



Revista Mexicana de Ciencias

Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Castro-Pastrana, Lucila I.; Baños-Medina, María I.; López-Luna, María Argelia; Torres-García, Blanca L.

Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 46, núm. 3, julio-septiembre, 2015, pp.

16-40

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57945705003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión bibliográfica

Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación

Ecopharmacovigilance in Mexico: prospects of its implementation

¹ Lucila I. Castro-Pastrana, ¹ María I. Baños-Medina, ² María Argelia López-Luna,
¹ Blanca L. Torres-García

¹Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de las Américas Puebla, México.

²Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, México.

Resumen

La presencia de medicamentos como contaminantes del medio ambiente se ha convertido en un tema de investigación reciente lo que ha requerido de una expansión del papel tradicional de la farmacovigilancia. La ecofarmacovigilancia se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, que afectan a humanos y a otras especies animales. La presente revisión tiene como objetivo reunir los principales y más recientes datos sobre el potencial ecotóxico de los medicamentos más consumidos en México para sentar las bases que permitan desarrollar programas de ecofarmacovigilancia y reforzar la investigación, la gestión, la regulación, las políticas y las estrategias para reducir el impacto ambiental que está causando nuestra sociedad medicalizada.

Abstract

The presence of drugs as environmental pollutants has become a topic of high interest in the field of ecopharmacology which has required an expansion of the traditional role of pharmacovigilance. The term 'Eco-pharmacovigilance' seeks to deal with the activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or other problems related to the presence of pharmaceuticals in the environment, affecting humans and other animal species. The present review aims to bring together the main and most recent data on the ecotoxic potential of the drugs most consumed in Mexico to lay the groundwork for the development of ecopharmacovigilance programs and for strengthening research, management, regulation, policies and strategies towards minimizing the risks that pharmaceuticals pose to the environment.

Palabras clave: Ecofarmacovigilancia; Ecofarmacología, Ecotoxicología; Evaluación del riesgo ambiental

Key words: Ecopharmacovigilance; Ecopharmacology; Ecotoxicology; Environmental risk assessment

Correspondencia

Dra. Lucila Isabel Castro Pastrana
Universidad de las Américas, Puebla, México.
Departamento de Ciencias Químico Biológicas
Ex-Hacienda de Santa Catarina Mártir, A.P. 100, CP 72810.
San Andrés Cholula, Puebla, México.
Teléfono: +(52)-222-229-2605
Fax: +(52)-222-229-2419
E-mail: lucila.castro@udlap.mx

Fecha de recepción: 24 de noviembre de 2015

Fecha de recepción de modificaciones: 15 de diciembre de 2015

Fecha de aceptación: 25 de febrero de 2016

Introducción

Desde hace más de una década se introdujo el concepto de ‘ecofarmacovigilancia’ aunque con variedad de términos.¹⁻⁷ Hoy día se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, que afectan a humanos y a otras especies animales.^{2, 8, 9}

Debido a su alcance, la ecofarmacovigilancia se considera una rama de la farmacovigilancia que expande el papel tradicional y mundialmente regulado de esta última, hacia una disciplina emergente que aún tiene muchos retos por afrontar para poder ponerla en práctica.^{3, 10} A pesar de su sólida definición, la ecofarmacovigilancia todavía no está formalmente desarrollada y se encuentra pobemente regulada en la mayor parte del mundo.^{2, 4, 5, 8-10, 13-15} La literatura científica carece aún de publicaciones sobre programas integrales de ecofarmacovigilancia ya implementados que puedan usarse como modelo y que cuenten al menos con resultados preliminares.

La Unión Europea, los Estados Unidos y recientemente China, han liderado el tema principalmente porque su marco regulatorio ya contempla el monitoreo y evaluación de los efectos de los productos farmacéuticos sobre el medio ambiente y sobre la salud pública.^{9, 11-13} La falta de regulación de los compuestos con potencial tóxico para el medio ambiente es un problema generalizado a nivel global ya que, de las más de 100 millones de sustancias químicas registradas actualmente en las bases de datos mundiales, sólo un 0.03% están reguladas a pesar de que muchas son clasificadas como ‘contaminantes emergentes’, debido a que tienen el potencial de causar daños a la salud o al ambiente aún en muy bajas concentraciones.^{16, 17} Los fármacos entran dentro de esta clasificación y, particularmente algunos de ellos ya se encuentran listados como contaminantes de potencial importancia para México en función de sus volúmenes de uso, interés toxicológico, sus mecanismos de acción y su relevancia para la salud pública; algunos ejemplos son:¹⁸ etinilestradiol, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida, ketoprofeno, ácido clofíbrico, bezafibrato, carbamazepina, dexametasona, amlodipino, metoprolol, sildenafil, sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacino, cloranfenicol, entre otros.

Precisamente por el vasto conocimiento que ya se tiene de la presencia e impacto de los medicamentos sobre el medio ambiente, es necesario y urgente investigar, gestionar, minimizar y prevenir sus efectos ecotóxicos en todas y cada una de las fases del ciclo de vida de los medicamentos; desde su diseño, fabricación, venta y distribución, hasta su prescripción, dispensación, uso y disposición.^{4, 8, 19-21}

En ese sentido, investigadores de la Universidad de York en colaboración con la Sociedad de Toxicología y Química Ambiental (SETAC, por sus siglas en inglés) han estado

trabajando desde 2011 con grupos de expertos de más de 50 países del mundo para definir desde una perspectiva global, los temas prioritarios que habrán de explorarse desde la industria, la academia y el gobierno en materia de impacto ambiental de los productos farmacéuticos (PFs).^{21, 22} El ejercicio arrojó que los aspectos más relevantes a estudiar son a) los efectos tanto en organismos modelo como en la salud humana de la exposición crónica a mezclas complejas de PFs en bajas concentraciones, b) los métodos de tratamiento de efluentes que reduzcan con mayor efectividad los efectos ecotóxicos de los PFs, y, c) la evaluación de los riesgos ambientales de los metabolitos de los PFs así como de los productos de transformación que origina el propio medio ambiente. Esta agenda de trabajo colaborativo es hasta el momento la propuesta internacional publicada más robusta para alinear estratégicamente los hallazgos de la investigación científica en materia de toxicología ambiental de los medicamentos, con los marcos regulatorios y las políticas ambientales.

Con base en lo anterior, es claro que México debe sumarse a la discusión mundial, primeramente popularizando el concepto y concientizando sobre la ecofarmacovigilancia, para después ir construyendo una plataforma de despegue de la disciplina a partir de iniciativas técnico-científicas, regulatorias y de gestión de riesgos ambientales.

Recientemente, Moreno-Ortiz VC. y colaboradores publicaron en esta revista un primer acercamiento al tema del impacto ambiental de algunos grupos de medicamentos con énfasis en la contaminación de los mantos acuíferos. Su revisión bibliográfica aportó reflexiones sobre la necesidad de optimizar los métodos analíticos empleados para la detección y evaluación del riesgo de los medicamentos de receta y de sus metabolitos en el medio ambiente; así como algunas propuestas para comenzar acciones de ecofarmacovigilancia en México.²³

Con estos antecedentes, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo concentrar la información más relevante y actualizada sobre el estado actual de la ecofarmacovigilancia, para ofrecer las bases para la conformación de planes regionales o institucionales que permitan desarrollarla en México, así como directrices para futuras investigaciones e iniciativas en la materia.

Método

Para la realización de este trabajo se revisaron artículos científicos de revistas indexadas así como fuentes bibliográficas secundarias, específicamente bases de datos con información fisicoquímica y toxicológica de los medicamentos revisados, en particular PubChem²⁴ y Toxicology Data Network (Toxnet).

²⁵ Se revisaron también libros, tesis y guías y se incluyeron aquellos que a criterio de los autores contenían datos que respaldaban información e ideas importantes para cada subtema.

La revisión general del tema se llevó a cabo empleando los términos ‘ecopharmacovigilance’ y ‘ecofarmacovigilancia’ sin restricción de año de publicación, en las herramientas de búsqueda MEDLINE/PubMed, EBSCO, Academic Search Complete y Google Scholar, obteniéndose 11 resultados mismos que se emplearon en su totalidad. Se incluyeron también otros artículos referidos en los artículos originales o de revisión. Los artículos sobre los medicamentos más consumidos en México se obtuvieron empleando para la búsqueda los siguientes términos y sus combinaciones: ‘estudio utilización medicamentos’, ‘consumo’, ‘México’, ‘mexican’, ‘drug use review’, ‘drug utilization review’. Para la revisión de estudios de ecotoxicidad se emplearon los términos de búsqueda: ‘water’, ‘treatment’, ‘plant’, ‘effluent’, ‘waste’, ‘wastewater’, ‘pharmaceuticals’, ‘removal’, ‘environment’, ‘fate’, ‘toxicity’, ‘ecotoxicity’. Principalmente se eligieron ‘revisiones bibliográficas’ o ‘reviews’ para documentar la información de otros países en cuanto a ecotoxicidad de medicamentos, y adicionalmente se usaron los términos ‘México’ y ‘Mexican’ para recuperar los trabajos de investigadores mexicanos sobre el tema. La información presentada en el documento final deriva de la lectura crítica y síntesis por parte de los autores, de los datos que se consideraron más relevantes para respaldar los diferentes subtemas.

ELEMENTOS A CONSIDERAR EN EL DISEÑO DE PROGRAMAS DE ECOFARMACOVIGILANCIA

A partir de las principales publicaciones internacionales sobre el tema, es posible identificar aquellos componentes esenciales que deben considerarse en todo plan de acción exhaustivo e integrador en materia de ecofarmacovigilancia:^{2, 3, 8-10, 13} información sobre la incidencia global de fármacos en el medio ambiente y sobre las actividades nacionales e internacionales pre-existentes; identificación de las vías de emisión de fármacos en el medio ambiente; datos de la monitorización local de los residuos farmacéuticos en el medio ambiente así como de la evaluación de su ecotoxicidad; investigación de mejores métodos de tratamiento de aguas residuales; reforzamiento de la legislación y de políticas que regulen y busquen minimizar el impacto ambiental de los medicamentos desde las primeras fases de su desarrollo; reforzamiento de los programas de uso racional de medicamentos y de gestión de los residuos farmacéuticos, incluyendo capacitación y educación; y, estrategias de fomento de la cooperación técnica multisectorial y entre las regiones o países.

A continuación detallamos información relevante e ilustrativa sobre los elementos que consideramos que debieran incluirse prioritariamente en el diseño de programas de ecofarmacovigilancia en México.

Información sobre la incidencia de fármacos en el medio ambiente

Un plan de trabajo de ecofarmacovigilancia debe fundamentarse en los antecedentes más significativos relacionados con la disciplina y el estado actual de su desarrollo. Al día de hoy, la literatura científica es vasta en estudios sobre los efectos ecotoxicológicos de diferentes productos farmacéuticos (medicamentos y productos de higiene personal) con énfasis en su toxicidad aguda empleando métodos estandarizados principalmente en organismos acuáticos. Por lo tanto, en términos de exposición ambiental y potencial ecotóxico de los medicamentos, el comportamiento ambiental acuífero es hasta ahora el más estudiado. Ciertamente, la ocurrencia de medicamentos en aguas residuales municipales se informó por primera vez durante la década de 1970 en los Estados Unidos y casi una década después, en Inglaterra. Sin embargo, no fue hasta mediados de los 90’s con los avances en las técnicas analíticas, que el conocimiento sobre el impacto ambiental negativo de estos compuestos creció. Más recientemente, un amplio estudio realizado por el Servicio Geológico de EUA, informó sobre PFs y otros contaminantes orgánicos presentes en 139 ríos a través de 30 estados de este país durante el período de 1999 a 2000; así, se encontró que el 80% de los ríos examinados contenían uno o más de los 95 contaminantes probados.^{2, 5, 26,}²⁷ En Ontario, Canadá, varios estudios han informado sobre la presencia de fármacos ácidos y neutros en las aguas residuales municipales y en las aguas superficiales, mostrando que la mayoría de estos compuestos se eliminan sólo parcialmente por los procesos convencionales de tratamiento de aguas residuales. En Alemania, la presencia de PFs en los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (PTARs), en aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable es un problema ambiental reconocido. Residuos ácidos de PFs también se han reportado en varias PTARs, lagos y ríos en Suiza, el Mar del Norte y las aguas residuales de una serie de áreas urbanas en Grecia.^{2, 27-30} Lo anterior se debe a que cualquiera que sea la fuente de los residuos farmacéuticos, éstos generalmente tienen como primer destino el drenaje y las aguas residuales. Una de estas fuentes de entrada de los desechos farmacéuticos se ilustra en la Figura 1. Ante este escenario, una de las mayores preocupaciones actuales radica en que algunos fármacos pertenecen al grupo de sustancias químicas que no son completamente eliminadas en las PTARs y que por lo tanto se descargan en las vías fluviales con el efluente de las aguas tratadas.³¹⁻³³ Adicionalmente, el vertido de aguas residuales sin tratar, ya sea por vertido directo o por desbordamiento, incrementa considerablemente la presencia de residuos farmacéuticos en los diferentes cuerpos de agua. Existen publicaciones que reflejan la gravedad del problema, algunos ejemplos conocidos incluyen al río Támesis, en el que la Agencia Ambiental Británica detectó cantidades importantes

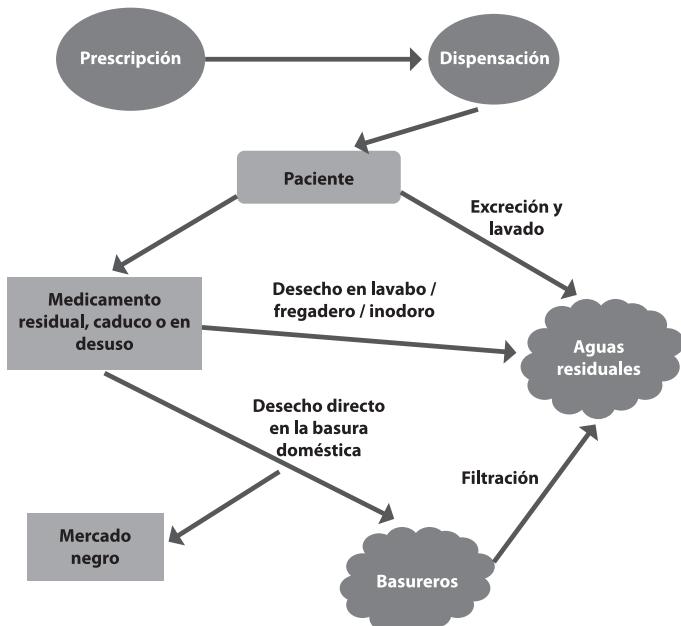


Figura 1. Fuente de entrada de los desechos farmacéuticos al medio ambiente a partir de la prescripción.

de fluoxetina; la cocaína encontrada en el río Po por el Instituto Mario Negri en Italia; y los antidepresivos, antiepilepticos y estatinas encontrados en el río Niágara y los lagos Ontario y Erie por el Centro de la Calidad del Agua de la Universidad de Ontario en Canadá.^{2, 34} Se ha encontrado también que los antibióticos son removidos en las PTARs sólo en un 50% y los analgésicos anti-inflamatorios (p/ej. el diclofenaco) y beta-bloqueadores aún en menor proporción, entre un 30-40%.^{2, 35-37} Por otra parte, incluso aquellos fármacos que tienen una vida media ambiental relativamente corta, debido a que se degradan rápidamente por medios naturales, tienen una presencia constante en las aguas residuales a causa de su reposición continua, fenómeno conocido como pseudopersistencia.³⁸⁻⁴⁰ Por último, los desechos farmacéuticos liberados en los sistemas sépticos pueden filtrarse a las aguas subterráneas, que a menudo sirven como fuentes de agua potable. Todo lo anterior ocasiona un reciclado de los desechos farmacéuticos que llegan hasta el agua potable, con lo cual existe un riesgo de consumo constante de los mismos. Al respecto, Leung y colaboradores analizaron muestras de agua potable de 13 diferentes ciudades en China encontrando 17 fármacos de los cuales la cafeína, el metronidazol, el ácido salicílico, el clofibrato y la carbamazepina fueron los más abundantes y, el dimetridazol, el tiamfenicol, la sulfametazina y la claritromicina, los de más alto riesgo calculado en términos de exposición de infantes y niños al agua contaminada con estas sustancias.⁴¹

En México, uno de los últimos reportes más interesantes resultado de las determinaciones de la presencia de productos farmacéuticos en un cuerpo de agua, encontró 11 PFs en el Valle

del Mezquital, cinco de ellos a concentraciones iguales o mayores a 1 µg/L, estando presentes entre otros, naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco.⁴² También en aguas superficiales y subterráneas de la ciudad de México se ha determinado la presencia de ácido salicílico, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno y gemfibrozilo, fármacos que se encuentran contaminando pozos, presas y estanques.⁴³ En la región del Valle de Tula donde ocurre irrigación con aguas residuales sin tratar, se han detectado en el suelo fármacos como el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y la carbamazepina; en particular preocupa la carbamazepina por su mayor persistencia y movilidad encontradas, lo que le confiere un alto potencial para contaminar aguas subterráneas a partir del suelo.⁴⁴

Este tipo de datos además de proporcionarnos un panorama general del problema, nos da la pauta sobre las necesidades apremiantes tanto a nivel regional como global relativas a por ejemplo la gestión, tratamiento y protección más efectivos de los recursos hídricos que son fuentes de agua potable.

