

**EVALUACIÓN DE LAS RUTAS DE ENTRADA DE COMPUESTOS FARMACÉUTICOS DE USO DOMÉSTICO AL AMBIENTE
CASO ESTUDIO: MUNICIPIO VALENCIA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA**

Angelina CORREIA^{1*} y Lily MARCANO²

¹ Centro de Investigaciones Ambientales, Facultad de Ingeniería, Universidad de Carabobo, Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela, C.P. 2005

² Laboratorio de Investigación y Tecnología de Suelo y Ambiente, Facultad de Ingeniería, Universidad de Carabobo, Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela, C.P. 2005

*Autor de correspondencia: angcorreias@gmail.com

(Recibido febrero 2015; aceptado julio 2015)

Palabras clave: fármacos, metabolismo, tratamiento de aguas residuales, disposición

RESUMEN

En Venezuela los productos farmacéuticos de consumo humano son usados en grandes volúmenes. Con el aumento en su uso, surge la preocupación sobre el destino y los potenciales efectos ecotoxicológicos de estos compuestos, sobre todo cuando ya muchos fármacos han sido detectados en cuerpos de agua a nivel mundial. Las principales vías de entradas de medicamentos de uso doméstico al ambiente lo representan el consumo de los mismos a través de la excreción del compuesto farmacéutico y de la eliminación de los sobrantes de medicinas. El objetivo de este estudio fue evaluar estas dos rutas a través de la estimación de los patrones de consumo, almacenamiento y desecho de seis grupos farmacológicos en el Municipio Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Para ello se aplicó una encuesta a una muestra de 1152 personas, en la que se estimó el 83 % de consumo de medicamentos y el 17 % de almacenamiento de medicinas sobrantes, de las cuales el 40 % se consumen después y el 60 % se desechan, principalmente con otros residuos domésticos. Lo que da un total de 89 % de consumo, 10 % de eliminación y 1 % de donaciones. Finalmente, se utilizó un modelo que permitió estimar el reparto entre el suelo y el agua de seis fármacos donde se evidencia que la disposición con la basura común representa una vía importante de introducción de compuestos farmacéuticos al suelo. Adicionalmente, a medida que aumenta la cantidad de fármaco excretado y disminuye el porcentaje de remoción en las plantas de tratamiento, aumenta la afectación del agua en comparación con el suelo.

Key words: drugs, metabolism, wastewater treatment, disposal

ABSTRACT

Pharmaceutical products of human consumption are used in big amounts in Venezuela. As there is an increase in their use, the concern about their destination and their potential ecotoxicological effects specially on water bodies (where many drugs have been detected worldwide) has come up. The main income routes of domestic medicines to enter the environment are represented by the consumption itself through the excretion

of the pharmaceutical component and also by the disposal of medicine leftovers. The purpose of this study was to evaluate these two income routes through the estimation of the consumption patterns, storage and disposal of six pharmacological groups in the Municipality of Valencia, Carabobo State, Venezuela. For this objective, a survey was applied to a sample of 1152 people, from which it was estimated that 83 % of the medicines are consumed, while 17 % of the leftovers are stored. Regarding the latter, 40 % are consumed afterwards and 60 % are discarded, mainly along with other household waste. This amounts a total of 89 % for consumption, 10 % for disposal and 1 % for donations. Finally, a model was used to estimate the partition of six pharmaceutical compounds between soil and water, where it was demonstrated that discarding with common waste represents an important income pathway for drugs into the soil. Moreover, as the amount of excreted drugs increases and the percentage of removal in the treatment plants diminishes the affectation to water increases upon that to the soil.

INTRODUCCIÓN

La presencia de compuestos farmacéuticos (CF) en el ambiente y sus potenciales efectos adversos se han convertido en un tema de interés científico en los últimos años. El primer trabajo sobre la presencia de fármacos en aguas residuales tratadas fue reportado en EUA en 1970 (Hignite y Azarnoff 1977) y años después en Europa (Richardson y Bowron 1985). No obstante, el enfoque analítico sobre los contaminantes convencionales (tales como plaguicidas, hidrocarburos, metales pesados, entre otros), redujo la investigación de los fármacos en el ambiente, la cual volvió a cobrar importancia después de la detección del ácido clofibíco en agua (metabolito obtenido a partir de profármacos tipo clofibratos; Heberer y Stan 1997). A partir de esta fecha, ha aumentado considerablemente el número de estudios relacionados con la presencia de CF a niveles traza en distintas matrices ambientales. Estos estudios han estado fundamentalmente enfocados en el desarrollo de técnicas instrumentales más sensibles, las que han permitido cuantificar y alertar a la comunidad científica de la presencia de CF en el ambiente. Estos CF están incluidos dentro lo que se conoce globalmente como contaminantes emergentes (CE).

