

## Boticarium IV.

Juan Medrano

Médico psiquiatra. Red de Salud Mental de Bizkaia.

oban@telefonica.net

### Antipsicóticos

Después de un tiempo de barbecho y falta de novedades, y con muy pocas posibilidades de innovación a medio plazo (solo falta por comercializarse en nuestro mercado la lurasidona), nos encontramos con que un “clásico” se ha reinventado. Se trata de la loxapina, un fármaco disponible en su tiempo en España con el nombre de *Desconex*<sup>®</sup>, que se ha desarrollado en una original presentación aprobada recientemente por la FDA y la EMEA.

Con el nombre de *Adasuve* tendrá como indicación autorizada el control rápido de la agitación leve o moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. La loxapina se define ahora como como “*antipsicótico y psicoléptico*”, antagonista de alta afinidad de los receptores de dopamina D2 y de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. También se une a los receptores noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos, lo que podría influir en el espectro de sus “*efectos farmacológicos asociados con efectos tranquilizantes y la supresión de la conducta agresiva*”, según la información

aportada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (1). El producto “*reduce de manera rápida la agitación leve o moderada en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar. En estos pacientes, la reducción de la agitación se hizo evidente 10 minutos después de la primera dosis, el primer momento de evaluación, y en las siguientes evaluaciones durante las 24 horas de evaluación. Aproximadamente de un cuarto a casi la mitad de los pacientes, necesitaron de una segunda dosis después de dos horas, para alcanzar un efecto satisfactorio*”. Entre sus reacciones adversas figuran “*disgeusia, sedación/somnolencia y mareos*”. Algunos pacientes tuvieron broncoespasmo, que en personas “*con enfermedad de vías aéreas activa*” llegó a precisar “*un broncodilatador beta-agonista de corta duración*”. Por este motivo se “*recomienda su administración en un centro hospitalario bajo la supervisión de un profesional sanitario. Debería disponerse de tratamiento con broncodilatador beta-agonista de corta duración para el tratamiento de posibles efectos secundarios graves respirato-*

Esta sección se nutre de fuentes de libre acceso en Internet, lo que condiciona su contenido. Por una parte, no incluye artículos recientes de revistas “de impacto”, generalmente restringidos a suscriptores. Por otra parte, recoge aportaciones publicadas en números relativamente antiguos que, transcurrido el tiempo que imponen las publicaciones correspondientes, pasan a ser de consulta gratuita en la red. Por último, alguna de las fuentes no cumple el estricto requisito de ser revisada por pares, pero se trata de publicaciones de cierto prestigio que divulgan revisiones de valor, o de informaciones periodísticas o reseñas de interés informativo porque desarrollan y resumen artículos que no pueden leerse en su integridad por el momento en Internet.

Para consultar alguna de las fuentes el lector interesado deberá registrarse, un trámite que se realiza en muy poco tiempo, no compromete a nada y permite el acceso autónomo a la revista en el futuro.

rios (*broncoespasmo*)". Si no se producen estas complicaciones, la administración directa de loxapina a los pulmones facilita una rápida absorción a la circulación sistémica y una sedación / tranquilización igualmente rápida (2). En nuestro país se prevé que Alexza Pharmaceuticals y Grupo Ferrer comercialicen *Adasuve* (Staccato loxapina) en 2014 (3).

Entre tanto, y con las moléculas ya disponibles, hemos encontrado una interesante encuesta realizada entre médicos de Atención Primaria en Irlanda (4), a los que se les preguntaba por su disposición a tratar las complicaciones metabólicas asociadas a la prescripción de antipsicóticos indicados por psiquiatras. Los generalistas respondieron mayoritariamente que el tratamiento farmacológico de esas complicaciones debería realizarse desde Atención Primaria, pero consideraron que el despistaje inicial y las medidas no farmacológicas deberían asumirse desde los dispositivos de Salud Mental. Interesante resultado que indica la necesidad de estar mínimamente familiarizado con lo que podríamos llamar consejo dietético y recomendaciones llevaderas para los pacientes en torno a hábitos saludables.

Manos acuerdo parece existir en torno al uso de antipsicóticos en edades avanzadas de la vida. Un estudio (5) que se centró en los cuatro atípicos más frecuentemente utilizados (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona), concluyó que en mayores de 40 años (y en indicaciones variadas) estos productos, a medio y largo plazo, son de escasa utilidad y se asocian a efectos secundarios, por lo que deben utilizarse y monitorizarse con cautela (6). En cambio, otro trabajo (7), centrado en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con risperidona, observa que la supresión del producto se asocia a rebote conductual, reapareciendo las alteraciones del comportamiento que habían dado lugar a la indicación del fármaco.

## Antidepresivos

Aunque es difícil que a estas alturas quede algún prescriptor que no esté al corriente, habría que empezar por recordar la notificación de las empresas comercializadoras de la agomelatina que informa (9) de que durante el periodo poscomercialización se han notificado casos de daño hepático con este antidepresivo, lo que ha hecho que las recomendaciones previamente establecidas sobre control de la función hepática se hayan complementado con controles adicionales cuando se incrementa la dosis del fármaco.

Frente al más recientemente introducido de los antidepresivos, traeremos a colación a los IMAOs, que por comercializarse en su momento poco antes que los tricíclicos son, si excluimos a las anfetaminas, los más veteranos del grupo. Resulta enternecedoramente camp un artículo de Kosinsky y Rothschild (10), que los presenta de hecho como "el tratamiento olvidado de la depresión". Tan olvidado que en la práctica en nuestra farmacopea solo quedan como representantes la moclobemida (un IMAO A reversible) y la selegilina (un IMAO B que se usa como antidepresivo en parche transdérmico en los EEUU y que en España está autorizado solo en el Parkinson). La fenelzina hace ya muchos años que dejó de comercializarse y en cuanto a la tranilcipromina (*Parnate*, para los amigos), lleva tiempo con "problemas de suministro" y ha de obtenerse a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros (11).

