



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTADO DEL ARTE DE LOS CONTAMINANTES FARMACÉUTICOS Y  
SUS METABOLITOS EN AGUAS NATURALES**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ANTONIO ELÍAS KURI PINEDA**



**MÉXICO, D.F. 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesora: PERLA CAROLINA CASTAÑEDA LÓPEZ

**VOCAL:** Profesora: MARÍA ELENA BRAVO GÓMEZ

**SECRETARIO:** Profesora: MARÍA AURORA ARMIENTA HERNÁNDEZ

**1er. SUPLENTE:** Profesora: YARELI ROJAS AGUIRRE

**2° SUPLENTE:** Profesora: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, COYOACÁN, CIUDAD DE MÉXICO.**

**ASESOR DEL TEMA: MARÍA AURORA ARMIENTA HERNÁNDEZ**

**SUSTENTANTE: ANTONIO ELÍAS KURI PINEDA**





*What of other chemicals in the normal human environment?*

*What, in particular, of drugs?*

Rachel Carson en *Silent Spring* (1962)



## Índice general

Índice de Tablas .....	- 7 -
Índice de Figuras .....	- 8 -
Introducción.....	- 9 -
Objetivo .....	- 10 -
Enfoque.....	- 10 -
Glosario.....	- 11 -
Información general sobre el tema.....	- 16 -
Capítulo 1: Aspectos históricos y consideraciones generales de los contaminantes de origen farmacéutico.....	- 16 -
Generalidades sobre la contaminación .....	- 18 -
Contaminantes del agua.....	- 21 -
Contaminantes emergentes .....	- 27 -
Capítulo 2: Sustancias de origen farmacéutico como contaminantes emergentes.....	- 31 -
Volúmenes de producción.....	- 32 -
Movilidad, sorción e ionización .....	- 35 -
Estructura molecular .....	- 38 -
Polimorfismo estructural y forma química.....	- 39 -
Biotransformación .....	- 40 -
Reacciones de transformación fotoquímica .....	- 42 -
Tratamiento de aguas residuales.....	- 43 -
Capítulo 3: Fuentes de contaminantes de origen farmacéutico.....	- 47 -
Antropogénico .....	- 50 -
Uso veterinario .....	- 51 -
Agricultura .....	- 53 -
Desecho de medicamentos .....	- 54 -
Modelos de distribución.....	- 55 -
Capítulo 4: Efectos de la contaminación por sustancias de origen farmacéutico .....	- 57 -
Disruptores endógenos .....	- 60 -
AINES.....	- 63 -



Antibióticos .....	- 64 -
Antineoplásicos .....	- 66 -
Hipocolesterolémicos e hipolipidémicos .....	- 67 -
Beta-bloqueadores .....	- 67 -
Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.....	- 68 -
Inhibidores de la recaptación de serotonina .....	- 69 -
Excipientes.....	- 69 -
Mezclas de fármacos y polifarmacología .....	- 70 -
Efectos en los humanos .....	- 72 -
Capítulo 5: Métodos analíticos para detección y cuantificación de contaminantes de origen farmacéutico.....	- 74 -
Filtración.....	- 74 -
Extracción .....	- 74 -
Derivatización.....	- 75 -
Separación .....	- 76 -
Detección.....	- 76 -
Inmunoensayos .....	- 78 -
Capítulo 6: Algunas medidas regulatorias internacionales y consideraciones adicionales.....	- 79 -
Farmacia Verde.....	- 82 -
Políticas divulgadas por algunas compañías farmacéuticas.....	- 85 -
Ecofarmacovigilancia .....	- 86 -
Discusión.....	- 89 -
Metodología .....	- 101 -
Conclusiones.....	- 103 -
Bibliografía .....	- 104 -



## Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los principales productos químicos responsables de la contaminación del agua. ....	- 24 -
Tabla 2 Clasificación de los tipos de contaminantes del agua de acuerdo a su naturaleza química.....	- 25 -
Tabla 3. Clasificación de contaminantes emergentes. ....	- 30 -
Tabla 4. Contaminantes de origen farmacéutico detectados en agua y sedimentos en China.....	- 34 -
Tabla 5. Coeficientes que describen la sorción de los contaminantes farmacéuticos. ....	- 36 -
Tabla 6. Solubilidad de cristales de rifampicina en agua a 30°C.....	- 39 -
Tabla 7. Concentraciones de algunos fármacos en dos plantas de tratamiento de aguas residuales de EUA (ng L <sup>-1</sup> ). ....	- 45 -
Tabla 8. Fármacos disruptores endógenos encontrados en aguas residuales.....	- 61 -
Tabla 9. Metodologías de cuantificación e identificación de algunos fármacos encontrados como residuos.....	- 77 -





## Índice de Figuras

Figura 1. Características de los fármacos relacionadas con su importancia ambiental.....	- 32 -
Figura 2. Estructuras del diclofenaco y su principal producto de fototransformación. ....	- 43 -
Figura 3. Principales orígenes y destinos de los contaminantes de origen farmacéutico.....	- 48 -
<i>Figura 4A. Ejemplares del género Gyps. Figura 4B. Cavidad abdominal de un Gyps bensalensis con gota visceral.</i> .....	- 58 -
Figura 5. Ciclo de vida de un medicamento desde el punto de vista ambiental. ....	- 83 -



## **Introducción**

A partir de la primera mitad del siglo XX se desarrollaron ampliamente los conocimientos en farmacología y fabricación de medicamentos, lo que permitió que la oferta y distribución de estos productos alcanzara a un sector cada vez mayor de la población. Con la penetración de los productos farmacéuticos se han modificado sustancialmente las condiciones de vida y se introdujeron modificaciones en los entornos social, económico, médico y, de acuerdo a investigaciones recientes, ambiental.

Algunas publicaciones científicas de los últimos veinte años, han reportado efectos ecotoxicológicos en diversas especies que han sufrido el continuo contacto con fármacos o sus subproductos que provienen de residuos industriales o, en mayor medida, de las deposiciones consecuencia de su administración en humanos y animales. Paralelamente, se han estudiado los efectos crónicos de las concentraciones bajas y persistentes de estos productos en aguas naturales y que han servido como riego o abastecimiento de agua potable.

Con el desarrollo de métodos analíticos cada vez más sensibles tuvieron lugar dichas investigaciones, las cuales han permitido situar a los fármacos o sus subproductos dentro de ciertos ambientes y asociar su presencia con diversos efectos tóxicos. En este contexto es de vital importancia considerar la regulación sanitaria y ambiental en torno al establecimiento de los límites permitidos de este tipo de sustancias cuando han demostrado persistencia y efectos dañinos potenciales para el medio.



## **Objetivo**

Aportar una revisión general de la información sobre las características y efectos de la exposición a los residuos farmacéuticos en medios acuáticos, basándose en los aspectos históricos y las fuentes de origen para comprender la importancia del desarrollo de métodos analíticos y la legislación de este tipo de residuos con relevancia toxicológica, considerados como contaminantes emergentes.

## **Enfoque**

Establecer desde un punto de vista ambiental y bajo un criterio de conocimientos científicos, una herramienta que funja como antecedente para un adecuado desarrollo de la regulación de los residuos farmacéuticos, considerados como contaminantes emergentes.



## Glosario

**Agua natural.** Aquélla que comprende el agua cruda, subterránea, de lluvia, de tormenta, residual y superficial.

**Agua potable:** Aquélla que ha pasado por una serie de operaciones y procesos físicos y/o químicos con el fin de mejorar su calidad y hacerla apta para uso y consumo humano.

**Agua residual:** Aquélla de composición variada proveniente de las descargas de usos municipales, industriales, comerciales, de servicios, agrícolas, pecuarios, domésticos, incluyendo fraccionamientos y en general de cualquier otro uso, así como la mezcla de ellas.

**AINES:** *Antiinflamatorios no esteroideos*. Grupo farmacológico utilizado para el manejo del dolor, inflamación y fiebre.

**Antibiótico:** Ver *antimicrobiano*.

**Anticuerpos monoclonales:** Aquéllos producidos por una clona híbrida de célula B fusionada con una célula plasmática tumoral.

**Antimicrobiano:** Grupo farmacológico cuyo propósito es el manejo de infecciones, matando o impidiendo el desarrollo de los microorganismos patógenos.

**Biodisponibilidad:** Proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**BSTFA:** *N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida*. Reactivo derivatizante para cromatografía de gases.

**Contaminantes emergentes:** Sustancias que han adquirido recientemente la cualidad de contaminantes de acuerdo a las



investigaciones recientes que establecen sus propiedades toxicológicas y los nuevos métodos de detección o cuantificación.

**DDT:** *Dicloro-difenil-tricloro-etano*. Insecticida organoclorado.

**Ecotoxicología:** Ciencia dedicada al estudio de las sustancias tóxicas y sus efectos sobre los organismos vivos y sobre el ambiente en que residen.

**EEA:** *European Environment Agency*. Agencia Europea de Medio Ambiente, encargada de recopilar, elaborar y difundir la información relativa al ambiente en ese continente.

**EFSA:** *European Food Safety Authority*. Agencia europea en materia de seguridad alimentaria.

**ELISA:** *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*: Ensayo inmunológico que busca un antígeno específico mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable espectrofotométricamente.

**EMA:** *European Medicines Agency*. Agencia europea en materia de regulación de medicamentos.

**EPA:** *Environmental Protection Agency*. Agencia gubernamental de Protección Ambiental de Estados Unidos de América.

**Esteroides:** Grupo de compuestos biológicamente activos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno que pueden clasificarse como esteroides, ácidos biliares y hormonas esteroideas.

**Fármaco:** Sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma



farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Farmacóforo:** Rasgos estéricos y electrónicos de una molécula que le confieren cierta respuesta biológica.

**Farmacología:** Ciencia que estudia el origen, propiedades, efectos fisiológicos y mecanismos de acción de los fármacos

**FDA:** *Food and Drug Administration*. Agencia gubernamental que regula alimentos, medicamentos, cosméticos, dispositivos médicos, productos biológicos y biotecnológicos de Estados Unidos de América.

**Fuentes no puntuales de contaminación:** Emisores de sustancias contaminantes que individualmente hacen una mínima contribución del daño al medio y que por lo general se reparten en grandes áreas, tales como los vehículos automotores.

**Fuentes puntuales de contaminación:** Sitios establecidos que por sus actividades se consideran responsables de emitir compuestos contaminantes al medio, tales como las instalaciones industriales.

**GABA, receptores:** Canales iónicos controlados por el ligando, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, el cual es un neurotransmisor del sistema nervioso central

**Hormona:** Sustancia química transmisora con actividad biológica referida al sitio de secreción, modo de liberación, efectos cuantitativos de acuerdo a su presencia o ausencia y mecanismos de control.

