

Revisión bibliográfica

Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente

Rx synthetic medicines and their environmental impact

Victor Cesar Moreno-Ortiz, Juan Manuel Martínez-Núñez, Jaime Kravzov-Jinich, Luis Alberto Pérez-Hernández, Consuelo Moreno-Bonett, Marina Altagracia-Martínez

División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco

Resumen

La presencia de principios activos farmacéuticos en el medio ambiente es cada vez más preocupante. Muchos fármacos son liberados al medio ambiente, lo que los convierte en agentes contaminantes, a través de desechos y subproductos industriales, excreciones humanas y animales, basura doméstica, etc. Se han observado diversos efectos nocivos de varios grupos terapéuticos tales como los agentes citotóxicos, los antibióticos, los medicamentos hormonales, los AINES (diclofenaco) y los antidepresivos sobre la reproducción, fallo renal, muerte, resistencia a antibióticos y desórdenes endócrinos en diferentes especies animales. Aunque no hay evidencia suficiente, dichos efectos nocivos pueden, sin duda, extrapolarse a la salud humana. La presente revisión pretende mostrar los efectos nocivos que los medicamentos de receta y sus metabolitos pueden tener sobre el ambiente, la flora, la fauna y los humanos.

Abstract

The occurrence of active pharmaceutical substances in the environment is of growing concern. Many drugs are released into the environment, which makes them pollutants, through industrial waste and sub-products, animal and human excretions, household garbage, etc. There have been various harmful effects of various therapeutic groups such as cytotoxic agents, antibiotics, hormone drugs, NSAIDs (diclofenac) and antidepressants on reproduction, kidney failure, death, antibiotic resistance and endocrine disorders in different animal species. Although there is insufficient evidence, these adverse effects can certainly be extrapolated to human health. The aim of the present review is to show the negative effects of prescription drugs and their metabolites over the environment, flora, fauna and humans.

Palabras clave: Ecofarmacovigilancia, medicamentos, metabolitos, medio ambiente.

Key words: Ecopharmacovigilance, drugs, metabolites, environment.

Correspondencia:

Dra. Marina Altagracia-Martínez
Calle La Joya #17 casa 5
Colonia Tepepan, DF, CP 16020
e-mail: marina.altagraciamartnez3@gmail.com

Fecha de recepción: 19 de septiembre de 2013

Fecha de recepción de modificaciones:

29 de noviembre de 2013

Fecha de aceptación: 02 de diciembre de 2013

Introducción

Desde los años cuarenta del siglo XX, los medicamentos de receta de origen sintético han tenido un papel muy importante en la salud de las poblaciones humanas. Es ampliamente reconocido que han contribuido a aliviar el dolor, controlar y curar muchas enfermedades. Sin embargo, existen a la fecha muchos estudios en poblaciones humanas sobre los efectos adversos de dichos medicamentos y la disciplina que se ha encargado de esos efectos es la farmacovigilancia.¹

En 1970, se reportó por primera vez la presencia de medicamentos de receta de origen sintético en el medio ambiente tanto terrestre como acuático, pero no recibió gran interés por parte de la comunidad científica. Sin embargo, con el mejoramiento de la instrumentación analítica los científicos alrededor del mundo han dado mayor importancia a la detección de los medicamentos en el medio ambiente.²

A partir de 1990, la presencia de medicamentos en el agua potable ha sido preocupación no sólo de los investigadores sino del público en general.^{2,3} Muchos fármacos son liberados continuamente al medio ambiente lo que los convierte en agentes contaminantes. Los medicamentos de receta llegan al medio ambiente a través de diferentes fuentes y mecanismos: desechos y subproductos industriales, excreciones humanas y animales, en la basura doméstica, entre otros.⁴ Una vez que los medicamentos y sus metabolitos llegan al medio ambiente se infiltran a varios efluentes acuíferos alcanzando las fuentes de agua potable. Durante este proceso los ciclos vitales de la flora y fauna se ven alterados.⁵ La presencia potencial de medicamentos para uso humano en el ambiente acuático, a pesar de que tiene algunas décadas, no cobró la importancia suficiente hasta que coincidieron dos hallazgos: el primero fue el realizado por varios Químicos Analíticos, en particular Thomas Ternes, en relación a que muchos desechos farmacéuticos humanos estaban presentes en efluentes de agua tratadas.⁶ El segundo fue el descubrimiento de que el etinilestradiol (EE2) estaba contribuyendo a la feminización de los peces machos en ríos.^{7,8}

Por otro lado, se ha encontrado que algunas poblaciones de aves están disminuyendo a causa del consumo indirecto de medicamentos. En específico, se ha documentado el envenenamiento de algunas especies de buitres por diclofenaco, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado por los veterinarios para el tratamiento de inflamación, dolor y fiebre en ganado doméstico; también utilizado frecuentemente en humanos para los mismos problemas. Los buitres ingieren accidentalmente diclofenaco cuando se alimentan de los cadáveres del ganado que ha sido tratado con dicho antiinflamatorio poco antes de su muerte.⁹

En la actualidad se reconoce que los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático constituyen uno de los eventos emergentes en la química ambiental, originados por la disposición de las aguas residuales municipales, hospitalarias y de producción, tratadas o no.¹⁰ “Su presencia genera varios problemas como son la resistencia antibiótica, la afectación los procesos biológicos de tratamiento, etc. Las Naciones Unidas proclamaron el periodo 2005-2015 como el decenio internacional para la acción “El agua fuente de vida”.¹¹ Cuba cuenta con una estrategia nacional desde el 2007 y el Programa Nacional para la Descontaminación del Medio Ambiente”.¹⁰

Los casos de contaminación ambiental y envenenamiento de la fauna coinciden con la potencial presencia de medicamentos de receta más ampliamente utilizados en la mayoría de los países del mundo. Las ventas mundiales de medicamentos alcanzaron los \$800,000 millones de dólares (en 2008 que representó el doble de las ventas en el año 2000).¹²

Los grupos terapéuticos de mayor consumo mundial han sido los medicamentos utilizados para el dolor y la inflamación como los AINEs, los antibióticos que combaten hasta nuestros días las enfermedades infecciosas más comunes, los medicamentos cardio y cerebrovasculares dentro de los que sobresalen los agentes antihipertensivos (en particular los β -bloqueadores y bloqueadores de los canales del calcio) y los medicamentos para el control de la natalidad como las tabletas anticonceptivas (esteroides).¹³

Por otro lado, se han encontrado estimaciones de riesgo de cáncer en humanos como resultado de la presencia de ciclofosfamida e ifosfamida en aguas superficiales y subterráneas. Dichas oxazafosforinas son dos importantes fármacos citotóxicos utilizados en la quimioterapia del cáncer y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.¹⁴

Los antibióticos son un grupo de fármacos ampliamente utilizados alrededor del mundo, tanto en humanos como en animales. Diversos estudios han reportado la presencia de antibióticos no sólo en efluentes de plantas de tratamiento de aguas negras sino también en aguas superficiales y aguas subterráneas. Aunque la presencia de antibióticos ha sido frecuentemente encontrada en agua potable, la información disponible sobre toxicidad ecológica está limitada a los efectos letales agudos. Para organismos acuáticos tales como bacterias, rotíferos, invertebrados y peces, la toxicidad aguda es generalmente a bajas concentraciones del orden de mg/mL. Aunque los datos de toxicidad aguda pueden ser utilizados para predecir el daño por exposición a altas concentraciones, por ejemplo derrames accidentales, los datos de toxicidad aguda no pueden reflejar las consecuencias de la exposición ambiental real, la cual involucra generalmente bajas concentraciones pero exposiciones extremas a largo plazo.¹⁵

Los objetivos de la presente revisión son: a) disseminar el conocimiento generado a la fecha sobre el impacto en el ambiente de los medicamentos de receta y de sus metabolitos tanto en las especies animales como en los humanos y b) fomentar la investigación científica que permita desarrollar técnicas no sólo de evaluación analítica sino también de prevención de la contaminación del medio ambiente con productos farmacéuticos.

