemente pre-activadas, como las que residen en la piel, lo que determinaría una respuesta rápida sin antecedente de sensibilización al fármaco. (14)

## **5.2. Reacciones adversas cutáneas**

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, con una estructura que cambia y se renueva constantemente. Presenta numerosas y variadas funciones, entre las que destacan la protección física, el control de la temperatura, la defensa inmunitaria y su trabajo como órgano sensorial. Estas funciones y características convierten a la piel en un órgano diana de un gran porcentaje de reacciones adversas medicamentosas. (15) Su incidencia es difícil de evaluar tanto por el hecho de que muchas reacciones leves y transitorias no se comunican como por las dificultades del diagnóstico correcto (dermatológico y etiológico) de estas; las más frecuentes son las erupciones exantemáticas maculopapulares o morbiliformes, las urticarias y el prurito generalizado. (16) Las toxicodermias no son tan solo una causa importante de morbilidad y gasto sanitario, sino que pueden llegar a ser graves e incluso letales, como ocurre con la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y el síndrome de hipersensibilidad sistémica inducida por medicamentos/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS). (17)

### **5.2.1. Leves**

- **Prurito**

El prurito ocurre normalmente de forma secundaria a otro tipo de RAM, pero puede ser una RAM primaria en el grupo de antidepresivos estabilizadores del ánimo y antipsicóticos. El prurito por si solo o la aparición de prurito conllevaría raramente a la retirada del fármaco pues habría que tener en cuenta el riesgo de recaída de la enfermedad del paciente. (18)

- **Urticaria**

Es la segunda reacción adversa cutánea más común que puede ocurrir con los fármacos psicótropos. (19) Puede aparecer desde transcurridos pocos minutos de la primera toma del

fármaco hasta incluso días después. Se presenta en forma de habones de centro pálido y bordes enrojecidos, y es característico que tenga un patrón de diseminación y localización. Puede aparecer con o sin angioedema. Los agentes responsables de este trastorno son todos los antidepresivos, todos los antipsicóticos y puede dar lugar a complicaciones como angioedema laríngeo y anafilaxis. La aparición de angioedema sin urticaria es poco común. Tras el cese de la toma del fármaco, las lesiones pueden recidivar a las pocas horas debido a la vida media del fármaco. (20)

- **Erupción fija por medicamento**

Son comunes y se pueden asociar con cualquiera de los antidepresivos. También pueden ocurrir con cualquier estabilizador del ánimo especialmente en aquellos pacientes con carbamazepina, (21) carbonato de litio y gabapentina (22); todos los antipsicóticos también pueden producir especialmente la olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol y proclorperazina (23). Las lesiones iniciales pueden aparecer horas después de la toma del medicamento y normalmente desaparecen a las pocas semanas del cese de la toma. Si se vuelve a introducir el agente causal o uno similar pueden producirse recidivas de las lesiones o incluso nuevas que pueden dar lugar a hiperpigmentación. El tratamiento de estas lesiones comienza con la discontinuación del medicamento y otra vez el prescriptor debe tener en cuenta la severidad de las lesiones y el balance riesgo beneficio por las posibles recaídas.

- **Reacción exantematosa**

Son las reacciones adversas cutáneas más frecuentes con la medicación psicotrópica. Normalmente son el síntoma inicial de una reacción adversa más severa o potencialmente mortal asociada a la toma de los fármacos, especialmente con los estabilizadores del ánimo. La erupción inicial aparece durante la primera quincena desde el inicio de la toma y en la mayoría de los casos, se resuelven en torno a 15 días posteriores a la retirada del fármaco. Sin embargo, en algunos casos la erupción puede desaparecer sin que se retire el fármaco. Es muy importante evaluar el riesgo beneficio, ya que, si aparecen lesiones cutáneas dolorosas o de fiebre pueden indicar una reacción adversa mucho más severa como el síndrome de Stevens-Johnson, NET o el síndrome de hipersensibilidad. En estos casos se ha de retirar el agente causal de inmediato y tomar las medidas necesarias para garantizar la seguridad del paciente durante la supresión del fármaco. (24)

- **Fotosensibilidad**

Numerosos antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos han sido asociados con reacciones de fotosensibilidad. Las reacciones pueden ser de tipo fototóxica o fotoalérgica y dependiendo de la severidad de esta se debe actuar de una u otra forma. Si la fotosensibilidad es severa entonces se recomienda la discontinuación inmediata del fármaco. Si la reacción de fotosensibilidad no es de tipo severo se pueden llevar a cabo medidas preventivas tales como evitar tomar el sol, la aplicación de protector solar y uso de ropa adecuada durante la exposición. Respetando estas medidas, se puede continuar el uso del fármaco, si se controlan los síntomas derivados de la fotosensibilidad con éxito o si el

prescriptor considera que el paciente pueda estar en alto riesgo de descompensación o recaída al retirarse el fármaco. (25)