**Industria farmacéutica:** Aquélla dedicada a la fabricación de medicamentos.

**Industria farmoquímica:** Aquélla dedicada a la síntesis de fármacos.



**Medicamento:** Sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**MTBSTFA:** *N-tert-butildimetilsilil-N-metiltrifluoroacetamida*. Reactivo derivatizante para cromatografía de gases.

**Número CAS:** *Chemical Abstracts Service*. Identificación numérica única para compuestos químicos.

**OMS:** *Organización Mundial de la salud*. Organismo de la Organización de las Naciones Unidas especializado en políticas de salud.

**PCPs:** *Personal Care Products*. Un vasto grupo de productos químicos cuyos propósitos son la higiene personal y el embellecimiento, incluyendo cosméticos, desodorantes, perfumes, etc.

**PEC:** *Predicted Environmental Concentration*. Aproximado de la concentración a la que se encuentra un fármaco en el ambiente, en el contexto de la legislación europea.

**PFBBr:** *Bromuro de pentafluorobenzil*. Reactivo derivatizante para cromatografía de gases.

**Principio activo** (en el ámbito farmacéutico): Ver *Fármaco*.

**RCRA:** *Resource Conservation and Recovery Act*. Ley federal de los Estados Unidos de América que gestiona los residuos sólidos y peligrosos.

**TRI:** *Toxic Release Inventory*. Base de datos de emisiones tóxicas de la FDA, publica reportes periódicos del monitoreo realizado a una serie de contaminantes prioritarios.



**Xenobiótico:** Toda sustancia extraña al ser viviente, incluye sustancias benignas o dañinas, excluye vitaminas y hormonas.





## **Información general sobre el tema**

### **Capítulo 1: Aspectos históricos y consideraciones generales de los contaminantes de origen farmacéutico**

Desde los inicios de la civilización se desarrollaron los antecedentes de las que hoy conocemos como Ciencias Farmacéuticas. Ante la necesidad de encontrar remedios para sus enfermedades, el hombre antiguo usó su instinto o la observación de animales para inventar métodos de tratamiento que consistieron en ingerir agua fresca, una hoja, tierra o barro. De forma empírica se aprendió qué remedio pudiese tener efectos positivos y eventualmente se aplicó ese conocimiento para el beneficio de otros [1].

Siguiendo el camino del conocimiento empírico, el desarrollo de las Ciencias Farmacéuticas fue continuo a través de la Historia, teniendo puntos de especial importancia en el Papiro de Ebers (Egipto, 2900 a. C.) que incluyó 700 prescripciones y los estudios de Teofrasto (Grecia, 330 a. C.) y Dioscórides (Roma, siglo I) [1]. La fabricación de medicamentos fue un oficio traslapado con la magia y la religión que paulatinamente se fue distanciando de la Medicina, y tal como lo hiciese Damián (Arabia, siglo III), se ofrecían al paciente tratamientos que incluyeron formulaciones y remedios fabricados a partir de insumos animales, vegetales y/o minerales para las enfermedades más comunes en formas farmacéuticas sólidas y líquidas [2].

Si bien el desarrollo en el conocimiento de los fármacos y la fabricación artesanal de medicamentos tuvieron grandes avances desde entonces, el origen de los fármacos fue natural en su totalidad, es decir, se formularon a partir de partes de plantas, animales o minerales en variedad de formas farmacéuticas con excipientes de los mismos



orígenes y que incluyeron sustancias disponibles en el medio. Por ello, los fármacos, entendidos como las moléculas responsables del efecto terapéutico, no estaban totalmente caracterizados en sus propiedades químicas y farmacológicas y seguían siendo sustancias encontradas en la naturaleza y prescritas, por ejemplo, como plantas completas, tisanas o extractos herbales.

De este modo, las deposiciones de los pacientes administrados con los medicamentos de aquel tiempo, así como los residuos de su fabricación, contenían compuestos encontrados en la naturaleza de tipo no recalcitrante cuyo destino ambiental supone el encuentro con organismos, especialmente microorganismos, que los pudiesen biotransformar, degradar o incorporar a sus vías metabólicas. Aunado a esto, el acceso a los medicamentos era escaso considerando el total de la población.

Un antecedente notable en la Farmacia contemporánea fueron las técnicas de Scheele, quien diseñó una metodología de aislamiento de compuestos a partir de vegetales (Suecia, c. 1770); y de Sertürner, quien señaló que de entre los compuestos presentes en el opio, la morfina era la de mayor importancia (Alemania, c. 1820) [1]. A partir de entonces el estudio de los productos naturales pudo orientarse a los **“principios activos”** y se dieron las bases para la Farmacognosia, en los que el producto natural puede aislarse o procesarse para el hombre según convenga.

Los avances en el procesamiento de los medicamentos tuvieron un punto destacado en la invención del suero con función de antitoxina diftérica, el cual fue el primer producto de origen biológico (1894). Sin embargo, son de interés especial para este trabajo los fármacos que ven su origen en la Química Sintética (o *quimioterapéuticos*), con la



participación de Fourneau (Francia, primeros años del siglo XX) en el desarrollo de compuestos de Arsénico y Bismuto, los primeros antihistamínicos [1], y dio las bases para la posterior invención de las sulfonamidas, los primeros quimioterapéuticos eficaces que se utilizaron por vía sistémica para evitar y curar infecciones bacterianas en seres humanos en 1932 [3]. En este sentido, los fármacos que se originan a partir de reactivos químicos, así como los de origen natural que son modificados en su estructura química (*semisintéticos*), son los responsables de la contaminación por fármacos en el ambiente por contener algunas estructuras químicas de lenta degradación.

Cabe añadir que en la década de 1930 se inició un período muy fructífero en la investigación farmacéutica auspiciada por universidades, agencias gubernamentales y compañías del ramo, debido al interés en el desarrollo de medicamentos y técnicas de síntesis de los principios activos. En consecuencia, a partir de este período la manufactura industrial de medicamentos se desarrolló con la aplicación de la tecnología y eventualmente se puso a disposición de la comunidad médica y la población en general una enorme variedad de productos [1] teniendo a su vez grandes impactos económicos, sociales y en última instancia ambientales.

### **Generalidades sobre la contaminación**

La contaminación consiste en el aumento, la disminución o la alteración de los componentes de un sitio, o bien la introducción de agentes ajenos; generalmente, se asume que los cambios generados son nocivos y que se deben a actividades humanas [4]. Al referirse a dicho concepto es necesario considerar que la composición de la Tierra se ha transformado continuamente, según se deduce de los mecanismos adaptativos que se detectan en fósiles animales y vegetales. Estas



modificaciones en las características ambientales tendrían, fundamentalmente, causas naturales, geológicas, meteorológicas, biológicas y otras diversas, como actividad volcánica e incendios forestales, por lo que la participación humana no llegó a representar un factor proporcionalmente importante hasta la Revolución Industrial [5].

Sin embargo, es oportuno hacer una acotación respecto al calificativo de **"contaminante" que se da a las sustancias**, ya que estas pueden ser de reciente aparición en el medio, o bien haber estado presentes desde tiempo atrás pero el interés hacia ellas ha crecido a la luz de los conocimientos actuales [6]. En este contexto se puede mencionar el caso del plomo por su gran distribución, antigüedad y las amplias aplicaciones que se desarrollaron en las antiguas Grecia y Roma (c. desde hace 5000 años); para este metal, el método de extracción a gran escala a partir de galena fue de tal magnitud que se han encontrado rastros de dicho metal en hielos polares correspondientes a esas épocas. [7], [8]. Por lo tanto, se puede suponer que las condiciones de contaminación por plomo del aire, agua y suelo debieron ser extremas en las cercanías de las minas, y aunque este metal emergiera como un agente nocivo, no se señalaba como tal puesto que las personas que vivieron en esa época no tenían el conocimiento de los efectos que ocasiona ni los métodos adecuados para medir su huella [6].

Son numerosos los ejemplos como el plomo en las antiguas Grecia y Roma y, aunque las disposiciones más antiguas que se ocupan de la acción de los tóxicos sobre el ambiente datan del siglo XVIII, la preocupación por preservar la pureza de las aguas se ha mantenido a lo largo de la Historia. Esto se debe a las grandes epidemias en las que resultó relativamente sencillo correlacionar la calidad del líquido con las enfermedades, de modo que la legislación protectora de las aguas,



especialmente en el ámbito microbiológico, se estableció antes que la respectiva a otros sitios como el aire o el suelo [5].

Una obra fundamental en la historia de los contaminantes, especialmente los que serían denominados **contaminantes emergentes**, es **Primavera Silenciosa** de Rachel Carson (1962) en la que la autora denuncia los efectos de los insecticidas y herbicidas, como el DDT y el clordano, cuyo origen es la síntesis química. Algunos de estos compuestos fueron aplicados en extensas áreas durante las décadas anteriores y sus efectos tóxicos en los seres vivos son numerosos [9]. Si bien los mecanismos bioquímicos que explican dichos efectos agudos y crónicos se terminarían de comprender en los años posteriores, su investigación logró que años después el uso de algunas de esas sustancias fueran prohibidas y estableció que los plaguicidas y sustancias químicas sintéticas en general pueden ser problemáticos para el ambiente [6].

Desde la década de 1980 en Estados Unidos de América ha sido obligatoria la evaluación del riesgo para las nuevas sustancias en los elementos del medio que podrían verse afectados por su presencia. Sin embargo, el avance es lento y a la velocidad actual no se terminará con la evaluación de todos los compuestos con aplicaciones humanas en este siglo. Es importante reiterar que dichas sustancias no son necesariamente de invención reciente, pero su presencia e importancia desde el punto de vista ambiental se han comenzado a puntualizar [10], [11].

Las condiciones ambientales son complejas, e involucran una gran cantidad de variables, fenómenos y procesos. Por ello, es pertinente definir a las sustancias contaminantes en el contexto actual y dentro del alcance de este trabajo. Se puntualizan los agentes contaminantes del



agua según la normatividad mexicana como “**aquellos parámetros o compuestos** que, en determinadas concentraciones, pueden producir efectos negativos en la salud humana y en el medio ambiente, dañar la infraestructura hidráulica o inhibir los procesos de tratamiento de aguas residuales” [12].