Definiciones de las denominaciones del campo a la fecha empleadas

En la actualidad no hay un consenso sobre la denominación de este campo del conocimiento. Sin embargo, varios autores se han referido al mismo como “Farmacia verde”, Farmacia ambiental y(o) Ecofarmacovigilancia. A continuación se encuentran las definiciones de algunas denominaciones del área del conocimiento:

Ecofarmacovigilancia: Se ha definido como la actividad científica relacionada a la detección, evaluación, entendimiento y prevención de efectos adversos o de los problemas relacionados con la presencia de fármacos en el medio ambiente que afectan a humanos y animales.^{16,17}

Farmacia verde y sustentable: se define como el diseño de los productos farmacéuticos y procesos que eliminen o reduzcan significativamente la generación de sustancias peligrosas y la prevención y(o) reducción de los impactos sobre el medio ambiente y la seguridad.²

Ciclo de contaminación del medio ambiente por medicamentos de receta

Existen múltiples fuentes de emisión de los productos farmacéuticos (PFs) al medio ambiente con lo muestra la Figura 1. Los seres humanos y los animales tratados con PFs constituyen la principal fuente de contaminación del agua potable; los PFs se distribuyen cualitativa, cuantitativa, espacial y temporalmente por diferentes rutas en función de si los pacientes se encuentran en su hogar, en hospitales u otros lugares (por ejemplo: escuelas, albergues, centros residenciales de asilo, etc.). De hecho, los fármacos prescritos y administrados en los hospitales son para el tratamiento de patologías más severas, por ejemplo los antineoplásicos (también llamados citotóxicos) utilizados en la quimioterapia del cáncer. Se han reportado concentraciones entre 5 y 50 g/L de estos fármacos citotóxicos liberados principalmente en los efluentes hospitalarios,¹⁸ aunque hoy en día el 75% de los antineoplásicos se dan en los departamentos de pacientes ambulatorios con una gran tendencia a la administración oral en el hogar.¹⁹

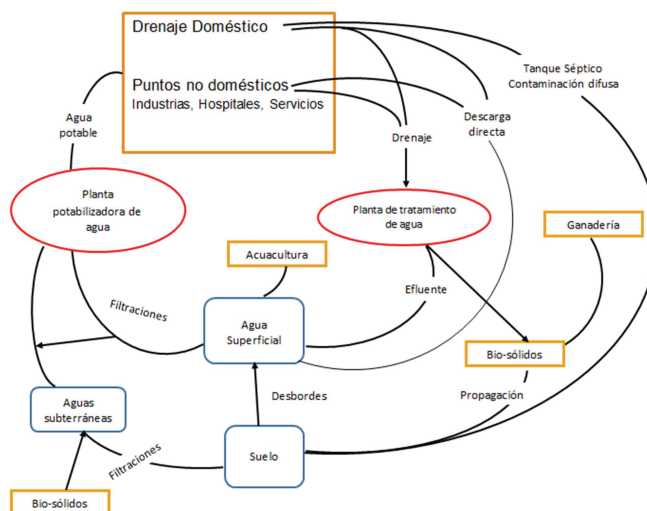


Figura 1. Origen y rutas de los productos farmacéuticos.¹⁹

La eliminación inadecuada de los medicamentos no utilizados o caducados, los cuales se tiran directamente en los lavabos, basura o al drenaje, y los derrames accidentales de residuos farmacéuticos derivados de la fabricación de medicamentos, también se pueden considerar como otros lugares significativos de contaminación potencial.²⁰

Una vez ingeridos y metabolizados, los PFs se excretan por la orina y las heces y siguen la red de alcantarillado mezclándose con las aguas residuales urbanas hasta la planta de tratamiento de aguas residuales (PTARs) o liberados directamente en las fosas sépticas los hogares rurales.²¹ Tanto las PTARs como el sistema séptico no están diseñados para eliminar microcontaminantes altamente polares como los PFs, pero dependiendo de la naturaleza del PFs y el diseño de su proceso, las tasas de eliminación van desde 0 al 100%.¹⁹ Los PFs que no fueron eliminados en las PTARs llegan a los ríos, lagos, arroyos y estuarios. Además, los desbordamientos del alcantarillado pueden liberar aguas residuales con PFs en casos de lluvias fuertes.²² En el caso de los hogares rurales, dependiendo de la naturaleza del suelo, las fosas sépticas pueden liberar también PFs hacia las aguas subterráneas.²¹

Alternativamente, la liberación de productos farmacéuticos veterinarios en el medio ambiente se puede producir directamente a través de su aplicación en la acuicultura (cría de peces), también por la liberación indirecta a través de los animales tratados por vía tópica, y principalmente a través del escurrimiento y la filtración desde el estiércol extendido en los campos agrícolas y los residuos ganaderos.²³⁻²⁶

Las aguas subterráneas y superficiales están estrechamente vinculadas y por lo tanto estos compartimentos pueden

contaminar el uno al otro, por ejemplo, la contaminación de las aguas subterráneas por medio de la recarga artificial con aguas superficiales contaminadas o por la reutilización de aguas residuales tratadas (a pesar del suelo o el banco de filtración) y la exfiltración desde las aguas subterráneas hasta las aguas superficiales conectadas. El último paso de eliminación definitiva de los PFs de los acuíferos antes de la distribución del agua potable es a través de su paso por las plantas de tratamiento.²⁷

Desechos farmacéuticos de los principales grupos terapéuticos en acuíferos

Se han investigado, a la fecha, la presencia de varios fármacos de receta en el ambiente. Los principales grupos terapéuticos se describen en la Figura 2. Dentro de ellos destacan algunos fármacos de los que se ha comprobado que tienen un impacto adverso (ecotóxico) en el ambiente, aunque sus niveles de concentración en el agua potable son del orden de los ng/L.^{28,29} A continuación se describirán más ampliamente la mayoría de dichos grupos terapéuticos.

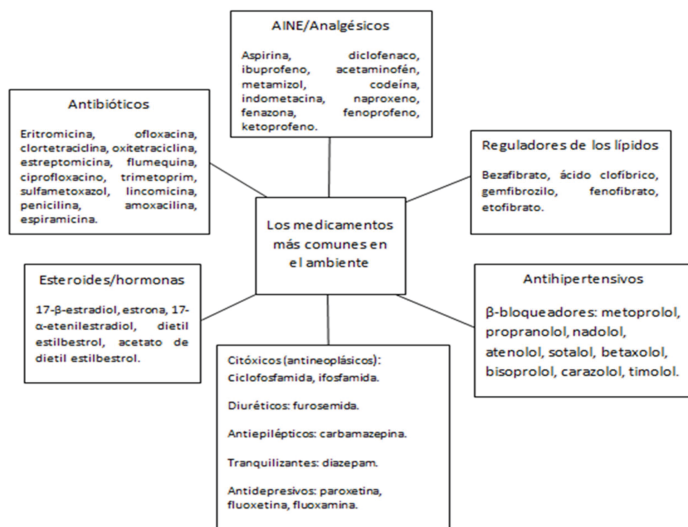


Figura 2. Medicamentos más comunes en el ambiente clasificados por grupos terapéuticos.²⁸

Esteroides

Durante la última década se han realizado diversos estudios que demuestran la presencia de esteroides y sus derivados en el agua, los cuales tienen un efecto negativo sobre la función reproductiva de los animales, especialmente sobre los peces que están en contacto crónico con estas sustancias. Hoy en día se conocen varias moléculas que interfieren directamente con la señalización reproductiva mediada por esteroides; estos compuestos son conocidos como contaminantes que interfieren con la función endocrina.³⁰

Se ha observado que los peces que son expuestos a estas sustancias son más propensos a los patógenos en general, lo cual hace creer a los científicos que estos contaminantes afectan no solamente a la reproducción sino también al sistema inmune de los peces.³⁰

Debido a que comúnmente los ríos y lagos son el lugar donde desembocan los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas y drenajes de las ciudades, el agua de estos sitios es contaminada por residuos de esteroides que no son eliminados por el tratamiento de aguas residuales. Se ha observado que los esteroides y las hormonas sintéticas son difíciles de eliminar por completo del agua, por lo cual es imperativo diseñar métodos de eliminación de estos compuestos y por supuesto métodos sensibles de identificación que logren discriminar entre muchos compuestos diferentes. Asimismo, sería conveniente llevar un registro detallado de la frecuencia y las concentraciones en que los esteroides llegan a los ríos.³¹

En contraste, algunos estudios realizados en aguas de lagunas aireadas no han encontrado presencia de hormonas humanas, posiblemente a que la aireación contribuye a la eliminación de ciertas hormonas en el agua.³¹

En varias partes del mundo la presencia de fármacos en el ambiente, especialmente de esteroides en agua, ha generado una preocupación generalizada y se están tomando medidas importantes para solucionar este problema.