Un secundarismo de los antidepresivos que ha causado preocupación e incluso limitación de las dosis máximas de dos de ellos es la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares. Castro y colaboradores (12), tras estudiar los diversos fármacos del grupo, encuentran que el uso de citalopram, escitalopram y amitriptilina se asocia a una prolongación del intervalo QTc. Los autores señalan que esta prolongación, no observada con otros produc-

## BOTICARIUM

tos (en el caso del bupropion hay un acortamiento), es proporcional a la dosis empleada y en términos generales de escasa amplitud y riesgo relativamente bajo para el paciente. Por ello, en lugar de contraindicar absolutamente estos antidepresivos, recomiendan analizar la situación personal de cada caso y sopesar el riesgo y beneficio que puede aportar cada uno de ellos. Complementa este trabajo un artículo de Washington y colaboradoras (13) que revisa los psicofármacos que pueden prolongar el QTc y que ciertamente no se limita a los antidepresivos, sino que se detiene en particular en los antipsicóticos, entre los que señala al sertindol, la ziprasidona y la pimozida como los fármacos que más prolongan el intervalo, dentro de los comercializados en España.

Sin duda, como efecto secundario la hiperhidrosis es benigna, pero puede influir muy negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, Scarff revisa en las alternativas para abordarla (14). Tampoco son despreciables las consecuencias a largo plazo que tiene sobre el hueso el uso de ISRS, puesto que existe una asociación entre el empleo de estos productos y la pérdida de densidad ósea. Por este motivo, aun en ausencia de recomendaciones formales, se sugiere tener cautela cuando se trate de utilizar ISRS en pacientes de riesgo (15).

Otra cuestión que despierta gran interés en la actualidad es la seguridad de los antidepresivos para el embrión y el feto. Un trabajo prospectivo de Nulman y colaboradores (16) incluye cuatro grupos de niños: hijos de mujeres que tomaron venlafaxina durante el embarazo para tratamiento de depresión (N: 62), vástagos de madres que recibieron ISRS durante la gestación para el mismo fin (N: 62), hijos de madres deprimidas durante el embarazo, pero que no tomaron antidepresivos (N: 54) y, por último, niños nacidos de madres sin depresión ni exposición a fármacos (N: 62). Los autores evaluaron la inteligencia y la conducta de los niños en un momento determinado que osciló entre las edades de 3 años y 6

años y 11 meses. Los cocientes intelectuales de los hijos de madres deprimidas, tratadas o no, fueron significativamente menores (entre 105 y 108) que los de los nacidos de madres no deprimidas (112). Las puntuaciones en conductas fueron más desfavorables para los hijos de madres deprimidas (tratadas o no), de forma consistente aunque no significativa, y se correlacionaron con la intensidad y duración del cuadro. No se encontró una asociación entre la exposición a antidepresivos y los valores de CI o las puntuaciones en conducta. Los autores concluyen que existen factores diferentes a la exposición a antidepresivos que predicen la conducta e inteligencia de los hijos de madres deprimidas en el embarazo, y que estos niños pueden tener un riesgo superior de trastornos psiquiátricos que relacionan con la depresión materna (17).

Otros dos trabajos tratan de clarificar si la exposición a antidepresivos en vida intrauterina se asocia a efectos deletéreos para el feto. Stephansson y colaboradores (18) realizaron en diversos países nórdicos un amplio estudio que incluía más 1.600.000 embarazos (con 29.288 madres que tomaron ISRS durante la gestación). Aunque encontraron más abortos y muertes perinatales tras exposición a antidepresivos, las relacionaron con factores como la gravedad de la enfermedad psiquiátrica materna o una "distribución desfavorable" de ciertas características de la madre, como la el consumo de tabaco o una edad avanzada. Por último, un trabajo todavía muy fresco (19), realizado en Dinamarca y publicado en marzo de 2013, sobre más de 920.000 embarazos (con 12.424 fetos expuestos a ISRS) no encuentra que estos fármacos se asocien a una mayor tasa de aborto o muerte neonatal. Con todo, no debe olvidarse que durante la gestación hay que extremar las precauciones y evitar el recurso automático a la medicación, tanto por razones estrictamente clínicas como por todo el cortejo de riesgos asistenciales y legales que entraña (20).

### Psicoestimulantes

La FDA ha publicado una nota (21) que contraindica el uso de atomoxetina en trastornos cardiovasculares graves que pudieran agravarse por incrementos tensionales de 15 a 20 mm Hg o aumentos de la frecuencia cardiaca de 20 latidos por minuto. También alerta sobre los riesgos para metabolizadores lentos (CYP 2D6) y da a conocer que según notificaciones postcomercialización este medicamento puede dar lugar a daño hepático grave. El efecto se considera muy poco común y de hecho no se apreció en los ensayos previos a la aprobación de la atomoxetina.

Por su parte, Winterstein y colaboradores (22) informan de los resultados de un amplio estudio poblacional que recogió datos de 1.219.847 menores procedentes de 28 programas estatales norteamericanos que permiten concluir que el tratamiento con estos productos (combinados anfetamínicos y metilfenidato) no se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular, al menos a corto plazo. Otra cuestión es el crecimiento y desarrollo puberal de adolescentes tratados con estimulantes por trastorno por déficit de atención, ya que Pulton y colaboradores encuentran que el tratamiento prolongado (tres años o más) con psicoestimulantes se asocia en varones a un enlentecimiento del desarrollo en la pubertad, por lo que los autores recomiendan usar la menor dosis posible de estos productos.