Caracterización de la ecotoxicidad de los medicamentos

Otro componente importante de un programa de ecofarmacovigilancia es la evaluación de la ecotoxicidad de los medicamentos, la cual incluye la obtención de datos de toxicidad ambiental así como de los efectos adversos en organismos modelo.

En general, para valorar el peligro que una sustancia química puede representar cuando ingresa a los compartimentos ambientales (agua, suelo, aire, organismos vivos) se emplea un conjunto de parámetros que permiten evaluar la afinidad de la sustancia por los diferentes compartimentos. Éstos son: las propiedades físico-químicas de la sustancia, su partición ambiental, la degradación química y biótica que sufre, su potencial de acumulación y su toxicidad.^{38, 45, 46}

La Tabla 1 detalla estos parámetros para algunos de los fármacos de mayor consumo en todo el mundo.

En materia de toxicología ambiental, las propiedades fisicoquímicas de mayor interés de un fármaco son su solubilidad en agua, su coeficiente de partición n-octanol/agua (Kow), su presión de vapor y su coeficiente de adsorción (Koc). Estas propiedades influyen en la distribución y desplazamiento que tenga un fármaco en y entre los diferentes compartimentos ambientales (partición o movilidad ambiental). Fármacos con alta solubilidad en agua no tienden a acumularse en el suelo ni en la biota porque son sustancias muy polares, y muy probablemente se degraden preferentemente por hidrólisis química. Por el contrario, fármacos con altos valores de Kow tienen alta probabilidad de adsorberse en suelos y de acumularse en organismos vivos, considerándose más peligrosos. Asimismo, una sustancia con un valor elevado de Koc, tenderá a adsorberse

Tabla 1. Principales propiedades de los fármacos que permiten evaluar su afinidad por los diferentes compartimentos ambientales.^{24, 25}

	Movilidad ambiental				Persistencia				Bioconcentración y Bioacumulación	
	Koc	Presión de vapor ^a	Solubilidad en agua ^b	pKa ^c	Fotólisis	Bio-degradación	Hidrólisis	Vida media	log Kow	BCF
AINEs										
Aspirina	100	2.5x10 ⁻⁵	4600	3.49	+	+	+	12 d aire; 12.5 d agua	1.19	3
Paracetamol	21	6.3x10 ⁻⁵	14000	9.38	+	+	-	22 h aire; 40 d agua	0.46	3
Ibuprofeno	3400	4.7x10 ⁻⁵	21	4.91	+	+	-	32 h aire; 20 d agua	3.97	3
Naproxeno	330	1.9x10 ⁻⁶	15.9	4.15	+	-	-	3 h aire	3.18	3
Diclofenaco	245	6.1x10 ⁻⁸	2.37	4.15	+	-	-	0.8 h aire; 8 d agua	4.51	3
Antibióticos										
Clarithromicina	150	2.3x10 ⁻²⁵	0.33	8.99	+	-	+	ND	3.16	56
Oxitetraciclina	195 a 93317	9.7x10 ⁻²⁵	313	9.5	+	+/-	-	419 d suelo; 7 d agua	-0.9	0.12
Cloranfenicol	99	1.7x10 ⁻¹²	2500	7.49	+	+	-	12 h aire; 18.4 d agua	1.14	1
Ciprofloxacino	61000	2.85x10 ⁻¹³	30000 ^d	6.09	+	-	-	ND	0.28	3
Sulfametoxazol	72	6.93x10 ⁻⁸	610 ^e	1.6 y 5.7	+	-	-	2 h aire	0.89	3
Antiácidos										
Esomeprazol	1500	1.16x10 ⁻¹¹	1.4x10 ⁴	4.78	-	ND	-	ND	3.40	14
Pantoprazol	13000	1.25x10 ⁻¹²	48	3.9 y 8.1	+/-	ND	-	ND	2.22	10.3
Corticoesteroides										
Dexametasona	240	8.9x10 ⁻¹⁴	89	12.42	+	ND	-	ND	1.83	14
Hidrocortisona	180	1.3x10 ⁻¹³	320	12.58	-	ND	-	ND	1.61	3
Metylprednisolona	310	3.92x10 ⁻¹⁴	120	12.58	-	ND	-	ND	1.82	41

^a mmHg a 25°C^b mg/L a 25°C^c Determinado a 25°C^d mg/L a 20°C^e mg/L a 37°C

h = horas; d = días.

Koc = coeficiente de adsorción suelo-agua

Kow = coeficiente de partición octanol-agua

BCF = factor de bioconcentración

ND = información no disponible

en el suelo y por lo tanto tendrá un alto potencial para contaminar las aguas superficiales.^{38, 45-48}

En cuanto a degradación en el medio ambiente, un fármaco puede sufrir degradación química principalmente por hidrólisis (en el medio acuoso) o por fotólisis (en la atmósfera), así como biodegradación aerobia o anaerobia por microorganismos. Estos procesos confieren a cada fármaco una vida media ambiental, es decir, un tiempo específico que le toma a la cantidad presente en el ambiente en reducirse a la mitad por medio de degradación; y por lo tanto, indican la estabilidad de la sustancia en el ambiente (persistencia).^{38, 45, 46, 49} Cuanto más persistente sea una sustancia, mayor será su peligrosidad, ya que aumentan las probabilidades de que se movilice en el ambiente y de que interactúe con los seres vivos antes de degradarse. Además, cuando la contaminación ambiental ocurre por sustancias muy persistentes, las medidas correctivas tardarán mucho tiempo en dar resultados apreciables. Por ejemplo, fármacos con altos valores de presión de vapor, parcialmente solubles en agua y con moderada persistencia, se evaporarían lentamente en el ambiente integrándose a los ciclos biogeoquímicos, en especial al del agua, y por lo tanto, podrían llegar a sitios muy remotos de aquél en el que entraron al ambiente. Asimismo, los fármacos persistentes que hayan quedado adsorbidos en las partículas del suelo también pueden movilizarse por la erosión y los vientos y, una vez en la atmósfera, volver a depositarse en la superficie con

las lluvias o por deposición seca.^{46, 49} Es importante resaltar que no existe un criterio unánime para definir la persistencia de una sustancia, por lo que cada país establece sus propios criterios.⁴⁹ El otro parámetro de gran relevancia es el factor de bioconcentración de una sustancia (BCF, por sus siglas en inglés), que se obtiene de valorar la acumulación de un fármaco en organismos vivos (bioacumulación y bioconcentración) en relación con su acumulación en los compartimentos abióticos (cuerpos de agua, sedimentos y suelo). La bioconcentración depende de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, de su solubilidad y de su velocidad de degradación, y ocurre porque algunas sustancias tienen más afinidad por los tejidos de ciertos organismos que por el agua, por lo que pueden alcanzar concentraciones más elevadas en esos organismos que en los compartimentos acuáticos. Los compuestos con valores de BCF elevados se bioacumularán en los organismos y podrán magnificarse a través de las redes tróficas por lo que su potencial para causar un daño ecológico es muy elevado.^{38, 45, 46, 49} Finalmente, dado que los principios activos contenidos en los productos farmacéuticos están diseñados para tener actividad biológica a concentraciones relativamente bajas, existe la preocupación de que aún a los bajos niveles encontrados en los ecosistemas (los cuales están muy por debajo de las dosis terapéuticas), estos compuestos puedan tener un impacto

ecológico importante. Cuando este impacto se traduce en efectos tóxicos sobre los organismos que están en contacto con ellos, el fenómeno se denomina ecotoxicidad. Los datos de ecotoxicidad de una sustancia química son importantes para completar la evaluación del riesgo ambiental que representa. Suelen emplearse datos de los efectos agudos (toxicidad aguda) y a largo plazo (toxicidad subcrónica y crónica) de la sustancia en organismos modelo para obtener parámetros bien conocidos en toxicología como la concentración letal 50 (LC₅₀), la concentración efectiva 50 (EC₅₀) y la concentración sin efectos observados (NOEC). Por lo general estos datos de ecotoxicidad se obtienen de estudios en organismos acuáticos pues son los modelos mejor estandarizados en todo el mundo y por lo tanto los recomendados por la mayoría de las agencias regulatorias.^{38, 45, 46}

Actualmente, la evaluación de todos los parámetros anteriores constituye la base del conjunto de indicadores de riesgo medioambiental que solicitan algunas agencias regulatorias antes de que salga al mercado un nuevo medicamento. Por ejemplo, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) como la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EUA (Food and Drug Administration, FDA), solicitan que se realice una evaluación del riesgo ambiental (environmental risk assessment, ERA, por sus siglas en inglés) para todo nuevo PF.^{9, 50, 58, 59, 66} Estas dos organizaciones han introducido las directrices que se deben emplear para los estudios ERA de los medicamentos y se han estado tomando como modelo en otros países.¹³ En una primera fase de evaluación, se pide calcular la concentración ambiental prevista (predicted environmental concentration, PEC, por sus siglas en inglés) para el principio activo y/o sus metabolitos principales en el compartimento acuático.^{52-54, 66} Si PEC < 0.01 mg/L no se requieren más evaluaciones; pero si PEC > 0.01 mg/L entonces se solicita determinar, en una segunda fase de evaluación, la concentración ambiental prevista sin efectos (predicted no-effect concentration, PNEC, por sus siglas en inglés) por medio de ensayos de ecotoxicidad aguda en algas (en el caso de las regulaciones de la EMA) o en dafnias y peces (para la FDA). La PNEC se extrae al dividir el valor más bajo de concentración efectiva 50 (CE₅₀), concentración letal 50 (CL₅₀), o concentración sin efectos observados (NOEC) por un factor de evaluación (normalmente 1000). Si PEC/PNEC < 1, se considera poco probable que el principio activo presente un riesgo para el medio ambiente. Si por el contrario, el cociente PEC/PNEC resulta > 1, existe un riesgo ambiental importante que requiere una tercera fase de evaluación donde se realizan consideraciones específicas para cada caso. Si en esta fase se descubre un riesgo residual inaceptable, el fármaco no se prohíbe, puesto que el beneficio hacia los pacientes predomina sobre el riesgo al medio ambiente, sin embargo, se adoptan medidas preventivas de seguridad; por ejemplo, su uso clínico restringido (exclusivo en

hospitales) y su monitoreo ambiental post-comercialización.^{9, 55, 56}

Con la aplicación de estos lineamientos se ha encontrado que los fármacos paracetamol, ibuprofeno, metoprolol, trimetoprim, cefuroxima y ciclofosfamida tienen un cociente de riesgo PEC/PNEC menor a 1; mientras que para los fármacos diclofenaco, tetraciclina, ciprofloxacino, sulfametoxazol y etinilestradiol se ha calculado un cociente PEC/PNEC mayor a 1.⁵⁵ Sin embargo, algunos autores reconocen que este indicador del riesgo ambiental aún es perfectible ya que el parámetro PNEC se calcula usualmente con base en datos de mortalidad, dejando de lado el riesgo ante exposiciones crónicas y efectos subletales. Una alternativa podría ser el uso de la concentración ambiental medida (MEC), pero para muchos PFs aún no se cuenta con esos datos.⁵⁵

En lo que respecta a la toxicidad en organismos vivos, desde hace varios años la normatividad europea ha pautado un sistema de clasificación de sustancias con base en su categoría de riesgo de acuerdo a su concentración letal 50 (CL₅₀) en organismos acuáticos. Compuestos con una CL₅₀ menor a 1 mg/L se clasifican como extremadamente tóxicos, aquellos con CL₅₀ entre 1 y 10 mg/L son tóxicos y los valores de CL₅₀ entre 10 y 100 mg/L corresponden a sustancias catalogadas como peligrosas.⁵⁶

Cabe señalar que estos requerimientos europeos establecidos hace casi una década, se aplican específicamente a los riesgos ambientales previstos como consecuencia del uso, almacenamiento y la disposición de PFs, y no de aquellos riesgos que pudieran surgir de la síntesis o manufactura de los mismos.⁵⁷ Asimismo, los PFs a base de vitaminas, electrolitos, aminoácidos, péptidos, proteínas, carbohidratos y lípidos, así como las vacunas y los productos herbolarios están exentos de los estudios ERA por el bajo riesgo ambiental que representan sus constituyentes.

Por el contrario, para farmoquímicos altamente lipofílicos ($\log K_{ow} > 4.5$) o con potencial de actuar como disruptores endocrinos, se requieren forzosamente estudios ERA independientemente de la cantidad en que se prevea que entrarán al medio ambiente. Los reportes deben incluir datos de consumo estimados para el fármaco en cuestión, su $\log K_{ow}$, los resultados de los estudios de toxicología acuática y datos de emisión, destino y efectos medioambientales, entre otros. Asimismo, deberán presentar en detalle la evaluación de los riesgos así como las medidas de control y mitigación del riesgo que se habrán de considerar.^{55, 56, 57} La EMA también pide a la industria farmacéutica reportar las evaluaciones de los coeficientes de partición de los PFs entre el agua y lodos/sedimento/suelo/materia en suspensión, los procesos de adsorción en superficies sólidas, los estudios de biodegradación en agua, suelo y sedimento y, los estudios donde se simulen las condiciones de una planta de tratamiento.⁵⁷

Más aún, la EMA es muy específica en los ensayos toxicológicos a realizar en organismos acuáticos recomendando las siguientes pruebas estandarizadas:⁵⁵

- Test de toxicidad y determinación de Concentración Efectiva 50 (CE₅₀) en la especie de algas verdes *Pseudokirchneriella subcapitata*;
- Test de toxicidad reproductiva y determinación de la Concentración Sin Efecto Observable (NOEC) en la especie *Daphnia magna*;
- En el caso de antimicrobianos, test de toxicidad en algas verde-azules del género *Cyanophyta*;
- Test de toxicidad en peces jóvenes y ensayos de efectos en el crecimiento;
- Pruebas de toxicidad aguda en embriones y alevines;
- Ensayos de toxicidad a 14 días en peces.