En un estudio realizado en China analizó la presencia y la concentración de diferentes esteroides (estrona, estradiol, estrinol, etinilestradiol, etc.) en dos plantas de tratamiento de aguas, una contaba con un sistema tradicional de tratamiento de agua y la otra poseía además un novedoso e innovador sistema con una compleja membrana biológica combinada con diversos adsorbentes poderosos. Se determinó que el sistema tradicional es efectivo para eliminar algunos esteroides pero muy poco eficaz para otros, mientras que el sistema innovador disminuyó la cantidad de todos los residuos y contaminantes, además de los esteroides, demostrando que es posible disminuir las emisiones de contaminantes al medio ambiente utilizando el sistema de tratamiento adecuado; desafortunadamente hasta ahora no se ha logrado eliminar los contaminantes en su totalidad.³²

Uno de los problemas ecológicos que se ha identificado es el efecto negativo percibidos sobre los animales que están en contacto con los medicamentos en el agua, particularmente se ha observado la feminización de los peces machos que entran en contacto prologando con el etilestradiol, principio activo más común de las píldoras anticonceptivas, causando una disminución importante en la reproducción de las especies afectadas.³³

Todos los estudios realizados sobre hormonas y esteroides en flora y especialmente fauna que están en contacto continuo con estos residuos de medicamentos demuestran dos efectos principales: si los animales tienen un receptor para la hormona a la cual son sometidos, se presenta un efecto exacerbado de la hormona, provocando cambios significativos sobre el espécimen en cuestión, y si las especies no poseen receptores específicos pueden presentar efectos secundarios negativos. Analizando los efectos que tienen estos medicamentos sobre poblaciones pequeñas de peces principalmente (puesto que son los más afectados), los resultados se podrían extrapolar para saber qué efectos se tendría sobre una biosfera mayor.³⁴

Un buen ejemplo de lo anterior es un estudio que se realizó sobre los efectos del etinilestradiol sobre el pez aguja después de un periodo de exposición de 10 días; se encontró que ese tiempo de exposición fue suficiente para provocar una transformación en el pez macho, provocando la aparición de caracteres sexuales femeninos además de causar imposibilidad para reproducirse por esta situación.³⁵

Además de los efectos negativos sobre la reproducción de los peces aguja también se estudiaron los efectos de la contaminación con hormonas sobre la función endócrina de los individuos en estado larvario o juveniles. Se observó que sólo una minoría sobrevivió debido a que ocurrieron cambios severos en los peces tales como afectación del instinto de supervivencia al escapar de los depredadores, de alimentación, etc., demostrando que los esteroides no sólo afectan la reproducción de las especies sino que también afectan a los instintos naturales básicos, provocando la inevitable disminución de individuos.³⁶

Estos estudios demuestran que se tiene un efecto negativo sobre los animales que entran en contacto con los esteroides y hormonas afectando tanto su reproducción como sus habilidades de supervivencia, efecto negativo que puede extrapolarse a otras especies entre las que se encuentra el humano.³⁶

AINEs

Desde inicios de los años 90, las poblaciones endémicas de buitres orientales de dorso blanco (*Gyps bengalensis*), pico delgado (*Gyps tenuirostris*) y pico largo (*Gyps indicus*) del sur de Asia han disminuido vertiginosamente (más del 95%) y se prevé que los pocos ejemplares que quedan sigan desapareciendo a un ritmo que oscila entre el 15% y el 50% anual.³⁷

Se ha constatado que el uso veterinario de diclofenaco ha llevado a un decremento importante en la población de buitres

en el subcontinente indio, hasta de un 95% en ciertas áreas.³⁸ El mecanismo de la muerte es probablemente la insuficiencia renal, un conocido efecto adverso del diclofenaco. Los buitres comen restos de animales domésticos tratados veterinariamente con diclofenaco, y se envenenan debido al compuesto químico acumulado. Específicamente, se sabe que el diclofenaco provoca fallo renal en buitres asiáticos. Se sabe que algunas especies y algunas personas son sensibles a algunas sustancias adictivas, y se sospecha que no expresan algunos genes faltantes relacionados con enzimas específicas involucradas en la desintoxicación de dichas sustancias. Dado que los individuos mayores tienen una reducida expresión de todos los niveles de enzimas, el metabolismo de los ancianos podría aproximarse gradualmente al observado en los buitres, lo que los vuelve inesperadamente vulnerables e intolerantes al diclofenaco.³⁷

El diclofenaco es el responsable de la disminución y potencial extinción de los buitres Gyps en el Asia meridional y del sudoeste asiático.^{39,40} Varios estudios han demostrado que el diclofenaco es tóxico para las aves y se ha encontrado en cantidades suficientes en carroñas de reses en la India y es considerado como el principal causante de la disminución de dichas aves.^{41,42} Como consecuencia de lo anterior, el uso y fabricación del diclofenaco fue prohibido en la India desde Mayo de 2006, así como en Nepal y en Pakistán durante el mismo año. En el 2008, en la India se incrementaron las restricciones sobre el uso veterinario del diclofenaco prohibiendo su fabricación, venta y distribución para fines veterinarios.³⁹ A la fecha, se realizan investigaciones complementarias en India para evaluar el consumo de diclofenaco para fines veterinarios y para tal efecto se investigan las ventas de las farmacias veterinarias encontrándose que, pese a la prohibición desde 2006, una tercera parte de las farmacias veterinarias en India aún continúan comercializando el diclofenaco.³⁹

La muerte de decenas de millones de buitres durante la última década ha tenido grandes consecuencias ecológicas a lo largo del subcontinente indio, sentando una amenaza potencial a la salud humana.³⁷ En muchos lugares, poblaciones de perros salvajes (*Canis familiaris*) se han beneficiado de la desaparición de buitres Gyps como el principal limpiador de restos animales y domésticos. Asociado con el incremento en el número de perros salvajes se encuentra un elevado riesgo humano de contraer rabia.⁴³ La multiplicación de perros salvajes en India y Pakistán provocó una explosión en la población de leopardos que se alimentaban de esos perros, en consecuencia invadieron áreas urbanas buscando perros para cazar, resultando en ataques ocasionales a niños.³⁷

Adicionalmente al diclofenaco, otros AINEs (naproxeno e ibuprofeno) han sido detectados en la bilis de dos tipos de

peces (*Abramis brama* y *Rutilus rutilus*) capturados en estado silvestre corriente abajo de una planta de tratamiento de aguas negras.⁴⁴ La brema (*Abramis brama*) es un pez de agua dulce que habita en los ríos y lagos de Irlanda, Reino Unido, centro y norte de Europa y Rusia. Es una especie muy común en aguas estancadas o de curso lento, con fondos arcillosos o fangosos, aunque también está presente en estuarios (mar Báltico) y aguas salobres (mar Caspio y Aral).