- **Hiperpigmentación**

La hiperpigmentación se define como el oscurecimiento del color natural de la piel, normalmente debido al incremento de depósito de melanina (hipermelanina) en la dermis o en la epidermis, un incremento de los cromóforos de origen no melanínicos (hipercromía), o se puede referir al depósito en la dermis de pigmentos de naturaleza endógena o exógena como la hemosiderina, hierro o metales pesados.

La hiperpigmentación producida por fármacos supone entre un 10 y 20% de los casos totales, pero como la mayoría de los casos son de naturaleza idiopática, especialmente en personas mayores, la cifra es una mera estimación.

Pigmentación azul, gris o marrón en áreas expuestas al sol han sido asociadas con muchos de los antidepresivos tricíclicos incluyendo amitriptilina, imipramina, desipramina y clomipramina. Pueden aparecer también alteraciones en el pelo y uñas. La alteración del color ocurre generalmente después de la exposición durante un periodo largo de tiempo y puede tardar meses o años en resolverse tras la supresión del fármaco. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar un cambio más general de la pigmentación. También se han observado alteraciones pigmentarias con estabilizadores del ánimo y antipsicóticos, especialmente con tioridacina y clorpromazina.

El agente responsable de la mayoría de los casos de pigmentación violeta o grisácea es sin duda la clorpromazina, del grupo de las fenotiazinas. Dentro de las fenotiazinas no todos los fármacos parecen presentar el potencial para producir este tipo de lesiones, se cree que esto se debe a la distinta interacción de los fármacos con el sitio de unión de la melanina. Los antidepresivos tricíclicos, los cuales son análogos estructurales de las fenotiazinas, pueden producir hiperpigmentación, pero ocurre con menor frecuencia (excepto en el caso de la imipramina). En el caso de la clorpromazina también puede producirse hiperpigmentación ocular especialmente a nivel corneal. El tratamiento puede incluir la supresión de la toma del fármaco, sin embargo, un estudio dio a conocer la remisión de las alteraciones en el caso de una paciente con hiperpigmentación causada por imipramina mediante el uso de tratamientos láser sin necesidad de retirada del fármaco. (26)

- **Alopecia**

La alopecia inducida por fármacos puede instaurarse con rapidez o tras varios meses desde el inicio del tratamiento. Los fármacos más conocidos por producir este síntoma son el litio y el ácido valproico. La pérdida capilar se produce en el 12-19% de los pacientes tratados con litio durante periodos de tiempo prolongados; en un 12% de los pacientes que toman ácido valproico y en torno al 6% que toman carbamazepina. La alopecia tóxica debida al litio y valproico puede producir pérdida capilar difusa y en casos muy raros pérdida total del cabello, aunque este vuelve a crecer de forma normal tras la supresión del medicamento. Casos de alopecia temporal han ocurrido hasta en el 28% de los pacientes que consumen valproico siendo el efecto dosis dependiente y asociado en la mayoría de los casos con el uso a largo plazo de esta medicación. En menor frecuencia la alopecia puede aparecer con el uso de antidepresivos y antipsicóticos. La alopecia es un efecto secundario raro en los

antidepresivos tricíclicos y los de nueva generación. También se puede asociar con el uso de benzodiazepinas como el clonazepam. Se ha asociado con distintos antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos. (27) Al tratarse de una reacción adversa benigna, la retirada del fármaco se debe evaluar según el balance riesgo/beneficio de cada paciente.

- **Erupciones acneiformes y pustulosas**

Las erupciones acneiformes son de tipo monomórfico con pústulas foliculocéntricas difusas normalmente sin la presencia de comedones en la cara, torso y la parte superior de la espalda. Estas erupciones se han visto asociadas con casi todos los antidepresivos, incluyendo tricíclicos e IRSS. (28) El litio, el topiramato, la lamotrigina, la gabapentina y la oxcarbamazepina son algunos de los estabilizadores del ánimo que se han visto asociados con acné. Entre los antipsicóticos, el haloperidol y la quetiapina son dos de los fármacos que causan acné. (29) En la mayoría de los casos no es necesario retirar el fármaco ya que el tratamiento con medicamentos por vía tópica con peróxido de benzoilo y antibióticos sirven para controlar las lesiones. En este tipo de acné, al no presentar comedones, los retinoides no suelen ser eficaces.