La lista de CE incluye una amplia variedad de productos de cuidado personal y CF, siendo estos últimos el grupo de CE más estudiado en la actualidad. Lo anterior debido a su alto consumo y por tratarse de moléculas con diversas propiedades físicas, químicas y biológicas. Con el aumento en su uso, surge la preocupación sobre el destino y los efectos de los CF en el ambiente. Sobre todo, cuando ya muchos han sido detectados en diferentes compartimentos ambientales a nivel mundial. No sólo se han encontrado en aguas residuales (Thiele-Bruhn 2003) sino también, en aguas superficiales (Hughes *et al.* 2013), aguas subterráneas

(Schwarzbauer *et al.* 2002), agua de mar (Weigel *et al.* 2002) y agua potable tratada (Benotti *et al.* 2009).

Existen dos rutas principales de entrada de CF al ambiente. La primera de ellas la constituye el consumo de los medicamentos, ya que los mismos una vez absorbidos están sujetos a una serie de reacciones donde una cierta cantidad del CF (en forma inalterada) y sus productos de degradación biológica (metabolitos) son excretados y terminan en las redes cloacales que los conducen finalmente a las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR; **Fig. 1**). La proporción del CF no metabolizado va a depender de su estructura, dosis y mecanismo de acción, así como de la condición de cada individuo para metabolizar la droga, la cual está a su vez asociada con su edad, género y estado de salud. Un estudio realizado por Jjemba (2008) clasificó a algunos fármacos (según el porcentaje de excreción del compuesto activo inalterado) en: bajo ($\leq 5\%$), moderado bajo (6 – 39 %), relativamente alto (40 - 69 %) y alto ($> 70\%$). Otro factor que regula la introducción de CF por esta vía es la eficiencia en las PTAR. En una revisión realizada por Miége *et al.* (2009) clasificaron los CF según su eficiencia de remoción en PTAR a nivel mundial en dos grupos: 1) Altos valores de remoción ($\%R > 80\%$) y 2) Bajos valores de remoción ($\%R < 30\%$). Los resultados de esta revisión permiten inferir que muchos fármacos son persistentes en el ambiente ya que son resistentes a los procesos convencionales de regeneración de aguas residuales, distribuyéndose entre la fracción disuelta y los sólidos (lodos). Lo anterior dependerá de las características particulares de cada fármaco (solubilidad, constante de acidez, coeficiente de partición octanol-agua, biodegradabilidad) y de las condiciones operacionales de las PTAR.

La segunda vía por la cual los CF pueden entrar al ambiente es la eliminación de medicamentos caducos y de aquellos que, aún no estando vencidos, presentan

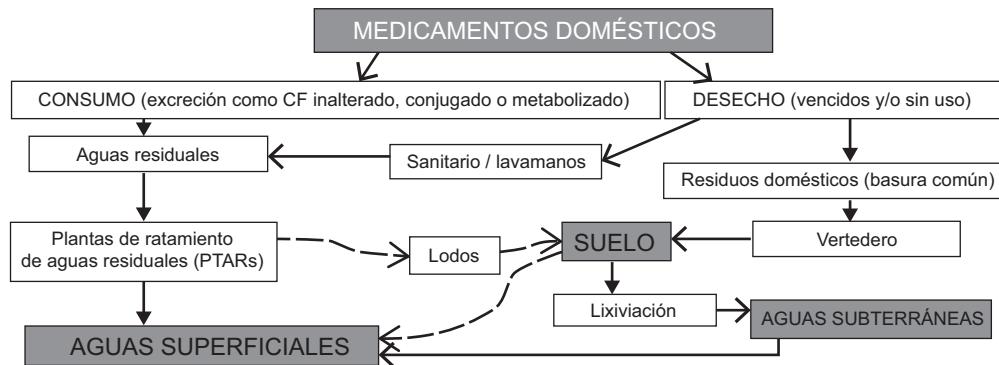


Fig. 1. Rutas de entradas de medicamentos domésticos al ambiente

alteraciones físicas o no son utilizados más por el paciente (Fig. 1). En Venezuela, los residuos farmacéuticos provenientes de establecimientos de salud y de farmacias se encuentran regulados y existen lineamientos para su tratamiento y disposición final establecidos en el Decreto N° 2.218 (1992) y la Ley 55 (2001). En estos documentos se clasifica a los medicamentos vencidos como desechos peligrosos. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los residuos farmacéuticos a nivel doméstico, donde los pacientes no tienen una orientación sobre cómo desecharlos. Un estudio realizado en 37 farmacias ubicadas en el municipio Naguanagua del estado Carabobo, Venezuela, reportó que 43 % de los medicamentos vencidos son dispuestos junto con la basura común, 37 % se descargan por el desagüe y sólo 20 % retorna al proveedor (Pacheco *et al.* 2010). Se presume que en los hogares la totalidad de los medicamentos vencidos o sin uso terminan en el basurero o en el desagüe, debido a la falta de programas de recolección de los mismos en la zona.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las dos vías de entrada de CF al ambiente a través de la estimación de los patrones de consumo y manejo (almacenamiento y desecho) de medicamentos domésticos en la población del Municipio Valencia, Edo Carabobo, Venezuela. Esta valoración sirve de base para establecer un plan de muestreo de CF en cuerpos de agua del municipio y para el estudio del riego ecosanitario generado por su inadecuada eliminación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los grupos farmacológicos en estudio

Se escogieron seis grupos farmacológicos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos, antihipertensores, reguladores de lípidos, hormonas y antiepileptico. Estos grupos farmacológicos elegidos

presentan un alto consumo, se han detectado en diferentes compartimentos ambientales mundialmente y poseen características de ecotoxicidad (Fent *et al.* 2006, Santos *et al.* 2010).