### Antiepilépticos

La FDA ha incluido en la ficha técnica de la lamotrigina (24) referencias a la posibilidad de que su uso se asocie a reacción de hipersensibilidad multiorgánica y a fallo mutiorgánico por hipersensibilidad (llamado también síndrome de hipersensibilidad sistémica con

eosinofilia o, en sus siglas en inglés, DRESS). Asimismo, informa de un mayor riesgo de meningitis aséptica. También alerta la agencia estadounidense sobre los riesgos que entraña la combinación de topiramato y valproico (25), ya que puede dar lugar a hiperamonemia. Por este motivo se recomienda que los pacientes sepan que han de recurrir a su médico si desarrollan oligohidrosis o hipertermia.

Wiseman y Gören plantean (26) la posible utilidad del topiramato para tratar las pesadillas del trastorno por estrés postraumático, por su supuesto efecto anti-kindling de estructuras límbicas que, a su vez, se basaría en que el fármaco bloquee los canales de sodio sensibles a voltaje, potencia al receptor GABA-A, antagoniza al receptor glutamatérgico e inhibe la anhidrasa carbónica; todo ello, él solito. Los autores mencionados aclaran que no hay datos que apoyen el uso de topiramato en esta indicación, pero abren la posibilidad a que se ensaye. Aunque no se trata de un antiepiléptico, hay que recordar que la prazosina es el fármaco cuyo uso está más consolidado en esta indicación. Kung y colaboradores le dedican una revisión sistemática muy rigurosa (27) encontrando resultados dispares (se observa mayor eficacia en estudios abiertos y retrospectivos, aunque también hay ensayos clínicos que la refrendan).

Otra alerta (28), en este caso de la agencia británica, la MHRA, informa de que la carbamazepina y la oxcarbazepina, de uso habitual en Psiquiatría, así como la eslicarbazepina, emparentada con ellos, pueden producir graves problemas cutáneos en personas portadoras del alelo HLA-A\* 3101.

Por último, recogemos una revisión de Sirven y colaboradores (29) sobre novedades y tendencias en terapia anticonvulsiva, en la que la presentación de moléculas nuevas se acompaña de unas ilustraciones muy majas con las inevitables sinapsis, canales, membranas y demás. Dada la tendencia de la Psicofarmacología a ensayar y emplear anticomi-

ciales, conviene familiarizarse con algunos nombres: vigabatrina, rufinamida, lacosamida, ezogabina... incluso aparece la benzodiazepina (BZD) clobazam, vieja conocida de la farmacopea psiquiátrica más clásica. Porque si algo son las BZD es eso: clásicas; fármacos antiguos cuyo uso está en declive y que en cierto modo son tratadas con un celo y una cautela llamativas.

### Hipnóticos y BZD

Comentábamos el recelo que despiertan las BZD, que parece en parte justificado por datos como los que arroja una encuesta realizada por la OCU que señala que uno de cada tres españoles ha utilizado algún medicamento para la ansiedad en el último año (30). Entre las principales razones para usar estos fármacos se recogen las dificultades para conciliar el sueño (32%) y los problemas laborales (30%).

Y nada más oportuno para enlazar con la sospecha que se cierne sobre las BZD que el caso del tetrazepam, sobre cuyos riesgos dermatológicos, que se investigan en Francia, se ha hecho eco la prensa generalista. En nuestro país, la AEMPS ha dado a conocer (31) que se ha iniciado una revisión de los medicamentos que contienen tetrazepam en el contexto del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, en un procedimiento que finalizará en abril.

Claro, que si se trata de buscar asociaciones entre hipnóticos y BZD con todo tipo de males, presentaremos el trabajo de Billioti de Gage y asociados (32) que estudió la evolución de 1063 personas con una edad media de 78,2 años, inicialmente sin demencia, y que empezaron a tomar BZD al de al menos tres años de seguimiento. A los 15 años se habían contabilizado 253 casos de demencia. Los autores concluyen que iniciar en la edad

avanzada un tratamiento con BZD se asocia con un mayor riesgo de aparición de demencia. También se ha asociado a este grupo con la enfermedad neoplásica, como en un trabajo de Kripke y colaboradores (33) que encuentra una asociación entre la mortalidad y el cáncer y el uso de hipnóticos, incluso a dosis bajas (menos de 18 dosis/año) y otro, centrado en el zolpidem, que describe la aparente relación entre el uso de este hipnótico y el cáncer observada en Taiwan (34). Las neoplasias que se asociaban al producto fueron la oral, la renal, la esofágica, la de mama, la hepática, la bronquial y la vesical, y el riesgo era mayor en varones, lo que suscita la duda de si el empleo de este conocido hipnótico no supone en realidad un riesgo significativo para la salud (35). Para compensar, los mismos autores informan en otro trabajo del efecto beneficioso que tuvo el zolpidem en una paciente que presentaba trastornos motores y conductuales después de haber sido sometida a estimulación cerebral profunda por una enfermedad de Parkinson (36).