La FDA por su parte resalta en sus lineamientos que los estudios ERA deberán realizarse no sólo para el compuesto original, sino también para su metabolitos principales y sus productos de degradación.⁵⁸ De igual forma exige pruebas de solubilidad en agua, constante(s) de disociación, Kow, presión de vapor y determinación de la constante de la Ley de Henry, como mínimo. Cuando los PFs tienen un log Kow mayor a 3, la FDA solicita estudios de caracterización de las propiedades de sorción y/o desorción de la sustancia a biosólidos. Las pruebas de degradación y los ensayos en peces e invertebrados acuáticos también son requeridos. Adicionalmente se recomienda la realización de un conjunto básico de pruebas terrestres que comprende la evaluación del crecimiento de plantas, la toxicidad en ciertas especies de gusanos de tierra y los ensayos de toxicidad en microorganismos del suelo.^{58,59}

La FDA enfatiza también la importancia de llevar a cabo estudios crónicos de toxicidad en condiciones ambientales relevantes (por ejemplo a pH=7) y basados en resultados de estudios de toxicidad aguda para compuestos con log Kow igual o mayor a 3.5, a menos que se demuestre que el tamaño de la molécula y/o su polaridad limitan su paso a través de membranas biológicas o le confieren una fuerte adsorción al suelo reduciendo con ello la capacidad de bioacumulación o bioconcentración del compuesto en estudio.^{58,59}

Existen bases de datos como PubChem²⁴ y Toxicology Data Network (Toxnet)²⁵ donde se encuentran concentrados los datos de ecotoxicidad disponibles a la fecha para muchos fármacos, sin embargo aún hace falta generar y concentrar más conocimiento para poder fijar estándares medioambientales globales que contribuyan al desarrollo de normas y políticas así como para apoyar la toma de decisiones con base en la evidencia científica.

Determinación de los patrones de uso, consumo y desecho de medicamentos

El riesgo ecológico de un fármaco depende de sus patrones de uso así como de su volumen de consumo. Más aún, la cantidad

que entre en el medio ambiente de un principio activo no sólo depende del volumen total utilizado por una población, también deben contemplarse factores como la relación entre el consumo y las ventas totales, la farmacocinética, los flujos totales en aguas residuales y la eficiencia del tratamiento en las PTARs.⁶⁰ Dado que el consumo de medicamentos, el acceso a la sanidad y el tratamiento de aguas residuales varían entre países, también varía la incidencia de los fármacos detectables en el medio ambiente. Lo anterior hace necesaria su monitorización sistemática para correlacionarla con la investigación farmacoepidemiológica que se haga en cada localidad.⁶¹ En consecuencia, será posible estimar el impacto ambiental a una mayor escala.

Recientemente, se publicó un estudio ecológico realizado por investigadores de la Universidad de Toronto quienes emplearon datos epidemiológicos y de salud pública de 85 países, México entre ellos, para correlacionar el uso de anticonceptivos orales con la incidencia de cáncer de próstata.⁶² Los autores sugirieron la posibilidad de que las cantidades de estrógenos que están llegando a los mantos freáticos como resultado del alto consumo de anticonceptivos orales en algunos países, aunque pequeñas, pueden ser la causa del aumento en la incidencia de cáncer de próstata en los hombres debido a la probable exposición crónica. A pesar de que este estudio fue preliminar y muy controversial, de que ha recibido réplicas y de que los autores tuvieron que readjustar sus análisis debido a que algunos países cuentan con datos y estadísticas nacionales muy pobres, se ha considerado como generador de una hipótesis que requiere comprobación a través de más investigaciones pero que alerta sobre la presencia de fármacos en el ambiente y su posible impacto en la salud humana.⁶²⁻⁶⁶

Los países con mayor énfasis en el monitoreo ambiental de medicamentos como Estados Unidos, Reino Unido, España y Alemania, han llegado a detectar hasta 200 diferentes fármacos en sus aguas superficiales, freáticas, agua corriente y en el agua potable. México solamente ha reportado a la fecha la detección de entre 11 y 30 principios activos en diferentes tipos de acuíferos.⁶¹

Algunos fármacos en particular son más monitoreados que otros debido a su mayor consumo y a que su presencia en el medio ambiente así como su ecotoxicidad se han documentado con anterioridad. El ibuprofeno, por ejemplo, es uno de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) más ampliamente comercializados en la actualidad. Numerosos estudios realizados en Canadá y Europa han demostrado la presencia de este fármaco en concentraciones del orden de los microgramos por litro o mayores en aguas superficiales, sedimentos, biosólidos, agua subterránea, agua potable y aguas previamente procesadas en plantas de tratamiento. En 2008 en México, se estimó un consumo de ibuprofeno de hasta 2,000 kg por año (0.02 per cápita por año) quedando dentro de los 6 fármacos más vendidos en ese año. Su amplio consumo junto con sus propiedades hidrofóbicas, biopersistentes y de baja adsorción a

la materia orgánica, lo convierten en un compuesto peligroso desde el punto de vista ecotóxico.⁶⁸ Por su parte el paracetamol, aún en las concentraciones bajas en las que se llega a encontrar en algunos compartimentos ambientales, podría representar un gran riesgo para la salud humana por su potencial actividad como disruptor endocrino. Este fármaco se ha detectado en acuíferos de 29 países.⁶¹ Recientemente Liew Z. y colaboradores demostraron a través de un estudio de 6 años de duración publicado en JAMA Pediatrics y realizado con 64,322 madres e hijos, que la exposición fetal al paracetamol puede aumentar el riesgo de problemas del comportamiento, como el síndrome de déficit de atención y desórdenes hipercinéticos, durante la niñez.⁶⁹ La investigación arrojó que cuando la mamá consumió paracetamol con mayor frecuencia durante el embarazo, por períodos prolongados (20 semanas o más) o cuando lo tomó en más de un trimestre, el riesgo fue mayor. El carácter de disruptor endocrino que se le ha atribuido al paracetamol es la posible causante de la afectación en el desarrollo del cerebro fetal, sin embargo, se requieren estudios adicionales que refuerzen la evidencia de estos hallazgos. Lo cierto es que la exposición no intencional a paracetamol durante el embarazo, proveniente por ejemplo de agua potable contaminada con residuos del mismo, podría representar un riesgo, aún no identificado plenamente, pero latente y digno de ser investigado a la brevedad.

Los antibióticos también son fármacos ampliamente monitoreados en el medio ambiente por su vasto uso. Estudios realizados en varios países han detectado un número importante de antibióticos en concentraciones del orden de los ng/L (Tabla 2) en diferentes compartimentos acuáticos, por ejemplo, efluentes de los hospitales, aguas residuales municipales, efluentes de PTARs, aguas superficiales y en algunos casos en agua superficial.^{20, 70-73} Los compuestos detectados son de diferentes clases de antibióticos como macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, quinolonas, entre otros. Muchos de los antibióticos no son eliminados completamente durante el proceso de purificación o tratamiento de las aguas residuales. Los resultados de diversas investigaciones indican que un gran número de antibióticos no son biodegradables en el medio ambiente, tal es el caso de la tetraciclina, de la cual se han detectado concentraciones en el

Tabla 2. Concentraciones de antibióticos (ng/L) detectados en ambientes acuáticos.⁶⁹

Grupo	Compuesto	Efluentes de hospitales	Aguas residuales	Agua superficial	Agua subterránea
Penicilinas	Ampicilina	Hasta 80	ND	ND	ND
Macrólidos	Eritromicina	ND	Hasta 6.0	0.1 a 1.7	0.05
	Claritromicina	ND	< 1.0	0.1 a 0.6	0.03
Quinolonas	Ciprofloxacino	Hasta 124.5	0.4	0.1	ND
Sulfonamidas	Sulfametoxazol	ND	Hasta 1.0	0.1 a 0.2	0.4
Otros	Trimetoprima	ND	< 0.2	Hasta 0.03	ND

ND = Dato no disponible.

suelo en el rango de varios cientos de µg/Kg, algunos meses después de la aplicación de estiércol.⁷⁰

En cuanto a su uso, los antibióticos representan uno de los grupos de medicamentos más consumidos entre todos los PFs a nivel mundial. En consecuencia, toneladas de sustancias con actividad antimicrobiana son consumidas cada año, especialmente en los países industrializados. Al igual que otros tipos de medicamentos, muchos antibióticos no se metabolizan completamente en el organismo y, por lo tanto, entran en las aguas residuales a través de la excreción de forma inalterada. Además, aún es desconocida la toxicidad de los metabolitos de muchos de estos antibióticos que también son excretados. En particular la amoxicilina, penicilina, trimetoprima, eritromicina y dicloxacilina se excretan de manera inalterada en alto porcentaje.⁷⁴

El desecho intencional de medicamentos no utilizados o caducos en el fregadero y el inodoro, también contribuyen a la presencia de antibióticos en las aguas residuales así como los vertidos procedentes de clínicas y hospitales hacia las alcantarillas municipales. Los niveles reportados de antibióticos específicos detectados en las aguas negras parecen diferir entre los diferentes países, lo que posiblemente refleja las prácticas de prescripción, además, las diferencias en el consumo de agua per cápita de cada país conduce a diversos grados de dilución de estos medicamentos en el agua.⁷⁵

Gran parte de la preocupación respecto a la presencia de antibióticos en las aguas residuales y su persistencia a través de los procesos de tratamiento se relaciona con la latente posibilidad de que puedan contribuir a la prevalencia de la resistencia a los antibióticos en especies bacterianas presentes en los efluentes de aguas residuales y aguas superficiales.⁷⁶ La reutilización de aguas residuales tratadas para usos no potables o potables, aumenta la gama de escenarios de exposición humana y del medio ambiente a bacterias potencialmente portadoras de resistencia a los antibióticos. En México ya se han reportado acuíferos con presencia de cepas de *E. coli* resistentes a tetraciclina, ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol⁷⁷ así como gammaproteobacterias resistentes a sulfametoxazol y a oxacilina presentes en suelos irrigados con aguas residuales.⁷⁸

Otro grupo de interés son los corticosteroides. Su administración por vía sistémica lleva a su excreción principalmente por las heces como metabolitos. Su administración vía tópica favorece su entrada en los sistemas de aguas residuales como compuestos inalterados al igual que su administración por vía inhalatoria debido al desecho inadecuado de los dispositivos inhaladores. En consecuencia diferentes corticosteroides, naturales y sintéticos, se han detectado en los efluentes de aguas residuales y aguas superficiales a bajas concentraciones (ng/L) y, además, se ha probado su potencial de bioconcentración.⁷⁹

La naturaleza y magnitud de la presencia de fármacos en el medio ambiente depende en buena medida de las prácticas de

disposición y desecho de los medicamentos así como del grado de educación de la población en este tema. Recientemente un estudio realizado en una ciudad del estado de Illinois en los Estados Unidos encuestó telefónicamente a 445 hogares sobre los medicamentos que guardan en casa y la manera en cómo disponen de ellos. El 80% declaró jamás haber recibido información sobre lo que tenía que hacer con los medicamentos sobrantes o caducos teniendo esto como consecuencia que en el 59% de esos hogares los medicamentos se tiraran a la basura casera y en el 31% se desecharan por el excusado o lavabo de manera rutinaria.⁸⁰ Si extrapolamos estas cifras a los millones de hogares que existen en todo el mundo la magnitud del problema se hace evidente de inmediato. En México, se realizó una encuesta a público en general como parte de una campaña universitaria de recolección de medicamentos vencidos. Se encontró que el 61% de las personas desechara sus medicamentos remanentes o caducados directo en la basura doméstica y un 5% los vierte en el lavabo, inodoro o fregadero; lo anterior a pesar de que el 67% de los encuestados reconoció que la disposición directa de los medicamentos en esta forma implica consecuencias negativas para el medio ambiente.⁸¹

En otro estudio en los Estados Unidos, en tan sólo 7 días Perry LA y colaboradores recolectaron casi 800 mil piezas de medicamentos en desuso de los hogares de una pequeña comunidad en el estado de Ohio. El costo total estimado de todas las piezas recibidas sumó aproximadamente 1.1 millones de dólares destacando la presencia de antihipertensivos, antiácidos y analgésicos entre los medicamentos recolectados.

⁸² En México, se ha reportado que en hospitales de tercer nivel pueden llegar a desecharse anualmente hasta más de 200 kg de medicamentos no útiles, destacando antibióticos como la dicloxacilina, la cefalotina, el meropenem, la vancomicina y la ampicilina, así como otros fármacos ampliamente prescritos como el omeprazol. La disposición final de estos desechos incurre en un impacto presupuestal anual superior al millón y medio de pesos.⁸³

En general, caracterizar los patrones de uso, consumo y disposición de medicamentos a nivel local proporciona información muy útil para guiar las investigaciones científicas y las políticas ambientales.

A partir de estudios farmacoepidemiológicos realizados en México se sabe que los medicamentos más consumidos son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, los antiinfecciosos y los antiulcerosos, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.⁸³⁻⁸⁸ Éstos también son los grupos terapéuticos mayormente presentes en los hogares cuando han caducado o quedado remanentes; los AINE (diclofenaco, aspirina, naproxeno y paracetamol), los antibióticos (nitrofurantoína, cotrimoxazol, amoxicilina, ampicilina y clindamicina) y los antiulcerosos (ranitidina principalmente) son recolectados con frecuencia en campañas comunitarias en mayor cantidad.⁸¹

El grupo de los adultos mayores por ejemplo, consume principalmente por prescripción vitaminas y antianémicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes, antiulcerosos, AINE, antibióticos y medicamentos psiquiátricos; mientras que por automedicación, los AINE y los antihistamínicos son los grupos más consumidos por este grupo etario.^{89,90} En pacientes pediátricos, a nivel hospitalario, los medicamentos ranitidina, paracetamol, midazolam, dicloxacilina, furosemida, metamizol, prednisona, fenitoína, fenobarbital y omeprazol encabezan la lista de los más consumidos.⁸⁴ El consumo de antibióticos en los hospitales pediátricos en particular se ve encabezado por la ceftriaxona, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, penicilina G sódica, meropenem, ceftazidima y la cefepima.^{91,92} En la atención gineco-obstétrica de segundo nivel, la amikacina, ampicilina, cloranfenicol y cefotaxima son los antibióticos más utilizados de uso profiláctico;⁹³ mientras que en el ámbito ambulatorio, la nitrofurantoína, isoniazida, lamivudina, metronidazol y el saquinavir son antiinfecciosos de alto consumo en algunas zonas de México.⁹⁴

En general en lo que respecta a los antibióticos, previo a la política de restricción de su venta sin receta México era el país latinoamericano con el mayor consumo de este grupo terapéutico. Las penicilinas, seguidas por las tetraciclinas y las quinolonas eran los antibióticos más consumidos.⁹⁵ Tras la restricción en la venta de antibióticos que ahora exige su venta con receta disminuyó en el sector privado el uso total de antibióticos orales.⁹⁶ Sin embargo, la reducción fue específica sólo para algunos grupos, específicamente para las penicilinas y las sulfonamidas que eran los más consumidos y cuya magnitud de consumo ahora ha sido prácticamente reemplazada por los macrólidos y las quinolonas.⁹⁷

Estos datos pueden fungir como punto de partida para dirigir esfuerzos hacia la monitorización ambiental de estos principios activos en efluentes de hospitales, aguas residuales y efluentes de PTARs usados en el riego agrícola.

Efectos ecotoxicológicos de los medicamentos más consumidos en México

Un panel de pruebas de toxicidad ambiental para fármacos, también conocida como ‘destino ambiental’ (environmental fate, término empleado en inglés), incluye el análisis de la degradación biótica y abiótica en agua y suelo, estudios de adsorción-desorción en suelo y lodos, ensayos de bioconcentración/bioacumulación en peces e invertebrados, y estudios de fotólisis e hidrólisis. Por su parte el conjunto de pruebas en organismos vivos, conocidas como estudios ecotoxicológicos, incluye la evaluación de los efectos adversos agudos y crónicos de los fármacos en el crecimiento, la reproducción y la sobrevida de determinados invertebrados acuáticos, algas, peces, gusanos, plantas y microorganismos.^{46,57,58}

En particular los estudios ecotoxicológicos en organismos modelo son muy útiles para categorizar fármacos con base en su grado de riesgo ambiental así como para fijar valores límite y umbrales en aguas superficiales.⁶¹ Lo anterior permite valorar los efectos adversos ambientales no sólo en prospectiva para nuevos medicamentos que solicitan registro y autorización, sino también en retrospectiva para medicamentos que ya están en el mercado.