### **Contaminantes del agua**

La cantidad total de agua consumida por actividades humanas es mucho menor que la proporcionada por la escorrentía, sin embargo, en algunos países el consumo de agua es muy superior. Este es el caso de México, puesto que no cuenta con suficientes volúmenes de agua para satisfacer las demandas de abastecimiento de todos los sectores, aunado a que la distribución de este recurso a lo largo de la nación no es equitativa. Asimismo, el creciente deterioro de la calidad del recurso hidráulico debido principalmente a la contaminación por descargas de aguas residuales no tratadas limita sus posibilidades de uso e incrementa sustancialmente el riesgo de afectar la salud de la población, así como al ambiente [13], [14].

La calidad del agua es tan importante como su cantidad. Aunque una vez utilizada la mayoría del agua retorna a sus cauces originales, su calidad se degrada con una variedad de efectos negativos como el incremento de su temperatura debido a su paso por generadores termoeléctricos, una disminución del oxígeno disuelto por deposición de materia orgánica, salinización por modificación en el flujo de irrigación, así como, por la incorporación de sustancias ajenas tóxicas [14]. El agua resulta ser colectora de una gran multitud de sustancias procedentes de la superficie, las cuales pueden transformarse en el propio medio acuático o ser transportadas sin sufrir modificaciones, convirtiendo a los



cuerpos de agua en reservorios de una gran diversidad de compuestos químicos [4].

La denominación de **contaminante** dada a una sustancia química es relativa, entre otros factores, a sus potenciales efectos a la salud y el ambiente, así como a los conocimientos científicos actuales que la señalan como tal, con sus respectivas técnicas analíticas que permiten cuantificarlo y asociarlo con tales efectos [6]. El siglo XX ha introducido más de 100 mil moléculas que se usan en la vida cotidiana, ya sea en hogares, industrias o en actividades agrícolas; algunas de dichas **sustancias se han lanzado "ciegamente" al medio**, sin dar cuenta de las consecuencias potenciales directas e indirectas a los ecosistemas. De entre ellos, hay ciertos compuestos que han sido calificados como contaminantes ante las pruebas de toxicidad que ejercen por sí mismos o sus productos de transformación [10].

En este punto resulta pertinente referirse a las clasificaciones más comunes para el agua. En primera instancia, la denotación de **agua natural** se refiere a diferentes tipos de agua que, en términos generales, se suelen catalogar de acuerdo a su uso en agricultura, industrial o para abastecimiento público [15]; asimismo se le puede adjudicar el calificativo de **potable** a aquella que no contiene contaminantes objetables y no causa efectos nocivos al ser humano, y residual a la que proviene de los mencionados usos y que ha sufrido degradación o alteración en su calidad original. En este sentido, se han realizado investigaciones con el fin de identificar los compuestos contaminantes más importantes [16], [17].

En 1979 la EPA publicó una lista con 129 productos químicos cuyo origen es antropogénico y que se consideran los principales responsables de la contaminación del agua. Dichas sustancias se



generan en su mayoría a partir de actividades industriales y son denominadas como **contaminantes prioritarios**. En ese documento [18], se organizaron los compuestos en forma de monografías que enlistaron sus propiedades fisicoquímicas generales y si sufrían fenómenos de fotólisis, oxidación, hidrólisis, volatilización y sorción; las posibles reacciones químicas que podían sufrir en el medio, así como su posible bioacumulación, biotransformación y biodegradación [18]. El listado referido fungió como documento de referencia trascendental hasta los primeros años del siglo XXI, y fue por lo tanto, un parteaguas al fundamentar el conocimiento que dio lugar a la regulación de dichas sustancias, por ser innovador en dicho contexto.

En este sentido, y de acuerdo a sus efectos sobre la calidad del agua, pueden distinguirse las **fuentes de contaminación puntuales**: fábricas e instalaciones industriales y comerciales; y **fuentes de contaminación no puntuales**: vehículos y esorrentías agrícolas y urbanas [14]. Las emisiones provenientes de las primeras se publican periódicamente en línea en el TRI [19], donde se reportan las sustancias químicas carcinogénicas (o que causan otras alteraciones crónicas), responsables de afecciones agudas graves a la salud o efectos adversos significativos al ambiente que pueden presentarse en las áreas industriales de cada región de Estados Unidos de América, así como detalles de cada sustancia categorizada por su número CAS y sus límites aceptables en el ambiente.

De forma análoga, se puede ingresar a la información relativa a los contaminantes de los grupos mencionados y sus transferencias entre las naciones involucradas: Estados Unidos de América, Canadá y México, como parte de la información de la Contaminación Industrial en América del Norte perteneciente a la Comisión para la Cooperación Ambiental [20], con detalles de ubicación de la industria y el tipo de productos





*Tabla 1. Clasificación de los principales productos químicos responsables de la contaminación del agua.*

Tomado de: S. W. Hathaway, 1980 [21]

Categoría	Productos químicos
Limpiadores caseros	Éteres de glicol, hidrocarburos clorados, alifáticos y aromáticos, surfactantes y metales pesados
Cosméticos	Formaldehído, metales pesados, hidrocarburos aromáticos policíclicos y alifáticos
Desodorizantes	Éteres de glicol, compuestos de amonio cuaternario, hidrocarburos, alcoholes, aldehídos y ésteres
Desinfectantes	Compuestos clorados, con amonio cuaternario, alcoholes y éteres de glicol
Pesticidas	Organoclorados, organofosforados, carbamatos, arsénico y disolventes que sirven como vehículos
Productos de lavandería	Detergentes, blanqueadores y quelatantes de naturaleza clorada, peróxidos, fosfatos, álcalis, éteres de glicol y surfactantes
Cremas y talcos corporales	Metales pesados e hidrocarburos aromáticos y clorados
Pinturas	Metales pesados, biocidas, ésteres de glicol, pegamentos, aminas, acrilatos, polímeros, surfactantes, hidrocarburos, alcoholes, cetonas y ésteres.
Productos fotográficos	Aminofenol, hidróxido de amonio, dietanolamina, plata, tiosulfatos, entre otros
Esmaltes	Hidrocarburos clorados, acrilatos, surfactantes, formaldehído, éteres de glicol, plata y ftalatos
Jabones	Cloroxilenol, fenol, triclosán, metilisotiazolinona, etc.
Medicamentos	Aquéllos que contienen fármacos y sus excipientes.



químicos contaminantes producidos. Sin embargo, entre las sustancias reportadas no se encuentran fármacos, aunque sí se cuantifican otros residuos que podrían atribuirse a industrias del ramo farmacéutico.

En el 2004 se publicó en Estados Unidos de América un nuevo listado con 260 compuestos tóxicos con elevada recurrencia en el agua potable

**Tabla 2 Clasificación de los tipos de contaminantes del agua de acuerdo a su naturaleza química.**

Modificado de: S. E. Mahanan, 2013 [22]

Sustancias que afectan las propiedades del agua	-Ácidos -Bases -Sales inorgánicas -Oxidantes y reductores fuertes	Pesticidas	-Organoclorados -Organofosforados -Carbamatos -Fungicidas -Subproductos
Inorgánicos	-Metales pesados -Metaloides -Organometálicos -CN <sup>-</sup> , NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Asbestos	Emergentes	-Compuestos orgánicos recalcitrantes -Fármacos: bactericidas, estrógenos, etc.
Otros compuestos orgánicos	-Jabones y detergentes -Compuestos clorados y bromados de origen natural -Toxinas microbianas de origen natural -Bifenilos policlorados	Radionúclidos	



distribuida a los hogares de su territorio, por medio de un muestreo de esas sustancias elaborado por *Environmental Working Group* de 1998 a 2003 [23]. Desde entonces, se monitorea continuamente la presencia de dichos compuestos en el agua para consumo humano; en el mencionado documento se hace manifiesto que la mayoría de los compuestos referidos carecen de regulación que establezca sus límites permisibles. Cabe mencionar que dichos contaminantes persisten al tratamiento del agua y algunos pocos de ellos inclusive se deben a los sistemas de tratamiento de agua [23].

En la base de datos mencionada, se dividen los contaminantes por su origen en: agrícola, urbano y esorrentía, industrial, producto del tratamiento, almacenaje y distribución de agua y natural. Resultan de interés especial para este trabajo las aguas residuales que se consideran responsables de la liberación de contaminantes farmacéuticos al medio: las fuentes urbanas y esorrentía, y en menor medida las industriales y las agrícolas, como se verá más adelante.

De este modo, el uso doméstico de productos químicos es, en buena parte, responsable de la contaminación del agua potable en Estados Unidos de América. Tales sustancias han sido clasificadas por la EPA dentro de las principales categorías enlistadas en la Tabla 1. Dicha clasificación abarca grandes categorías de productos químicos. Cabe recalcar que dicha publicación corresponde al año de 1980 y es notable la diversidad de compuestos químicos y usos que se incluyen, así como que en buena parte entran en la categoría de PCPs. Los medicamentos se han señalado por separado, sin importar las diversas propiedades químicas que poseen [21], [24].

Se considera que prácticamente no hay fuentes de agua potable en el planeta que no estén contaminadas con xenobióticos. El agua de lluvia,



limpia la atmósfera al arrastrar compuestos llevando consigo sustancias como ácidos disueltos, moléculas orgánicas y metales. Algunos sitios de extracción de agua, tales como ríos, arroyos y lagos, acumulan contaminantes a nivel de tierra y se adicionan los acarreados por la lluvia. El agua subterránea, debido al proceso de filtrado al que está sujeta, generalmente contiene cantidades menores de xenobióticos que el agua superficial, sin embargo, es importante considerar que es susceptible a recibirlos del propio suelo [24].

No obstante, no es posible asociar plenamente los usos y orígenes de los contaminantes con su naturaleza química, especialmente en el caso particular de los fármacos. Es por ello que se añade una clasificación reciente de los contaminantes, la cual los agrupa de acuerdo a sus familias de estructuras químicas, como se aprecia en la Tabla 2.

### **Contaminantes emergentes**

Resulta pertinente retomar a los contaminantes *prioritarios*, aquellos cuya presencia e información toxicológica son parcialmente conocidos. Es evidente que por muchos años la investigación se ha enfocado en los productos químicos que cumplieran estas características; no obstante, en los últimos años se han mejorado las técnicas analíticas, como la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas, que han aumentado considerablemente su sensibilidad y han hecho posible la detección y cuantificación de sustancias que no se habían encontrado en el ambiente y que son objeto de atención reciente [25].

Se considera que la denominación de *emergente* se da a un contaminante (o sus subproductos) cuyo interés ambiental es reciente, debido a que con las técnicas analíticas especializadas desarrolladas en los últimos años es posible aislarlo, detectarlo y cuantificarlo, pudiendo señalar algún proceso químico o industrial como el responsable de su



presencia y pudiéndole adjudicar, posteriormente y si es el caso, propiedades toxicológicas. No obstante, a menudo los efectos nocivos que se producen como consecuencia de su exposición no son plenamente conocidos y la regulación en torno a ellos no está aún establecida [6], [26].