Los investigadores encontraron concentraciones de los tres fármacos (diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno) en ambas especies de peces (*Abramis sp.* y *Rutilus sp.*) en intervalos de 6 a 95 ng/mL, 1.6 a 32 ng/mL y de 16 a 30 ng/mL respectivamente.⁴⁴ Asimismo, se han detectado partículas coloidales de diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno y de ácido clofíbrico en efluentes de plantas de tratamiento de aguas negras.⁴⁵

Se ha investigado la expresión génica en embriones del pez cebra o danio cebra (*Danio rerio*). El pez cebra es un ciprínido emparentado con las carpas y los barbos, originario del sudeste asiático, de uso frecuente en acuarios así como para investigación científica. Se han analizado las alteraciones de los embriones del pez cebra expuestos a determinadas concentraciones de diclofenaco y se ha determinado el mecanismo molecular involucrado en la ecotoxicidad de las aguas contaminadas con el fármaco.⁴⁶

Antibióticos

El amplio uso de antibióticos tanto para humanos como veterinarios ha provocado una constante y continua disposición en el medio ambiente, provocando serios efectos negativos sobre la fauna y flora.⁴⁷

Sin embargo, hablar de antibióticos se refiere a un gran número de fármacos con muy diversos mecanismos de acción, lo cual dificulta la determinación de estos fármacos en el ambiente. Una forma de agruparlos para facilitar el manejo de los antibióticos es según su grupo (β -lactámicos, quinolonas, sulfas, etc.). Sin embargo, existe una problemática importante con esta agrupación debido a que al utilizar un método de detección específico para alguna parte de la molécula (p. ej. El anillo β -lactámico) se corre el riesgo de no ser detectado si esta parte es desnaturalizada por los métodos de purificación del agua u otros métodos que afecten a la integridad del compuesto.⁴⁷

Es por ello que identificar antibióticos en el ambiente es sumamente complejo, así mismo otra problemática que existe es la amplia distribución y el uso indiscriminado de antibióticos tanto en humanos como en animales ha incrementado su presencia

en el ambiente, lo que entorpece la determinación de algún antibiótico específico y dificulta la determinación de los efectos que causan sobre el medio ambiente, ya que no se sabe si los efectos tóxicos o nocivos son provocados por un solo fármaco o es el resultado de varios fármacos que actúan al mismo tiempo.⁴⁷

Se ha observado que los lugares con mayor concentración de antibióticos son las PTARs cerca de grandes ciudades o zonas urbanas importantes. Una serie de estudios realizados en las aguas residuales de las PTARs se determinó que los microorganismos presentes en estos ecosistemas son más resistentes a los antibióticos de lo normal y eventualmente han mutado, exponiendo a los seres vivos a microorganismos resistentes convirtiéndose en una problemática sanitaria bastante grave.⁴⁷

La presencia de antibióticos en el agua provee un ambiente ideal para fomentar la resistencia de los microorganismos debido a la baja concentración en la que se encuentran y a la presencia constante lo cual fomenta y favorece las mutaciones de los microorganismos.⁴⁷

Al utilizar la resistencia como referencia es posible determinar los antibióticos que predominan en cierto efluente acuático. La resistencia a cierto antibiótico es por tanto el reflejo de concentraciones importantes del mismo en el agua. Esta técnica puede ser conveniente para la identificación indirecta de antibióticos, aunque no es absoluta debido a que los microorganismos pueden tener resistencias inherentes a diferentes medicamentos.⁴⁸

Otro estudio que confirmó la relación directa entre la resistencia de los microorganismos y los antibióticos en el agua, demostrado a través de la frecuencia de transferencia del plásmido de resistencia a oxitetraciclina en bacterias presentes en efluentes cercanos a hospitales. Se encontró que la mayoría de las bacterias estudiadas, principalmente *Aeromonas sp.*, tenían el plásmido de resistencia a oxitetraciclina y lo transferían a cepas de *E. coli* aislada de humanos cuando se encontraban en presencia del agua obtenida del efluente cercano al hospital. Se demostró una relación directa entre el agua obtenida y la transferencia del plásmido de resistencia.⁴⁹

Además de la resistencia, también existe el problema de la larga permanencia de los antibióticos en el medio ambiente, especialmente en las lagunas, lodos, sedimento marino y en las instalaciones de acuicultura. Aunado a la permanencia de los antibióticos, también se ha observado que varios antibióticos son excretados sin modificaciones (p. ej. Amoxicilina) provocando que sean muy reactivos aun después de ser eliminados del organismo. Estos fármacos muy reactivos, dañan

Aunado al daño que provocan a la flora y fauna, los antibióticos también contaminan los vegetales de consumo humano; estos fármacos viajan desde los lagos y riachuelos hasta los sembradíos de vegetales por medio del agua que se utiliza para el riego, generalmente el agua que se utiliza es agua tratada que proviene del efluente local el cual generalmente no cuenta con las instalaciones necesarias para eliminar grandes cantidades de antibióticos; al llegar a los sembradíos los antibióticos entran al subsuelo y finalmente son absorbidos por las raíces de los vegetales, quedando los antibióticos dentro de los vegetales y permaneciendo ahí hasta que son ingeridos reiniciándose el ciclo y provocando efectos no deseados en la población.⁵⁰

Los vegetales más afectados son las zanahorias, el maíz, la lechuga, las papas, etc. Varios estudios han encontrado tetraciclina en cantidades de 2 a 17 μg por Kg de vegetales. Aún no se conocen exactamente los efectos que provocan la exposición prolongada a antibióticos, pero se ha visto que el uso prolongado de cualquier medicamento siempre causa efectos adversos.⁵⁰

Antidepresivos

Los fármacos psiquiátricos como los ansiolíticos, los sedantes, los hipnóticos y los antidepresivos se encuentran entre las sustancias activas más recetadas en todo el mundo.

La presencia frecuente de estos compuestos en las matrices ambientales (aguas residuales, aguas superficiales, subterráneas y potables, suelos, sedimentos, bio-sólidos y tejidos), así como su alta persistencia y su toxicidad en organismos para los que no van dirigidos estos compuestos, justifican la preocupación creciente sobre estos contaminantes ambientales emergentes.⁵¹

Una de las principales características de los fármacos psiquiátricos es que no son metabolizados completamente por el cuerpo humano y son excretados sin cambios o como metabolitos conjugados (generalmente glucurónidos).⁵² Incluso si los compuestos farmacéuticos fueran metabolizados extensamente, sus metabolitos pueden seguir siendo biológicamente activos o, en la mayoría de los casos, ser transformados fácilmente al compuesto original en condiciones ambientales debido a las acciones bacterianas.⁵³

Los antidepresivos son de los fármacos más ampliamente prescritos. Una de las clases más comunes de antidepresivos es conocida como antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Estos fármacos son frecuentemente prescritos para el tratamiento de la depresión clínica, desórdenes obsesivo-compulsivos, desórdenes de pánico así como en otros casos en los que la inhibición selectiva de la recaptura de la serotonina es deseable.⁵¹

Un gran número de los antidepresivos ha sido identificado en agua, sedimentos fangosos y tejidos biológicos de organismos acuáticos. La fluoxetina (Prozac®) y su metabolito norfluoxetina son los dos antidepresivos más investigados.⁵⁴⁻⁵⁶ Sin embargo, los antidepresivos que se han encontrado en altas concentraciones han sido venlafaxina, citalopram y bupropión, 1000 ± 400 ng/L, 90 ± 400 ng/L y 60 ± 400 ng/L respectivamente, en muestras colectadas río abajo de una PTARs.⁵⁴ Hasta ahora, la máxima concentración determinada de fluoxetina ha sido de 0.099 $\mu\text{g/L}$ en efluentes de las PTARs en Canadá. Por otro lado, se han encontrado cantidades elevadas de fluoxetina en bio-sólidos producidos por una PTARs, variando de 100 a 4700 μg por Kg de carbón orgánico.⁵⁵ Recientemente también se ha encontrado amitriptilina, fluoxetina y risperidona en agua potable tratada a bajas concentraciones, revelando la ineficiencia de los tratamientos del agua potable para eliminar estos compuestos.⁵⁷