Con base en los grupos terapéuticos con mayor riesgo de estar presentes en el agua o en el suelo en México debido a su alto consumo, presentaremos a continuación, brevemente por principio activo, los principales datos referentes a la detección de su presencia en compartimentos ambientales, su comportamiento en las PTARs, su potencial ecotóxico y sus efectos dañinos en organismos modelo.

Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

En general, debido a la hidrofilia y estabilidad de los fármacos pertenecientes a este grupo, los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos tienden a permanecer en la fase acuosa y no son eliminados por completo en las PTARs, por lo que estos PAs y sus metabolitos son detectados con frecuencia en las aguas superficiales.

Por ejemplo, la eficacia de eliminación para el ibuprofeno se ha reportado hasta en un 90% en las PTARs, sin embargo, debido a las grandes cantidades de este PA que son introducidas al ambiente, se presenta un efecto de pseudopersistencia importante.²⁰ Como consecuencia de la toxicidad crónica demostrada para este fármaco, esto puede representar una amenaza real para los organismos en contacto con esta sustancia incluso en concentraciones muy bajas.⁹⁸

La Tabla 3 concentra datos de niveles ambientales y efectos ecotoxicológicos evaluados para los principales miembros de este grupo terapéutico.

Para algunos fármacos como el metamizol (dipirona), resulta más importante el estudio de la ecotoxicidad de sus metabolitos porque éstos representan un mayor riesgo ambiental que el compuesto original. Tres metabolitos importantes del metamizol [4-metilaminoantipirina (4-MAA), 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AAA)] han sido detectados en aguas superficiales, efluentes de PTARs y efluentes de hospitales, siendo en estos últimos donde se encuentran en mayores concentraciones.^{100, 101, 107} Estos metabolitos a su vez se degradan por fotólisis directa, proceso de interés ecotoxicológico puesto que la toxicidad aguda de 4-MAA, 4-FAA y 4-AAA sobre organismos modelo como *Daphnia magna* aumenta durante el proceso de fotólisis, lo que indica que este proceso genera subproductos tóxicos para esta especie.¹⁰⁰ (ver Tabla 3).

Una de las alertas ecológicas mejor documentadas que tiene que ver con este grupo terapéutico ocurrió en la década del 2000 con el diclofenaco. Las poblaciones de tres especies de buitres Gyps colapsaron catastróficamente en el sur de Asia, dejándolos

al borde de la extinción. Buitres orientales de dorso blanco (*G. bengalensis*), buitres de pico largo (*G. indicus*) y buitres de pico fino (*G. tenuirostris*) están actualmente clasificados como “en peligro crítico” por BirdLife International una asociación dedicada a la protección de las aves y sus hábitats.¹⁰⁸ La mortalidad de estas aves se observó por primera vez en 1997 entre los buitres orientales de dorso blanco que anidan en el Parque Nacional Keoladeo en el noroeste de la India. Las investigaciones posteriores indicaron que las poblaciones de buitres a lo largo de todo el subcontinente indio habían declinado en un 95%. Estos descensos de población siempre son motivo de preocupación ya que los buitres desempeñan un papel integral en la región como carroñeros. Desde finales de los 90's, varias organizaciones trataron de determinar la causa de las altas tasas de mortalidad de estas especies de buitres. Varias hipótesis fueron propuestas y probadas para determinar el origen de las muertes de buitres, entre éstas se incluyeron la falta de alimento, el uso de pesticidas, el envenenamiento directo o secundario, la persecución humana, factores ambientales y una enfermedad infecciosa. En Pakistán y la India, necropsias de aves que habían muerto repentinamente, indicaron que la mayoría había sufrido de gota visceral, resultado de insuficiencia renal que conduce a la hiperuricemia y a la deposición de cristales de ácido úrico en los órganos internos.¹⁰⁹ Entrevistas a veterinarios y farmacéuticos veterinarios en el sur de Asia, indicaron que el diclofenaco, introducido como analgésico y antiinflamatorio para los humanos en la década de 1970, había sido recientemente puesto en uso extenso en Pakistán como un medicamento veterinario. Las investigaciones encontraron que los riñones de los buitres que habían muerto y presentado síntomas de gota visceral, contenían residuos de diclofenaco, mientras que los buitres que morían por otras causas conocidas no contenían este principio activo. Buitres en cautiverio, alimentados con carne de animales domésticos tratados con diclofenaco, murieron con los mismos síntomas que se observaron en las aves silvestres.¹¹⁰ Así, se determinó que el diclofenaco fue el responsable de esta catástrofe ambiental, poniendo sobre la mesa la importancia de la presencia de los fármacos en el medio ambiente. Entre los AINEs, quizás el diclofenaco es el que presenta los efectos tóxicos agudos más importantes, mismos que se han observado a concentraciones inferiores a 100 mg/L. Su toxicidad en peces parece estar relacionada con una enzima ciclooxygenasa similar a la COX-2 que estos organismos poseen, haciéndolos un blanco potencial de la contaminación de acuíferos con diclofenaco.¹⁰⁶ (ver Tabla 3). Debido a los numerosos informes que existen sobre los efectos de este fármaco sobre las aves y estudios de laboratorio que han demostrado sus efectos subletales en los peces a exposiciones de alrededor de 1 mg/L, en 2012 el diclofenaco fue incluido en la lista de sustancias prioritarias de la Directiva del Marco del Agua en los Estados Unidos. Esto significa que los distintos estados de este país tendrán que asegurar que no se rebasen los valores límite establecidos

Tabla 3. Datos de ecotoxicidad de los principales analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos.

Fármaco	Niveles detectados en el medio ambiente			Toxicidad en organismos modelo			
	Compartimento	Concentración	Ref.	Especie	Efecto	Indicador	Ref.
Ácido acetilsalicílico	Efluentes de aguas residuales	1.5 hasta 1,510 µg/L	20	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Inhibición del crecimiento	CE50 106.7 mg/L	20
Paracetamol	Efluentes de PTARs	< 20 ng/L a 4.3 µg/L	20, 99	<i>Daphnia magna</i>	Inhibición del crecimiento	CE50 30.1 a 50 mg/L	20
	Aguas superficiales	78.2 µg/L	20, 99	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Inhibición del crecimiento	CE50 112 mg/L	20
Metabolitos del metamizol (dipirona): 4-MAA, 4-FAA y 4-AAA	Aguas residuales, afluentes y efluentes de PTARs	0.27 hasta 5.72 µg/L	101	<i>Daphnia magna</i>	% de inhibición de la motilidad, concentración inicial de 10 mg/L, 24-48 h	4-MAA: 0-5% (sin radiación) y 27-60% (con radiación) 4-FAA: 20-40% (sin radiación) 55-85% (con radiación) 4-AAA: 20% (sin radiación) 50-75% (con radiación)	100
Ibuprofeno	Efluentes de PTARs, diversos países	< 2 hasta 168,000 ng/L	48, 20	<i>Oryzias latipes</i>	Inhibición de la reproducción, 6 semanas	LOEC 0.1 mg/L	102, 103
	Aguas superficiales	<10 hasta 2,383 ng/L	20	<i>Daphnia magna</i>	Inhibición de la reproducción, 21 d	NOEC <1.23 mg/L	103
				<i>Daphnia magna</i>	Inhibición del crecimiento, 14 d	NOEC < 20 mg/L	104
				<i>Moina macrocopa</i>	Inhibición de la motilidad, 48 h	CE50 72.6 mg/L	103
				<i>Gammaurus pulex</i>	Disminución de la locomoción, concentraciones de 1 a 10 ng/L, 115 min,	30%	105
Naproxeno	Efluentes de PTARs, aguas superficiales, agua potable	31 ng/L a 8 µg/L	20, 24, 25, 48	<i>Brachionus calyciflorus</i> <i>Ceriodaphnia dubia</i> <i>Thamnocephalus platyurus</i>	Letalidad	CL50 1 a 100 mg/L	20, 24, 25
				<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Inhibición del crecimiento	CE50 26 a 62 µg/L	20
Diclofenaco	Efluentes de PTARs	0.3 hasta 2400 ng/L	20	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Toxicidad crónica a una concentración de 1 µg/L, 28 d	LOEC 1 µg/L Alteraciones	20, 79, 106

h = horas; d = días.**PTARs = plantas de tratamiento de aguas residuales****CE50 = concentración efectiva 50****CL50 = concentración letal 50****NOEC = concentración sin efecto observable****LOEC = concentración más baja con efecto observable****Ref. = referencia bibliográfica**

(valores de calidad ambiental, EQS por sus siglas en inglés) para el 2021. Los EQS para el diclofenaco en aguas superficiales continentales se establecieron en 0.1 mg/L.^{24,25} Debido al alto consumo de este fármaco en todo el mundo, otros países podrían usar estos estándares establecidos en Estados Unidos para monitorear los niveles de diclofenaco en sus acuíferos y actuar en consecuencia.

Otra bondad de los estudios ecofarmacológicos consiste en su capacidad de arrojar nueva o mayor información sobre los posibles mecanismos de acción de las reacciones adversas de los medicamentos que aún no son completamente comprendidas desde el punto de vista bioquímico, celular y farmacodinámico del principio activo en cuestión. Al respecto, Hickey EJ y colaboradores demostraron en un estudio en ratones a los que se les administró diclofenaco vía oral en dosis altas, que este fármaco tiene un alto potencial nefrotóxico así como una alta capacidad de causar estrés oxidativo en conjunto con la fragmentación masiva del ADN genómico renal desencadenando la muerte de las células renales por apoptosis.¹¹¹

Quinn B, et al. por su parte realizaron estudios de toxicidad aguda y crónica exponiendo a 3 especies acuáticas (*Daphnia magna*, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Lemna minor*) a concentraciones ambientalmente relevantes de los fármacos gemfibrozilo y diclofenaco. Este último causó un aumento en LPO y metalotioneina como importantes biomarcadores de daño ya que actúa primordialmente a través de vías de oxidación desestabilizando la membrana lisosomal.¹¹² Los autores sugirieron que la expresión de biomarcadores específicos debiera preferirse ante las pruebas de toxicidad estandarizadas por ser un indicador más sensible.

Los efectos adversos ambientales de los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos también están siendo investigados en nuestro país. Grupos de investigadores mexicanos han iniciado importantes esfuerzos de caracterización ecotoxicológica de los AINEs más utilizados en México, tanto en aguas contaminadas artificialmente con diferentes concentraciones de ellos como empleando efluentes reales provenientes de la industria farmacéutica.

En estos estudios el ibuprofeno ha demostrado ser un inductor de estrés oxidativo en la carpa común (*Cyprinus carpio*) siendo el hígado el órgano más afectado lo cual se hizo evidente a partir de las elevaciones en la peroxidación lipídica (LPO) y en las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx).⁶⁸

Las investigaciones con sedimento artificial enriquecido con diclofenaco permitieron la evaluación de la toxicidad de este PA en la especie acuática *Hyalella azteca* determinándose alteraciones en la LPO, en el contenido de carbonilos en las proteínas (PCC) y en la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y GPx. Con base en estos resultados Oviedo-Gómez DG y colaboradores recomiendan el uso de este conjunto de pruebas de estrés oxidativo como biomarcadores

de daño temprano en estudios de ecotoxicidad de fármacos en organismos acuáticos.¹¹³

Diclofenaco y su metabolito 4-hidroxi-diclofenaco incrementaron LPO, SOD, CAT y GPx en hígado y branquias de la carpa común causándole daño oxidativo en estos órganos.¹¹⁴ Además de los efectos oxidativos, se han estudiado también los efectos genotóxicos de los AINEs más consumidos en México. Gómez-Oliván LM y colaboradores encontraron daño al ADN en la especie acuática indicadora *Daphnia magna* tras ensayos de toxicidad aguda y subletal con agua artificialmente contaminada con diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.¹¹⁵

Asimismo, otro estudio demostró que el sedimento enriquecido con paracetamol causa incrementos significativos en LPO y PCC así como importante disminución de la actividad de SOD, CAT y GPx en *Hyalella azteca*.¹¹⁶

Los efluentes industriales de una planta donde se fabrican AINEs en el Estado de México indujeron también estrés oxidativo en *Cyprinus carpio* mayormente en branquias pero también en la sangre, hígado y en menor grado en el cerebro. Estos efluentes en particular son vertidos directamente al efluente municipal de la ciudad de Toluca sin tratamiento previo y además de AINEs contenían solventes como etanol y detergentes como el dodecilbenceno sulfonato de sodio.¹¹⁷ En un estudio posterior el mismo organismo, *Cyprinus carpio*, fue expuesto a las concentraciones más bajas reportadas a las que se observan efectos dañinos (LOEC o LOAEL, por sus siglas en inglés) del efluente de una fábrica de AINEs, observándose genotoxicidad (a través del ensayo cometa y del test de micronúcleos) y citotoxicidad en sangre (medida por actividad de la caspasa-3 y el ensayo TUNEL) tras 24 horas de exposición.¹¹⁸

Todos estos estudios concluyen sobre la importancia de la implementación y uso estandarizado de especies centinela en México para comenzar la caracterización sistemática del riesgo ambiental de los fármacos más consumidos y tomar las medidas preventivas correspondientes. Asimismo proponen paneles de pruebas estandarizadas de estrés oxidativo y genotoxicidad para incluir en los análisis ecotoxicológicos de diferentes muestras de acuíferos.

Antibióticos

La presencia de antibióticos en el medio ambiente conlleva entre sus principales riesgos, el desarrollo de cepas de microorganismos resistentes que pueden alterar el equilibrio de la microbiota o afectar directa o indirectamente la salud humana. La selección genética de las bacterias resistentes es un efecto potencialmente irreversible que se presume que puede ser inducido a concentraciones bajas de antibióticos, tales como se encuentran en el medio ambiente. Los antibióticos encontrados en los efluentes de aguas residuales, muy probablemente a consecuencia del uso terapéutico, tienen el potencial de impactar negativamente la degradación de la materia orgánica. Por otro

lado, la mayoría de los estudios han demostrado que las bacterias en las aguas residuales son significativamente más resistentes a los antibióticos que las bacterias encontradas en otros sitios.^{70, 119}

Adicionalmente, la presencia de antibióticos como el sulfametoxazol en los mantos freáticos podría causar efectos tóxicos indirectos en la salud humana a causa de la inhibición del potencial reductor de nitratos de géneros bacterianos como *Pseudomonas*. En experimentos con cultivos de *Pseudomonas* y *Variovorax* en aguas subterráneas contaminadas artificialmente con cantidades ambientalmente relevantes de sulfametoxazol (0.005 - 1 µM), Underwood JC y colaboradores encontraron reducción del crecimiento, de la actividad y de la capacidad desnitratificante de las bacterias estudiadas. Aun cuando estos resultados requieren complementarse con investigaciones mecanísticas sobre el transporte y el proceso de degradación que el sulfametoxazol puede llegar a experimentar en los mantos freáticos, estos hallazgos sugieren un posible aumento de las concentraciones de nitratos en las aguas subterráneas a causa de la presencia del fármaco lo cual previamente se ha correlacionado como causa de metahemoglobinemia y linfoma no Hodgkin, sobre todo cuando los niveles de nitratos son altos en el agua potable.¹²⁰

Los antibióticos beta-lactámicos, a pesar de estar entre los más comúnmente prescritos, son susceptibles a la hidrólisis enzimática por lo que parecen no persistir en las PTARs. Un ejemplo de esto es la penicilina G, en la que un estudio reportó que la concentración en el afluente de una PTAR fue de 153 µg/L, mientras que en el efluente se observó una concentración de 1.68 µg/L, indicando que este principio activo sufrió una transformación importante en la PTAR.¹²¹ Resultados similares de eliminación significativa se han observado para la dicloxacilina, la cefalexina y la amoxicilina al comparar afluentes y efluentes de PTARs que utilizaron sistemas convencionales de tratamiento biológico.¹²² También se ha demostrado que en condiciones abióticas la hidrólisis y fotólisis directa podrían ser responsables de la transformación y eliminación de la amoxicilina en el medio acuático, especialmente en medios ligeramente básicos. En cuanto a sus efectos ecotoxicológicos, bioensayos en algas indican que, en el intervalo de concentraciones de 50 ng/L a 50 mg/L, la amoxicilina no es tóxica para los organismos eucariotas tales como las algas *Pseudokirknerie*, *Closterium ehrenbergii* y *Cyclotella meneghiniana*.^{123, 124}

Las cefalosporinas también tienen altas tasas de eliminación. Jiang y cols. demostraron que la cefradina, cefuroxima, ceftriaxona y la cefepima presentan degradación abiótica en aguas superficiales (con vidas medias de 2.7 a 18.7 días) así como biodegradación (vida media de 0.8 a 3.1 días) en los sedimentos del lago Xuanwu, en China.¹²⁵ Esta información es de gran utilidad para caracterizar y tratar los cuerpos de agua que pudieran contener este tipo de principios activos. Sin embargo, y desafortunadamente, este optimista escenario de

fácil degradación biótica y abiótica de los antibióticos beta-lactámicos así como de su baja toxicidad para diversas especies, no se observa con otros fármacos.