Los contaminantes emergentes son candidatos para una regulación completa que rija su manejo y disposición final. Sin embargo, para ser considerados de esa forma son necesarias investigaciones completas que incluyan los daños potenciales a la salud de los seres vivos consecuencia de su aparición, así como, un monitoreo de su presencia en diversos sitios del medio. Una característica primordial de este grupo es que no necesitan ser persistentes en el ambiente para causar efectos negativos, debido a que su tasa de biotransformación y remoción se rebasa con la continua introducción al medio [25].

Como se ha mencionado, la información relativa a su presencia, evaluación del riesgo y datos ecotoxicológicos usualmente no está disponible, por lo que no es posible predecir sus posibles efectos en humanos y otros organismos. En muchos casos las metodologías analíticas requieren que los contaminantes emergentes sean analizados uno por uno y no como un grupo de compuestos similares, por lo que su monitoreo se hace más complicado. Adicionalmente, se debe considerar que debido a que estos contaminantes no cuentan con la regulación pertinente, pueden dejarse en segundo plano y no considerarse como un tema urgente que requiera estudio y monitoreo [25].

Es importante destacar que el carácter de emergente dado a un contaminante, puede atribuirse a sustancias que históricamente han sido plenamente identificadas por sus características tóxicas, pero que a la luz de los conocimientos actuales se pueden referir nuevas



asociaciones ecotoxicológicas o patológicas. Las investigaciones recientes acerca de las afecciones a la integridad de los ecosistemas y la salud humana, así como, las correlaciones epidemiológicas entre exposición a ciertos agentes y daño a la salud, orientan el interés público, de las investigaciones y en última instancia de las instituciones gubernamentales que establecen directrices o criterios para la protección ambiental. En este contexto, se pueden mencionar como ejemplos al plomo y al arsénico, agentes señalados como tóxicos desde hace siglos pero que han sido recientemente asociados con afecciones a la salud anteriormente no conocidas, como daño neurológico y hematológico por la exposición del primero, o los efectos carcinogénicos del segundo [6], [27].

De este modo, los criterios que rigen la calidad del agua están ligados estrechamente a los contaminantes emergentes, según el avance de las tecnologías analíticas y el conocimiento toxicológico. Conforme las investigaciones prosperen, se espera que sean señalados más productos contaminantes, o bien, se adjudicarán más propiedades tóxicas y ocurrencia de los actualmente conocidos, haciendo más estrictos los estándares de calidad del recurso [6]. Una clasificación de los contaminantes emergentes químicos representativos se resume en la Tabla 3.

Si bien los antimicrobianos, como el triclosán, no encajan en la categoría de fármacos, y por lo tanto no son objeto de este trabajo, es oportuno mencionar que son de especial atención ya que se les han descubierto recientemente potenciales efectos toxicológicos: se ha reportado que este producto ha presentado inhibición de sulfotransferasas [28] e inmunosupresión *in vitro* [29]. Estos compuestos están presentes en una gran variedad de PCPs, y se espera que sean tema de estudio y discusión en los años próximos [30].



De gran interés en esta clasificación resultan los fármacos, ya que son biológicamente activos de forma intrínseca, resultando en que su presencia sea de alto impacto en ecosistemas acuáticos y terrestres.

**Tabla 3. Clasificación de contaminantes emergentes.**

Tomado de: L. Barber, 2014 [31]

Categoría	Productos químicos
Surfactantes	Una diversidad de sustancias con propiedades anfifílicas usadas en productos de limpieza doméstica e industrial. Son los predominantes en esta clasificación.
Quelatantes	Agentes complejantes de metales usados en una variedad de propósitos industriales, domésticos y algunos de ellos son fármacos.
Fragancias	Compuestos sintéticos usados como aditivos en PCPs, cigarrillos, carnadas, entre otros.
Productos químicos de uso industrial	Retardantes de flama, plastificantes y bisfenoles,
Subproductos de los agentes desinfectantes	Residuos de los productos usados para la sanitización del agua como triclorometano y ácido dicloroacético.
Antimicrobianos (no fármacos)	Triclosán y triclocarbán son aditivos de una gran diversidad de PCPs que funcionan como conservadores y sanitizantes.
Fármacos	Incluye una variedad de grupos farmacológicos como antimicrobianos, AINEs, $\beta$ -bloqueadores, etc.

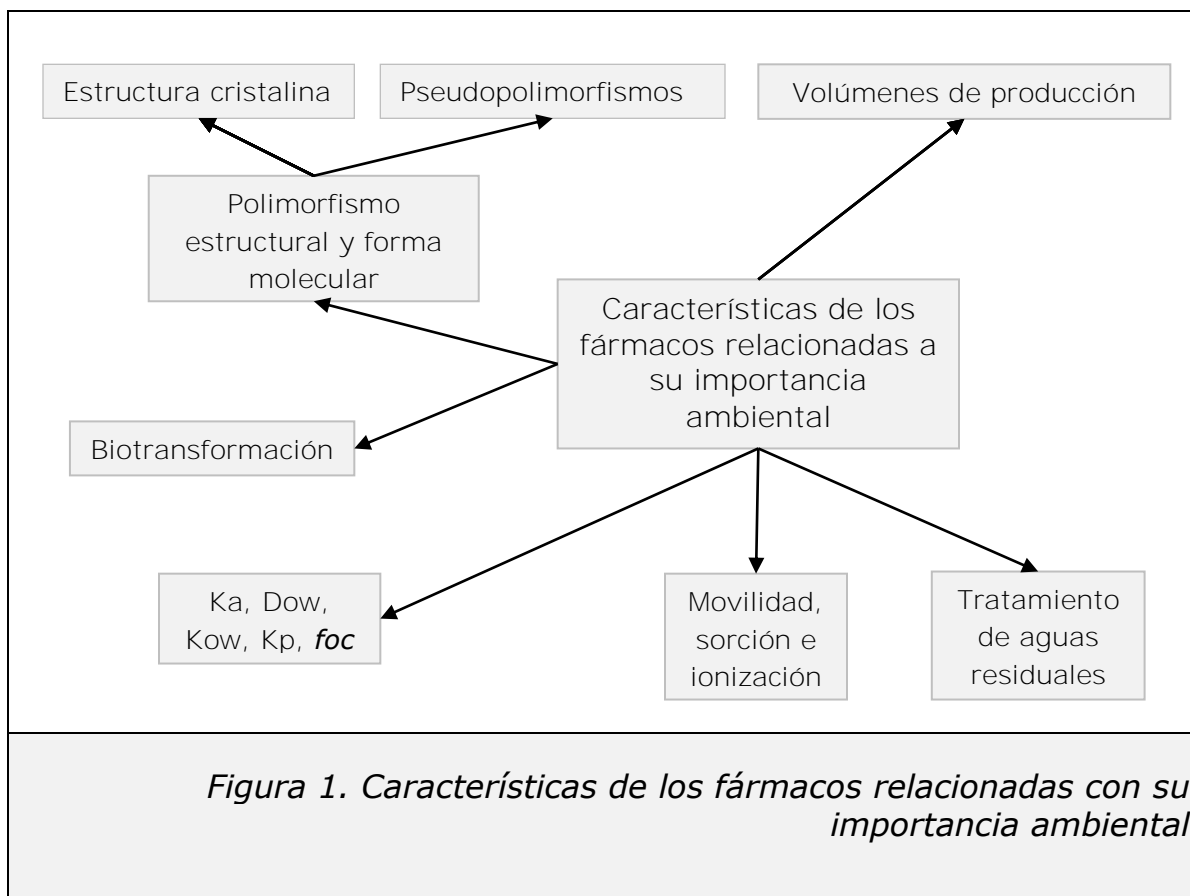


## **Capítulo 2: Sustancias de origen farmacéutico como contaminantes emergentes**

Los fármacos son moléculas diseñadas para desencadenar respuestas biológicas en animales y humanos a bajas dosis, con blancos moleculares relativamente específicos; sin embargo, como se detallará más adelante los efectos subletales de su exposición a largo plazo pueden ser de mayor importancia a nivel ecológico que los agudos. Investigaciones provenientes de Estados Unidos de América durante la década de 1970 demostraron la presencia de fármacos en el ambiente, al haber detectado principios activos para el tratamiento del corazón, analgésicos y anticonceptivos en aguas residuales [31], [32]. Desde entonces la investigación sobre este tema, ha avanzado considerablemente y hoy se tiene conocimiento de una gran variedad de compuestos de origen farmacéutico que llegan al ambiente, sus efectos toxicológicos y metodologías analíticas, lo que en conjunto permitiría proponer una completa legislación en el tema y políticas de control en la manufactura de medicamentos y tratamiento de desechos sólidos y aguas residuales. Es por ello que recientemente se han reconocido como contaminantes emergentes representando un problema ambiental de interés e impacto creciente [31], [32].

Con el fin de comprender el curso y efectos de los fármacos en el ambiente es necesario tener en consideración una serie de factores intrínsecos como los volúmenes de producción, movilidad, polimorfismo estructural, estructura química, biotransformación; y otros ajenos tal como el tratamiento de aguas (ver Figura 1), como se detalla a continuación.





### **Volúmenes de producción**

De acuerdo con cifras de la Secretaría de Economía, durante el 2012 la industria farmacéutica reportó ventas equivalentes a 1.043 billones de dólares a nivel mundial, siendo la región Asia-Pacífico la de mayor participación, al llegar al casi 50% de la producción mundial [33]. En este contexto, en una región en la que no sólo se consumen los productos farmacéuticos en grandes cantidades sino también son líderes por volumen de producción a nivel global, Qingwei Bu y colaboradores publicaron en 2013 una revisión [34] de los hallazgos reportados de fármacos en el medio acuático natural en China, a partir de la cual se presenta la Tabla 4, como resumen introductorio a cuáles son los



principios activos de importancia ambiental. Adicionalmente, incluye algunos excipientes farmacéuticos, los cuáles también podrían considerarse en este sentido. El estudio presentado es una recopilación de las publicaciones que han reportado compuestos de origen farmacéutico en ambiente acuático. Las metodologías analíticas y de muestreo utilizadas fueron diversas; de igual manera, fueron detectadas solamente en ciertos sitios de muestreo debido a que su distribución no fue homogénea. Paralelamente, las concentraciones a las que dichas sustancias se encontraron fueron disímiles entre sí, aunque se situaron entre el orden de los nanogramos a los microgramos por litro [34].