- **Psoriasis**

Las erupciones de tipo psoriásico constan normalmente de parches gruesos, rojos y bien definidos de piel y escamas de color blanco-plateado acompañados de enrojecimiento e irritación cutánea. Se han descrito casos de reacciones cutáneas de tipo psoriasiforme con antidepresivos como la fluoxetina, citalopram, venlafaxina y trazodona. Dentro de los estabilizadores del ánimo, se han visto asociadas al uso de carbamazepina, litio, valproato, gabapentina y oxcarbazepina. De los antipsicóticos la risperidona y la quetiapina se han relacionado con esta patología. (30)

Reacción	Antidepresivos											
	Flu	Par	Sert	Cit	Fluv	Ven	Bup	Mir	Traz	Nefaz	ATC	
Prurito	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reacción exantematosa	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urticaria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Angioedema	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Erupción fija por medicamento	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fotosensibilidad	X	X	X	X	X				X			X
Hiperpigmentaciones	X	X	X	X	X	X						X
Alopecia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Erupciones acneiformes	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
Reacciones psoriasis	X			X		X		X				
Dermatitis seborreica	X	X			X	X		X				
Hiperhidrosis	X						X					X

**Tabla 3.** RAM cutáneas agudas asociadas a antidepresivos de uso frecuente

Flu: fluvastatina; Par: paroxetina; Sert: sertralina; Cit: citalopram; Fluv: fluvoxamina; Ven: venlafaxina; Bup: bupropión; Mir: mirtazapina; Traz: trazodona; Nefaz: nefazodona; ATC: antidepresivo tricíclico

Reacción	Estabilizadores del ánimo						
	CBZ	OCBZ	Litio	GBP	LTG	TPM	AVP
Prurito	X	X	X	X	X	X	X
Reacción exantematosa	X	X	X	X	X	X	X
Urticaria	X				X	X	
Angioedema	X	X	X	X	X		X
Erupción fija por medicamento	X		X	X			
Fotosensibilidad	X	X		X		X	X
Hiperpigmentaciones	X			X	X	X	
Alopecia	X	X	X	X	X	X	X
Erupciones acneiformes		X	X	X	X	X	
Reacciones psoriasis	X	X	X	X			X
Dermatitis seborreica	X	X	X	X			X
Hiperhidrosis	X	X		X	X	X	

**Tabla 4.** RAM cutáneas agudas asociadas a estabilizadores del ánimo

CBZ: carbamazepina; OCBZ: oxcarbamazepina; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; AVP: ácido valproico

Reacción	Antipsicóticos						
	Risper	Olanz	Quet	Zipr	Arip	Cloz	Halop
Prurito	X	X	X			X	
Reacción exantematosa	X	X	X	X	X	X	X
Urticaria	X	X		X		X	
Erupción fija por medicamento	X	X	X				X
Fotosensibilidad	X	X	X	X		X	X
Hiperpigmentaciones	X	X	X			X	X
Alopecia	X	X		X	X		X
Erupciones acneiformes	X		X		X		X
Reacciones psoriasis	X		X				
Dermatitis seborreica		X	X				
Hiperhidrosis	X	X	X				X

**Tabla 5.** RAM cutáneas agudas asociadas a antipsicóticos de uso frecuente

Risper: risperidona; Olanz: olanzapina; Quet: quetiapina; Zipr: ziprasidona; Arip: aripiprazol; Cloz: clozapina; halop: haloperidol

## 5.2.2. Severas

### • Eritema multiforme

Es una reacción clínica e histológicamente bastante característica, de aparición brusca y curso autolimitado, con sintomatología cutaneomucosa de morfología variada, localización simétrica y tendencia a las recidivas. Aunque no está claramente demostrado, se considera que el eritema multiforme es una reacción de base inmunológica de carácter citotóxico dirigida contra los queratinocitos. (31) Según la intensidad de la reacción se distinguen dos formas:

- minor*, responsable del 80% de los casos, está casi siempre relacionada y/o desencadenada por el virus de herpes simple (VHS) y la mayor incidencia se presenta entre los 20 y 40 años.
- major*, la mayoría de las veces desencadenada por fármacos o infección por *M. pneumoniae*, afecta a individuos de todas las edades, pero los casos más severos los presentan niños y jóvenes adultos. Es un tipo de erupción bilateral y simétrica que se desarrolla abruptamente de 24-72 horas, la mayor parte de las veces con mínimos pródromos o sin ellos.