Siguiendo con el zolpidem, la FDA (37) ha alertado sobre el riesgo de una acción sedativa a modo de resaca matinal que podría interferir en actividades como la conducción de vehículos. Por mucho que sorprenda que el regulador estadounidense haya tardado en torno a 20 años en caer en la cuenta de que un fármaco tan ampliamente usado tiene este riesgo, la cuestión, ciertamente, no es menor. Según la Memoria del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (38), el 45% de los conductores que murieron en un accidente de tráfico en la carretera en España en 2011 habían consumido alcohol, drogas o psicofármacos. El dato se basa en análisis toxicológicos realizados a una muestra de 969 fallecidos (algo menos de la mitad del total de muertos en accidentes de tráfico en 2011). En casos que dieron positivo, el 77,78% de las víctimas había ingerido alcohol, el 37,54%

algún tipo de droga... y un 21,20% psicofármacos. Por otra parte, un reciente estudio (39) revela que ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos pueden aumentar el riesgo de tener accidentes de tráfico. Hecho este paréntesis y volviendo al zolpidem, la sedación excesiva matinal sería más acusada en mujeres, por lo que la FDA recomienda reducir a la mitad (5 mg) la dosis en mujeres en la presentación de liberación inmediata. Idéntica recomendación plantea para el preparado de liberación retardada, no disponible en nuestro país (40).

Pero para rizar el rizo, y a pesar de su constatado efecto sedante, se plantea si realmente los hipnóticos no benzodiazepínicos (los hipnóticos "Z", como el zolpidem, la zopiclona o el zaleplon) tienen un efecto terapéutico o son puro placebo. Tal es la conclusión de un trabajo de Huedo-Medina y colaboradores (41), que tras analizar los datos presentados por los promotores de ensayos ante la FDA, cuestiona que estos medicamentos sean realmente efectivos. Hasta cierto punto, nada nuevo, ya que uno de los productos del grupo se promocionaba hace años con un vistoso anuncio que destacaba en un discreto recuadro que en los ensayos clínicos precomercialización el fármaco no había demostrado superioridad sobre el placebo.

Sea como fuere, las novedades en torno a ansiolíticos e hipnóticos son en general desfavorables para el grupo. Los populares ansiolíticos cuentan con una mala fama en todo el mundo, en especial por su potencial adictivo, algo muy hábil y eficazmente jaleado en su momento como publicidad negativa en la promoción del uso de los ISRS para el tratamiento de la ansiedad. En Holanda se ha limitado desde 2009 la financiación de las BZD, restringiéndola a los ataques epilépticos, trastornos por ansiedad en los que no haya habido mejoría tras el uso de al menos dos antidepresivos, pacientes con comorbilidad que precisen de la administración de dosis altas de BZD, sedación terminal y (para diaze-

pam) los espasmos musculares secundarios a enfermedades neurológicas. Kollen y colaboradores (42) han revisado los resultados de estas limitaciones, observando una reducción de 14 días de prescripción en los ocho primeros trimestres tras la implantación de la medida. La reducción se debe fundamentalmente a un menor uso a corto plazo de estos productos. También en Canadá se ha implantado una red de detección de prescripciones inadecuadas (repetitivas) de BZD y de opiáceos, con la que se ha conseguido una "dramática" reducción de prescripciones inadecuadas (43).

### Vareniclina

La administración de nicotina mejora transitoriamente algunas funciones y parámetros neurobiológicos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Partiendo de este dato, Hong y colaboradores (44) estudiaron si la vareniclina, agonista y antagonista parcial nicotínico  $\alpha 4\beta 2$ , tiene ese efecto beneficioso sobre el síndrome negativo, y encontraron indicadores de que puede ser así. A pesar de que se ha relacionado a este medicamento con graves síntomas psiquiátricos y conductuales, los autores informan que con la escalada lenta que se utilizó en el estudio no se registró ningún efecto adverso de esta índole.

Desde su comercialización, la vareniclina ha resultado ser un fármaco controvertido, en especial por el posible riesgo cardiovascular asociado. A este respecto, la FDA ha emitido una nota (45) comunicando que tras realizar un amplio metaanálisis encuentra que las personas que recibieron vareniclina en ensayos clínicos sufrieron más complicaciones cardiovasculares (infarto letal de miocardio, infartos no letales miocárdicos o cerebrales) que quienes recibieron placebo. El incremento de riesgo, sin embargo, no alcanzó significa-

ción estadística, por lo que a la luz de los beneficios (cardiovasculares, también) del abandono del tabaquismo, de momento la agencia norteamericana únicamente recomienda atención y precaución cuando se emplee vareniclina.

### Varios

La ganancia ponderal es un secundarismo muy común de los diversos grupos de psicofármacos. Con el fin de valorar su importancia e intensidad, Dent y colaboradores (46) han revisado la bibliografía al respecto, con el infortunio de que sus resultados son un tanto confusos, en buena medida porque se basan en ensayos cuya metodología al respecto no siempre era fina, ya que las variables principales eran otras (eficacia).

Otro problema al que se presta una creciente atención es el de las interacciones enzimáticas, no solo entre diferentes fármacos sino entre medicamentos y sustancias no farmacoterápicas, como el zumo de pomelo. Un agente que influye en la cinética de no pocos fármacos es el humo de tabaco, al que Fankhauser y Ellingrod (47) dedican una revisión centrada en su acción inductora sobre sistemas enzimáticos.

Aunque cuando en Psicofarmacología se habla de efectos secundarios y colaterales lo común es describir complicaciones “sistémicas” o “físicas” de los medicamentos utilizados en farmacoterapia psiquiátrica, también hay que prestar atención a los efectos adversos en la esfera “mental” de medicamentos “somáticos”. Así, por ejemplo, conviene conocer que se han descrito síntomas depresivos e ideación autolítica en usuarios de finasterida (48), un producto empleado para tratar la alopecia androgénica, y que la MHRA británica ha divulgado que el roflumilast, un producto

indicado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se asocia a actuaciones suicidas, en especial en las primeras semanas de tratamiento, cuenten o no los pacientes con antecedentes depresivos (49). La agencia recomienda evitarlo en pacientes con historial de depresión o de intentos autolíticos y retirarlo si aparecen síntomas psiquiátricos.