Asimismo, se propone dicha tabla a modo de resumen de los grupos farmacológicos cuyos miembros se consideran contaminantes emergentes, dando un contexto certero acerca de cuáles son los fármacos a los que este trabajo se refiere y cuyas propiedades toxicológicas, si las hubiese, serán plasmadas más adelante. Sin embargo, es primordial comentar que debido a las condiciones de producción, uso, potencia y actividad biológica de cada fármaco habría que hacer las precisiones convenientes de cada caso particular, refiriéndose a condiciones específicas de la familia farmacológica o incluso por cada principio activo individualmente [34].

Cada uno de los compuestos posee características propias en cuanto a eficacia terapéutica y potencia, entendiendo este último concepto en el terreno ambiental, como la cantidad de fármaco a partir de la cual se aprecian efectos biológicos. En este contexto, se acota que el valor de la potencia es trascendental para la evaluación del impacto ambiental de los contaminantes en aras del establecimiento de sus umbrales de acción, considerando las concentraciones a las que sus residuos se suelen presentar en las aguas [34].



**Tabla 4. Contaminantes de origen farmacéutico detectados en agua y sedimentos en China.**

Tomado de: Q. Bu y cols., 2013 [34]

Fármacos			
Uso	Grupo farmacológico	Ejemplos	
Antimicrobianos	$\beta$ -lactámicos	Penicilina V	Amoxicilina
		Cefalexina	Cefazolina
	Tiamfenicoles	Tiamfenicol	Florfenicol
	Tetraciclinas	Doxiciclina	Tetraciclina
		Oxitetraciclina	Minociclina
	Sulfonamidas	Sulfametiazol	Sulfacetamida
		Sulfaguanidina	Sulfatiazol
	Rifamicinas	Rifamicina	
	Piridopirimidinas	Ácido pipemídico	
	Macrólidos	Eritromicina	Claritromicina
	Lincosamidas	Lincomicina	
Fluoroquinolonas	Gatifloxacino	Orbifloxacino	
	Ciprofloxacino	Difloxacino	
Diaminopirimidinas	Trimetoprim		
Aminoglucósidos	Gentamicina		
Alcohol amidas	Cloranfenicol		
Varios	$\beta$ -bloqueadores	Atenolol	Metoprolol
		Propranolol	Iopromida
	Reguladores de lípidos	Bezafibrato	Ácido clofibrico
	Antiespasmódicos	Mebeverina	
	AINEs	Diclofenaco	Ibuprofeno
		Naproxeno	Indometacina
Antitumorales	Tamoxifeno		
Anticonvulsivos y psicoactivos	Carbamazepina	Dihidro-carbamazepina	
Excipientes			
Conservadores	Metilparabeno	Etilparabeno	
	Propilparabeno	Butilparabeno	



## Movilidad, sorción e ionización

Un fenómeno notable en el estudio de estos compuestos en el medio es la movilidad. Los contaminantes farmacéuticos tienen orígenes diversos, pudiendo arribar al ambiente desde el agua o haber sido depositados directamente en el suelo, estableciendo varios equilibrios de distribución entre los diferentes sitios. Por otro lado, se formuló el concepto de atenuación, el cual considera que aunque las concentraciones de estos fármacos en solución acuosa sean muy bajas, o incluso indetectables, pueden estar condensados en los sólidos estableciendo reservorios, los cuales podrían ser de gran importancia desde el punto de vista ambiental.

Históricamente, se ha aplicado el cálculo del coeficiente de distribución *n*-octanol/agua ( $D$  ó  $D_{ow}$ ) para la estimación de la movilidad de los contaminantes orgánicos en el medio, el cual únicamente considera las concentraciones del contaminante en cuestión al llegar al equilibrio entre las fases *n*-octanol (que representa las sustancias lipídicas) y agua. Este valor es importante en el estudio ambiental, puesto que refiere la tendencia de los compuestos orgánicos a presentar sorción en partículas de suelo, sedimentos, biomasa y lodos; y en última instancia refiere al destino ambiental de estos compuestos y permite predecir la bioconcentración de dichas sustancias.  $\text{Log}D_{ow}$  mayores a tres indican que el compuesto puede bioconcentrarse o sorberse de manera significativa. La sorción hacia un sólido puede expresarse análogamente mediante este valor, considerando la distribución en sólidos en vez de la concentración en *n*-octanol. Los métodos estándar para su determinación incluyen Columnas de Estudios de Desplazamiento y Experimentos de Sorción en Lote [35], [36].

**Tabla 5. Coeficientes que describen la sorción de los contaminantes farmacéuticos.**

Tomado de: V. L. Cunningham, 2008 y J. Tolls, 2001 [35], [36]

$K_{Dow} = \frac{[x]_{n-octanol}}{[x]_{agua}} \text{ ó } K_D = \frac{[x]_{sólidos}}{[x]_{agua}}$	Coeficientes de distribución
$\log P = \log Kow = \log Dow \{1 + 10[abs(pH - pKa)]\}$	Coeficiente de reparto para compuestos ionizables
$K_{oc} = \frac{K_D}{f_{oc}}$	Coeficiente de distribución, considerando el contenido de carbono orgánico del sorbente

Sin embargo, tomando en cuenta la estructura molecular de los fármacos de interés ambiental, a menudo el valor  $D_{ow}$  no es del todo aplicable. Como se ha mencionado, las diversas características fisicoquímicas y de los grupos funcionales que contienen, los hacen susceptibles a modificar sus propiedades de hidro y lipofilicidad según su (o sus)  $pK_a(s)$  y el pH del medio en que se encuentren. Es por ello que se añade como variable la ionización de los compuestos contaminantes, estableciendo el valor de  $K_{ow}$  (también conocido como P, o coeficiente de de reparto) el cual considera el efecto del pH en sustancias ionizables [35].

Adicionalmente, se ha encontrado útil la definición del coeficiente  $K_{oc}$ , que considera en primera instancia el valor calculado de  $K_D$  entre el contenido de carbono orgánico del sorbente. Dicho valor se propuso debido a que muchos compuestos orgánicos hidrofóbicos dependen del



carbono orgánico presente, por lo que se normaliza el coeficiente de distribución [36].

La consideración de estos valores es significativa, ya que la sorción de los contaminantes a partículas sólidas disminuye su movilidad, y a su vez, es importante considerar el fenómeno de sorción a materia orgánica disuelta, el cual tiene el efecto opuesto y aumenta la movilidad de los contaminantes en el suelo y el agua. Dado que el medio puede contener cantidades considerables de materia orgánica disuelta, es probable que ésta facilite el transporte de los fármacos hacia el suelo [35], [36]. Al tratarse de contaminantes de tipo emergente que no poseen todavía establecidas las metodologías óptimas para su estudio, hay discrepancias entre los investigadores en la aplicación de estos coeficientes en el ámbito de los estudios de movilidad de fármacos como contaminantes.

Es pertinente recalcar que las estructuras químicas de los fármacos les permiten establecer interacciones con elementos del ambiente, modificando su curso y haciendo más arduo su rastreo. Se tienen ejemplos concretos de éste fenómeno, como es el caso de los antimicrobianos tetraciclina y oxitetraciclina, hallándose concentrados en las zonas altas del río Haihe, el cual desemboca en la bahía Bohai al noreste de China. Estos compuestos se han detectado en dicha región debido a que eran ampliamente utilizados, aunque desde hace 20 años se ha presentado la tendencia a sustituirlos por otras familias de antimicrobianos.

Como antecedentes particulares al mencionado ejemplo se señala que desde el año 2000, Rabolle y colaboradores reportaron la baja movilidad de la oxitetraciclina en el suelo en ensayos *in vitro* debido a sus altos índices de sorción [37]. El caso de la bahía Bohai es de gran interés,



puesto que tiene poca capacidad de intercambio de agua con el mar abierto, dificultando así su "limpieza", y debido al rápido crecimiento económico de China se le ha arrojado una variedad de contaminantes que se han concentrado en la región de la bahía, que ha sido calificada como una de las más contaminadas del mundo.

Sin embargo, se ha encontrado que río abajo, en la propia bahía Bohai, las concentraciones de oxitetraciclina y tetraciclina están a niveles indetectables, a pesar de que se esperaba que la corriente las hubiera arrastrado y concentrado río abajo, dadas las características geográficas antes mencionadas. En los sitios de muestreo río arriba, particularmente en el curso del río Haihe (el cual desemboca en la citada bahía) las concentraciones de estos antimicrobianos fueron muy altas en comparación con la desembocadura, incluso ligeramente mayores a las reportadas en otros cuerpos de agua en el mundo. Este fenómeno se explica con la alta afinidad que tienen estos fármacos a las partículas de materia orgánica (las cuales son muy abundantes en la contaminada región) que las retiene mediante sorción y abate su movilidad en el ambiente, evitando que se transporten hacia las zonas bajas a pesar del curso del río [34], [38].

### **Estructura molecular**

La estructura química de los fármacos es a menudo de alta complejidad e incluye gran diversidad de moléculas. Los fármacos que han sido señalados por su posible impacto ambiental pertenecen a diversas familias farmacológicas, y como es de esperarse, varían ampliamente en su tamaño, peso molecular y grupos funcionales [35]. Debido a la heterogeneidad en sus propiedades moleculares, las repercusiones ambientales de ciertas familias de fármacos (o inclusive de los integrantes individualmente) deben estudiarse caso por caso.



## Polimorfismo estructural y forma química

Inicialmente, es necesario considerar que si bien la forma en que se conocen y comercializan los medicamentos no especifica el tipo de polimorfismo estructural que poseen sus principios activos, algunos de ellos pueden presentar variantes en sus arreglos cristalinos relacionados con la forma farmacéutica y formulación con que se manufacturen. Adicionalmente, en estado sólido pueden formar pseudopolimorfismos de tipo solvatos e hidratos; este tipo de fenómenos son interacciones no covalentes en donde el tipo de asociación predominante es el puente de hidrógeno. Considerando lo anterior, se puede inferir que estas características a nivel supramolecular influyen en la estabilidad de los fármacos, así como en su disolución, solubilidad y biodisponibilidad. Paralelamente, los fármacos pueden presentarse en diferentes formas de sales, bases libres o clorhidratos, obedeciendo a los mismos propósitos y alterando principalmente su solubilidad en agua [39].