Las lesiones se distribuyen por la cara y las zonas acras de la superficie de extensión de las extremidades, aunque con menor frecuencia pueden afectarse otras zonas del tegumento cutáneo.

### **-Forma *minor***

Las lesiones iniciales consisten en máculas con una zona central de color rojo mate, rodeadas de un halo eritematoso intenso que evolucionan a la típica morfología, características de la enfermedad, las denominadas lesiones “en diana”, redondeadas, menores de 3 cm, de bordes bien definidos y con tres zonas diferenciadas: dos anillos concéntricos de distinta tonalidad eritematosa, que rodean una zona central ampollar o costrosa. Junto a estas características lesiones coexisten, en mayor o menor número, lesiones papuloedematosas eritematosas con solo dos zonas diferenciadas y/o bordes pobremente definidos (lesiones papulares en diana atípicas). La afectación de las mucosas es poco frecuente y limitada a los labios y la mucosa oral, con escasas y pequeñas erosiones. No hay afectación del estado general ni alteraciones analíticas importantes. Las lesiones permanecen estables durante 1-2 semanas y luego desaparecen, casi siempre sin dejar residuo alguno o con una ligera hiperpigmentación. La sintomatología subjetiva es escasa. En un porcentaje considerable de casos, los brotes recurren con una frecuencia variable, principalmente cuando el factor desencadenante es el VHS.

### **-Forma *major***

En más de la mitad de los pacientes, el brote de lesiones va precedido de un período prodrómico de 1-14 días de duración, con sintomatología variada (fiebre, artralgias mialgias, tos, cefalea, malestar general, etc.). Esta forma se caracteriza, además de las lesiones cutáneas semejantes a la forma *minor* pero mucho más intensos debidos a la importante afectación de las mucosas, por la presencia de síntomas generales (fiebre, postración) y la escasa tendencia a las recurrencias. La afectación de las mucosas es constante y grave. La mucosa oral y la semimucosa labial son las que se alteran con mayor frecuencia, seguidas de la conjuntiva bulbar y la mucosa anogenital. Suele debutar con eritema y edema de la mucosa oral y los labios, seguido del brote de ampollas que se rompen, dejando erosiones sangrantes, dolorosas y cubiertas de pseudomembranas grisáceas.

Los labios aparecen cubiertos de costras hemorrágicas. La alteración de la conjuntiva se manifiesta por conjuntivitis catarral o purulenta y, en ocasiones, por la formación de ampollas. No es rara la presencia de úlceras corneales y el posterior desarrollo de uveítis anterior y panoftalmítis. A nivel genital se produce una inflamación dolorosa, bullosa-erosiva, erosiva y purulenta que puede ocasionar una retención urinaria y fimosis en los casos más graves.

El cuadro cutaneomucoso va acompañado de fiebre, astenia y, en ocasiones, de síntomas respiratorios semejantes a los de una neumonía atípica. Más infrecuente es la afectación renal, gastrointestinal y de otros órganos. Este cuadro clínico va acompañado con frecuencia de fiebre, elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis, anemia, hipoproteinemia y alteraciones electrolíticas. Sin tratamiento, se autolimita en 3-6 semanas. Las lesiones cutáneas curan sin cicatriz, pero las lesiones mucosas, principalmente las oculares, pueden dejar secuelas en forma de simbléfaron (adhesión total o parcial entre la cara interna del párpado y el globo ocular), sinequias (adherencia entre estructuras oculares

vecinas, normalmente del iris), triquiasis (crecimiento anormal de las pestañas hacia el interior del ojo), opacidades corneales e incluso ceguera. La mortalidad es baja.

Aunque es raro que se produzca con antidepresivos y antipsicóticos, la fluoxetina, paroxetina, bupropión (32), clozapina y risperidona son fármacos que han sido asociados con frecuencia con la aparición de erupciones de eritema multiforme. Erupciones de este tipo también han sido encontradas en pacientes tratados con carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina y oxcarbamazepina. (33) El tratamiento debe incluir la suspensión inmediata del fármaco responsable y suele producirse la hospitalización médica o psiquiátrica del paciente, según la severidad de la reacción cutánea o los síntomas psiquiátricos del mismo.

- **Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)**

Se consideran un patrón de reacción cutánea grave, generalmente secundario a fármacos, cuyo sustrato patológico es una necrosis extensa de los queratinocitos que afecta a la totalidad de la epidermis y que causa la separación de extensas áreas de piel en la unión dermoepidérmica, produciendo la apariencia clínica de una piel escaldada. La distinción entre SJS y NET se basa fundamentalmente en la extensión de la afectación cutánea. Ambos casos se asocian con una alta morbilidad y mortalidad.