Se ha reportado que la concentración de macrólidos en aguas negras de Suiza llega a variar entre 0.01 y 0.6 mg/L, mientras que en EUA pueden encontrarse en concentraciones de hasta 1.5 mg/L.¹²⁶

La eritromicina es uno de los principales representantes de los antibióticos macrólidos en cuanto a su uso clínico. Una diferencia importante entre la eritromicina y otros macrólidos, como la claritromicina, es la sensibilidad de la eritromicina al pH. Bajo condiciones ácidas, la eritromicina es inestable y se transforma completamente a eritromicina-H₂O a pH 4.0. En los intervalos de pH ambientales operacionales de la mayoría de las PTARs, la eritromicina puede existir tanto en su forma original (activa) como en su forma inactiva (eritromicina-H₂O). Se ha reportado que la eritromicina no es biodegradable, y el tiempo de vida media para su biotransformación en el suelo se ha calculado en 11.5 días.¹²⁷

Las diferencias regionales en las concentraciones de macrólidos en aguas residuales pueden ser un reflejo de la prescripción y patrones de consumo variables. En Suiza, la claritromicina es más frecuentemente detectada en efluentes de PTARs en concentraciones más altas que la eritromicina-H₂O, lo cual se correlaciona con los patrones de consumo de ese país. Por el contrario, en Canadá, la eritromicina-H₂O se detectó con mayor frecuencia, seguida de la claritromicina.¹²⁸

Los macrólidos a menudo son eliminados de forma incompleta por los procedimientos utilizados comúnmente en las PTARs. La eritromicina (incluyendo la eritromicina-H₂O), ha llegado a ser eliminada hasta en un 43 % y 99 % en PTARs que utilizan más de un tipo de proceso para la eliminación de esta sustancia. El porcentaje de eliminación promedio registrado para los macrólidos como la claritromicina y la azitromicina fue del 50% en un estudio realizado en distintas PTARs de Japón. Se ha reportado también que distintos macrólidos se encuentran presentes en muchos de los efluentes de PTARs en Alemania, en concentraciones superiores a 100 ng/L. En Suiza, estudios realizados en 6 diferentes efluentes de PTARs determinaron concentraciones de macrólidos en el rango de 44-96 ng/L para eritromicina-H₂O, entre 160-374 ng/L para la claritromicina, y, de 86-255 ng/L para azitromicina.¹²⁷

En el caso concreto de la eritromicina, se ha demostrado que inhibe el crecimiento de la cianobacteria *Synechocystis sp.* y de la planta acuática *Lemna minor* en dosis de 1, de 100 y de 1000 µg/L, sin embargo, a 10 µg/L se observa una estimulación del crecimiento.⁹⁸ Se ha postulado que la eritromicina puede ser degradada por la cianobacteria y la planta antes mencionada, en metabolitos no tóxicos que estimulan el crecimiento. Datos sobre la toxicidad aguda de la eritromicina, muestran que afecta a distintas especies de algas, rotíferos y crustáceos a una CE₅₀

en el rango de 10 a 100 µg/L. No se ha detectado la presencia de eritromicina en agua potable.^{74, 119}

Para la claritromicina (ver propiedades en la Tabla 1) se han reportado valores de CL₅₀ para el rotífero *B. calyciflorus*, el crustáceo *T. platyurus* y el pez *O. latipes* de 35.46, 94.23 y 100 mg/L respectivamente.²⁰

Las tetraciclinas son el grupo de antibióticos más frecuentemente detectado en las aguas residuales. Estos fármacos se han encontrado en el afluente de algunas PTARs en los Estados Unidos en concentraciones de entre 0.1 y 0.6 mg/L. En Canadá, la concentración de tetraciclinas en el efluente de una PTAR se identificó en 1.0 mg/L. La eficiencia de eliminación de estos compuestos en las PTARs es de aproximadamente 68 %. Algunas pruebas de adsorción han sugerido que algunas tetraciclinas tienen un potencial significativo para la adsorción a la biomasa, mientras que la oxitetraciclina es bastante soluble en soluciones acuosas y mal adsorbida por biomasa. Se ha reportado que el pH y la temperatura afectan las tasas de hidrólisis de las tetraciclinas, es posible que este mecanismo pueda contribuir aún más a la degradación de estos productos en las aguas residuales, especialmente en las regiones tropicales donde las temperaturas son comúnmente por encima de los 35 °C.⁷⁵

La vida media de la oxitetraciclina en suelos y sedimentos varía entre 9 y 419 días, lo que indica que la biodegradación puede ser lenta. Su potencial de bioconcentración en organismos acuáticos es muy bajo. Este fármaco presenta toxicidad en plantas acuáticas tales como *Lemna minor* para la que la CE50 es de 4.92 mg/L.^{24, 25, 129}

El cloranfenicol en solución se descompone por fotólisis directa, en sedimentos es susceptible a la biodegradación, en el suelo su movilidad es alta debido a su bajo valor de Koc y tiene un potencial de bioconcentración en organismos acuáticos muy bajo (ver Tabla 1). Se han reportado concentraciones de 0.06 µg/L en muestras de aguas superficiales en Alemania.^{24, 25} El cloranfenicol afecta la actividad metabólica de *Vibrio fischeri* (CE50 = 0.064 mg/L, 24 horas de exposición), la reproducción de las algas de la especie *Scenedesmus vacuolatus* (CE50 = 4.07 mg/L) y la sobrevida de *Daphnia magna* (CL50 = 81.2 mg/L) y de *Moina macrocopa* (CL₅₀ = 273 mg/L); sin embargo su cociente de riesgo calculado (PNEC = 0.64 µg/L) lo clasifica como una sustancia con riesgo mínimo para sistemas acuáticos.¹³⁰

Por su parte las quinolonas se han detectado en los efluentes de PTARs en Australia, Canadá, China, Italia, México, Suecia y los Estados Unidos. En un estudio de 12 antibióticos en 5 PTARs en Suecia se reportaron las quinolonas como los antibióticos más frecuentemente detectados por encima del límite de cuantificación analítica. En ese estudio, el norfloxacino y ciprofloxacino se detectaron en el 97 % de las muestras analizadas y el ofloxacino en el 50 %. Las quinolonas no son fácilmente biodegradables. El levofloxacino se ha encontrado en muestras del río Mankung en China en una concentración de 5

Tabla 4. Concentraciones (ng/L) de algunas quinolonas reportadas en distintos países.²⁰

Quinolona	Muestra	País	Concentración detectada (ng/L)
Ciprofloxacino	Aguas superficiales	EUA	20
Ciprofloxacino	Río Po	Italia	26.15
Ciprofloxacino	Afluente de PTAR	Portugal	418
Ciprofloxacino	Efluente de PTAR	Suecia	6 a 60
Ácido nalidíxico	Efluente de PTAR	Taiwan	26 a 372
Norfloxacino	Agua superficial	EUA	120
Norfloxacino	Efluente de PTAR	Portugal	29.6 a 35.0
Norfloxacino	Agua superficial	China	13
Ofloxacino	Afluente de PTAR	Taiwan	115 a 1274
Ofloxacino	Afluente de PTAR	EUA	110
Ofloxacino	Afluente de PTAR	Suecia	287

PTAR = Planta de tratamiento de aguas residuales.

ng/L. En la Tabla 4 se muestran las concentraciones de algunas quinolonas en distintos países.¹³¹

El mecanismo de eliminación predominante sugerido para las quinolonas es la adsorción y en segundo plano la biodegradación. Diversos estudios han revelado que las tasas de eliminación de estos fármacos son de 88 a 92 % a través de procesos de adsorción. También se ha informado la retención de norfloxacino y ciprofloxacino en PTARs hasta en un 70 % en el lodo digerido. Esto implica que el lodo es el principal reservorio de las quinolonas, lo que podría implicar la liberación de estos antibióticos en el medio ambiente si se aplican los biosólidos a tierras agrícolas.⁷⁴ Adicionalmente, el ciprofloxacino es prácticamente inmóvil en el suelo por su alto valor de Koc (ver tabla 1). En consecuencia, una alta incidencia de bacterias resistentes a las quinolonas se han encontrado en muestras de suelo. El origen de esta resistencia no es claro, sin embargo, podría ser el resultado de la introducción de bacterias que adquirieron resistencia en lugares previos, antes de llegar al suelo.¹³² Datos específicos de ecotoxicidad de las quinolonas en los organismos acuáticos se muestran en la Tabla 5.

Las sulfamidas no se metabolizan completamente durante su uso y se excretan por la orina, llegando a las aguas residuales en parte como compuestos inalterados y en parte en forma de metabolitos. Los principales metabolitos de las sulfamidas (p/ ej. el N4-acetilsulfametoazol) entran en las aguas residuales en concentraciones de 2.5 a 3.5 veces mayores que las concentraciones del compuesto original y son productos acetilados biológicamente inactivos que pueden transformarse en los compuestos activos originales durante su tratamiento en las PTARs.^{75, 128}

El sulfametoazol es una de las sulfamidas más frecuentemente detectadas en las aguas residuales municipales. Sin embargo, las concentraciones de este fármaco en los afluentes y efluentes de PTARs pueden variar significativamente, dependiendo de los patrones de consumo y de los tipos de procesos de tratamiento de

Tabla 5. Toxicidad del ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino reportada para organismos acuáticos.¹¹⁹

Organismo acuático	Especie	Prueba	CE ₅₀
<i>Cyanobacterium</i> (alga verde-azul)	<i>M. aeruginosa</i>	Inhibición del crecimiento	7.9 – 1960 µg/L
Alga	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición del crecimiento	1.100 – 22700 µg/L
Planta acuática	<i>L. minor</i>	Inhibición del crecimiento	53 – 203 µg/L
Crustáceo	<i>D. magna</i>	Letalidad	10 mg/L

aguas residuales empleados. Por ejemplo, el sulfametoxazol se reportó en concentraciones de hasta 7.91 mg/L en un afluente de aguas residuales en China, donde este compuesto es uno de los 15 principales productos farmacéuticos vendidos. En México, se ha encontrado en efluentes de PTARs en una concentración de 0.31 ng/L. El sulfametoxazol también ha sido detectado en los Estados Unidos en concentraciones de hasta 400 ng/L en efluentes de PTARs y en Italia se reportó una concentración de 402 ng/L en muestras del río Tevere.^{20, 75, 133} En cuanto a sus efectos adversos en organismos vivos, el sulfametoxazol ha demostrado ser tóxico e incluso letal para distintos organismos acuáticos tales como *O. latipes* con una CL₅₀ de 562.5 mg/L.²⁰ La presencia de trimetoprima generalmente puede ser correlacionada con la de sulfametoxazol ya que los dos fármacos a menudo se administran en combinación en una proporción 1:5. En Albuquerque, Nuevo México se ha reportado la presencia de trimetoprima en efluentes de PTARs en una concentración de 180 ng/L.⁷⁵ Se ha reportado que la concentración de trimetoprima en el efluente primario de una PTAR es alrededor de cuatro veces menor que la de sulfametoxazol, lo cual es relativamente consistente con la dosis en la que estos medicamentos son prescritos.⁷⁶ La eliminación de trimetoprima durante el tratamiento convencional de aguas residuales a menudo es incompleta pero se ha conseguido mejorar por medio de filtración biológicamente activa ya que algunos microorganismos nitrificantes son capaces de llevar a cabo su degradación.⁷⁵ En estudios ecotoxicológicos se ha reportado que su CL₅₀ en ciertas especies de peces como *O. latipes* es mayor a 100 mg/L.⁷⁶

Antiácidos

Los inhibidores de la bomba de protones como el esomeprazol, lansoprazol y el pantoprazol entran al ambiente principalmente en forma de metabolitos inactivos excretados en la orina y heces. Por este extenso metabolismo que experimentan y por su fácil degradación en presencia de medios ácidos y luz solar, Boix y cols. determinaron que lo más adecuado es medir sus metabolitos en los acuíferos.¹³⁴ Se ha reportado la presencia del omeprazol en PTARs en Cataluña, España, con una

concentración en el efluente en el rango de 5 a 1,000 ng/L.⁷⁷ En estudios toxicológicos en peces, pulgas de agua y algas, las algas verdes *Selenastrum capricornutum* y el pez cebra *Danio rerio* resultaron las especies más sensibles tanto al omeprazol como al esomeprazol.¹³⁵

En lo que respecta a los antagonistas del receptor H2 de histamina, la ranitidina se ha localizado en algunas muestras de agua alrededor del mundo; en los Estados Unidos se calcula que la ranitidina está presente en el 1% de los efluentes de PTARs en una concentración promedio de 1 µg/L.¹³⁶

En cuanto a su toxicidad en organismos acuáticos la CL₅₀ calculada para la ranitidina es > 100 mg/L por lo que de acuerdo con la Comisión de Comunidades Europeas ha sido clasificada como no tóxica para estos organismos.¹³⁶ También se ha investigado la ecotoxicidad de la ranitidina y sus fotoderivados en rotíferos y microcrustáceos. Los resultados mostraron que la ranitidina no presentó ninguna toxicidad aguda a la concentración más alta probada (100 mg/L) para todos los organismos utilizados en los bioensayos. La exposición crónica a estos compuestos causó la inhibición del crecimiento de la población de rotíferos y crustáceos. Efectos genotóxicos y mutagénicos fueron encontrados sobre todo para un fotoproducto, lo que sugiere que los productos de transformación pueden mostrar efectos más tóxicos que el compuesto original correspondiente.¹³⁷

Se ha calculado la PNEC de la ranitidina en 1.5x10⁵ ng/L, lo cual la convierte en un fármaco de bajo riesgo ambiental ya que este cociente está por arriba de las concentraciones detectadas en distintos cuerpos de agua para este compuesto.³⁸

Corticosteroides

Los corticoesteroides juegan un papel muy importante en el metabolismo y la función inmune de las especies acuáticas, también están involucrados en su osmorregulación y en la metamorfosis de las larvas de los peces. Todos estos aspectos sugieren varios tipos de efectos ecotoxicológicos generados por los corticosteroides presentes en el medio ambiente acuático.¹³⁸ Se ha detectado la presencia de dexametasona en ambientes acuáticos en una concentración de 0.064 a 1.43 ng/L.¹³⁹ La exposición a la luz de las suspensiones acuosas de dexametasona causan su fototransformación parcial. La dexametasona y sus fotoproductos han sido probados para evaluar sus efectos tóxicos agudos y crónicos en algunos organismos de agua dulce. En pruebas realizadas en *Brachionus calyciflorus*, *Thamnocephalus platyurus*, *Daphnia magna*, *Pseudokirchneriella subcapitata* y en *Ceriodaphnia dubia* se encontró que los derivados fotoquímicos de la dexametasona son más tóxicos que el compuesto original. En general, la toxicidad aguda encontrada fue baja y, la exposición crónica causó la inhibición del crecimiento de la población de *C. dubia* mientras que *P. subcapitata* fue menórricamente afectada por la presencia de este fármaco.^{24, 25}

La prednisona también es susceptible de fotólisis por luz solar. Ensayos de toxicidad aguda y crónica de los efectos del compuesto original y sus fotoderivados en una variedad de especies de agua dulce, reveló que algunos de los fotoproductos son estables y más tóxicos que el fármaco original.¹³⁸

Definición de acciones estratégicas a implementar en diferentes sectores

Ecofarmacovigilancia en la legislación vigente y las políticas ambientales

El marco regulatorio mexicano es un área de oportunidad importante para reforzar acciones que reduzcan el impacto ambiental de la atención sanitaria. Particularmente para residuos y contaminantes farmacéuticos no contamos con normatividad específica e integral que regule su caracterización, manejo y tratamiento y que determine responsabilidades y alcance en las evaluaciones del riesgo ambiental de los medicamentos. En materia de disposición de residuos en general se cuenta con la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos y las Normas Oficiales Mexicanas 052, 055, 056, 057, 058, 083, 087, entre otras. Sin embargo, es importante empezar a trabajar en lineamientos que favorezcan el establecimiento de medidas de control y mitigación del riesgo identificado o potencial a través de la solicitud de estudios ERA de los medicamentos que se encuentren solicitando un nuevo registro así como del requerimiento de un monitoreo ambiental post-comercialización. Lo anterior deberá complementarse con políticas sanitarias e institucionales que apunten al uso racional sobre todo de aquellos medicamentos que representan un mayor riesgo para el medio ambiente.