La investigación con fármacos y sus conocidas limitaciones y fallos, cuando no evidentes abusos, tiene cada vez más críticos. En particular, autores como Goldacre han denunciado que los promotores (habitualmente empresas del sector) no dan a conocer los resultados de ensayos clínicos si son desfavorables para el fármaco en cuestión. Esto, entre otras consecuencias, impide una valoración real y objetiva de la eficacia y seguridad de los fármacos al mantenerse oculta información muy significativa. Las medidas que las principales revistas dijeron poner en práctica hace unos años para fomentar la publicación de todos los ensayos clínicos, incluidos los que no alcanzan resultados positivos, no han terminado de conseguir una absoluta transparencia. Sin perjuicio de que revistas como el *British Medical Journal* hayan endurecido su postura al respecto, parece que el problema se va a abordar por vía legislativa. Al menos, eso se desprende de una iniciativa presentada el pasado mes de agosto en la Cámara de Representantes de los EEUU proponiendo la promulgación de una ley, la *Trial and Experimental Studies Transparency (TEST) Act* (Ley sobre Transparencia de Ensayos y Estudios experimentales) que pretende mejorar la normativa actual. La TEST obliga a registrar todos los estudios e intervenciones con fármacos o instrumentos clínicos, independientemente de la fase de desarrollo en que se realicen o del diseño del estudio, imponiendo incluso el registro de ensayos realizados con fármacos ya comercializados. Asimismo, establece que deberán registrarse también todos los ensayos realizados

en los que se base la aprobación del fármaco, aunque se realizasen fuera de los EEUU. Los promotores deberán informar de los resultados de todos los estudios (incluidos los de fármacos y procedimientos no aprobados) en el plazo de dos años tras su terminación, así como reflejar los resultados de los ensayos y presentar los documentos de consentimiento y los protocolos de los ensayos (50).

### Comentario final: Farmacoecología

Hace escasas semanas, *Science* publicaba un trabajo de los suecos Brodin y colaboradores (51) en el que se expuso a un pez de agua dulce – la perca europea o *Perca fluviatilis*– a las concentraciones de una (de nuevo) BZD presentes en aguas superficiales en condiciones naturales (esto es, a contaminación estándar), de 1.8 microgramos por litro. Los investigadores observaron que bajo los efectos del oxazepam las percas se mostraban hiperactivas, menos sociables, y dedicaban más tiempo a conductas alimentarias. Los peces, por lo tanto, se vuelven bajo la influencia del fármaco algo así como espídicas, asociales y egocéntricas, lo que a juicio de los autores puede tener graves consecuencias ecológicas y evolutivas.

Al margen de su empleo en lo que podríamos denominar clínica humana, los fármacos en general y los psicofármacos en particular tienen innegables actuaciones en el Reino Animal y en el Reino Vegetal. Algunas se han podido estudiar en el confortable y seguro marco del laboratorio. Un ejemplo sorprendente es el del sildenafil o *Viagra*. Hace unos años un grupo de investigadores israelíes y australianos (52) descubrieron que con una dosis de sólo 1 mg de *Viagra* se conseguía prolongar espectacularmente la resistencia “en florero” de flores cortadas. Los autores, además, consiguieron replicar este impresionante

hallazgo en diversas especies vegetales tanto ornamentarias (rosas o claveles) como alimentarias (fresas, brocoli, legumbres). En su discusión, nuestros investigadores atribuyeron este fenómeno a la acción del sildenafil sobre el GMPc, lo que sugiere que los tallos de flores cortadas tienen una fisiología y fisiopatología paralelas en cierto modo a la de ciertos endotelios humanos. Si centramos el símil en el endotelio peneano podríamos establecer no pocas consideraciones y simbolismos psicodinámicos y quedarnos más anchos que largos.

Pero, como bien señalan Brodin y sus compañeros, lo más relevante es la experiencia in vivo derivada de la farmacontaminación, y valga el neologismo. Las boticas que los médicos recetamos y los pacientes toman tienen su ciclo farmacológico en el organismo, que culmina en su expulsión del mismo, más o menos metabolizados o más o menos activos. Y una vez expulsados, pasan al medio, en especial a las aguas continentales o marinas, donde es posible encontrarlos en diluciones más que significativas. Hace años ya que se sabe que las aguas de consumo humano en el Reino Unido contienen trazas de fluoxetina. Y en el oeste de los EEUU se ha descubierto que el agua de consumo contiene (además de otros compuestos más indigestos y tóxicos) fármacos como naproxeno, meprobamato, carbamazepina o atenolol (53). Está por ver qué efectos podría tener sobre la salud pública toda esta sopa de boticas.

¿Podemos hablar de una polución farmacológica, una verdadera farmacontaminación como una nueva variante del enguarramiento planetario perpetrado por el ser humano? Hace ya años Fent y colaboradores (54) estudiaron si la exposición a ciertos fármacos (entre los que aparecía la fluoxetina) podía ser letal para algunas especies acuáticas, y observaron que a las concentraciones en que aparecen estos productos en las aguas más farmacontaminadas, no existía riesgo alguno.



Era una conclusión tranquilizadora, pero sólo provisionalmente, ya que como bien apuntaban los autores, no podía descartarse que los medicamentos tengan acciones más sutiles sobre las especies animales estudiadas.