Además, se han determinado varios antidepresivos en tejidos biológicos de peces, enfatizando la posibilidad de una bioacumulación en organismos acuáticos.⁵⁸ Se han encontrado concentraciones de fluoxetina, sertralina y de sus metabolitos (norfluoxetina y desmetilsertralina, respectivamente) en el intervalo de 0.1–10 ng/g en tejidos de músculo, hígado y cerebro en cuatro especies de peces en efluentes municipales de Texas.⁵⁶ Otro experimento similar reportó concentraciones entre 0.14–1.02 $\mu\text{g/Kg}$ de fluoxetina, 0.15–1.08 $\mu\text{g/Kg}$ de norfluoxetina y de 0.48–0.58 $\mu\text{g/Kg}$ de paroxetina en otras cuatro especies de peces.⁵⁹

La fluoxetina es un antidepresivo que podría ser activo hormonalmente. Aún no se ha establecido completamente el mecanismo de respuesta de los ISRS por los invertebrados y peces. Sin embargo, se han identificado varias especies de peces que poseen receptores a serotonina.⁵⁶ Una investigación de la toxicidad aguda de los ISRS en *Ceriodaphnia dubia* confirmó que los patrones de reproducción de estos invertebrados se ven afectados por la exposición a estos antidepresivos. Los ISRS tienen la habilidad de reducir el número de neonatos y el número de nidadas por hembra a bajas concentraciones (0.045 mg/L). Las capacidades de locomoción también se han visto afectadas por los ISRS. Se ha encontrado que los ISRS están directamente relacionados con la maduración gonadal, la inducción del parto, la metamorfosis y el desove en los organismos acuáticos.⁶⁰ Por otro lado, se ha demostrado claramente que en los peces cebra el antidepresivo mianserina puede inducir cambios en la expresión debido a su actividad estrogénica e interrumpir la señalización endócrina estrogénica normal. El posible mecanismo de la actividad estrogénica de la mianserina es la interrupción del eje hipotálamo–pituitaria–gonadal por interferencia directa de la mianserina con el sistema serotoninérgico y adrenérgico en el cerebro del pez cebra.⁶¹

Se ha demostrado que concentraciones muy bajas de mianserina (32 ng/L) inducen el desove en las hembras de mejillones cebra (*Dreissena polymorpha*).⁶² También hay experimentos que evidencian que la norfluoxetina induce el desove en los mejillones cebra y mejillones negros a concentraciones de 1 μ M.⁶³ Un estudio similar con fluoxetina mostró que este fármaco induce el desove en los mejillones cebra y los mejillones negros pero a concentraciones de 10 a 20 veces menores que norfluoxetina. Además, la fluoxetina induce el parto en almejas uña a concentraciones de 10 μ M.⁶³

Citotóxicos

Desde hace tiempo se ha sospechado del riesgo específico para las especies acuáticas que representan los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos.

Debido a su función, los medicamentos anticancerígenos pueden ejercer un efecto citotóxico, genotóxico, mutagénico, carcinogénico o teratogénico sobre las especies acuáticas. Por otro lado, debido a que los medicamentos citotóxicos actúan sobre la estructura y función del ADN, algunos autores consideran que todos los organismos eucariotas podrían ser susceptibles a su toxicidad.⁶⁴

El conocimiento científico sobre de los fármacos anticancerígenos es limitado en los datos sobre la ocurrencia y ecotoxicológicos.⁶⁴ El metabolismo de los compuestos anticancerígenos es complejo conduciendo a la formación de múltiples metabolitos farmacológicamente activos o inactivos. Sin embargo, aunque el metabolismo de los fármacos anticancerígenos está bien documentado los datos cuantitativos disponibles, como las tasas de excreción, son limitados y sólo se han calculado las concentraciones ambientales predictivas para unos cuantos metabolitos.⁶⁵

El 7-hidroximetotrexate, cuya actividad farmacológica es controversial, ha sido reportado como un producto de degradación del metotrexato, el cual es potencialmente activo, de difícil biodegradación y encontrado en el ambiente acuático a niveles más altos que el metotrexato.⁶⁴

El tipo de hospitalización influye fuertemente en la vía de entrada de los medicamentos anticancerígenos en el sistema de alcantarillado. Los fármacos consumidos por los pacientes durante la hospitalización completa son 100% evacuados en los efluentes del hospital. Por el contrario, sólo el 20% de los fármacos administrados a los pacientes ambulatorios se consumen en el hospital. Por lo tanto, sólo el 20% de los fármacos entregados a los pacientes ambulatorios se eliminan con los efluentes hospitalarios, mientras que el 80% restante es consumido por los pacientes en casa y por lo tanto eliminados en el sistema de alcantarillado de forma difusa en toda la ciudad y sus suburbios.⁶⁴

Se han analizados los efluentes de tres PTARs localizadas en la región de Zurich, Suiza. Las muestras provenían de la PTAR de Männedorf en donde hay un hospital oncológico cuyos efluentes casi no son diluidos por las aguas de desecho de la población, la PTAR de Zurich en donde hay varios hospitales con servicio de oncología cuyos efluentes son altamente diluidos con las aguas de desecho de la población, y la PTAR de Wädenswil donde no hay servicio de oncología en el hospital local. En el análisis se detectó la presencia de ciclofosfamida en concentraciones entre 2 y 11 ng/L en todas las muestras. Las concentraciones y cargas determinadas en las aguas residuales sin tratar fueron similares a los de las aguas residuales tratadas, información consistente con la evidencia de falta de degradación de la ciclofosfamida observada en los experimentos de incubación de lodos activados. La ifosfamida sólo fue encontrada en la PTAR de Zurich en concentraciones de ~1.4–5 ng/L en el influente y de 1.7–6 ng/L en el efluente de las aguas de desecho. Sin embargo la ifosfamida no pudo ser detectada en la PTAR de Männedorf, no así en la PTAR de Wädenswil donde la ifosfamida se detectó a concentraciones <3 ng/L (donde no hay hospital con servicio de oncología).⁶⁶

En aguas superficiales de lagos y ríos (Lago Zurich y Río Limmat) se han detectado concentraciones de ciclofosfamida desde ~0.05–0.07 ng/L hasta 0.15–0.17 ng/L. Para ifosfamida se han reportado concentraciones <0.05 ng/L hasta ~0.08–0.14 ng/L.⁶⁶

Debido al mecanismo de acción de los medicamentos citotóxicos y su presencia en el ambiente, no sólo los organismos eucariotas son vulnerables a un daño, los mismos humanos sanos también lo son. Sin embargo, no está claro en qué medida las bajas concentraciones previstas de los citotóxicos en el agua afectarían a la flora y fauna, pero puede haber un efecto aditivo de la mezcla de fármacos citotóxicos que debe tenerse en cuenta. La exposición de las madres embarazadas, o más específicamente el feto, a estos fármacos por medio del agua potable debe de minimizarse. La tecnología actual de purificación del agua potable da motivos para el optimismo en la eliminación de estos compuestos, pero no existen datos apropiados todavía que permitan tener una certeza.⁶⁷