La patogenia de la enfermedad no está bien definida, y los factores desencadenantes que han sido implicados son principalmente fármacos; entre ellos, los más frecuentes son los mismos implicados en el desencadenamiento del eritema multiforme. En raras ocasiones se ha asociado a otros factores, como infecciones, linfomas, radioterapia y reacción del injerto contra el huésped. Puede afectar a individuos de cualquier edad, pero es más frecuente en los adultos de más de 40 años, de ambos sexos. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y el inicio de los síntomas es de 1 a 3 semanas. La sintomatología comienza con pródomos consistentes en fiebre y síntomas de tipo gripal de 1 a 3 días de duración, seguido de la erupción mucocutánea. En muchas ocasiones, los síntomas iniciales reflejan la alteración de las mucosas, con inflamación de las conjuntivas, la boca y los genitales. De forma concomitante o poco después aparece un exantema morbiliforme que rápidamente se hace confluyente y en 2-3 días puede abarcar la práctica totalidad del tegumento. Desde el inicio, va acompañado de dolor cutáneo y sensación urente en las conjuntivas. La erupción se acompaña de fiebre, malestar general y anorexia. A los pocos días de su aparición, el exantema adopta una tonalidad lividoide, que traduce la necrosis microscópica de la epidermis, con signo de Nikolsky positivo, y aparecen grandes ampollas flácidas que se rompen dejando amplias áreas de piel denudada, sobre todo en las zonas de roce, con un aspecto semejante al de una quemadura con agua caliente de segundo grado. A menudo se produce la caída de las uñas, las cejas y las pestañas. La alteración de varias mucosas es constante e importante. La afectación de las mucosas es muy grave y a menudo precede a la afectación de la piel. Los labios se cubren de costras hemorrágicas con denudación de la mucosa oral. La afectación de la mucosa ocular produce conjuntivitis purulenta y en la mucosa genital aparecen eritema y erosiones muy dolorosas. Son frecuentes las complicaciones en forma de bronconeumonía y hemorragias gastrointestinales por afectación del tracto respiratorio y gastrointestinal, así como insuficiencia renal y shock hemodinámico por las alteraciones proteicas y electrolíticas. Basado en la extensión de la superficie cutánea afectada, se distingue entre síndrome de

Stevens-Johnson, con una afectación de la superficie cutánea inferior al 10%; síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (afectación entre el 10 y el 30%); y necrólisis epidérmica tóxica, con una afectación superior al 30% de la superficie corporal. La mortalidad, debida a sepsis o a las complicaciones mencionadas, se cifra en el 5-30%, principalmente en la necrólisis epidérmica tóxica, y se eleva al 50% en los casos idiopáticos. Si el paciente sobrevive a un primer episodio, una nueva exposición al fármaco puede desencadenar una recidiva, más grave que el episodio inicial, en horas o días.

Es muy importante establecer un diagnóstico precoz y la supresión inmediata del fármaco sospechoso. Se debe ingresar al paciente en una unidad de quemados y tratarlo como tal, con monitorización del equilibrio hidroelectrolítico y proteico y del hematocrito, así como con medidas de soporte. Es conveniente la profilaxis antibiótica desde el inicio. La utilización de corticoides, aunque controvertida, es aconsejable, sobre todo en los casos diagnosticados en sus fases más iniciales. Debe ponerse especial atención en el cuidado de los ojos y de las mucosas para evitar las complicaciones locales. En la piel deben aplicarse apósitos hidrocoloides. (34)

Aunque ambas condiciones no se asocian típicamente con el uso de antidepresivos, el SJS ha sido asociado con el uso de algunos IRSS y el TEN en algunos pocos casos con el uso de amoxapina. (35) Con antipsicóticos ambas patologías raramente han aparecido asociadas al uso de clozapina y clorpromazina. La mayor preocupación aparece con el uso de los estabilizadores del ánimo, ya que el Síndrome de Stevens-Johnson ha sido asociado al uso de carbamazepina, ácido valproico y de forma significativa con el uso de lamotrigina, la cual posee una incidencia de un 1% en niños y un 0,3% en adultos. (36) El riesgo se ve incrementado con el uso combinado del ácido valproico y lamotrigina o carbamazepina. (37) Debido a que el paciente requiere ser hospitalizado, es recomendable realizar una consulta psiquiátrica adicional para hacer una evaluación de la seguridad del paciente después de la discontinuación del medicamento y también para realizar ajustes o cambios de medicación. El agente causante nunca deberá ser administrado de nuevo porque los síntomas pueden reaparecer a las pocas horas o días tras la retoma del mismo.