Con el paso del tiempo se ha ido analizando en más detalle la cuestión, y en lo tocante a los ISRS los hallazgos sobre esas acciones sutiles son preocupantes. La manipulación involuntaria de la serotonina en otras especies tiene consecuencias tan insospechadas como inquietantes. Por ejemplo, según un estudio (55), hace que se reduzca la capacidad depredatoria de una variante del róbalo (un pez abundante en la costa oeste de los EEUU). A su vez, se ha podido demostrar (56) que la exposición a fluoxetina disminuye la actividad de un diminuto crustáceo, de nombre científico *Gammarus pulex*.

Sin embargo, más escalofriante es la estimulación que los ISRS ejercen sobre la reproducción de los mejillones cebra. A partir del dato conocido de que la inevitable serotonina induce la maduración oocitaria y la ovulación de estos moluscos, a un investigador norteamericano se le ocurrió evaluar cuál sería el resultado de exponer a los mejillones a la acción de tres antidepressivos serotoninérgicos: fluvoxamina, fluoxetina y paroxetina (57). Los resultados fueron espectaculares, ya que los tres psicofármacos (en especial la fluvoxamina) resultaron ser capaces de estimular la fertilidad del mejillón incluso con mayor eficiencia que la propia serotonina. El hallazgo es simplemente inquietante, dado que los mejillones cebra son una especie cuya proliferación en el tramo final del Ebro y en ciertas zonas de la costa mediterránea está alcanzando la categoría de auténtica plaga, generando graves perjuicios ecológicos y económicos, y se ha extendido a pantanos de la cuenca alta del Ebro desde donde incluso, por razones de abastecimiento hidrológico difíciles de explicar para no iniciados, han llegado al Ibaiza-

bal, en la vertiente cantábrica, y a medio plazo pueden colonizar la ría de Bilbao. Algo que dudosamente habría podido producirse cuando era una cloaca: son las consecuencias insospechadas de descontaminar las aguas.

Pero lo más llamativo es el cambio conductual experimentado por el *Echinogammarus marinus*, una especie de camarón que suele ser víctima de parásitos nematodos como los acantocéfalos (58). Como otros parásitos, estos malvados gusanos tienen un ciclo vital complejo que requiere la colonización sucesiva de diversos huéspedes, cuyas conductas pueden modificar. Los infortunados camarones a que hacemos referencia son huéspedes intermedios que alojan formas adultas no reproductoras del nematodo, que para continuar su ciclo vital deben pasar a otras especies, predatoras de los camarones. Para ello influyen en su geotaxia y fototaxia, haciendo que los pobres crustáceos naden en aguas menos profundas, donde serán capturados e ingeridos por peces o aves en las que el perverso gusano completará su ciclo. Pues bien: la exposición a la fluoxetina hace que se incremente la tendencia a nadar en aguas someras, lo que por tanto supone un gran riesgo para el camarón, que se verá mucho más expuesto a ser devorado por las aves o los peces. A causa de ello cabe suponer que en aguas farmacontaminadas por fluoxetina las poblaciones del citado camarón se reducirían mucho, tal vez hasta el punto de que podría existir un riesgo cierto de extinción. Ahora bien, en la Naturaleza las cosas no son tan sencillas. Aunque es cierto que puede alojarse en otros huéspedes intermedios, el nematodo necesita del camarón para completar su ciclo. Por lo tanto, la desaparición del crustáceo le es totalmente desventajosa y podría, incluso, abocarle a su propia extinción. Y visto desde el punto de vista del camarón, es posible que la eliminación por depredación masiva de los especímenes infestados permitiera la selección natural de los ejemplares resistentes al

gusano, de modo que proliferaría una nueva casta de camarones limpios del acantocéfalo. A su vez, las aves y los peces que comen camarones se darán a corto plazo el gran festín, con lo que aumentarán sus poblaciones. Pero a medida que decrezca el número crustáceos, faltará alimentación e incluso podrían llegar el momento de la desaparición de los depredadores. O su reconversión en castas canibalísticas. Si se trata de peces de interés para la alimentación humana, la explosión demográfica inicial y, sobre todo, la deflación posterior, pueden tener gravísimas consecuencias para la industria pesquera y, en general, para economía de las zonas ribereñas. Y todo por un psicofármaco...

Por lo tanto, vista la trascendencia de la farmacontaminación, ahora que prestamos tanta atención a la Psicoeducación, los prescriptores debemos asumir el compromiso ecológico de recomendar a los pacientes a los que recetamos ISRS no solo que tomen la medicación, sino que la metabolicen como es debido para reducir de formas o metabolitos activos al medio ambiente; es más: deberíamos exhortarles a que optimicen su citocromo hasta conseguir que los productos de biotransformación del fármaco sean totalmente inactivos. Y, en un arrebato de humildad, también habrá que decirles que, si finalmente deciden no ser cumplidores del tratamiento, por lo menos, no tiren la pastilla o cápsula por el retrete.

#### BIBLIOGRAFÍA:

(1) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Adasuve (LOXAPINA). En: Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios, diciembre 2012 [Accesible en: [\[sual\\\_diciembre-2012.pdf\]\(#\)\]](http://www.aemps.gob.es/informa/informe-Mensual/2012/diciembre/docs/informe-men-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

(2) Citrome L. Inhaled loxapine for agitation. *Current Psychiatry* 2013; 12(2): 31-6 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11056](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11056)].

(3) Luz verde en la UE a la comercialización de loxapina. *Jano.es*, 26 de febrero de 2013 [Accesible en: [http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/luz/verde/ue/comercializacion/loxapina/\\_full+id+item-19185+id+tabla-1?utm\\_source=JANO&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Jano+diario++26%2F02%2F2013](http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/luz/verde/ue/comercializacion/loxapina/_full+id+item-19185+id+tabla-1?utm_source=JANO&utm_medium=email&utm_campaign=Jano+diario++26%2F02%2F2013)]

(4) Bainbridge E, Gallagher A, McDonald G, McDonald C, Ahmed M. General practitioners' attitudes on who should manage metabolic dysregulations associated with antipsychotics. *The Psychiatrist Online* 2011, 35:213-215 [Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/35/6/213.full.pdf+html>].