Ecofarmacovigilancia en la investigación científica y el desarrollo tecnológico

Las investigaciones dirigidas a desarrollar métodos novedosos, más efectivos y eficientes para el tratamiento de aguas residuales son una necesidad apremiante a nivel mundial. Como hemos mencionado previamente, muchos de los fármacos presentes en mayor cantidad y frecuencia en el medio ambiente, resisten los métodos convencionales empleados en las PTARs. Más aún, las aguas residuales son mezclas complejas de difícil manejo y alta toxicidad. Por lo tanto es conveniente empatar los datos de ecotoxicidad con la farmacoepidemiología para dar prioridad a la optimización de los métodos de degradación de los medicamentos más consumidos y que representan un mayor riesgo ambiental.

En México están ocurriendo esfuerzos importantes en este tema. Actualmente se están explorando nuevas combinaciones de métodos fisicoquímicos y biológicos para la remoción de contaminantes emergentes¹⁴⁰ así como métodos electroquímicos

¹⁴¹ y estrategias de aplicación de la nanotecnología para encapsular fármacos y poderlos separar selectivamente.¹⁴² Para la detección de fármacos en el agua potable también se están desarrollando métodos novedosos basados en la medición de la actividad de moléculas biosensoras que permiten determinaciones más exactas y precisas y que pueden facilitar los monitoreos de rutina.¹⁴³

Ecofarmacovigilancia en los hospitales

Otra prioridad es la caracterización de los efluentes de hospitales y cómo contribuyen con el tipo y la cantidad de fármacos que se descargan en las aguas residuales de las ciudades. Daouk y cols. han propuesto un algoritmo de priorización de principios activos a monitorear en los efluentes hospitalarios basado en los datos de consumo del hospital en conjunto con los datos reportados en la literatura sobre la incidencia ambiental, persistencia, bioacumulación y la toxicidad de cada fármaco.¹⁴⁴ La aplicación de esta herramienta puede ser de gran utilidad para la vigilancia sistemática y periódica de las aguas residuales hospitalarias y su impacto ambiental.

Probablemente las aguas residuales más tóxicas por tratarse de mezclas complejas con potenciales efectos sinérgicos, son las generadas por los hospitales. En México llegan a alcanzar concentraciones de fármacos en el orden de los mg/L debido a las prácticas de disposición de desechos y a que las instituciones carecen de plantas de tratamiento,⁶⁸ representando estos efluentes una fuente de exposición crónica a PFs que se vierten en el drenaje y en las plantas de tratamiento en el mejor de los casos, o bien directamente en aguas superficiales y subterráneas pudiendo generar serios problemas ambientales. Un hospital consume diariamente hasta ocho veces más agua que el promedio del consumo doméstico diario por persona y produce de 250 a 1400 litros de aguas residuales por cama por día.¹⁴⁵ Esta gran cantidad de vertidos hospitalarios apunta a la necesidad de su caracterización y de su tratamiento antes de desembocar en las redes de saneamiento. Podrían implementarse estrategias para un uso más racional de medicamentos en los hospitales que reduzca el impacto contaminante de la actividad hospitalaria sobre los recursos hídricos, sin embargo no se logaría reducir demasiado la presencia de fármacos en los efluentes hospitalarios. Es por ello que los esfuerzos deberán centrarse en la optimización o desarrollo de métodos más efectivos para la eliminación de fármacos con un enfoque no solamente en los principios activos más utilizados, sino en aquellos con mayor persistencia. Un estudio reciente en 8 hospitales españoles no logró detectar fármacos como la amoxicilina, la aspirina y la ranitidina en los vertidos hospitalarios a pesar de su alto consumo, sin embargo el enalapril y algunos beta bloqueantes de menor uso se detectaron en grandes concentraciones debido a que tienen una estabilidad bioquímica mayor que los primeros.¹⁴⁶ De ahí que en México debamos iniciar a la par estudios farmacoepidemiológicos centrados en el consumo y estudios de

identificación y cuantificación de fármacos en aguas residuales para poder caracterizar los riesgos y dirigir las estrategias a su abordaje y minimización. Ante esta perspectiva, los mayores retos residen en la detección de señales en el medio ambiente y en la dificultad de identificar adecuadamente las relaciones causa y efecto.⁹

A lo largo de la revisión observamos que la determinación de enzimas antioxidantes como biomarcadores para medir la toxicidad en organismos acuáticos modelo puede llegar a utilizarse como parte de los programas de monitoreo ambiental así como rutinariamente para generar señales de alerta de exposición a determinados fármacos. Los marcadores de estrés oxidativo como SOD y CAT han demostrado también elevar su actividad en células mononucleares y eritrocitos en pacientes alérgicos a varios fármacos¹⁴⁷ por lo que su estudio como indicadores de exposición a fármacos en modelos acuáticos puede incluso ayudar a dilucidar los mecanismos de las reacciones adversas de hipersensibilidad a medicamentos. Sin duda, aún es necesario optimizar y estandarizar las pruebas empleadas hoy día para medir el riesgo ecológico en modelos animales pero las aproximaciones en organismos acuáticos han aportado datos muy valiosos con tiempos y costos razonables. Por otra parte, para reducir la huella ecológica del uso de los medicamentos en la sociedad, se presume que tendrá más impacto la prevención de la generación de desechos farmacéuticos que las estrategias orientadas a optimizar su disposición.

En los hospitales mexicanos existen varias acciones a reforzar o implementar para iniciar formalmente actividades de ecofarmacovigilancia. La Joint Commission de los Estados Unidos¹⁴⁸ y por consiguiente el Consejo de Salubridad General de México¹⁴⁹ como organismos certificadores de hospitales, cuentan con aproximadamente 20 estándares relacionados con los desechos farmacéuticos que es preciso abordar implementando las mejores prácticas de otros países y hospitales. En primera instancia, los Comités de Farmacia y Terapéutica deberán promover una selección racional de los medicamentos a incluir en el cuadro básico del hospital ahora también evaluándolos conforme al impacto ambiental reportado para los mismos. Será importante elegir formulaciones y presentaciones que originen los menores desperdicios o sobrantes. Los medicamentos incluidos en el cuadro básico deberán estar clasificados con base en el tipo de desecho que constituirán y cómo deberá ocurrir su disposición. El apego de los médicos durante el proceso de prescripción al cuadro básico del hospital y a las guías de práctica clínica existentes apoyará de manera importante las acciones previamente mencionadas. También es importante que el hospital cuente con un sistema estructurado para la adecuada disposición de los desechos y que exista un comité de protección al medio ambiente donde se discutan estas cuestiones y se tomen las decisiones correspondientes, por ejemplo, en lo que respecta a la infraestructura, capacitación y convenios necesarios para la disposición y la recolección apropiada de los

desechos farmacéuticos. Adicionalmente, los hospitales deben implementar estrategias para procurar la seguridad del personal que prepara y/o administra medicamentos peligrosos de modo que las áreas para estos fines estén adecuadamente acondicionadas y que el personal reciba capacitación técnico-científica de manera periódica. Gómez-Oliván LM y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico con personal de enfermería de 5 diferentes instituciones de salud en México.¹⁵⁰ La muestra incluyó personal expuesto y personal no expuesto a fármacos antineoplásicos. La medición de 5 biomarcadores de estrés oxidativo como indicadores de toxicidad (SOD, CAT, LPO, PCC y GPx) arrojó valores más altos en las enfermeras expuestas. Lo anterior sugiere que la disposición adecuada de medicamentos en los hospitales es tan importante como su manejo seguro por el bien no sólo de los profesionales de la salud, sino también de los pacientes y del medio ambiente. Todavía en muchos hospitales se preparan medicamentos antineoplásicos al lado de la cama del paciente con todos los riesgos que esta práctica representa. En resumen, los comités de farmacia y terapéutica, de protección al medio ambiente y de farmacovigilancia, bajo la política de uso racional de medicamentos del hospital, deberán trabajar de manera coordinada para reducir el impacto ambiental de la atención sanitaria. Contar con un programa de intercambio de medicamentos con otro u otros hospitales puede explorarse como una estrategia muy conveniente para reducir el número de medicamentos que se convierten en desecho porque caducan. Lo anterior sin embargo, requiere que todos los hospitales realicen estudios farmacoepidemiológicos de uso y consumo de los medicamentos de su cuadro básico de manera anual para apoyar una mejor planeación de la selección y adquisición de medicamentos y evitar desperdicios a causa de desconocer los patrones de prescripción y consumo en la institución.

Otra práctica interesante a explorar es el eco-etiquetado que consiste en clasificar los medicamentos del cuadro básico con base en su impacto ambiental empleando 3 características: persistencia, bioacumulación (medida según el potencial de biotransformación de los principios activos) y toxicidad.¹¹ Esta práctica de clasificación y etiquetado permite la eco-prescripción, donde el médico toma decisiones clínicas tomando también en cuenta el impacto en el medio ambiente, así como las necesidades de preparación segura, administración, correcta disposición y educación al paciente sobre el manejo de los desechos farmacéuticos que se generarán de dicha prescripción. Los datos presentados en esta revisión para los diferentes fármacos pueden servir como referencia para la eco-clasificación de medicamentos en los hospitales y su correspondiente uso racional en materia medioambiental.

Ecofarmacovigilancia en la educación sanitaria

Otro tema a considerar es la educación de los pacientes y población en general respecto a la disposición segura de medicamentos así como al diseño de estrategias apropiadas de promoción y difusión

del conocimiento de ecofarmacovigilancia. La educación de la población sobre la disposición de medicamentos en desuso debe acompañarse de iniciativas, campañas y estrategias orquestadas por los sectores gubernamental, sanitario, farmacéutico y universitario, entre otros, para asegurar los lugares y métodos óptimos que involucren y concienticen a la sociedad en el desecho seguro de los PFs.

Si de manera continua o incluso periódica este tipo de campañas se realizaran en todas las ciudades del mundo sería factible concientizar a la población así como reducir en gran medida el impacto que estamos causando en el medio ambiente por la disposición inadecuada de los desechos farmacéuticos. La presencia de medicamentos en los hogares es también una fuente importante de automedicación, errores de medicación, sobredosisificaciones accidentales e intoxicaciones.³ Tanto la FDA como el Instituto para las Prácticas Seguras de Medicación (ISMP, por sus siglas en inglés) generan continuamente alertas y reportes sobre las consecuencias de este tipo de situaciones, un ejemplo son los numerosos casos de exposición accidental de niños a parches transdérmicos de fentanilo que fueron tirados en la basura doméstica y que son la causa de la muerte de los menores en el 50% de las veces.¹⁵¹

Ecofarmacovigilancia en el uso racional de medicamentos

Hoy día las decisiones clínicas debieran tomar en cuenta el destino ecológico de los medicamentos que se prescriban, y desde luego las dosis y pautas terapéuticas debieran promover la reducción de sobrantes de medicamentos que el paciente tenga que disponer en casa. Esto va de la mano con la adherencia terapéutica que deberá fomentarse con educación al paciente y una atención farmacéutica integral hospitalaria y ambulatoria. Incluso el diseño de nuevos medicamentos deberá sintonizarse en este sentido y asegurar un metabolismo extensivo de las nuevas moléculas en el medio ambiente o bien su biotransformación a productos con reducida actividad ecotóxica. En el desarrollo de medicamentos el tema del empaque también es fuente potencial de generación de más desechos farmacéuticos. La presentación, formulación y el tipo y diseño del empaque de un medicamento pueden dar origen a más sobrantes así como a mayores retos de separación y disposición de los remanentes.

Ecofarmacovigilancia en la industria farmacéutica

Otro aspecto de importancia es la caducidad de los medicamentos. Varios estudios y programas han demostrado que en condiciones estándar de almacenamiento, muchos medicamentos conservan su eficacia y seguridad aún varios años o décadas después de lo declarado en su etiqueta.¹¹ Otros medicamentos en cambio, contienen principios activos como la adrenalina, la carbamazepina y la insulina, cuya potencia disminuye notablemente posterior a su caducidad y sobre todo si fueron almacenados en condiciones no idóneas. Esto sugiere que las pruebas para determinar la caducidad deben

perfeccionarse de modo que se declaren tiempos más precisos de vida de aquél y esto contribuya no sólo a un menor impacto ecológico sino también a menores costos en la atención sanitaria. Las pruebas de estabilidad deben diseñarse para tener un mayor valor predictivo de las condiciones del mundo real y hacer con ello un uso óptimo en tiempo y forma de las formulaciones farmacéuticas.

Ecofarmacovigilancia en la atención primaria

En el ámbito comunitario, a raíz de la apertura de los consultorios médicos adyacentes a las farmacias privadas, en México se prescriben entre un 7 y un 18% más medicamentos por receta en estos establecimientos que en consultorios privados, servicios de seguridad social y servicios estatales de salud.¹⁵² Esto obviamente aumenta también el gasto de bolsillo para adquirir dichos medicamentos. Aunque el público prefiere en un cierto momento acudir a estos consultorios porque cubren en forma expedita la demanda de atención médica ambulatoria y de prescripción de medicamentos, también es cierto que la sobreprescripción injustificada que se está llevando a cabo en estos establecimientos puede estar conduciendo a un innecesario mayor consumo de medicamentos y por lo tanto a la generación de mayores cantidades de estos contaminantes. Para minimizar este riesgo, las campañas de recolección de medicamentos que se hacen en algunas universidades pueden llegar a convertirse en excelente fuente de información de las prácticas de disposición de medicamentos de la población así como de los medicamentos mayormente desecharados, generando conciencia, co-responsabilidad y cambios de hábitos graduales en la población.