*Tabla 6. Solubilidad de cristales de rifampicina en agua a 30°C*

Tomado de: V. L. Cunningham, 2008 [35]

Forma cristalina	Solubilidad (mg mL <sup>-1</sup> )
Amorfa II	0.195
Solvato con acetona	0.732
Monohidrato	0.874
Amorfo I	0.897
Dihidrato	0.982
Forma II	1.472
Solvato con 2-pirrolidona	1.576





La importancia de dichas propiedades en el curso de los fármacos en el ambiente se relaciona con su estabilidad, solubilidad y, por consiguiente, en la forma en que interactúan con el ambiente. En este contexto, se retoma el caso de la solubilidad en agua del antimicrobiano rifampicina, el cual, como se manifiesta en la Tabla 6, varía hasta casi un orden de magnitud entre las diferentes formas cristalinas en que dicha molécula puede existir. Dicho fenómeno, junto con las formas químicas en que puede presentarse un principio activo farmacéutico, representa una fuente de variabilidad importante entre las formulaciones en que se producen los medicamentos [39].

### **Biotransformación**

Una vez que los principios activos farmacéuticos se han administrado y son biodisponibles, pueden sufrir una serie de transformaciones a nivel químico realizadas por sistemas enzimáticos del paciente y que se conocen como *metabolismo de fármacos* o *biotransformación*, refiriéndose a las alteraciones químicas que sufre un fármaco *in vivo*. Es un proceso que se divide en tres fases y obedece a que éstas sustancias, generalmente son ajenas al cuerpo, por lo que éste altera sus propiedades fisicoquímicas en aras de aumentar su solubilidad en agua, favoreciendo con ello su eliminación del organismo y dificultando su absorción a través de las membranas biológicas al restarle lipofilia a la molécula.

En términos generales, el fármaco dentro del organismo sufrirá primeramente reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, las cuales **se darán preferentemente en ciertos grupos funcionales "susceptibles"** y que tendrán como productos metabolitos provenientes de las estructuras del fármaco, y que son más hidrofílicas que sus antecesoras, este proceso es denominado Fase I del metabolismo de fármacos.



Consecuentemente, la Fase II involucra reacciones de conjugación de los metabolitos con productos endógenos como el ácido D-glucurónico, sulfato, glutatión o ciertos aminoácidos. Los metabolitos resultantes a su vez se encuentran favorecidos aún más en su excreción y eliminación del cuerpo por la Fase III, que incluye transportadores proteicos que asisten la excreción y eliminación del cuerpo. Desde el punto de vista ambiental estas reacciones también son de importancia, puesto que modifican las estructuras químicas de los metabolitos que serán excretados, los cuales son más solubles en agua y a menudo han disminuido la actividad biológica para la cual fueron diseñados [35], [40], [41].

Es importante añadir que si bien la biotransformación de xenobióticos es por lo general catalizada enzimáticamente, hay algunas excepciones a esta regla. Por ejemplo, la hidrólisis de ciertos ésteres, reducción de sulfóxidos a sulfuros, isomerización que implica tautomería cetoenólica e incluso en la Fase II, ya que la conjugación de algunos fármacos con glutatión puede suceder en ausencia de enzimas a considerable velocidad [40], [41].

También es importante considerar que algunas de las reacciones pueden variar entre las diferentes especies de animales, considerando que las enzimas involucradas en este proceso obedecen en mayor parte a la información genética de cada especie individual, así como algunas de las reacciones se deben a enzimas microbianas que habitan en el intestino. Sin embargo, desde el punto de vista ambiental puede asumirse que el mecanismo general del metabolismo de fármacos describe correctamente este factor que influye considerablemente en su impacto ambiental [40], [41].



De este modo, la importancia de la modificación a nivel químico de los fármacos es clara, considerando que son sustancias administradas a organismos vivos que transforman su estructura a este nivel. No obstante, a nivel ambiental suceden otros fenómenos físicos y biológicos e incluso químicos, que varían según la ubicación geográfica y que se relacionan con el clima, las características propias del agua, la microbiota o la presencia de otros contaminantes [35], [40].

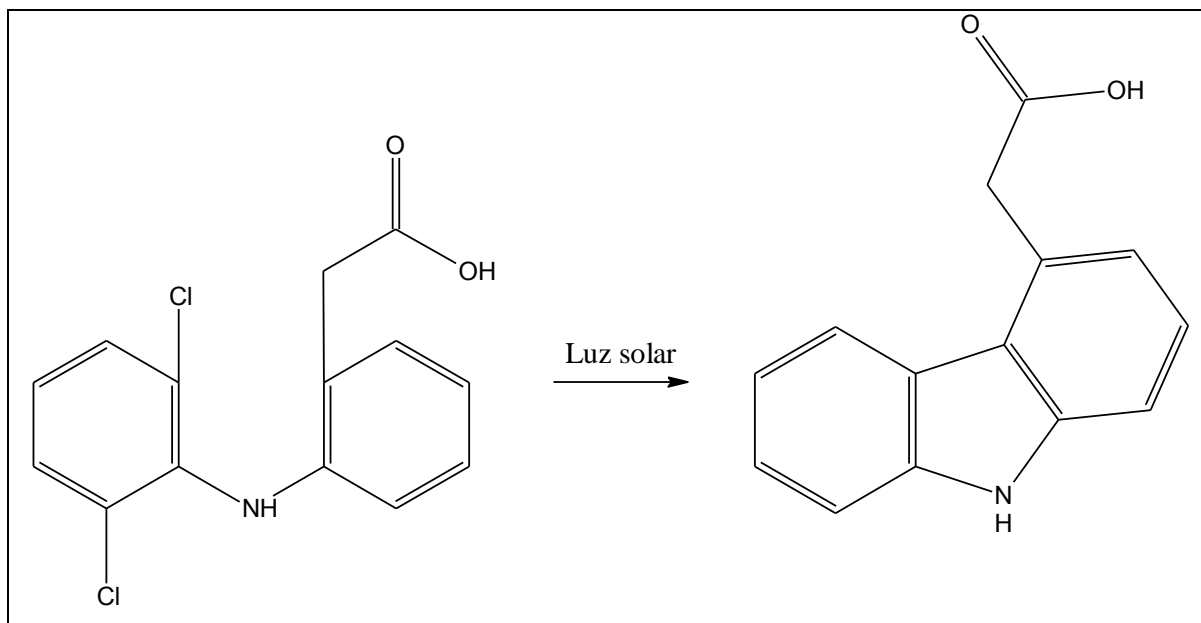
### **Reacciones de transformación fotoquímica**

Algunos productos químicos, una vez que han sido liberados al medio, son susceptibles a las reacciones de transformación fotoquímica cuando son expuestos a la luz solar, incluyendo algunos fármacos y sus metabolitos. Se cuenta con evidencia que afirma que prácticamente cualquiera de las reacciones orgánicas puede ocurrir o catalizarse por este tipo de degradación abiótica, tales como sustitución nucleofílica, oxidación, reducción, halogenación e hidrólisis. Estas transformaciones son quizás las primeras en las rutas de degradación de muchos compuestos, o forman parte de etapas subsecuentes, pudiéndose encontrar intercaladas con biotransformaciones microbianas. Las reacciones fotoquímicas tienen relevancia en sitios con alta radiación solar como la atmósfera, suelos y superficies acuáticas [42], [43].

En muchas de estas reacciones, puede estar involucrado el radical hidroxilo en la degradación de xenobióticos, mediante mecanismos como la fotólisis de nitratos, nitritos, ácidos fúlvicos y húmicos y reacción de Fenton [42]. Un ejemplo notable es la transformación del diclofenaco, cuyo producto se muestra en la Figura 2. En este ejemplo, tanto el xenobiótico original como el producto, han resultado ser importantes desde el punto de vista ecotoxicológico, aunque no se cuenta con estudios detallados sobre la toxicidad específica de los subproductos.



Otros procesos conocidos a este nivel considerando fármacos en el ambiente son la cloración de la estrona y la ozonización del estradiol y la carbamazepina [42], [43].



*Figura 2. Estructuras del diclofenaco y su principal producto de fototransformación.*

Tomado de: D. E. Moore y cols., 1990 [43]

### **Tratamiento de aguas residuales**

Es importante considerar que el medio acuático es especialmente susceptible a los contaminantes de origen farmacéutico. Esta condición se deriva de ser el destino de las aguas residuales y otros productos sólidos, que yacen en el agua debido a su elevado poder disolvente y a su capacidad de fungir como un vehículo de evacuación de sustancias de diversas índoles, tanto en estados sólido, líquido o gaseoso, bien sea en suspensión, disolución o flotación. De este modo, las aguas continentales, tanto las superficiales como las subterráneas, se



convierten en el medio a través del cual se realiza el drenaje de estos productos [4], [10].

El primer destino de los contaminantes farmacéuticos puede conducirlos a plantas de tratamiento de aguas residuales. En nuestro país, las 2,342 plantas de tratamiento de aguas abarcan el 47.5% del agua residual municipal que se recolecta mediante el alcantarillado [16].

El tratamiento de aguas en las plantas convencionales se efectúa hasta en tres etapas. La primera de ellas es común para todas las instalaciones de tratamiento y consiste en la remoción de impurezas, tales como grasas, arena y sólidos en general, mediante procesos de filtración y sedimentación. Posteriormente, la etapa secundaria consiste en tratamientos a nivel biológico, con objeto de remover materia orgánica con reactores aerobios o anaerobios y en ciertos casos se complementa con cloración y radiación ultravioleta. Finalmente, la tercera etapa del tratamiento radica en remoción de fósforo y nitrógeno por precipitación, así como otras técnicas que eliminan ciertos contaminantes o partículas específicos [44].

La efectividad en la remoción de los contaminantes de una planta de tratamiento en particular, depende del diseño del proceso considerando la instalación del tratamiento secundario, filtración, desinfección, y de las variables operativas como el volumen de carga y la temperatura, relacionadas al tiempo de retención de los sólidos y potenciales de oxidación. Como parte del tratamiento ocurre la atenuación natural de estos compuestos, la cual en estos casos sucede mediante digestión microbiana, dilución, sorción a sólidos, fotólisis y otras formas de transformación abiótica. Sin embargo, esta serie de fenómenos son por lo general insuficientes para reducir la concentración de compuestos orgánicos hasta niveles indetectables [45].



Las concentraciones de los fármacos en las aguas una vez que han sido tratadas son muy variables, y de acuerdo a las condiciones de trabajo que se han mencionado, varían notablemente. Se han elaborado algunos estudios para evaluar la capacidad de algunas instalaciones de tratamiento de agua en la remoción de fármacos presentes en aguas residuales. Como ejemplo se presenta la Tabla 7, que compara plantas de tratamiento de Estados Unidos de América, así como la remoción de algunos compuestos en diferentes etapas del proceso [45].