Agentes antihipertensivos

En Alemania, se realizó un estudio en el río Gründlach para investigar la presencia y atenuación de microcontaminantes farmacéuticos a lo largo de dicho río. Para el estudio se utilizó el fármaco carbamazepina como trazador persistente.^{28,68} Se investigaron 10 fármacos entre los que se encontraban el metoprolol y el propranolol (ambos antihipertensivos de la clase

de los β bloqueadores). Los investigadores concluyeron que las concentraciones del propranolol en las aguas superficiales del río en el primer punto de la medición fueron de 3.5 ng/L y de 1400 ng/L para otro fármaco (diclofenaco). En comparación con la carbamazepina, los demás fármacos atenuaron sus concentraciones a lo largo de la corriente del río. La concentración de los fármacos disminuyó en relación con la profundidad del sedimento. Asimismo, la fotólisis fue sólo un proceso relevante para el diclofenaco y potencial para el fármaco sotalol (antiarrítmico).⁶⁸

Limitaciones para la detección y evaluación del riesgo de los medicamentos de receta y de sus metabolitos en el medio ambiente: métodos analíticos

Los avances tecnológicos en la sensibilidad y la precisión de los equipos de detección y los métodos analíticos han permitido analizar concentraciones bajas de fármacos en diferentes fuentes. La cromatografía de gases con espectrometría de masas (CG-EM) o espectrometría de masas en tándem (CG-EM/EM) y la cromatografía líquida con espectrometría de masas (CL-EM) o espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM) son métodos avanzados capaces de determinar los compuestos de interés a niveles de ng/L y se han utilizado comúnmente para la detección de compuestos farmacéuticos en agua y aguas residuales. La selección de los métodos depende de las propiedades físicas y químicas del compuesto a analizar. El análisis por CL-EM/EM es más adecuado para medir compuestos que son más polares y altamente solubles en agua, mientras que la CG-EM/EM es mejor para analizar compuestos volátiles.³

Sin embargo, hay relativamente poca información respecto a la presencia de fármacos en agua para beber, debido a las extremadamente bajas concentraciones en las que se encuentran, por lo que es necesario desarrollar herramientas analíticas muy sensibles que permitan determinar y cuantificar contaminantes farmacéuticos a muy bajas concentraciones. La sensibilidad de los métodos analíticos depende del tipo de matriz en el que se encuentre el fármaco o el metabolito de interés, uno de los métodos analíticos actuales que han permitido la detección de compuestos han sido la cromatografía de gases o la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) acopladas a la espectroscopía de masas, cuya sensibilidad depende mucho de los platos teóricos de la columna, los cuales disminuyen con el tiempo y uso de la columna.⁶⁶

Perspectivas de soluciones al futuro y recomendaciones

El establecimiento de reglamentos pertinentes que rijan las prácticas de eliminación de fuentes puntuales de riesgos, así

como la orientación y educación de los consumidores, mejorarán y apoyarán los esfuerzos para la eliminación adecuada de los medicamentos no deseados y reducir el impacto medioambiental de los productos farmacéuticos que entran en el ambiente, incluidas las fuentes de agua.³

Debido a que la mayoría de los fármacos entran en el ciclo del agua a través de las descargas de aguas residuales o de la eliminación inadecuadamente controlada de los residuos de la fabricación y producción industrial de los medicamentos, la descarga de aguas residuales sin tratar o insuficientemente tratadas a las fuentes de agua potable deben prohibirse totalmente.³

Se han propuesto varias acciones para reducir la presencia de fármacos en el ambiente y proteger con ello la salud y la seguridad de los animales, plantas y humanos, en la que los profesionales de la salud pueden participar activamente a través de su profesión y de la educación que puedan proporcionar al paciente.

La reducción del incumplimiento medicamentoso es de gran importancia en estas acciones para evitar que los residuos de los medicamentos no utilizados vayan a los residuos de forma íntegra.⁶⁹

También se puede seguir una prescripción basada en la evidencia médica, especialmente para los antibióticos, y estar alertas al mal uso de los antibióticos en tratamientos no indicados.⁶⁹ Asimismo, se pueden prescribir medicamentos con fármacos quiralmente puros ya que con ello se reduciría al menos a la mitad la cantidad de las dosis terapéuticas necesarias para el tratamiento, debido a que en varios medicamentos basados en fármacos con naturaleza de mezclas racémicas sólo uno de los enantiómeros es el que tiene el efecto terapéutico.⁷⁰ Algunos ejemplos de medicamentos racémicos (quirales o con actividad óptica) que contienen la actividad terapéutica en uno de los dos enantiómeros (R o S): el naproxeno (AINE) sólo el isómero S-(-) es seguro para el uso en humano, el ibuprofeno (AINE), sólo el isómero S-(+) es efectivo, la L-metildop (antihipertensivo) sólo el isómero S-(-) es efectivo y el propranolol (antiarrítmico) sólo el S-(-) es efectivo.

Por otro lado, se puede evitar la prescripción múltiple para la misma medicación o diferentes medicamentos que contienen el mismo fármaco. Es necesario también evaluar la necesidad de muestras médicas ya que generalmente no son utilizadas.⁶⁰

Otra estrategia es evitar el sobreconsumo de medicamentos de libre venta (por ejemplo paracetamol y diclofenaco), debido a que están presentes en varios medicamentos de receta que son generalmente tomados de manera simultánea. Evitar también la

polifarmacia eliminando aquellos medicamentos innecesarios, lo que además reduciría la presencia de efectos adversos.⁶⁹

Proveer instrucciones adecuadas de higiene al personal de salud y a los pacientes en el manejo de algunos medicamentos puede disminuir la contaminación ambiental con medicamentos de uso tópico. Por ejemplo, un inadecuado lavado de manos y dedos o una mala disposición de los guantes utilizados al aplicar tópicamente preparaciones hormonales (por ejemplo testosterona y estrógenos) puede transferir el fármaco por contacto directo a otras superficies o personas y por tanto al medio ambiente.⁶⁹

También es necesario mejorar y hacer más claras las instrucciones de uso y administración, por ejemplo, los medicamentos de aplicación tópica son frecuentemente sobre-aplicados, incrementando la cantidad de fármaco eliminado por el drenaje durante el baño.⁶⁹

Es necesario crear guías dirigidas al personal de salud y a la población en general sobre la eliminación adecuada de los medicamentos no utilizados y crear programas de recolección, con instrucciones claras y precisas para un mayor entendimiento por parte de los pacientes. Poner especial interés en aquellos medicamentos que contienen fármacos con antecedentes de tener un impacto negativo en el medio ambiente, así como la eliminación de parches con narcóticos, entre otros. Asimismo, implementar programas de donación de medicamentos estableciendo perfectamente los criterios de donación.⁶⁹

Es necesario poner interés en el estudio de la descomposición de los metabolitos, como los reportes de la alta probabilidad que tienen los compuestos glucoronidos en las aguas residuales de poder ser rápidamente disociados a sus principios activos originales libres por acción enzimática o por descomposición química, esperando concentraciones mucho más altas del principio activo que las concentraciones reportadas en los estudios de metabolitos.⁵² También es crítico y de gran importancia considerar la toxicidad enantioespecífica en los fármacos quirales.⁷¹

Así mismo, es necesario desarrollar herramientas analíticas muy sensibles que permitan determinar y cuantificar contaminantes farmacéuticos a muy bajas concentraciones, por ejemplo en agua potable.⁶⁶ Asimismo, tener cuidado con los desechos generados después de realizar las técnicas analíticas.

Conclusiones

Los estudios sobre la ecotoxicidad de los medicamentos son frecuentes en la literatura médica científica. Principalmente se

han observado efectos nocivos reproductivos, fallo renal, muerte, resistencia y desórdenes endócrinos en varios grupos terapéuticos entre los que se encuentran los citotóxicos, los antibióticos, los medicamentos hormonales, los AINEs (principalmente diclofenaco) y los antidepresivos.

La mayoría de los estudios se han realizados en medios acuosos, sin duda un medio que facilita la distribución y diseminación de los contaminantes farmacéuticos en todos los seres vivos (plantas y animales, incluyendo a los humanos). Sin embargo, es necesario analizar los efectos de los productos farmacéuticos en otros medios como el aire o suelos y las consecuencias ecotóxicas en los seres vivos. Además, es necesario ampliar el análisis de los efectos nocivos en el ambiente y sus consecuencias de todos los fármacos utilizados en la actualidad, pues los estudios reportados en la literatura se han enfocado a unos cuantos fármacos, tomando en cuenta la biodiversidad de nuestro planeta.