De igual forma, las donaciones humanitarias de medicamentos por ejemplo en situaciones de desastre son una práctica que requiere mayor regulación y cuidadoso control dada la gran cantidad de medicamentos que se recolectan y que pueden venir ya caducados, deteriorados o bien no ser utilizados del todo y sólo causar contaminación.

Conclusiones

La contaminación ambiental por medicamentos es un problema de salud pública detectado hace varios años y cuyo crecimiento y concienciación ha permitido el surgimiento de una nueva disciplina: la ecofarmacovigilancia. Esta disciplina responde a una necesidad global emergente y requiere un desarrollo gradual a partir de iniciativas técnico-científicas, regulatorias y de gestión de riesgos ambientales. Tanto a nivel nacional como organizacional (hospitales, industria, centros de investigación, farmacias), la ecofarmacovigilancia puede implementarse a través de planes de acción exhaustivos e integradores que incorporen ciertos elementos clave desde el enfoque y alcance propios de cada sector. Los datos presentados a lo largo de este

trabajo para diferentes fármacos demuestran la importancia de cuantificar su presencia en el medio ambiente y de caracterizar sus efectos tóxicos en organismos vivos para correlacionarlos con los patrones de consumo y establecer con ello estándares medioambientales, normas y políticas que apoyen la toma de decisiones con base en la evidencia científica. El número de investigaciones al respecto en México es aún incipiente y el marco regulatorio requiere refuerzo para empatar con los avances que se tienen en otros países de referencia. El desarrollo de proyectos y estrategias puntuales en la comunidad, los hogares y los hospitales se propone como punto de partida para revertir o minimizar el impacto ambiental que está causando nuestra sociedad medicalizada.

Referencias

1. Daughton CG. Environmental stewardship and drugs as pollutants. *Lancet* 2002; 360: 1035-6.
2. Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for Better Health. *Drug Saf.* 2010; 33(11): 963-68.
3. Daughton CG, Ruhoy IS. The Afterlife of Drugs and the Role of PharmEcovigilance. *Drug Saf.* 2008; 31(12): 1069-82.
4. Velo G. Why Ecopharmacovigilance? *Drug Saf.* 2007; 30(10): 919-90.
5. Kümmerer K, Velo G. Ecopharmacology: a new topic of importance in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2006; 29(5):371-3. 32.
6. Rahman SZ, Khan RA. Environmental pharmacology: a new discipline. *Indian J Pharmacol.* 2006; 38 (4): 229-30.
7. Rahman SZ, Khan RA, Gupta V, Uddin M. Pharmacoenvironmentology: a component of pharmacovigilance. *Environ Health.* 2007; 6: 20.
8. Medhi B, Sewal RK. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian J Pharmacol.* 2012; 44(5): 547-49.
9. Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sorme P. Implementing Ecopharmacovigilance in Practice: Challenges and Potential Opportunities. *Drug Saf.* 2013; 36(7): 533-46.
10. Kühler TC, Andersson M, Carlin G, Johnsson A, Akerblom L. Do Biological Medicinal Products Pose a Risk to the Environment? A Current View on Ecopharmacovigilance. *Drug Saf* 2009; 32(11): 995-1000.
11. Daughton CG. Drugs and the Environment: Stewardship & Sustainability. National Exposure Research Laboratory, Environmental Sciences Division, US EPA. Las Vegas, Nevada; US EPA; 2010. 196 p. <http://www.epa.gov/nerlesd1/bios/daughton/APM200-2010.pdf>. Acceso 15 Dic 2015.
12. European Commission. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European parliament and of the Council. Volume 1. Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. Official Journal of the European Union 2010. <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/>. Acceso 12 Dic 2015.
13. Wang J, Hu X. Ecopharmacovigilance: Current state, challenges, and opportunities in China. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46:13-7.
14. Wang J, He B, Hu X. Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: implication for ecopharmacovigilance. *Environ Monit Assess.* 2015; 187(6):331.
15. Silva LJ, Lino CM, Meisel LM, Pena A. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: an ecopharmacovigilance approach. *Sci Total Environ.* 2012; 437: 185-95.
16. Ramírez-Sánchez IM, Martínez-Austria P, Quiroz-Alfaro MA, Bandala ER. Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. *Tecnol Cienc Agua*, 2015; 6(5), 31-42.
17. American Chemical Society. CAS Registry. Chemical Abstracts Service. <https://www.cas.org/>. Acceso 12 Dic 2015.
18. Muñoz CJE. Contaminantes emergentes: aspectos químicos, microbiológicos y de salud. En Moeller G, Buelna G, eds. Contaminantes emergentes: su importancia, retos y perspectivas sobre la medición, el tratamiento y la reglamentación. Jiutepec, México: IMTA; 2012. p. 19-27.
19. Chartier Y, Emmanuel J, Pieper U, Prüss A, Rushbrook P, Stringer R, Townend W, Wilburn S, Zghondi R. Safe management of wastes from health-care activities. 2da Ed. Geneva: World Health Organization; 2014. 329 p.
20. Santos LH, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro MC. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J Hazard Mater.* 2010; 175(1-3): 45-95.
21. Boxall AB, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect.* 2012; 120(9): 1221-9.
22. Rudd MA, Ankley GT, Boxall AB, Brooks BW. International scientists' priorities for research on pharmaceutical and personal care products in the environment. *Integr Environ Assess Manag.* 2014; 10(4): 576-87.
23. Moreno-Ortiz VC, Martínez-Núñez JM, Kravzov-Jinich J, Pérez-Hernández LA, Moreno-Bonett C, Altagracia-Martínez M. Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Rev Mex C Farm.* 2013; 44(4): 17-29.
24. PubChem. PubChem Search. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acceso 15 Dic 2015.

25. Toxnet. Toxicology Data Network. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. Acceso 15 Dic 2015.
26. Gilbert SG. A small dose of toxicology. The health effects of common chemicals. 2da Ed. Seattle: Healthy World Press; 2012. 263 p.
27. Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee H. Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environ Toxicol and Chem*. 2006; 25(8): 2163-76.
28. White JR, Belmont MA, Metcalfe CD. Pharmaceutical Compounds in Wastewater: Wetland Treatment as a Potential Solution. *Sci World J*. 2006; 28(6): 1731-36.
29. Smith CA. Managing Pharmaceutical Waste. What Pharmacists Should Know. *J Pharm Soc Wis*. 2002; 6: 17-22.
30. Rodríguez-Mozaz S, Weinberg HS. Meeting Report: Pharmaceuticals in Water - An Interdisciplinary Approach to a Public Health Challenge. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(7): 1016-1020.
31. Gurke R, Rößler M, Marx C, Diamond S, Schubert S, Fauler J, et al. Occurrence and removal of frequently prescribed pharmaceuticals and corresponding metabolites in wastewater of a sewage treatment plant. *Sci Total Environ*. 2015; 532: 762-770.
32. Deblonde T, Cossu-Leguille C, Hartemann P. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 214(6): 442-8.
33. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment – a review. *Sci Total Environ*. 2012; 429: 123-55.
34. Zuccato E, Castiglioni S. Illicit drugs in the environment. *Phil. Trans. R. Soc. A*. 2009; 367(1904): 3965-3978.
35. Petrovic M, Lopez de Alda MJ, Diaz-Cruz S, Postigo C, Radjenovic J, Gros M, Barcelo D. Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration. *Phil Trans R Soc A*. 2009; 367: 3979-4003.
36. Jelic A, Gros M, Petrovic M, Ginebreda A, Barceló D. Occurrence and elimination of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment. In: Guasch H, Giinebreda A, Geiszinger A eds. Emerging and priority pollutants in rivers: bringing science into river management plans. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 270p.
37. Kosjek T, Heath E, Kompare B. Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant. *Anal Bioanal Chem*. 2007; 387: 1379-1387.
38. Brooks B, Huggett D eds. Human pharmaceuticals in the Environment. Current and future perspectives. En: Shugart LR ed. Emerging topics in ecotoxicology. Principles, approaches and perspectives. Volume 4. New York: Springer; 2012.
39. Peake BM, Braund R, Tong AYC, Tremblay LA. The life-cycle of pharmaceuticals in the environment. Cambridge, UK: Woodhead Publishing; 2015.
40. Arnold KE, Brown AR, Ankley GT, Sumpter JP. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Phil Trans R Soc B*. 2014; 369: 20130569.
41. Leung HW, Jin L, Wei S, Tsui MM, Zhou B, Jiao L, et al. Pharmaceuticals in tap water: human health risk assessment and proposed monitoring framework in China. *Environ Health Perspect*. 2013; 121(7): 839-846.
42. Siemens J, Huschek G, Siebe C, Kaupenjohann M. Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley. *Water Res* 2008; 42(8-9): 2124-34.
43. Félix-Cañedo TE, Durán-Álvarez JC, Jiménez-Cisneros B. The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Sci Total Environ*. 2013; 454-455:109-18.
44. Gibson R, Durán-Álvarez JC, Estrada KL, Chávez A, Jiménez Cisneros B. Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*. 201; 81(11): 1437-45.
45. Reach-Serv.com. London: REACH Regulation: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals; c2015. <http://www.reach-serv.com/>. Acceso 15 Dic 2015.
46. Newman MC. Fundamentals of ecotoxicology: The science of pollution. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015.
47. Instituto Nacional de Ecología. Características Físico-Químicas de los Plaguicidas y su Transporte en el Ambiente. México: SEMARNAT. http://www2.ine.gob.mx/sistemas/plaguicidas/descargas/caracteristicas_fyq_plaguicidas.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
48. Gentili A. Determination of non-sectorial anti-inflammatory drugs in environmental samples by chromatographic and electrophoretic techniques. *Anal Bioanal Chem*. 2007; 387(4): 1185-1202.
49. Organization for Economic Co-operation and Development. (OECD). Test No. 121: Estimation of the adsorption coefficient (Koc) on soil and on sewage sludge using high performance liquid chromatography (HPLC). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1. Paris: OECD Publishing; 2001. 11 p. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264069909-en>. Acceso 15 Dic 2015.
50. Manuilova A. Methods and Tools for Assessment of Environmental Risk. DANTEs project. EU Life-Environment Program. 2003. <http://www.dantes.info/>

- Publications/Publication-doc/An%20overview%20of%20ERA%20-methods%20and%20tools.pdf. Acceso 12 Dic 2015.
51. Gros M, Petrovic M, Ginebreda A, Barceló D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ Int.* 2010; 36(1): 15-26.
52. Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances - laying down the principles for assessment of risks to man and the environment of substances notified in accordance with Council Directive 67/548/EEC.
53. Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for existing substances – laying down the principles for the assessment of risks to man and the environment of existing substances in accordance with Council Regulation No. 793/93/EC.
54. European Commission – Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection European Chemicals Bureau (ECB). Technical Guidance Document on Risk Assessment for New and Existing Substances. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2003. https://echa.europa.eu/documents/10162/16960216/tgdpart2_2ed_en.pdf. Acceso 12 Dic 2015.
55. Grung M, Källqvist T, Thomas KV. Initial assessment of eleven pharmaceuticals using the EMEA guideline in Norway. Oslo: Statens forurensningstilsyn (SFT). Norwegian Pollution Control Authority Report No. TA 2216/2006. 2006. p. 55. <http://evalueringsportalen.no/evaluering/initial-assessment-of-eleven-pharmaceuticals-using-the-emea-guideline-in-norway/ta2216.pdf/@@inline>. Acceso 15 Dic 2015.
56. Commission of the European Communities. Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996.
57. European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. En: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2006. 12 p.
58. FDA. Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 1998, 42pp. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070561.pdf>. Acceso 15 Dic 2015.
59. FDA. Guidelines for Ecological Risk Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, D.C.: EPA; 1998. 188pp. http://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/eco_risk_assessment1998.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
60. Kookana RS, Williams M, Boxall AB, Larsson DG, Gaw S, Choi K, et al. Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369(1656): 20130586.
61. Weber FA, Aus der Beek T, Bergmann A, Carius A, Grüttner G, Hickmann S, et al. Pharmaceuticals in the environment – the global perspective. Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM. Muelheim: IWW Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser Beratungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH; 2014. 12p. <http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>. Acceso 15 Dic 2015.
62. Margel D, Fleshner NE. Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. *BMJ Open* 2011; 1:2 e000311.
63. Cherrie JW, MacCalman L. Oral contraceptive use is not associated with prostate cancer. [eLetter] *BMJ Open* 2011; November 25.
64. Margel D, Fleshner N. Re: Oral contraceptive use is not associated with prostate cancer. [eLetter] *BMJ Open* 2011; December 12.
65. Cherrie JW, MacCalman L. No evidence that oral contraceptive use is associated with prostate cancer mortality: further observations [eLetter] *BMJ Open* 2012; January 10.
66. Margel D. Re: No evidence that oral contraceptive use is associated with prostate cancer mortality: further observations [eLetter] *BMJ Open* 2012; January 30.
67. European Medicines Agency. Environmental risk-assessment of medicines. London: European Medicines Agency; 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2013/03/WC500140712.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
68. Islas-Flores H, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, García-Medina S, Neri-Cruz N, Dublán-García O. Effect of ibuprofen exposure on blood, gill, liver, and brain on common carp (*Cyprinus carpio*) using oxidative stress biomarkers. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014; 21(7): 5157-66.
69. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(4): 313-20.
70. Kümmeler K. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54(2): 311-20.
71. Daouk S, Chèvre N, Vernaz N, Bonnabry P, Dayer P, Daali Y, Fleury-Souverain S. Prioritization methodology for the monitoring of active pharmaceutical ingredients in hospital effluents. *J Environ Manage.* 2015; 160: 324-32.