Aplicación de encuestas

Se elaboró una encuesta utilizando preguntas cerradas y con opciones de posibles respuesta en una combinación de formato binario y múltiple. Dicha encuesta se aplicó de enero a julio de 2014 a las comunidades de las parroquias Miquel Peña, Rafael Urdaneta y San José, ya que representan las entidades más pobladas del Municipio Valencia que cuenta con 829 856 habitantes (INE 2013; Fig. 2). Los indicadores valorados en la encuesta se muestran en el cuadro I. Adicionalmente, se solicitó información acerca de la edad y género de los integrantes del grupo familiar del encuestado, así como el sector donde viven con el fin de evaluar la situación socioeconómica de la población analizada.

De acuerdo con la ecuación 1 (Pestaña 2001), se estimó el número de personas (n) a encuestar que se requiere para obtener una muestra representativa conforme a la precisión y nivel de confianza establecidos. Por otra parte, *p* y *q*, representan la variabilidad positiva y negativa respectivamente, que para la máxima incertidumbre toman el valor de 0.5. El error que se está dispuesto a cometer (*e*) es de 5 % y *z* representa el valor bajo la curva de distribución normal para un nivel de confianza de 95 % (*z* = 1.96).

$$n = \frac{pqz^2}{e^2} \quad (1)$$

Estimación de la cantidad de CF que se descargan por las dos vías

Se utilizó el modelo propuesto por Bound y Vouvolis (2005), que se basa en el diagrama de flujo de la figura 1, en función de las respuestas dadas por