- **Síndrome DRESS**

El Síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), también llamado reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, es un síndrome de hipersensibilidad potencialmente mortal, caracterizada por la aparición retardada de fiebre elevada (> 38,5 °C), exantema, edema facial, eosinofilia, linfadenopatías y afectación multiorgánica. A diferencia de otras reacciones farmacológicas, solo un número limitado de fármacos han sido implicados como causa de síndrome DRESS, siendo la vancomicina uno de los más comunicados y dentro de la medicación psiquiátrica casi siempre ha sido asociada con medicación antiepiléptica. Sin embargo, antidepresivos como desipramina, amitriptilina, imipramina y fluoxetina también han sido asociados con esta RAM grave. (38) Dentro de los antipsicóticos, la olanzapina y perfenazina también se han visto implicadas. Con respecto a los agentes estabilizadores del ánimo que se han visto asociados con el síndrome DRESS se encuentran la carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y ácido valproico. (39)



- **Eritrodermia o dermatitis exfoliativa**

La eritrodermia o dermatitis exfoliativa es un síndrome polietiológico complejo que se caracteriza por un eritema y una descamación generalizada de la piel, que puede ir acompañada de importantes trastornos hidroelectrolíticos, metabólicos y de la termorregulación. La eritrodermia se ha asociado con muchos antidepresivos. principalmente los de estructura tricíclica tales como desipramina, protriptilina, nortriptilina, amitriptilina, doxepina, trimipramina, clomipramina e imipramina.

La eritrodermia se define como un eritema y una descamación generalizada que afecta al menos al 90% de la superficie cutánea. En su forma idiopática va acompañada de alopecia y trastornos ungueales en un porcentaje importante de los casos. Aproximadamente en la mitad de los pacientes va acompañada de adenopatías dermatopáticas generalizadas. El primer signo que aparece es el eritema, y luego la descamación. El inicio puede ser brusco, desarrollándose en pocas horas o días, pero habitualmente la generalización del proceso se produce durante los siguientes días o semanas. Pese a que una vez establecido el cuadro clínico es semejante sea cual fuere la causa, hay pequeños matices que pueden ayudar a la sospecha de la etiología, principalmente en las formas secundarias a la extensión de procesos cutáneos previos. Para ello, es importante, además de una cuidadosa anamnesis, fijarse en la existencia, en algunas áreas, de lesiones características del proceso subyacente que la ha causado (por ejemplo, una placa de psoriasis, lesiones orales en el liquen plano), así como en la sintomatología acompañante (prurito), el tiempo de instauración, el modo de progresión, etc.

Toda eritrodermia supone una vasodilatación cutánea intensa y generalizada, con el consiguiente aumento de permeabilidad y edema resultante. Por otra parte, hay una disminución del reflejo de vasoconstricción, lo que comporta importantes trastornos de la termorregulación. Además, el incremento del flujo sanguíneo en la piel puede llevar a insuficiencia cardíaca en personas con problemas cardiovasculares. No son infrecuentes las alteraciones hidroelectrolíticas y las complicaciones infecciosas tanto cutáneas como respiratorias y sistémicas. (40)

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos se han visto implicados en el desarrollo de esta dermatitis incluyendo desimipramina, protriptilina, nortriptilina, amitriptilina, doxepina, trimipramina, clomipramina e imipramina. (41) Además, fármacos como la fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, bupropión, venlafaxina y mirtazapina han sido asociados con eritrodermia. Con respecto al grupo de los estabilizadores del ánimo, se han visto implicados fármacos como la carbamazepina, el litio y la gabapentina. (42) Los antipsicóticos raramente producen esta alteración, pero se han publicado casos asociados al uso de fenotiazinas, quetiapina, risperidona y ciprasidona.