72. Al Aukidy M, Verlicchi P, Voulvoulis N. A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Sci Total Environ.* 2014; 493: 54-64.
73. Santos LH, Gros M, Rodriguez-Mozaz S, Delerue-Matos C, Pena A, Barceló D, Montenegro MC. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Sci Total Environ.* 2013; 461-462: 302-16.
74. Thornton I, Butler D, Docx P, Hession M, Makropoulos C, McMullen M, et al. Pollutants in Urban Wastewater and Sewage Sludge. Luxembourg: European Communities; 2001. 13 p. http://ec.europa.eu/environment/archives/waste/sludge/pdf/sludge_pollutants_xsum.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
75. Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz RM. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water Res.* 2010; 44(15): 4295-323.
76. Li D, Yang M, Hu J, Zhang J, Liu R, Gu X, Zhang Y, Wang Z. Antibiotic-resistance profile in environmental bacteria isolated from penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Environ Microbiol.* 2009; 11(6): 1506-517.
77. Rosas I, Salinas E, Martínez L, Cruz-Córdova A, González-Pedrajo B, Espinosa N, Amálibe-Cuevas CF. Characterization of Escherichia coli Isolates from an Urban Lake Receiving Water from a Wastewater Treatment Plant in Mexico City: Fecal Pollution and Antibiotic Resistance. *Curr Microbiol.* 2015; 71(4): 490-5.
78. Broszat M, Nacke H, Blasi R, Siebe C, Huebner J, Daniel R, Grohmann E. Wastewater irrigation increases the abundance of potentially harmful gamma-proteobacteria in soils in Mezquital Valley, Mexico. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80(17): 5282-91.
79. Stern CF. Transcriptomics and bioconcentration studies in fish to identify pharmaceuticals of environmental concern. [Tesis de doctorado]. Suecia: University of Gothenburg; 2012.
80. Wieczorkiewicz SM, Kassamali Z, Danziger LH. Behind closed doors: medication storage and disposal in the home. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(4):482–89.
81. Baños-Medina MI. Caracterización de los patrones de consumo y desecho de medicamentos así como de su potencial impacto ecológico a partir de una campaña de medicamentos caducos en la UDLAP. [Tesis de licenciatura]. México: Universidad de las Américas Puebla; 2013.
82. Perry LA, Shinn BW, Stanovich J. Quantification of an ongoing community-based medication take-back program. *J Am Pharm Assoc.* 2014; 54: 275-279.
83. Sánchez-González EG, Espinosa-Contreras C, García-Domínguez JC, Hernández-Abad VJ. Diseño e implementación de un programa de recolección y clasificación sistemática de medicamentos no útiles en un Hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cienc Farm.* 2013; 44 (2): 46-54.
84. Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Juárez-Olgún H, Barranco-Garduño L. Frequency of drug consumption and lack of pediatric formulations. *Acta Pediatr Méx.* 2008; 29: 16-20.
85. Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez FA, Téllez-López AM, Amaya-Chávez A. Estudio de automedicación en una farmacia comunitaria de la ciudad de Toluca. *Rev Mex Cienc Farm.* 2009; 40(1): 5-11.
86. Zavaleta-Bustos M, Castro-Pastrana L, Reyes-Hernández I, López-Luna A, Bermúdez-Camps I. Prescription errors in a primary care university unit: urgency of pharmaceutical care in Mexico. *Rev Bras Cienc Farm.* 2008; 44(1): 115-25.
87. Castro-Pastrana L, Castro J, Ávila V, Soria IF, Marqués A. Estudio exploratorio del uso e información sobre medicamentos entre los estomatólogos. *ORAL.* 2006; 22: 341-48.
88. Gómez-Oliván LM, Márquez Rodríguez S, Pontigo Loyola P, Téllez López A, Amaya-Chávez A, Galar-Martínez M. Prescripción de medicamentos en una clínica odontológica de una universidad mexicana. *Farm Hosp.* 2007; 31(3): 169-72.
89. Ruelas-González MG, Pelcastre-Villafuerte BE, Ángeles-Llerenas A, Reyes-Morales H. Medicamentos para adultos mayores: percepciones y adquisición en farmacias privadas de Morelos, México. *Rev Chil Salud Pública.* 2012; 16(2): 146-55.
90. Mino-León D. Impacto del consumo de medicamentos en geriatría. En: Secretaría de Salud de México, Instituto de Geriatría. Envejecimiento humano. Una visión transdisciplinaria. México D.F: Secretaría de Salud; 2010. p. 195-203.
91. Ortiz-Islas R. Estudio de utilización de antibióticos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital del Niño DIF-Hidalgo. [Tesis de licenciatura]. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; 2001.
92. Espíritu-Gordillo P, Viso-Gurovich F, Castro-Pastrana L, Pérez-Ricardez L. Estudio de utilización de antibióticos beta-lactámicos en un hospital pediátrico mexicano. *Pharm Care España.* 2007; 9(4): 154-168.
93. Colombo-Valencia A, Colín-Sandoval L. Elaboración de un Manual de Restricción de Uso Profiláctico de Antimicrobianos en el Hospital de la Mujer de Puebla. [Tesis de licenciatura]. México: Universidad de las Américas Puebla; 2012.
94. Ramírez-Pérez LE, Castro-Pastrana LI. Estudio de utilización de antibióticos en pacientes ambulatorios del ISSET. XLIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero. 2011.

95. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. Rev Panam Salud Pública. 2010; 27(3): 219-25.
96. Diario Oficial de la Federación. Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos. México, D.F. <http://dof.gob.mx/>. Acceso 15 Dic 2015.
97. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HG, Wirtz VJ. Impact of over-the-counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. PLoS One. 2013; 16(10): 8.
98. Pomati F, Netting AG, Calamari D, Neilan BA. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. Aquat Toxicol. 2004; 67: 387-396.
99. Ginebreda A, Muñoz I, de Alda ML, Brix R, López-Doval J, Barceló D. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). Environ Int. 2009; 36(2): 153-162.
100. Gómez MJ, Sirtori C, Mezcua M, Fernández-Alba AR, Agüera A. Photodegradation study of three dipyrone metabolites in various water systems: Identification and toxicity of their photodegradation products. Water Res. 2008; 42(10): 2698-706.
101. Szabó Z, Szoboszlai N, Jámbor E, Gulyas G, Lóránd T, Ohmacht R, Záray G, Mihucz VG. Determination of four dipyrone metabolites in Hungarian municipal wastewater by liquid chromatography mass spectrometry. Microchem J. 2013; 107: 152-57.
102. Flippin JL, Huggett D, Foran CM. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. Aquat Toxicol. 2007; 81: 73-78.
103. Han S, Choi K, Kim J, Ji K, Kim S, Ahn B, et al. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. Aquat Toxicol. 2010; 98(3): 256-64.
104. Heckmann LH, Callaghan A, Hooper HL, Connon R, Hutchinson TH, Maund SJ, Sibly RM. Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: effects on life history traits and population dynamics. Toxicol Lett. 2007; 172: 137-145.
105. De Lange HJ, Noordoven W, Murk AJ, Lurling M, Peeters ETHM. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. Aquat Toxicol. 2006; 78: 209-216.
106. Triebskorn R, Casper H, Heyd A, Eikemper R, Kohler HR, Schwaiger J. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Aquatic Toxicol. 2004; 68: 151-166.
107. Gómez MJ, Martínez-Bueno MJ, Lacorte S, Fernández-Alba AR, Agüera A. Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. Chemosphere 2007; 66: 993-1002.
108. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. Nature 2004; 427(6975): 630-3.
109. Cuthbert RJ, Taggart MA, Prakash V, Chakraborty SS, Deori P, Galligan T, et al. Avian scavengers and the threat from veterinary pharmaceuticals. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014; 369(1656): 20130574.
110. Anderson MD, Piper SE, Swan GE. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in South Africa and possible effects on vultures. S Afr J Sci. 2005; 101(3): 112-14.
111. Hickey EJ, Raje RR, Reid VE, Gross SM, Ray SD. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. Free Radic Biol Med. 2001; 31(2): 139-52.
112. Quinn B, Schmidt W, O'Rourke K, Hernan R. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on biomarker expression in the zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) and their comparison with standardised toxicity tests. Chemosphere. 2011; 84(5): 657-63.
113. Oviedo-Gómez DG, Galar-Martínez M, García-Medina S, Razo-Estrada C, Gómez-Oliván LM. Diclofenac-enriched artificial sediment induces oxidative stress in *Hyalella azteca*. Environ Toxicol Pharmacol. 2010; 29(1): 39-43.
114. Islas-Flores H, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, Colín-Cruz A, Neri-Cruz N, García-Medina S. Diclofenac-induced oxidative stress in brain, liver, gill and blood of common carp (*Cyprinus carpio*). Ecotoxicol Environ Saf. 2013; 92: 32-8.
115. Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, García-Medina S, Valdés-Alanís A, Islas-Flores H, Neri-Cruz N. Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. Drug Chem Toxicol. 2014; 37(4): 391-9.
116. Gómez-Oliván LM, Neri-Cruz N, Galar-Martínez M, Vieyra-Reyes P, García-Medina S, Razo-Estrada C, Dublán-García O, Corral-Avitia AY. Assessing the Oxidative Stress Induced by Paracetamol Spiked in Artificial Sediment on *Hyalella azteca*. Water Air Soil Pollut. 2012; 223 (8): 5097-5104.
117. San Juan-Reyes N, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, Vieyra-Reyes P, García-Medina S, Islas-Flores H, Neri-Cruz N. Effluent from an NSAID-Manufacturing Plant in Mexico

- Induces Oxidative Stress on *Cyprinus carpio*. *Water Air Soil Pollut.* 2013; 224:1689. doi 10.1007/s11270-013-1689-8.
118. SanJuan-Reyes N, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, García-Medina S, Islas-Flores H, González-González ED, Cardoso-Vera JD, Jiménez-Vargas JM. NSAID-manufacturing plant effluent induces geno- and cytotoxicity in common carp (*Cyprinus carpio*). *Sci Total Environ.* 2015; 530-531: 1-10.
119. Khetan SK, Collins TJ. Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chem Rev.* 2007; 107(6): 2319-64.
120. Underwood JC, Harvey RW, Metge DW, Report DA, Baumgartner LK, Smith RL, et al. Effects of the Antimicrobial Sulfamethoxazole on Groundwater Bacterial Enrichment. *Environ Sci Technol.* 2011; 45: 3096-101.
121. Li D, Yang M, Hu J, Zhang Y, Chang H, Jin F. Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Water Res.* 2008; 42(1): 307-17.
122. Bailón-Pérez MI, García-Campaña AM, del Olmo-Iruela M, Gámiz-Gracia C, Cruces-Blanco C. Trace determination of β -lactam antibiotics environmental aqueous samples using off-line and on-line preconcentration in capillary electrophoresis. *J Chromatography.* 2008; 1185(2): 273-80.
123. Andreozzi R, Caprio V, Ciniglia C, De Champdore M, Giudice R, Marotta R, et al. Antibiotics in the Environment: Occurrence in Italian STPs, Fate, and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicillin. *Environ Sci Technol.* 2004; 38(24): 6832-38.
124. Serrano JM, Silva M. Use of SDS micelles for improving sensitivity, resolution, and speed in the analysis of β -lactam antibiotics in environmental waters by SPE and CE. *Electrophoresis.* 2007; 28(18): 3242-49.
125. Jiang M, Wang L, Ji R. Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment. *Chemosphere.* 2010; 80(11): 1399-1405.
126. Mcardell CS, Molnar E, Suter MJ, Giger W. Occurrence and Fate of Macrolide Antibiotics in Wastewater Treatment Plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Sci and Technol.* 2003; 37(24): 5479-86.
127. Gobel A, McArdell CS, Suter MJ, Giger W. Trace Determination of Macrolide and Sulfonamide Antimicrobials, a Human Sulfonamide Metabolite, and Trimethoprim in Wastewater Using Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem.* 2004; 76(16): 4756-64.
128. Giger W, Alder AC, Golet EM, Kohler HE, McArdell CS, Molnar E, et al. Ocurrence and Fate of Antibiotics as Trace Contaminants in Wastewaters, Sewage Sludges, and Surface Waters. *CHIMIA.* 2003; 57(9): 485-91.
129. Crane M, Watts C, Boucard T. Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Sci Total Environ.* 2006; 367(1): 23-41.
130. Choi K, Kim Y, Jung J, Kim MH, Kim CS, Kim NH, Park J. Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han River, Korea. *Environ Toxicol Chem.* 2008; 27(3): 711-9.
131. Nakata H, Kannan K, Jones PD, Giesy JP. Determination of fluoroquinolone antibiotics in wastewater effluents by liquid chromatography-mass spectrometry and fluorescence detection. *Chemosphere.* 2005; 58(6): 759-66.
132. Giger W, Alder A, Kohler H. Occurrence of human-use antibiotics and antibiotic resistance in the aquatic environment (HUMABRA). Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology. http://www.anresis.ch/files/pdf/Project_Giger.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
133. Huang C, Renew JE, Pinkston K, Sedlak DL. Occurrence and Fate of Antibiotic Compounds in Municipal Wastewater and Animal Waste. Atlanta: Georgia Institute of Technology. http://people.ce.gatech.edu/~chuang/Huang%20et%20al_WEFTEC%20proceedings%202001.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
134. Boix C, Ibáñez M, Zamora T, Sancho JV, Niessen WM, Hernández F. Identification of new omeprazole metabolites in wastewaters and surface waters. *Sci Total Environ.* 2014; 468-469: 706-14.
135. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Review of environmental assessment for Prilosec (omeprazole magnesium) Delayed-Release Oral Suspension (2.5 mg or 10 mg). NDA 22-056. Silver Spring, MD: CDER; 23p. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022056s000EA.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
136. Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol.* 2006; 76(2): 122-59.
137. Isidori M, Parrella A, Pistillo P, Ternussi F. Effects of ranitidine and its photoderivatives in the aquatic environment. *Environ Int.* 2009; 35(5): 821-25.
138. Barton BA, Iwama GK. Physiological changes in fish from stress in aquaculture with emphasis on the response and effects of corticosteroids. *Annu Rev Fish Dis.* 1991; 1: 3-26.
139. Tolgyesi A, Verebey Z, Sharma VK, Kovacsics L, Fekete J. Simultaneous determination of corticosteroids, androgens, and progesterone in river water by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chemosphere.* 2010; 78(8): 972-79.
140. Melo-Guimarães A, Torner-Morales FJ, Durán-Álvarez JC, Jiménez-Cisneros BE. Removal and fate of emerging contaminants combining biological, flocculation and membrane treatments. *Water Sci Technol.* 2013; 67(4): 877-85.

141. Padilla-Robles, Alonso A, Martínez-Delgadillo SA, González-Brambila M, Jaúregui-Haza UJ, Ramírez-Muñoz J. Electrochemical degradation of amoxicillin in aqueous media. *Chem Eng Process.* 2015; 94: 93-98.
142. Vargas-González BA. Síntesis y caracterización de nanocápsulas magnéticas de óxidos de hierro y determinación de su capacidad como agentes de transporte y liberación controlada de fármacos. [Tesis de licenciatura]. México: Universidad de las Américas Puebla; 2013.
143. Méndez-Albores A, Tarín C, Rebollar-Pérez G, Domínguez-Ramírez L, Torres E. Biocatalytic spectrophotometric method to detect paracetamol in water samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2015; 50(10): 1046-56.
144. Daouk S, Chèvre N, Vernaz N, Bonnabry P, Dayer P, Daali Y, Fleury-Souverain S. Prioritization methodology for the monitoring of active pharmaceutical ingredients in hospital effluents. *J Environ Manage.* 2015; 160: 324-32.
145. Ramos-Alvariño C. Aguas residuales generadas en hospitales. *Rev Ing. Hidráulica y Ambiental.* 2008; 29 (2): 56-60.
146. Fundación Tekniker. Fármacos en efluentes hospitalarios. Memoria técnica justificativa. Gipuzkoa, España; IK4 Tekniker; 2011. 41 p. http://www.uragentzia.euskadi.eus/contenidos/informe_estudio/2011_tekniker_farmacos/es_def/adjuntos/Tekniker_Publicaci%C3%B3n%20en%20p%C3%A1gina%20URA%20del%20proyecto%202011.pdf. Acceso 15 Dic 2015.
147. Matés JM, Pérez-Gómez C, Olalla L, Segura JM, Blanca M. Allergy to drugs: antioxidant enzymic activities, lipid peroxidation and protein oxidative damage in human blood. *Cell Biochem Funct.* 2000; 18(2): 77-84.
148. Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. Standards Lists Version 4th ed. Illinois: Joint Commission International; 2010.
149. Consejo de Salubridad General de México. Comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica. Estándares para la Certificación de Hospitales Versión 2012. México, D.F. 295 p.
150. Gómez-Oliván LM, Miranda-Mendoza GD, Cabrera-Galeana PA, Galar-Martínez M, Islas-Flores H, SanJuan-Reyes N, Neri-Cruz N, García-Medina S. Oxidative Stress Induced in Nurses by Exposure to Preparation and Handling of Antineoplastic Drugs in Mexican Hospitals: A Multicentric Study. *Oxid Med Cell Longev* 2014; Article ID 858604, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858604>. Acceso 15 Dic 2015.
151. National Alert Network (NAN). Proper disposal of fentaNYL patches is critical to prevent accidental exposure. 2012. <http://www.ismp.org/nan/files/nan-20120425.pdf>. Acceso 15 Dic 2015.
152. Pérez-Cuevas R, Doubova SV, Wirtz VJ, Dreser A, Serván-Mori E, Hernández-Ávila M. Consultorios médicos en farmacias privadas: efectos inesperados en el uso de servicios de salud y el acceso de medicamentos. Documento analítico. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, evidencia para la política pública en salud. Cuernavaca: INSP; 2012. 4 p. <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/UsoConsultorio.pdf>. Acceso 15 Dic 2015.