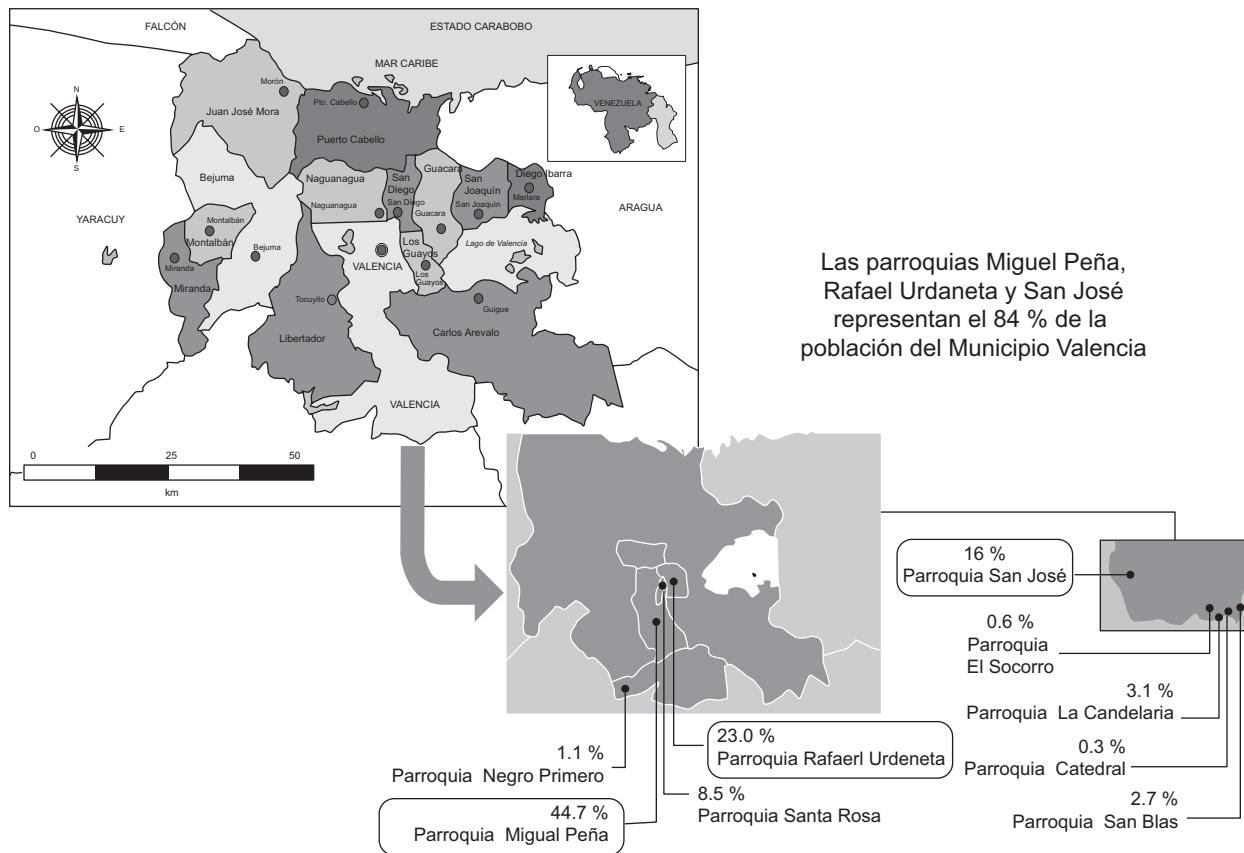


Fig. 2. Selección de las parroquias en el sitio de estudio

CUADRO I. VARIABLES EMPLEADAS EN LA ESTIMACIÓN DEL CONSUMO, ALMACENAMIENTO Y DESECHO DE FÁRMACOS

Variables	Indicadores obtenidos de las encuestas
Consumo sin sobrantes (C_1).	Proporción de la población que finaliza un tratamiento sin sobrantes de medicinas, por grupos farmacológicos.
Consumo con sobrantes (C_2) + Almacenamiento de sobrantes (A)	Proporción de la población que finaliza un tratamiento con sobrantes de medicinas, por grupos farmacológicos (se asume que al terminar la prescripción se ha consumido la mitad del contenido del envase, y la otra mitad se almacena).
Consumo de fármacos almacenados (C_3) + Desecho de fármacos almacenados (D) + Donaciones (Do).	Proporción de la población que consumen, desechan y donan medicamentos almacenados.
Consumo total (C_T): $C_1 + C_2 + C_3$.	

los encuestados, tanto de los que manifestaron haber terminado la prescripción médica sin sobrantes de medicinas como aquellos que indicaron que luego del tratamiento quedaron remanentes de fármacos que almacenaron. Esta valoración se realizó por grupo farmacológico, donde además se estimó de manera general, la proporción de medicamentos almacenados que se consumen y los que con el tiempo se deterioran y por tanto se desechan (**Cuadro I**). Posteriormente,

se seleccionó un CF para cada grupo farmacológico y a través de una investigación bibliográfica, se estableció el porcentaje de excreción del fármaco inalterado y su eficiencia de remoción en PTRA convencionales a nivel mundial (**Cuadro II**). Con esta información y la de los patrones de consumo y desecho, se estimó la distribución del CF entre los dos compartimientos ambientales potencialmente afectados (suelo y agua). Además, se analizó la relación que

CUADRO II. CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS EN EL ESTUDIO

Grupos farmacológicos	Fármaco	Excreción de CF inalterado (%) ^a	Remoción en PTAR (%)
AINE	Ibuprofeno	10	88 ^b
Antibióticos	Sulfametoazazole	15	65 ^c
Antihipertensores	Metoprolol	10	33 ^d
Reguladores de lípidos	Bezafibrato	45	56 ^e
Hormonas	Etinilestradiol	30	80 ^f
Antiepilépticos	Carbamazepina	2	4 ^g

AINE = antiinflamatorios no esteroideos, CF = Compuesto Farmacéutico

^aJjembra 2008, ^bSantos *et al.* 2009, ^cGulkowska *et al.* 2008, ^dRadjenovic *et al.* 2007,

^eGros *et al.* 2009, ^fMohagheghian *et al.* 2014, ^gZhang *et al.* 2008

existe entre la cantidad del compuesto farmacéutico que llega a los vertederos y la que alcanza las aguas superficiales proveniente de las PTAR por cada 100 g del fármaco diseminado en la zona de estudio.

El modelo presentado asume que los CF de este estudio muestran las mismas tendencias de consumo y de desecho del grupo farmacológico al cual pertenece y que todos los tratamientos de cada medicamento contienen las mismas cantidades del principio activo. Cabe señalar que estos supuestos limitan la precisión del modelo propuesto por Bound y Vouvolis (2005). No obstante, debido a la falta de información oficial y privada sobre la cantidad de medicamentos comercializados en el país y a la inexistencia de programas de recolección de medicamentos domésticos que permitan llevar estadísticas de los tipos y cantidades desecharados a nivel de hogar, se considera que este estudio establece una aproximación que permita alertar a las instituciones ambientales en Venezuela. Lo anterior con la finalidad de promover y financiar estudios más detallados al respecto.

RESULTADOS

Se seleccionaron 384 personas en cada parroquia, las cuales se distribuyeron en diferentes rangos de edad con predominio de individuos entre 19 y 59 años (66.8 %) y aproximadamente igual proporción según el género (52.8 % mujeres y 47.2 % hombres). Lo que refleja la distribución real del Municipio Valencia según el censo 2011 (56.3 % en el rango de edad entre 19 y 59 años, 50.8 % de mujeres y 49.2 % de hombres; INE 2013). El 87 % de los encuestados tienen medicamentos pertenecientes a los grupos farmacológicos seleccionados en sus casas. El 52 % de la población tiene medicamentos prescritos por el médico, mientras que el 48 % posee medicamentos de

venta libre, principalmente para atender malestares menores (gripes, infecciones, dolor de cabeza, dolor estomacal). La mayoría de los tratamientos, pocas veces o nunca (81 % para las de venta libre y 90 % con prescripción) deben ser suspendidos por reacciones adversas, lo cual reduce la cantidad de medicamentos que podrían ser desechados. Por otra parte, el 67 % de las personas finalizan el tratamiento establecido sin sobrantes de medicinas (C_1) y al 33 % restante le quedan remanentes al finalizar la prescripción (Cuadro III). Bajo la suposición de que estas personas consumen al menos la mitad del contenido del envase al terminar el tratamiento (C_2), el consumo inicial asciende a 83 % ($C_1 + C_2$) y el 17 % restante es almacenado (A). Adicionalmente, el 40 % de los encuestados manifestaron que consumen después los medicamentos almacenados y el 60 % los desechan, ya que detectan tener medicinas en mal estado. Lo que arroja un resultado de 89 % son consumidos (C_T), 10 % son desecharados (D) y sólo 1 % son donados (Do; Fig. 3).