**Tabla 7. Concentraciones de algunos fármacos en dos plantas de tratamiento de aguas residuales de EUA ( $\text{ng L}^{-1}$ ).**

Modificado de: D. Gerrity y S. Snyder, 2012 [45]

Fármaco	Planta de tratamiento 1			Planta de tratamiento 2		
	Efluente primario	Efluente secundario	Efluente final	Efluente primario	Efluente secundario	Efluente final
Atenolol	1600	730	220	2600	430	560
Carbamazepina	160	190	180	260	340	310
Diclofenaco	120	96	63	NA	NA	NA
Ibuprofeno	17000	<20	<20	30000	<10	<10
Sulfametoxazol	1900	1500	1500	650	480	370
Trimetoprima	700	19	17	440	26	24

NA: No analizado

Las consideraciones propias de cada caso son complejas, pues involucran en primera instancia la cantidad del fármaco en el primer afluente, que dependerá de una serie de condiciones diversas como se ha mencionado, tales como su estabilidad, solubilidad y volumen de producción. Paralelamente, la efectividad de la remoción del fármaco depende adicionalmente de las condiciones del tratamiento del agua. La



tendencia en el caso del atenolol, por ejemplo, muestra que la **concentración de este  $\beta$ -bloqueador** puede disminuirse; sin embargo, la carbamazepina presenta concentraciones relativamente uniformes antes y después de los tratamientos. Por ello, el tratamiento de aguas residuales representa un factor de variabilidad particular en la caracterización de los fármacos en el ambiente, y en algunos casos requeriría el diseño de tratamientos específicos para este tipo de compuestos [46], [47].

De este modo, se han propuesto tecnologías de tratamiento de aguas que han demostrado efectividad en la remoción de fármacos de tipo oxidación avanzada (ozonización, fotólisis, reacciones de Fenton y foto-Fenton, sonólisis y oxidación electroquímica), adsorción en carbón, separación en membrana y biorreactores en membrana. No obstante, estos tratamientos resultan muy costosos de desarrollar e implementar, por lo que una alternativa viable ha sido modificar los componentes de humedales artificiales (sustratos, vegetales y microorganismos) para que adquieran la capacidad de eliminar los fármacos contaminantes y sus metabolitos como parte de una etapa subsecuente de tratamiento del agua residual. El caso particular del hongo *Trametes versicolor* resulta una oportunidad de desarrollo en este contexto, pues sintetiza oxidasas inespecíficas, del tipo de las lacasas, peroxidasas y del sistema citocromo P450 [46], [47].

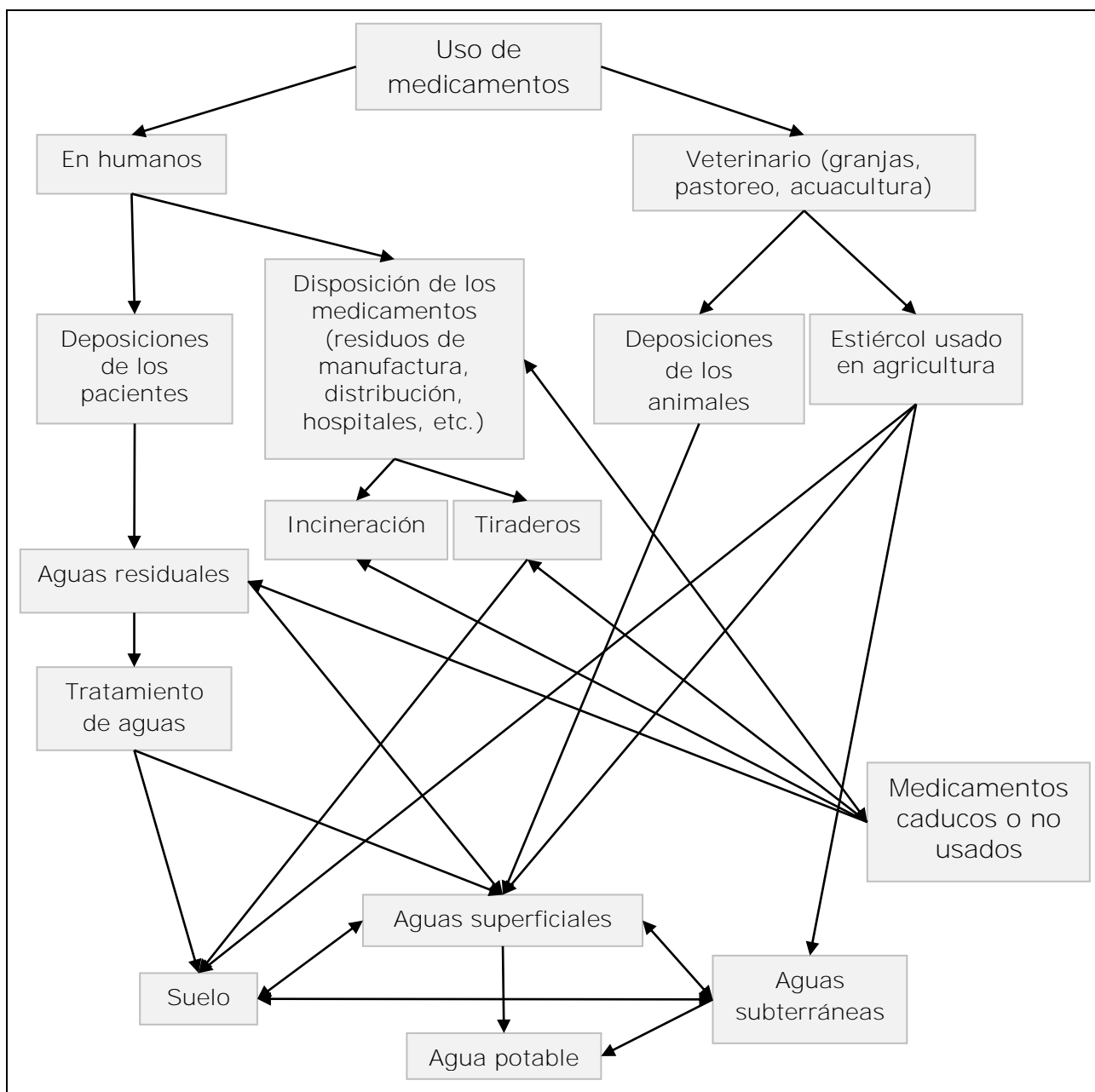


### **Capítulo 3: Fuentes de contaminantes de origen farmacéutico**

Por lo general, los fármacos, sus metabolitos, así como algunos excipientes ambientalmente importantes usados en su formulación, alcanzan el medio acuático por la eliminación de los medicamentos que se han administrado en humanos y animales, mala disposición de medicamentos caducos, agricultura y la emisión de residuos de manufactura por parte de los fabricantes. Paralelamente, el tipo de fármacos presentes en los diferentes países, así como las proporciones en que estos se encuentran son heterogéneas, puesto que los medicamentos autorizados para su venta y producción se dan conforme la legislación de cada nación y la epidemiología de su población. Sin embargo, hay tendencias en el consumo que se reflejan en las cuantificaciones de residuos de fármacos, situación que también asemeja los orígenes de dichos compuestos, como se mostró en la Tabla 4 referida a la bahía Bohai, China [34].

Como se ha dicho, la información relativa a estos compuestos en términos de orígenes, efectos e implicaciones en aras de una completa legislación está incompleta y muchos de los estudios exhaustivos en este ámbito provienen de Estados Unidos de América y Europa, particularmente Suecia y Alemania. Estas regiones son también las principales productoras de nuevas moléculas con fines terapéuticos, y sus laboratorios farmacéuticos son los dueños de las patentes con que se inicia la producción masiva de los fármacos recientemente aprobados. La tendencia a menudo, es que al vencer la patente del fármaco, los grandes volúmenes de producción de fármacos y medicamentos se transfieren a sitios de menor costo de producción, tales como India, China u otros países en vías de desarrollo; así como, a los laboratorios de medicamentos genéricos a nivel global, que comienzan a fabricarlos





*Figura 3. Principales orígenes y destinos de los contaminantes de origen farmacéutico.*

Modificado de: WHO, 2011 y EMEA, 2006 [32], [48]



masivamente en diversas regiones del mundo y a menor precio al público [34]. Dichas condiciones son de interés para este trabajo, puesto que una mayor disponibilidad de medicamentos para una creciente población, genera grandes volúmenes de residuos

En este tenor, se presenta como caso introductorio el trabajo de Siemens J. y colaboradores, en el que el objeto de estudio fue la propia Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM). Esta conglomeración urbana tiene una enorme población, concentra más de la mitad de la producción de medicamentos del país, con 216 unidades económicas de compañías nacionales e internacionales [33]. Con el auge de medicamentos genéricos y el desarrollo urbano y social, el consumo de estos productos ha aumentado al paso de los años. Aproximadamente, el 70% del agua residual de la ZMCM es depositada sin tratamiento previo en el Valle del Mezquital, Hidalgo, en donde se utiliza para riego de 900km<sup>2</sup> de tierra semiárida. En primera instancia, su uso ocasiona contaminación bacteriana y química del agua de la región y de los vegetales cultivados. En el contexto de este trabajo, se han encontrado los fármacos seleccionados como representantes de este grupo de contaminantes en las regiones donde el agua residual es conducida, con diferencias en su transporte, pero mostrando que los modelos matemáticos planteados para estimar las deposiciones de estos contaminantes no se correlacionan necesariamente con las concentraciones resultado del muestreo, concluyendo que es necesario llevar a cabo programas de monitoreo periódico, así como evaluaciones de las repercusiones que esto podría alcanzar [49].

A continuación se detalla cada ruta por la que los residuos de origen farmacéutico arriban al ambiente y finalmente se establece la interrelación entre ellas [50].



## Antropogénico

Durante la manufactura de fármacos y medicamentos, las materias primas, de fases intermedias y residuos industriales pueden liberarse al ambiente, ya sea al agua residual o al suelo como desechos sólidos. Sin embargo, en México, la normatividad pertinente en fabricación de medicamentos marca como obligatorio el cumplimiento de las disposiciones jurídicas ecológicas y sanitarias con el fin de darle un tratamiento adecuado. Los medicamentos se consideran productos peligrosos e intrínsecamente como residuos peligrosos; por ello, su tratamiento consiste en llevarlos a destrucción [51]–[53]. Adicionalmente, durante la limpieza de los equipos de fabricación pueden generarse efluentes impregnados de agentes tóxicos, por lo que se suelen ocupar agentes desengrasantes e *inactivantes* de ciertos fármacos, como el dipropilenglicol-metil-éter para los esteroideos [54], con el fin de destruir las moléculas que pudiesen contaminar otros productos o sitios de producción [55]

Los medicamentos administrados tanto en condiciones hospitalarias como en pacientes ambulatorios, en prescripciones como en productos de libre venta, representan una muy importante fuente de contaminantes para el medio y, junto con los fármacos de uso veterinario, las causas de mayor trascendencia de contaminantes farmacéuticos [50].