En algunos países, principalmente en los países europeos, Estados Unidos y Canadá, han tomado medidas que conduzcan a la disminución de la contaminación ambiental con los productos farmacéuticos y, con ello, disminuir los efectos nocivos.

La instauración de la ecofarmacovigilancia en estos países es de gran importancia para garantizar el avance en estas estrategias. Sin duda, el establecimiento de guías y reglamentos que rijan la eliminación adecuada de los medicamentos y productos farmacéuticos por parte de la población y la industria farmacéutica, y el mejoramiento de las estrategias de degradación y eliminación de fármacos en las plantas de tratamiento de aguas residuales ayudarán a cumplir en mayor medida con los objetivos. Sin embargo, en México hay una incipiente preocupación por estos temas y la información y estrategias desarrolladas en este tema son muy escasas, por lo que es inminente tomar acción para disminuir los efectos ambientales y ecotóxicos de los fármacos, principalmente en las grandes ciudades mexicanas en las que hay gran saturación poblacional y una alta demanda y consumo de medicamentos.

Es imperativo diseñar métodos de eliminación de fármacos en aguas residuales para aquellos fármacos que en la actualidad son difíciles de eliminar, tales como los esteroides y las hormonas sintéticas.

No hay todavía evidencia científica de los efectos nocivos que pueden causar los principios activos farmacéuticos distribuidos en el medio ambiente sobre la salud humana, pero con seguridad podrían ser potencialmente nocivos, considerando la evidencia existente de los efectos que los fármacos contaminantes han tenido en otras especies animales.

Es factible implementar medidas preventivas y educativas desde la trinchera de los profesionales de la salud. En específico el farmacéutico y los Químicos Farmacéuticos Biólogos pueden participar en la implementación de centros de Ecofarmacovigilancia delegacionales, estatales y nacionales que permitan disminuir los impactos nocivos de los medicamentos en el ambiente y la salud.

Asimismo, aunque en la actualidad existen métodos e instrumentos que permiten determinar concentraciones bajas de principios activos farmacéuticos, es necesario desarrollar métodos analíticos más sensibles que permitan determinar y cuantificar la presencia de fármacos en diferentes tipos de agua, especialmente en agua potable donde típicamente las concentraciones de fármacos son extremadamente bajas. También es necesario desarrollar métodos analíticos de identificación que permitan discriminar entre muchos compuestos diferentes.

Referencias

1. Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General Background. In: Drug Utilization Studies, Methods and Uses. Editor Dukes M.N.G. WHO Regional Publications European Series, 1993; 45:5-22.
2. Kümmerer K, Hempel M. Green and Sustainable Pharmacy. 3er ed. Germany: Springer; 2010. p.1-315.
3. World Health Organization. Pharmaceutical in Drinking Water. Public Health and Environment. Water, Sanitation, Hygiene and Health. 2011.
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_20110601.pdf. Acceso 12 Ago 2013.
4. Catensson S. Pharmaceutical waste. In: Kümmerer K (ed.) Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks. 3rd edition. Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 2008. p. 551-561.
5. Daughton CG. Environmental stewardship of pharmaceuticals: the green pharmacy. 2003.
<http://www.epa.gov/esd/bios/daughton/ngwa2003.pdf>. Acceso 12 Ago 2013.
6. Ternes TA, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Water Res. 1998; 32: 3245-3260.
7. Jobling S, Nolan M, Tyler CR, Brighty GC, Sumpter JP. Widespread sexual disruption in wild fish. Environ Sci Technol. 1998;32: 2498-2506.
8. Desbrow C, Routledge EJ, Brighty GC, Sumpter JO, Waldock M. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent, I: Chemical fractionation and in vitro biological screening. Environ. Environ Sci Technol. 1998; 32:1549-1558.
9. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA. Diclofenac in residues as the cause of vultures population decline in Pakistan. Nature. 2004; 427: 630-633.
10. Ramos AC. Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2009; 47(2).
11. Naciones Unidas. Medidas adoptadas para organizar las actividades del Decenio Internacional para la acción "El agua, fuente de vida" 2005-2015. Informe del Secretario General, 2005.
<http://www.un.org/spanish/events/waterday/2005/>. Acceso 09 Ago 2013.
12. Yale Environment 360. Green Pharmacy' the Rx for Drug Pollution in Environment?. 2010.
<http://blog.cleantechies.com/2010/04/15/green-pharmacy-environment/>. Acceso 10 Ago 2013.
13. EvaluatePharma. World Preview 2013, Outlook to 2018. Returning to Growth. 2013.
<http://www.evaluategroup.com/Public/Reports/Evaluate-World-Preview-2013-Outlook-to-2018.aspx>. Acceso 15 Ago 2013.
14. Kümmerer K, Al-Ahmad A. Estimation of the cancer risk to humans resulting from the presence of cyclophosphamide and ifosfamide in surface water. Environ Sci Pollut Int. 2010; 17(2): 486-496.
15. Ji K, Kim S, Jan S, Seo J, Lee S, Park Y, Choi K. Kho YL, Kim PG, Park J, Choi K. Risk assessment of chlortetracycline, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfathiazole, and erythromycin in aquatic environment: are the current environmental concentrations safe? Ecotoxicology. 2012; 21(7):2031-2050.
16. The Royal Society of Medicine. Drugs in the environment-ecopharmacovigilance for better health. 2011.
<http://www.rsm.ac.uk/academ/epc01.php>. Acceso 30 Ago 2013.
17. Medhi B, Sewal RK. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. Indian J Pharmacol. 2012; 44(5):347-549.
18. Kümmerer K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources--a review. Chemosphere. 2001; 45(6-7):957-969.
19. Mompelat S, Le Bot B, Thomas O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. Environ Int. 2009; 35(5):803-814.
20. Reddersen K, Heberer T, Dünnebier U. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground-and drinking water. Chemosphere. 2002; 49(6):539-544.
21. Carrara C, Ptacek CJ, Robertson WD, Blowes DW, Moncur MC, Sverko E, Backus S. Fate of pharmaceutical and trace organic compounds in three septic system plumes. Environ Sci Technol. 2008; 42(8):2805-2811.