Respecto a los grupos farmacológicos, los antiepilépticos, AINEs y hormonas son los grupos que más se consumen sin dejar sobrantes (C_1), mientras que los antibióticos (63 %), los reguladores de lípidos (57 %) y los antihipertensores (30 %) presentaron valores preocupantemente menores (Cuadro III). También se aprecia que a medida que disminuye el consumo total (C_T), aumenta la cantidad de medicamentos desecharados, principalmente debido a falta de programas de recolección y a la poca cultura de donación de medicamentos antes de su vencimiento o deterioro. Para los seis grupos farmacológicos, el método de eliminación más popular es junto con los desechos domésticos (88 %) y en menor proporción a través de lavamanos o sanitarios (desagüe). Esta segunda vía es una fuente importante de contaminación especialmente en el caso de los antibióticos, hormonas y analgésicos, posiblemente porque muchos de ellos se distribuyen en presentaciones

CUADRO III. ESTIMACIÓN DE CONSUMO – ALMACENAMIENTO Y FORMAS DE DESECHO POR GRUPO FARMACOLÓGICO

Grupos farmacológicos	Frecuencia de uso (%)	Variables (%)						Dónde se desechan (%)			
		A			x						
		C ₁	C ₂	C ₃	Do	D					
AINE	91	81.0	9.5	3.8	0	5.7	94.3	87	13		
Antibióticos	53	63.0	18.5	7.4	0	11.1	88.9	78	22		
Antihipertensores	21	30.0	35.0	13.6	1	20.4	78.6	89	11		
Reguladores de lípidos	12	57.0	21.5	7.4	3	11.1	85.9	91	9		
Hormonas	9	77.0	11.5	4.6	0	6.9	93.1	82	18		
Antiepilepticos	2	93.0	3.5	1.4	0	2.1	97.9	100	0		
Promedio general	67	16	6	1	10	89	88	88	12		

AINE = antiinflamatorios no esteroideos, C₁ = Consumo sin sobrantes, C₂ = Consumo con sobrantes, A = Almacenamiento de sobrantes, C₃ = Consumo de fármacos almacenados, D = Desecho de fármacos almacenados, Do = Donaciones, CT = consumo total

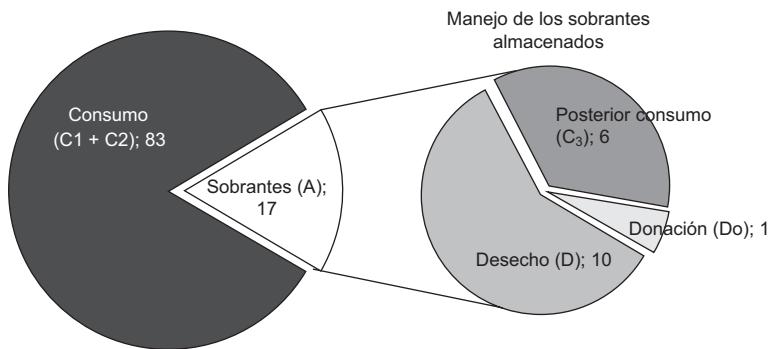


Fig. 3. Porcentaje de consumo y manejo de los medicamentos sobrantes de un tratamiento

líquidas y en el caso de las hormonas por razones culturales a fin de ocultar posibles tratamientos anti-conceptivos en adolescentes.

Con el fin de estimar la cantidad de CF que llegan al ambiente por las dos vías propuestas (consumo y desecho) se presentan como ejemplos un AINEs (ibuprofeno, medicamento de venta libre y alto consumo en Venezuela) y un antibiótico (sulfametoxazol, antibacteriano tipo sulfamida, con prescripción no regulada), ya que son grupos farmacológicos de uso frecuente en la zona (**Cuadro III**). En cuanto a los AINEs, el 81 % de los encuestados manifestaron consumir la totalidad del envase (sin sobrantes de medicinas) y 9.5 % finalizan su tratamiento con sobrantes que son luego almacenados (9.5 %). Siguiendo los mismos patrones de consumo, almacenamiento y descarte de los AINEs, se estima que 90.5 g de ibuprofeno se consumen al finalizar el tratamiento (C₁+C₂) y 9.5 g se almacenan (A) tomando como base cada 100 g del fármaco que se distribuye en la zona.