(5) Jin H, Shih PA, Golshan S, Muddaliar S, Henry R, Glorioso DK, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 10-8 [Abstract en: [http://article.psychiatrist.com/dao\\_1-login.asp?ID=10008114&RSID=29840607446454](http://article.psychiatrist.com/dao_1-login.asp?ID=10008114&RSID=29840607446454)]

(6) Moran M. Risk-Benefit Ratio Not Favorable for Use of Atypicals in Older Adults. *Psychiatric News* 2012; 47 (24): 19-19 [Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsarticle.aspx?articleid=1487344>]

(7) Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1497-507 [Abstract en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1114058>]

(8) Arehart-Treichel J. Stopping Antipsychotics Raises Relapse Risk in

AD. *Psychiatric News* 2012; Volume 47 (23): 25-25 [Accesible en: <http://psych-news.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1484674>].

(9) Comunicación Dirigida a Profesionales Sanitarios sobre el riesgo de hepatotoxicidad con agomelatina ( Valdoxan/ Thymanax) [Accesible en: [https://sinaem.aged-med.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/agomelatina\\_09-10-12.pdf](https://sinaem.aged-med.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/agomelatina_09-10-12.pdf)]

(10) Kosinski EC, Rothschild AJ. Monoamine oxidase inhibitors: Forgotten treatment for depression. *Current Psychiatry* 2012; 11(12): 21-26 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?AID=10931&UID=11311](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?AID=10931&UID=11311)].

(11) Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Información sobre Parate [Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=44463>]

(12) Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weillburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346:f288. doi: 10.1136/bmj.f288 [Accesible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f288.pdf%2Bhtml>]

(13) Washington NB, Brahm NC, Kissack J. Which psychotropics carry the greatest risk of QTc prolongation? *Current Psychiatry* 2012; 11(10): 36-39 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?AID=10780&UID=11311](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?AID=10780&UID=11311)]

(14) Scarff JR. Options for treating antidepressant-induced sweating. *Current Psychiatry* 2013; 12(1): 51 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?AID=11007](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?AID=11007)].

(15) Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 42-7 [Accesible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442753/pdf/icns\\_9\\_7-8\\_42.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442753/pdf/icns_9_7-8_42.pdf)].

(16) Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Pulver A, Streiner D, Feldman B. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1165-74 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128923>]

(17) Sinclair L. Caution Urged Before Stopping Antidepressants in Pregnancy. *Psychiatric News* 2012; 47 (12): 24-29 [Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1484655>]

(18) Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Infant Mortality. *JAMA* 2013; 309: 48-54 [Abstract: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1555130#Abstract>].

(19) Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Lander AR, Afzal S, et al. SSRI Use During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Mortality. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 299-304 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361562>]

(20) Friedman SH, Hall, RCW. Antidepressant use during pregnancy: How to avoid clinical and legal pitfalls. *Current Psychiatry* 2013; 12(2): 21-25 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11049](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11049)]

(21) Food and Drug Administration. Strattera (atomoxetine hydrochloride) capsule [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223889.htm>]

(22) Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ* 2012;

345:e4627. doi: 10.1136/bmj.e4627 [Accesible en: [http://www.bmj.com/highwire/figurestream/594676/field\\_highwire\\_article\\_pdf/0.pdf](http://www.bmj.com/highwire/figurestream/594676/field_highwire_article_pdf/0.pdf)].

(23) Poulton AS, Melzer E, Tait PR, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA et al. Growth and pubertal development of adolescent boys on stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder. *Med J Aust* 2013; 198: 29-32 [Accesible en: <https://www.mja.com.au/journal/2013/198/1/growth-and-pubertal-development-adolescent-boys-stimulant-medication-attention>].

(24) Food and Drug Administration. Lamictal (lamotrigine) Tablets, Chewable Dispersible Tablets, Lamictal Orally Disintegrating Tablets, and Lamictal XR Extended-Release Tablets [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm268325.htm>]

(25) Food and Drug Administration. Topamax (topiramate) tablets and sprinkle capsules. [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm195797.htm>]

(26) Wiseman CN, y Gören JL. Can topiramate reduce nightmares in posttraumatic stress disorder. *Current Psychiatry* 2013; 12 (3): E1-E2. [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11139](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11139)]

(27) Kung S, Espinel Z, Lapid MI. Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 890-900 [Accesible en: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)00667-2/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)00667-2/fulltext)]

(28) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine: potential risk of serious skin reactions associated with the HLA-A\* 3101 allele. *Drug Safety Update* 2012; 6(5): A1 [Accesible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafe->

[tyUpdate/CON214944](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafe-tyUpdate/CON214944)]

(29) Sirven JI, Noe K, Hoerth M, Drazkowski J. Antiepileptic Drugs 2012: Recent Advances and Trends. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 879-89 [Accesible en: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)00678-7/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)00678-7/fulltext)]

(30) Europa Press. Uno de cada tres españoles ha tomado un ansiolítico en el último año, 8 de febrero de 2013 [Accesible en: <http://www.europapress.es/salud/noticia-cada-tres-espanoles-utilizado-algun-medicamento-ansiedad-ultimo-ano-20130208121455.html>]

(31) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Inicio de la revisión de la seguridad de los medicamentos que contienen tetrazepam, 17 de enero de 2013 [Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_04-2013-tetrazepam.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_04-2013-tetrazepam.htm)].