22. Tamtam F, Mercier F, Le Bot B, Eurin J, Tuc Dinh Q, Clément M, Chevreuil M. Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci Total Environ*. 2008; 393(1):84-95.
23. Sanderson H, Laird B, Pope L, Brain R, Wilson C, Johnson D, Bryning G, Peregrine AS, Boxall A, Solomon K. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectin in aquatic mesocosms. *Aquat Toxicol*. 2007; 85(4):229-240.
24. Boxall AB, Fogg LA, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A. Veterinary medicines in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2004; 180:1-91.
25. Khan SJ, Roser DJ, Davies CM, Peters GM, Stuetz RM, Tucker R, Ashbolt NJ. Chemical contaminants in feedlot wastes: concentrations, effects and attenuation. *Environ Int*. 2008; 34(6):839-859.
26. Sarmah AK, Meyer MT, Boxall AB. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*. 2006; 65(5):725-759.
27. Jux U, Baginski RM, Arnold HG, Krönke M, Seng PN. Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *Int J Hyg Environ Health*. 2002; 205(5):393-398.
28. Nikolaou A, Meric S, Fatta D. Occurrence pattern of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Anal Bioanal Chem*. 2007; 387:1225-1234.
29. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(6):907-938.
30. Milla S, Depiereux S, Kestemont P. The Effects of Estrogenic and Androgenic Endocrine Disruptors on the Immune System of Fish: A Review. *Ecotoxicology*. 2011; 20(2):305-319.
31. Li X, Zheng W, Kelly WR. Occurrence and Removal of Pharmaceutical and Hormone Contaminants in Rural Wastewater Treatment Lagoons. *Sci Total Environ*. 2013; 445-446: 22-28.
32. He Y-J, Chen W, Zheng XY, Wang XN, Huang X. Fate and Removal of Typical Pharmaceuticals and Personal Care Products by Three Different Treatment Processes. *Sci Total Environ*. 2013; 447: 248-254.
33. Upstream. Drugs from Upstream-Ecopharmacovigilance. 2011.
<http://upstrm.wordpress.com/2011/11/06/drugs-from-upstream-ecopharmacovigilance/>. Acceso 20 Jul 2013.
34. Lai KM, Scrimshaw MD, Lester JN. The Effects of Natural and Synthetic Steroid Estrogens in Relation to their Environmental Occurrence. *Crit Rev Toxicol*. 2002; 32(2):113-132.
35. Partridge C, Boettcher A, Jones AG. Short-term Exposure to a Synthetic Estrogen Disrupts mating Dynamics in a Pipefish. *Horm Behav*. 2010; 58(5):800-807
36. Sárria MP, Santos MM, Henriques MA, Vieira NM, Monteiro NM. The Unpredictable Effects of Mixtures of Androgenic and Estrogenic Chemicals on Fish Early Life. *Environ Int*. 2010; 37(2): 418-424
37. Swan G, Naidoo V, Cuthbert R, Green RE, Pain DJ, Swarup D, Prakash V, Taggart M, Bekker L, Das D, Diekmann J, Diekmann M, Killian E, Meharg A, Patra RC, Saini M, Wolter K. Removing the Threat of Diclofenac to Critically Endangered Asian Vultures. *Plos Biology*. 2006; 4(3):e66.
38. Solomon D, Avorn J, Stürmer T, Glynn R, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(5):1378-1389.
39. Cuthbert RJ, Dave R, Chakraborty SS, Kumar S, Prakash S, Ranade SP, Prakash V. Assessing the ongoing threat from veterinary non-steroidal anti-inflammatory drugs to critically endangered Gyps vultures in India. *Fauna & Flora International*. *Oryx*. 2011; 45(3):420-426.
40. Green RE, Newton I, Shults S, Cunningham AA, Gilbert M, Pain DJ, Prakash V. Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *J of Appl Ecol*. 2004; 41:793-800.
41. Oaks JL, Gibert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rudeout B, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA. Diclofenac residues as the main cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. 2004; 427(6975):630-633.
42. Taggart MA, Senacha K, Green RG, Jhala YV, Raghavan B, Rahmani AR, Cuthbert R, Pain DJ, Meharg AA. . Diclofenac residues in carcasses of domestic ungulates available to vultures in India. *Environ Int*. 2007; 33(6):759-756.
43. Boletín Español del 25/6/08. El diclofenaco en África ¿se repetirá el error cometido en Asia?. 2008.
<http://www.oie.int/doc/ged/D4900.PDF>. Acceso 15 Jul 2013.
44. Brozinski JM, Lahti M, Meierjohann A, Oikari A, Kronberg L. The anti-inflammatory drugs diclofenac, naproxen and ibuprofen are found in the bile of wild fish caught downstream of a wastewater treatment plant. *Environ Sci Technol*. 2013; 47(1):342-348.
45. Duan YP, Meng XZ, Wen ZH, Ke RH, Chen L. Multi-phase partitioning ecological risk and fate of acidic pharmaceuticals in a wastewater receiving river: The role of colloids. *Sci Total Environ*. 2013; 447:267-273.
46. De Felice B, Copia L, Guida M. Gene expression profiling in zebrafish embryos exposed to diclofenac, an environmental toxicant. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(3):2119-2128.

47. Mompelat S, Le Bot B, Thomas O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environ Int.* 2009; 35(5):803–814.
48. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, Michael I, Fatta-Kassinos D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ.* 2013; 447:345-360.
49. Rhodes G, Huys G, Swings J, McGann P, Hiney M, Smith P, Pickup RW. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between *Aeromonads* in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1722 in dissemination of the tetracycline resistance determinant tet A. *Appl Environ Microbiol.* 2000; 66(9):3883-3890.
50. Sandor ZJ, Papp ZG, Kosaros TJ, Hegedus R, Csengeri I. Potential Effects of Pharmaceuticals and their Residues in Aquatic Environment. *Seria Stiintele Vietii.* 2012; 22(2):247-255.
51. Calisto V, Esteves VI. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere.* 2009; 77(10):1257-74.
52. 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; 437:185-195.
53. Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhøft HC, Jørgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review. *Chemosphere.* 1998; 36(2):357-393.
54. Schultz MM, Furlong ET. Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Anal Chem.* 2008; 80(5):1756-1762.
55. Kinney CA, Furlong ET, Zaugg SD, Burkhard MR, Werner SL, Cahill JD, Jorgensen GR. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. *Environ Sci Technol.* 2006; 40(23):7207-7215.
56. Brooks BW, Chambliss CK, Stanley JK, Ramirez A, Banks KE, Johnson RD, Lewis RJ. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environ Toxicol Chem.* 2005; 24(2):464-469.
57. Benotti MJ, Trenholm RA, Vanderford BJ, Holady JC, Stanford BD, Snyder SA. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ Sci Technol.* 2009; 43(3):597-603.
58. Schultz MM, Furlong ET, Kolpin DW, Werner SL, Schoenfuss HL, Barber LB, Blazer VS, Norris DO, Vajda AM. Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: occurrence and fate in water and sediment, and selective uptake in fish neural tissue. *Environ Sci Technol.* 2010; 44(6):1918-1925.
59. Chu S, Metcalfe CD. Analysis of paroxetine, fluoxetine and norfluoxetine in fish tissues using pressurized liquid extraction, mixed mode solid phase extraction cleanup and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2007; 1163(1-2):112-118.
60. Henry TB, Kwon JW, Armbrust KL, Black MC. Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ Toxicol Chem.* 2004; 23(9):2229-2233.
61. van der Ven K, Keil D, Moens LN, Hummelen PV, van Remortel P, Maras M, De Coen W. Effects of the antidepressant mianserin in zebrafish: molecular markers of endocrine disruption. *Chemosphere.* 2006; 65(10):1836-1845.
62. Fong PP, Philbert CM, Roberts BJ. Putative serotonin reuptake inhibitor-induced spawning and parturition in freshwater bivalves is inhibited by mammalian 5-HT₂ receptor antagonists. *J Exp Zool A Comp Exp Biol.* 2003; 298(1):67-72.
63. Fong PP, Molnar N. Norfluoxetine induces spawning and parturition in estuarine and freshwater bivalves. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2008; 81(6):535-538.
64. Besse JP, Latour JF, Garric J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?. *Environ Int.* 2012; 39(1):73-86.
65. Besse JP, Garric J. Human pharmaceuticals in surface waters. Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation. *Toxicol Lett.* 2008; 176(2):104-123.
66. Buerge IJ, Buser HR, Poiger T, Müller MD. Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environ Sci Technol.* 2006; 40(23):7242-7250.
67. Johnson AC, Jürgens MD, Williams RJ, Kümmerer K, Kortenkamp A, Sumpter JP. Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. *J Hydrol.* 2008; 348:167-175.
68. Kunkel U, Radke M. Fate of pharmaceutical in rivers: Deriving a benchmark dataset at favorable attenuation conditions. *Water Res.* 2012; 46(17):551-5565.
69. Daughton CG, Ruhoy IS. The afterlife of drugs and the role of pharmEcovigilance. *Drug Saf.* 2008; 31(12):1069-1082.
70. Daughton CG. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(5):757-774.
71. Kosjek T, Heath E. Tools for evaluating selective serotonin re-uptake inhibitor residues as environmental contaminants. *Trends Anal Chem.* 2010; 29:832-847.