Se estableció, según resultado de las encuestas, que el 40 % de las medicinas almacenadas se consumen después y el resto se desechan, por lo que el consumo total asciende a 94.3 % (94.3 g) y el desecho se ubica en 5.7 % (5.7 g, **Cuadro III**). Debido a que sólo se excreta el 10 % del ibuprofeno en forma inalterada, ésto deja 9.4 g que se introducen al sistema de aguas residuales (**Fig. 4**). Cuando se combinan con los 0.7 g que se descargan a través de sanitarios y/o lavamanos se traduce en un total de 10.1 g que entra a la PTAR, dónde el 88 % se remueve, por lo que llegan 1.2 g a las aguas superficiales. De los 5.7 g desechados, 5 g llegan a los vertederos, es decir cuatro veces la cantidad que se descarga en el efluente de las PTAR (relación suelo: agua = 4.2:1). En este caso, el desecho representa una vía importante de contaminación del suelo, principalmente debido a la baja cantidad de fármaco excretado, a la alta eficiencia de remoción en PTAR y a la alta proporción de los medicamentos AINEs que son eliminados junto con otros desechos domésticos.

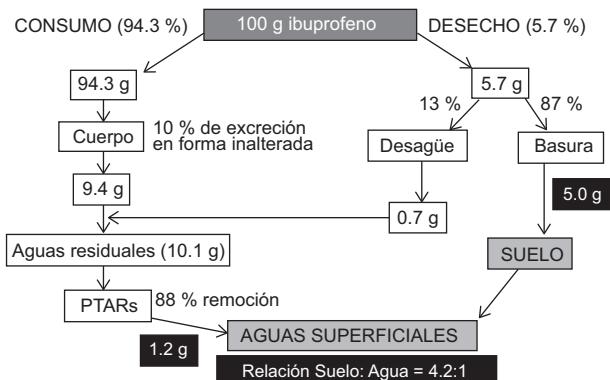


Fig. 4. Estimación de la cantidad de ibuprofeno según su consumo y eliminación por cada 100 g del fármaco distribuido en la zona. PTAR = Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales

En el caso del sulfametoxazol, los resultados de la encuesta mostraron que un número menor de personas consume antibióticos (88.9 %) y se desecha una cantidad mayor (11.1 %), pero se obtiene una relación suelo:agua menor (1.6:1; Fig. 5). Lo anterior refleja una menor afectación del suelo en comparación con el agua, ya que a pesar de presentar un porcentaje de excreción comparable con el ibuprofeno, es más resistente a los procesos de regeneración de aguas residuales. Por otra parte, se observó una mayor tendencia al desecho de antibióticos a través del desagüe. En el cuadro IV se presenta la estimación de la relación suelo:agua para los otros fármacos, en la que se aprecian diferencias derivadas de sus porcentajes de excreción y remoción en PTAR, así como de los patrones de consumo y desecho obtenidos de los grupos farmacológicos a los cuales pertenecen.

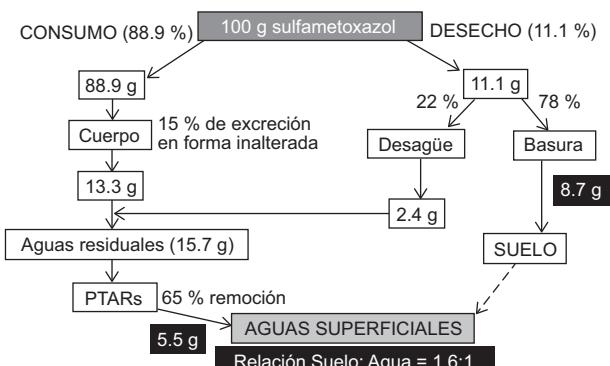


Fig. 5. Estimación de la cantidad de sulfametoxazol según consumo y eliminación por cada 100 g del fármaco distribuido en la zona. PTAR = Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales

CUADRO IV. ESTIMACIÓN DE LA RELACIÓN SUELO: AGUA

Fármaco	Relación suelo:agua
Ibuprofeno	4.2:1
Metoprolol	2.7:1
Sulfametoxazol	1.6:1
Carbamazepina	1.1:1
Etimilestradiol	1.0:1
Bezafibrato	0.6:1

DISCUSIÓN

A medida que aumenta el porcentaje de excreción del fármaco y disminuye el porcentaje de remoción en las PTAR aumenta la posible afectación del agua como compartimento ambiental en comparación con el suelo, ya que el fármaco no es modificado al pasar por el cuerpo humano, ni es eliminado completamente en los sistemas de tratamiento. Bound y Vouvolis (2005) aplicaron el modelo descrito en Inglaterra y estimaron para el ibuprofeno una relación suelo:agua de 5.5:1 y para el metoprolol un valor de 8.9:1 ya que más del doble de los antihipertensores eran desechados en comparación con los AINEs, a pesar de que ambos fármacos poseen tasas de excreción y de remoción similares en PTAR. Por tanto, las fuentes potenciales de contaminación dependen no sólo de las características del fármaco, sino también de los hábitos de desecho de las personas. Tomando en cuenta este último factor, en el Municipio Valencia se observó que se elimina el doble de antibióticos en comparación con los analgésicos. Esto podría ser debido a cambios de prescripciones o al hecho de que las personas prevén un uso futuro para los analgésicos, mientras que los antibióticos son administrados por el tiempo establecido, después del cual existe una percepción de riesgo de consumo del mismo por los posibles efectos secundarios.