El tratamiento comienza con la retirada del fármaco, administración de antihistamínicos y corticoides tópicos. (43)

- **Vasculitis por hipersensibilidad**

La vasculitis por hipersensibilidad se refiere a la afección de los vasos pequeños o medianos de la piel y tejidos subcutáneos. El signo clínico más característico es la púrpura, que se encuentra normalmente en las extremidades inferiores. La urticaria puede ser una manifestación de vasculitis de pequeños vasos cuando permanece en el mismo lugar

durante más de un día. Otros síntomas incluyen úlceras poco profundas, enfermedad de Raynaud, petequias y, en casos muy raros, necrosis digital. La vasculitis por hipersensibilidad es difícil de identificar, tanto que normalmente se hace por diagnóstico diferencial. Se han descrito casos con clozapina y otros agentes como trazodona, maprotrilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, litio, diazepam y clordiazepóxido. (44) El fármaco causante ha de retirarse de forma inmediata y para las manifestaciones cutáneas se utilizarán corticoides tópicos. Si se llegase a producir afectación sistémica se podrían utilizar glucocorticoides o inmunosupresores, como la azatioprina y metotrexato.

Medicamento	Reacción					
	EM	SJS/TEN	DRESS	DHV	ED	EN
Estabilizadores del ánimo						
Carbamazepina	X	X	X	X	X	X
Gabapentina	X	X			X	
Lamotrigina	X	X	X	X	X	
Carbonato de litio					X	
Oxcarbamazepina	X	X	X			
Topiramato	X	X				
Ácido valproico	X	X	X			
Antipsicóticos						
Risperidona	X				X	
Olanzapina			X			
Quetiapina		X			X	
Ziprasidona					X	
Aripiprazol						
Clozapina	X	X		X		
Haloperidol				X		
Antidepresivos						
Fluoxetina		X	X	X	X	X
Sertralina	X	X		X		
Paroxetina	X	X		X	X	X
Fluvoxamina		X		X	X	
Venlafaxina					X	X
Duloxetina	X	X				
Bupropión	X	X			X	
Mirtazapina					X	
Trazodona	X					
ATC			X		X	

**Tabla 6.** Psicótropos asociados con RAM cutáneas de tipo severo

EM: eritema multiforme; SJS/TEN: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica; DRESS: reacciones a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos; DHV: vasculitis por hipersensibilidad; ED: eritrodermia; EN: eritema nodoso

## 6. Conclusiones

En el sistema de salud actual, los facultativos no siempre disponen del tiempo suficiente para evaluar al paciente de forma correcta y notificar los efectos adversos derivados de la medicación psiquiátrica, debido en gran parte al limitado presupuesto y a la sobrecarga masiva del propio sistema sanitario. Gran parte de las reacciones adversas de tipo dermatológico son de tipo general, no son fáciles de diagnosticar a menos que presenten una sintomatología característica y el diagnóstico tardío puede suponer la muerte del paciente si

se trata de una RAM grave, aunque la mayoría son reversibles cuando se suspende o se sustituye el fármaco. Se recomienda, dada la elevada incidencia de algunas reacciones y la gravedad de otras, considerar la posibilidad de llevar a cabo pruebas o test de alergias para determinar si el paciente es susceptible a desarrollar estos efectos secundarios antes del inicio de un nuevo tratamiento con medicación psiquiátrica. Además, en muchos casos, los efectos adversos son dosis dependientes, por lo que un control periódico de la pauta posológica es también aconsejable.

Es de vital interés la notificación de todas estas reacciones por parte de los sanitarios y de los pacientes con el objetivo no solo de concienciar sobre la importancia de éstas e impulsar el desarrollo de nuevos fármacos que tengan un mejor perfil de seguridad (que a su vez conlleven una mejora en la calidad de vida de los pacientes), sino también el de evitar el gasto sanitario adicional que supone tratar estas complicaciones.

## **7. Bibliografía**

1. Organización Mundial de la Salud (2004). Invertir en salud mental. Organizado por el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
2. Juul SH., Nemeroff CB. Psychiatric epidemiology. En: Aminoff MJ., Boller F., Swaab DF. Neurobiology of Psychiatric Disorders. Vol. 106; 2012, p. 167-189.
3. Domínguez EB., Gibert-Rahola J., Segura JAM. Fármacos antipsicóticos. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. 2017, p. 287-288.
4. Kapsambelis, V. Manual de psiquiatría clínica y psicopatología del adulto. 1º ed. México D.F, Fondo de Cultura Económica (FCE); 2016.
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. (Consultado 27 Jul 2020). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS\\_que\\_RAM](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm#NSRAPS_que_RAM)
6. Butrón MRS., Castrillón EV., Fernández AT. Reacciones adversas a los medicamentos. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. 2017, p. 1115-1116.
7. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. Pharmacol Rev 2001;53:357-79.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. (Consultado 29 Jul 2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cuidadania/medicamentos-y-conduccion/industria-etiquetado-conduccion-listadosprincipios/grupo-n/>
9. Aronson JK. Drug therapy. In: Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA, eds. Davidson's principles and practice of medicine 19th ed. Edinburgh: Elsevier Science, 2002: 147-63
10. Laporte JR., Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR., Tognoni G., eds. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1993; p. 95-109.
11. Agustín MC., Caballer BH., Martínez PE. Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. En: Alfonso MSF., Gayo MR. Fundamentos de farmacología básica y clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2013; p 301-314.

12. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. UpToDate. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. (Consultado 1 Ago 2020). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features>
13. Butrón MRS., Castrillón EV., Fernández AT. Reacciones adversas a los medicamentos. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. 2017, p. 1123.
14. Rawlins MD., Thomas SHL., Mechanism of adverse drug reactions. En: Davies DM., Ferner RE., Glanville, eds. Davies's textbook of adverse drug reactions. London: Oxford University Press, 1998; p. 40-64.
15. Arteaga BA., Taboada AC. Farmacología de la piel. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. 2017, p. 985.
16. Akomeah F., Nazir T. Basics of topical therapy. En: Conde-Taboada A., ed. Dermatological treatments. Emiratos Árabes Unidos: Bentham Science, 2012; p.7-36.
17. Sanz L. P. Toxicodermias, dermatosis facticias y úlceras de diversas etiologías. En: Ferrándiz C. 4ª ed. Dermatología Clínica. Barcelona: Elsevier España. 2014; p. 119.
18. Kretzmer GE, Gelkopf M, Kretzmer G, Melamed Y. Idiopathic pruritus in psychiatric inpatients: an explorative study. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:344-8.
19. Fitzpatrick TB, Wolf K, Johnson RA. Color atlas and synopsis of clinical dermatology. 5<sup>th</sup> edition. New York: Mc Graw-Hill; 2005.
20. Tan E, Grattan C. Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf 2004;3:471-84.
21. Alvarez VJ, Picón JE, Morales AR, Goncalves ET, Luna JR. Fixed pigmented erythema related to the oral administration of carbamazepine: report of one case. Invest Clin 2006;47:65-9.
22. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. Am J Clin Dermatol 2003;4:21-30.
23. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. Am J Clin Dermatol. 2002;3:629-36.
24. Bigby M, Jick S, Jick M, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986;256:3358.
25. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. Drug Saf 1996;14:252-9.
26. Dean C, Grund F. Imipramine-Associated Hyperpigmentation. Annals of Pharmacotherapy. 2003;37(6):825-828.
27. Garnis-Jones S. Dermatologic side effects of psychopharmacologic agents. Dermatol Clin 1996;14:109-15.
28. Physicians' Desk Reference. 55th ed. Montvale, NJ, Medical Economics Company, 2001.
29. Elewski BE, Hughey LC, Parsons ME. Differential diagnosis in dermatology. 1st ed. Boston: Mosby, 2005.
30. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. J Drugs Dermatol 2003;2: 279-99.
31. Ferrándiz CF. Dermatosis reactivas. En: Ferrándiz CF. 4ª ed. Dermatología Clínica. Barcelona: Elsevier España. 2014; p. 145.
32. Lineberry TW, Peters Jr GE, Bostwick JM. Bupropion-induced erythema multiforme. Mayo Clin Proc 2001;76:664-6.

33. MacMorran WS, Krahn LE. Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1997;38:413-22.
34. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16.
35. Bodokh I, Lacour JP, Rosenthal E, Chichmanian RM, Perrin C, Vitetta A, et al. [Lyell syndrome or toxic epidermal necrolysis and Stevens- Johnson syndrome after treatment with fluoxetine]. *Therapie* 1992;47:441.
36. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
37. Czajkowski R, Weiss-Rostkowska V, Wankiewicz A, Drewa T, Placek W, Biedka M, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine. *Acta Pol Pharm* 2007;64:89-92.
38. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
39. Robbie MJ, Scurry JP, Stevenson P. Carbamazepine-induced severe systemic hypersensitivity reaction with eosinophilia. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:783-4.
40. Boada A, Domingo H, Ribera M. Eritrodermia. *Piel* 2007;22:7-12.
41. Powell Jr WJ, Koch-Weser J, Williams R. Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine. *JAMA* 1968;206:642-5.
42. Troost RJ, Oranje AP, Lijnen RL, et al. Exfoliative dermatitis due to immunologically confirmed carbamazepine hypersensitivity. *Pediatr Dermatol* 1996;13:316-20.
43. Sarah A. Bliss, Julia K. Warnock. Psychiatric medications: Adverse cutaneous drug reactions. *Clinics in Dermatology* (2013) 31, 101–109.
44. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.