(32) Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345: e6231. doi: 10.1136/bmj.e6231 [Accesible en: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6231.pdf+html>].

(33) Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012; 2(1):e000850. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000850. Print 2012 [Accesible en: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000850.full.pdf+html>]

(34) Kao CH, Sun LM, Liang JA, Chang SN, Sung FC, Muo CH. Relationship of zolpidem and cancer risk: a Taiwanese population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 430-6 [Accesible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0025-6196/PIIS0025619612003059.pdf>].

(35) Phillips BA. Insomnia, hypno-

## BOTICARIUM

tic drug use, and patient well-being: first, do no harm. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 417-8 [Accesible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0025-6196/PIIS0025619612003060.pdf>].

(36) Huang HY, Hsu YT, Wu YC, Chiou SM, Kao CH, Tsai MC, et al. Zolpidem improves neuropsychiatric symptoms and motor dysfunction in a patient with Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21: 84-6 [Accesible en: [http://www.ant-tnsjournal.com/Mag\\_Files/21-2/007.pdf](http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/21-2/007.pdf)]

(37) Food and Durg Administration. Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses, Including Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist; January 10th, 2013 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm334738.htm?source=govdelivery>]

(38) Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Memoria 2011 [Accesible en: [https://www.administraciondejusticia.gob.es/paj/PA\\_WebApp\\_SGNTJ\\_NPAJ/descarga/MEMORIA\\_INTCF\\_2011.pdf?idFile=da103022-3afc-44b4-9b3b-87eb2338e490](https://www.administraciondejusticia.gob.es/paj/PA_WebApp_SGNTJ_NPAJ/descarga/MEMORIA_INTCF_2011.pdf?idFile=da103022-3afc-44b4-9b3b-87eb2338e490)]

(39) Chang CM, Wu EC, Chen CY, Wu KY, Liang HY, Chau YL, et al. Psychotropic Drugs and Risk of Motor Vehicle Accidents: a Population-based Case-Control Study. *Br J Clin Pharmacol* 2012. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04410.x [Accesible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04410.x/pdf>].

(40) Kuehn BM. FDA warning: Driving may be impaired the morning following sleeping pill use. *JAMA* 2013; 309: 645-6 [Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1653519>].

(41) Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena

AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012; 345:e8343. doi: 10.1136/bmj.e8343 [Accesible en: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e8343>]

(42) Kollen BJ, van der Veen WJ, Groenhof F, Donker GA, van der Meer K. Discontinuation of reimbursement of benzodiazepines in the Netherlands: does it make a difference? *BMC Fam Pract* 2012; 13:111. doi: 10.1186/1471-2296-13-111. [Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/13/111>]

(43) Dormuth CR, Miller TA, Huang A, Mamdani MM, Juurlink DN; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Effect of a centralized prescription network on inappropriate prescriptions for opioid analgesics and benzodiazepines. *CMAJ*. 2012; 184(16): E852-6. doi: 10.1503/cmaj.120465 [Accesible en: <http://www.cmaj.ca/content/184/16/E852.full.pdf+html>].

(44) Hong LE, Thaker GK, McMahon RP, Summerfelt A, Rachbeisel J, Fuller RL, et al. Effects of moderate-dose treatment with varenicline on neurobiological and cognitive biomarkers in smokers and nonsmokers with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1195-206 [Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1107363>]

(45) Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events, 12/12/12. [Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>].

(46) Dent R, Blackmore A, Peterson J, Habib R, Kay GP, Gervais A, Taylor V, Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS One* 2012; 7(6): e36889. doi: 10.1371/journal.pone.0036889

[Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0036889>]

(47) Fankhauser MP, Ellingrod MS. Drug interactions with tobacco smoke: Implications for patient care. *Current Psychiatry* 2013; 12(1): 12-6 [Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11009](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11009)].

(48) Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1220-3 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939118>]

(49) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug Safety Alert: Roflumilast (Daxas): risk of suicidal behaviour – avoid use in patients with previous or existing psychiatric symptoms and discontinue treatment if new or worsening psychiatric symptoms occur. January 2013 [Accesible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON228753>]

(50) Drazen JM. Transparency for clinical trials—the TEST Act. *N Engl J Med* 2012; 367: 863-4 [Accesible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1209433>]

(51) Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 2013; 339: 814-5. doi: 10.1126/science.1226850 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23413353>].

(52) Siegel-Itzkovich J. Viagra makes flowers stand right. *BMJ* 1999; 319: 274 [Accesible en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/319/7205/274/a?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&autho>

[r1=Siegel-Itzkovich&searchid=1070179103437\\_131&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&fdate=1/1/1999&tdate=12/31/1999&resourcetype=1,2,3,4,10](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1070179103437_131&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&fdate=1/1/1999&tdate=12/31/1999&resourcetype=1,2,3,4,10)].

(53) Benotti MJ, Trenholm MJ, Vanderford BJ, Holady JC, Stanford BD et al. Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in U.S. Drinking Water. *Environ Sci Technol* 2009; 43: 597–603 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244989>].

(54) Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* 2006; 76: 122-159 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257063>].

(55) Gaworecki KM, Klaine SJ. Behavioral and biochemical responses of hybrid striped bass during and after fluoxetine exposure. *Aquat Toxicol* 2008; 88: 207-213 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547660>].

(56) De Lange HJ, Noordoven W, Murk AJ, Lürling M, Peeters ET. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* 2006; 78: 209-216 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624423>].

(57) Fong PP. Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors. *Biol Bull* 1998; 194: 143-149 [Accesible en: <http://www.biol-bull.org/cgi/reprint/194/2/143.pdf>].

(58) Guler Y, Ford AT. Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquatic Toxicology* 2010; 99: 397-404 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591511>].