La eliminación de los medicamentos junto con los desechos domésticos, puede permitir su eventual incorporación al suelo. Lugar donde los CF pueden movilizarse desde el relleno sanitario hacia los acuíferos subterráneos, lo que puede afectar la calidad de sus aguas o bien quedar retenidos en el suelo y acumularse con lo que se afectaría negativamente al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica. Esta problemática se agrava si se considera que a nivel regional y nacional, la disposición de la basura se realiza en vertederos a cielo abierto, creados en lugares sin estudios previos de impacto ambiental y sin reunir las condiciones mínimas establecidas para un relleno sanitario, según las regulaciones

ambientales venezolanas. En el Estado Carabobo, el sitio más importante de disposición final de los desechos sólidos es el vertedero La Guásima, asentado en la Cuenca de Pao Cachinche, donde los suelos son muy permeables y las precipitaciones pueden arrastrar los lixiviados hacia las aguas subterráneas. Además por escorrentía pueden llegar a las aguas superficiales, ya que el vertedero no cuenta con sistemas de control ambiental, por lo que posiblemente se están movilizando contaminantes provenientes de los lixiviados del vertedero hacia las aguas subterráneas en el sector (Polo y Guevara 2001).

Respecto a las características intrínsecas de cada fármaco, las variables que se tomaron en consideración son el metabolismo y la estabilidad del CF en las PTAR. Es importante acotar, que en el afluente de las PTAR puede encontrarse además del CF excretado en forma inalterada, los metabolitos y los compuestos de conjugación con cada uno de ellos. Tales productos de conjugación por la acción de enzimas y microorganismos presentes en las PTAR, pueden sufrir reacciones de hidrólisis que liberan la fracción del metabolito o CF, lo que propicia un incremento en su concentración (Ternes 2001). Esta situación ha sido detectada en varias PTAR a nivel mundial, en las que los niveles de ciertos fármacos son mayores en el efluente que en el afluente (Miége *et al.* 2009).

Por otra parte, los lodos generados en las PTAR pueden ser utilizados como abonos agrícolas por lo que el riesgo de esparcir los CF no se elimina necesariamente, sino que cambia de compartimento ambiental: del agua al suelo. Por otra parte, la reutilización de aguas residuales como fuente de riego puede representar una vía importante de introducción de fármacos a campos agrícolas. En este sentido, se han detectado CF en aguas subterráneas de sitios irrigados con efluentes residuales (Oppel *et al.* 2004) y en suelos que han utilizado biosólidos como enmiendas orgánicas (Barron *et al.* 2010).

La preocupación creciente sobre los posibles riesgos ambientales de los fármacos ha conducido al establecimiento de legislaciones que incluyen la valoración ambiental de nuevos CF como complemento a las evaluaciones de efectos secundarios al paciente (EMEA 2006). Sin embargo, ninguna de estas normativas toman en cuenta la posible entrada de CF a través de los desechos domésticos en la estimación de las concentraciones ambientales, enfocándose exclusivamente en variables como consumo y remoción en PTAR. La aplicación del modelo indica que se debe considerar la ruta de eliminación doméstica, sobre todo en ciudades que no cuentan con programas de

recolección de desechos farmacéuticos, ni rellenos sanitarios con los debidos controles, como es el caso del Municipio Valencia en estudio.

CONCLUSIONES

La aplicación del modelo propuesto por Bound y Vouvolis (2005) a la población del municipio Valencia, demuestra que el desecho inadecuado de medicamentos domésticos puede representar una vía importante de introducción de CF al ambiente, que requiere atención y que debe ser considerada en los estudios de impacto ambiental. Independientemente del grupo farmacológico en estudio, la mayoría de los encuestados eliminan los medicamentos con la basura común (88 %), lo cual indica que hay una cantidad significativa de productos farmacéuticos en el flujo de los residuos domésticos del municipio. Esto es de relevancia ambiental ya que los medicamentos arrojados a los vertederos municipales no fueron sometidos a los procesos de degradación biológica en el cuerpo humano ni a los mecanismos de remoción en PTAR. Por lo tanto, a pesar de que menores cantidades de CF pueden viajar por esta vía respecto al total de fármacos consumidos, el desecho podría tener un mayor impacto ambiental ya que se evaden los mecanismos de degradación y remoción.

La variación en estos índices de eliminación hace que sea difícil generalizar la relevancia ambiental de las dos vías (consumo y desecho) para todos los fármacos. Sin embargo, permite realizar una jerarquización de CF que justifique un programa de muestreo ambiental en aguas residuales, aguas superficiales y suelo en el Municipio Valencia. Debido a las limitaciones del método usado se requiere de información más detallada sobre los CF en función a su volumen de ventas, cantidades desechadas y eficiencias de remoción en PTAR en el estado Carabobo para ser incorporadas a dicho método. Por otra parte, es necesario establecer medidas orientadas a la minimización de los residuos farmacéuticos en el municipio, en las que se promueva el uso racional de los medicamentos y el desarrollo de programas de recolección que resalten los potenciales impactos ambientales de su inadecuada disposición.

AGRADECIMIENTOS

A las profesoras Zaida Osto y María del Rosario Torres de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Carabobo por la colaboración prestada en la coordinación de la aplicación de las encuestas.

REFERENCIAS

- Barron L., Nesterenko E., Hart K., Power E., Quinn B., Kelleher B. y Paull B. (2010). Holistic visualisation of the multimodal transport and fate of twelve pharmaceuticals in biosolid enriched topsoils. *Anal. Bioanal. Chem.* 397, 287-296.
- Benotti M.J., Trenholm R.A., Vanderford B.J., Holady J.C., Stanford B.D. y Snyder S.A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ. Sci. Technol.* 43, 597-603.
- Bound J. y Vovvoulis N. (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Perspect.* 113, 1705-1711.
- Decreto N° 2.218 (1992). Normas para la clasificación y manejo de desechos en establecimientos de salud. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Gaceta Oficial de la República de Venezuela N° 4.418 Extraordinario, 27 de abril de 1992.
- EMEA (2006). EMEA/CHMP/SWP/4447/00. Guideline on the environmental risk of medicinal product for human. European Medicines Agency. Manual. Londres, Reino Unido, 12 pp.
- Fent K., Weston A.A. y Caminada D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76, 122-159.
- Gros M., Petrović M. y Barceló B. (2009). Tracing pharmaceutical residues of different therapeutic classes in environmental waters by using liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and automated library searching. *Anal. Chem.* 81, 898-912.
- Gulkowska A., Leung H.W., So M.K., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung L. y Lam P. (2008). Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China. *Water Res.* 42, 395-403.
- Heberer T. y Stan H.J. (1997). Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river, and drinking water. *Int. J. Environ. An. Ch.* 67, 113-124.
- Hignite C. y Azarnoff D.L. (1977). Drugs and drugs metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* 20, 337-341.
- Hughes S.R., Kay P. y Brown L.E. (2013). Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environ. Sci. Technol.* 47, 661-677.
- INE (2013). XIV Censo nacional de población y vivienda. Resultados por entidad federal y municipios del estado Carabobo. Resultados del censo 2011. Instituto Nacional de Estadísticas. Caracas, Venezuela, 53 pp.
- Jjemba P. (2008). Pharma-ecology. The occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care product in the environment. Wiley and Sons, Nueva Jersey, EUA, 314 pp.
- Ley 55 (2001). Ley sobre sustancias, materiales y desechos peligrosos. Comisión Permanente de Ambiente, Recursos Naturales y Ordenación Territorial. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 5.554 Extraordinario, 13 de noviembre de 2001.
- Miége C., Choubert J.M., Ribeiro L., Eusebe M. y Coquery M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants - conception of a database and first results. *Environ. Pollut.* 157, 1721-1726.
- Mohagheghian A., Nabizadeh R., Mesdghinia A., Rastkar N., Mahvi A.H., Alimohammadi M. y Nazmara S. (2014). Distribution of estrogenic steroids in municipal wastewater treatment plants in Tehran, Iran. *J. Environ. Health Sci. Eng.* 12, 1-7.
- Oppel J., Broll G., Löffler D., Meller M., Rombke J. y Ternes T. (2004). Leaching behavior of pharmaceuticals in soil-testing-systems: a part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Sci. Total Environ.* 328, 265-273.
- Pacheco K., Palencia F. y Pando P. (2010). Propuesta de un programa para el descarte adecuado de los medicamentos vencidos y dañados en las farmacias del municipio Naguanagua-estado Carabobo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela, 73 pp.
- Pestaña P. (2001). Estadística: conceptos básicos, terminología y metodología de la estadística descriptiva. Los Libros de El Nacional. Editorial CEC, S.A. Caracas, Venezuela, 123 pp.
- Polo M. y Guevara E. (2001). Contaminación de acuíferos por efecto de los lixiviados en el área adyacente al vertedero de desechos sólidos La Guásima, municipio Libertador, estado Carabobo. Ingeniería UC 8, 1-11.
- Radjenovic J., Petrovic M. y Barceló D. (2007). Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1365-1377.
- Richardson M.L. y Bowron J.M. (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 1-12.
- Santos H.M.L.M., Araújo A.N., Fachini A., Pena A., Delerue C. y Montenegro M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 175, 45-95.
- Santos J.L., Aparicio I., Callejón M. y Alonso E. (2009). Occurrence of pharmaceutically active compounds

- during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *J. Hazard. Mater.* 164, 1509-1516.
- Schwarzbauer J., Heim S., Brinker S. y Littke R. (2002). Occurrence and alteration of organic contaminants in seepage and leakage water from a waste deposit landfill. *Water Res.* 36, 2275-2287.
- Ternes T.A. (2001). Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends Anal. Chem.* 20, 419-434.
- Thiele-Bruhn S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *J. Plant Nut. Soil Sci.* 166, 145-167.
- Weigel S., Kuhlmann J. y Hühnerfuss H. (2002). Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *Sci. Total Environ.* 295, 131-141.
- Zhang Y., Geißen S. y Gal C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere* 73, 1151-1161.