El flujo de los fármacos y sus metabolitos en medicamentos administrados en humanos está relacionado directamente con las condiciones farmacocinéticas del paciente en cuestión. Una vez que el medicamento libera el principio activo, este puede sufrir las reacciones de biotransformación modificando su estructura química, como se ha mencionado en el Capítulo 2. Dichas reacciones, por lo general, tienen



como productos metabolitos relativamente estables y solubles en agua. Estos residuos son eliminados del cuerpo mediante la orina o heces fecales, encontrando su ruta de salida corporal por vía renal o a través de la bilis. En el contexto de este trabajo, son de poca trascendencia otras vías de eliminación como la pulmonar, que libera al aliento sustancias volátiles, el cabello o las uñas. No obstante, en los productos de administración dérmica, tales como cremas y ungüentos, puede suceder que porciones de los principios activos sean arrastradas con el flujo del agua corriente al lavar el sitio de cuerpo que estuvo en contacto con el medicamento; o bien, depositar dichos residuos en la ropa o superficies al tener contacto con la piel, artículos que serían posteriormente lavados arrojando los residuos al drenaje. En todos los casos, el destino final de los fármacos o sus metabolitos serán las aguas residuales municipales, ya sea provenientes del medio hospitalario o doméstico [31], [50].

### **Uso veterinario**

Los productos farmacéuticos de uso veterinario incluyen antibacterianos (tetraciclinas, **sulfonamidas**,  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, fluoroquinolonas), antiparasitarios, antimicóticos, hormonas, tranquilizantes, AINES, entre otros. Los medicamentos disponibles varían de acuerdo a la legislación de cada nación y a menudo los detalles de sus volúmenes de fabricación y ventas no están disponibles.

La fuente principal de medicamentos de origen veterinario en el ambiente obedece a la cría de animales. Los fármacos o sus metabolitos pueden liberarse al medio debido a la disposición de desechos sólidos y líquidos impregnados con estas sustancias, así como a través de orina y heces que se depositan directamente en el suelo o el agua. Un caso particular es el de la acuicultura, en la que se usan fármacos como la



oxitetraciclina, amoxicilina, florfenicol y sarafloxacino en el alimento con el objetivo de evitar infecciones en los animales de crianza. En ciertos casos se administran vía tópica, por inyección o disueltos en pequeños refractarios o peceras; en todos los casos las aguas se contaminan con los residuos de estos fármacos junto con los productos de excreción de los animales [56].

De este modo, el grupo farmacológico más importante, por las grandes cantidades en que se produce, es el de los antimicrobianos. El uso de estas sustancias en veterinaria tiene enfoques disímiles a los de la medicina para humanos; en ciertas regiones del mundo, tales como Estados Unidos de América y Europa, es común que estos fármacos funjan en ganadería como aditivos alimentarios [57]. Aunque controvertido, su uso persiste puesto que producen mejores tasas de crecimiento, eficiencia alimentaria e incluso mejor salud en los animales. Su mecanismo de acción incluye prevención de infecciones, control de enfermedades infecciosas subclínicas y favorecer la absorción de los nutrientes a través de la mucosa intestinal debido a la reducción de su grosor [58].

En segundo lugar se encuentran las hormonas, específicamente de tipo esteroideo, las cuales se han administrado a animales de granja con el fin de aumentar su crecimiento, modificar el proceso de engorda y mejorar la producción de leche. La primera de ellas usada con este fin fue el dietilestilbestrol vía subcutánea, la cual fue prohibida por sus efectos teratogénicos en humanos. Entre los fármacos de este tipo que se usan actualmente están hormonas corticoadrenales, estrógenos y andrógenos, los cuales se han encontrado en aguas naturales provenientes ya sea de uso humano y/o veterinario.



La regulación en este respecto es heterogénea. En Estados Unidos de América el uso de compuestos con dichos propósitos está permitido siempre que se usen los agentes que no se han asociado con efectos adversos a la salud; sin embargo, en los últimos años se ha seguido la tendencia a disminuir su aplicación. En la Unión Europea sólo las hormonas están prohibidas, mientras que en México se comercializan una variedad de medicamentos veterinarios de los que no se reportan cifras concernientes a su usos terapéuticos o como aditivos alimentarios [57]–[59].

### **Agricultura**

Se usan antimicrobianos para controlar ciertas infecciones bacterianas en frutas, vegetales y algunas plantas ornamentales, siendo el *fuego bacteriano* la principal de las patologías. Los fármacos más aplicados con este fin son estreptomicina y oxitetraciclina; su uso en Estados Unidos de América es amplio aunque corresponde a poco menos del 0.5% del volumen de uso de antibióticos en esa nación [60], [61]. Los fármacos antimicrobianos usados con este propósito varían entre las naciones; en México está permitido el uso de estreptomicina, oxitetraciclina y gentamicina [62].

Los fármacos efectivos para dicho fin deben tolerar la oxidación, radiación UV, lluvia y altas temperaturas, siendo estas condiciones las que los hacen de importancia como contaminantes ambientales. Sin embargo, la agricultura no se considera una fuente crítica de residuos farmacéuticos en el ambiente, debido a los bajos volúmenes que consume [60], [61].



## **Desecho de medicamentos**

El destino que se da a los medicamentos que no se administraron o han expirado, ya sea en el medio doméstico u hospitalario, representan otra fuente de contaminación de origen farmacéutico. De acuerdo con el estudio de Kuspis y colaboradores, un 35.4% de los medicamentos no usados se tiran por el drenaje, y un 54.0% se desecha en la basura común [63]. Históricamente, los efectos negativos de estas sustancias han sido minimizados o incluso soslayados; de acuerdo con A. Wennmalm [50], se exhortaba desechar a través del retrete los medicamentos que no fueran a usarse, recomendación que continúa vigente en ciertas regiones. El destino de los productos que siguen esta vía es incorporarse con el resto de los desechos, incrementando las concentraciones de los fármacos y metabolitos en las aguas residuales, paralelamente a los eliminados por los consumidores. Como se ha mencionado, sólo una fracción del agua del alcantarillado alcanza tratamiento, y de igual modo, este no garantiza de ninguna manera la remoción de estos contaminantes [31], [50], [64].

Por otro lado, algunos de los medicamentos no administrados hallan su destino en la basura. Si el tratamiento de ésta consiste en incineración, el grado de destrucción de los principios activos depende de la temperatura a la que el proceso se lleve a cabo. En caso de que la molécula no se descomponga o bien los residuos no sufran tratamiento, eventualmente se arrastrará hasta el suelo, subsuelo y las aguas circundantes, donde se distribuirá y en dado caso estará disponible para ejercer sus efectos ecotoxicológicos [50].

En la Unión Europea, se señaló en el 2004 que en todos sus Estados miembros se deberán coleccionar los residuos de medicamentos humanos bajo sistemas especiales. Se trata del primer paso en el procedimiento



de manejo completo de estos desechos en esa región, aunque no se precisa cuál será el destino que se dará a estos residuos. Es importante destacar que eliminarlos por el inodoro sigue siendo una alternativa válida en Europa, aunque la incineración a 1200°C es la opción preferida para evitar consecuencias ambientales de su liberación.

Por otro lado, en Estados Unidos de América no hay requerimientos federales para recolección de medicamentos no usados y tirarlos por el drenaje es lo recomendado comúnmente [50]. En esta nación se han propuesto mecanismos de control de estos residuos especiales de alcance local y nacional provenientes de diversas organizaciones, elaborándose un plan de acción en este sentido en el año 2010 [64]. En México, el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos, SINGREM, es una Asociación Civil derivada de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica cuyo objetivo es evitar que los desechos de medicamentos alcancen el ambiente. Ha instalado contenedores en farmacias, donde los consumidores pueden desechar los medicamentos que no han usado y posteriormente, se les da tratamiento especializado, el cual consiste en trituración y posterior incineración [65].

### **Modelos de distribución**

Al igual que para otros contaminantes, se debe estudiar la movilidad de los fármacos y sus metabolitos en el ambiente, considerando su origen y distribución, con el fin de evaluar el riesgo de su presencia, siguiendo con su manejo y regulación. La mayoría de las aproximaciones con este propósito han adaptado los modelos clásicos desarrollados para los agentes químicos comunes y representan un paso esencial para el estudio integral de los contaminantes farmacéuticos [31].





En primera instancia, como se ha mencionado, se consideran las características fisicoquímicas y estructurales de estas sustancias, tales como masa molecular,  $pK_a$  y solubilidad. Consecuentemente, se deben establecer las principales fuentes de contaminantes de la región de estudio en los escenarios establecidos, como el agua o el suelo. Se formulan modelos matemáticos suponiendo un sistema cerrado, cuyo propósito es simular las condiciones ambientales a las que las moléculas se exponen considerando también sus propiedades particulares, calculando los tiempos de vida media en cada compartimiento y estimando los equilibrios de concentración entre ellos, todo esto denominado evaluación de **"Nivel I"**. El estudio adicional, **"Nivel II"**, considera el balance de materia entre los contaminantes que entran al sistema, los que residen en él **y los que salen**. El **"Nivel III"** es el más complejo de ellos y considera además la resistencia al flujo que pueden presentar los compuestos, reflejando un estado *estacionario* de equilibrios [66].

Estas son herramientas valiosas en la evaluación del comportamiento de los contaminantes farmacéuticos dado que permiten plantear cuantitativamente los equilibrios de distribución de estas sustancias. Por ello proporcionan información valiosa en términos del establecimiento de la legislación y el manejo correcto de estos compuestos. Es importante añadir, que como parte de la evaluación del riesgo se han desarrollado modelos que predicen las concentraciones de los contaminantes, y en todo caso serían complementarios a los de movilidad en el ambiente [66].



## **Capítulo 4: Efectos de la contaminación por sustancias de origen farmacéutico**

Los efectos de los residuos farmacéuticos en los organismos vivos son diversos. Se cuenta con reportes que señalan que las consecuencias de la exposición a dichas sustancias pueden ser relativamente menores respecto a otros tipos de contaminantes emergentes, y en otros casos se han manifestado con un impacto significativo, e incluso alarmante, como en el ejemplo presentado a continuación.

El caso de los buitres del género *Gyps* en India y Pakistán (ver Figura 4A) ha resultado particularmente notable en el contexto de los fármacos en el ambiente y sus efectos toxicológicos. Estos animales carroñeros, que solían ser abundantes en el subcontinente indio, comenzaron a disminuir su presencia desde la década de 1990. Hacia los primeros años del siglo XXI, su población llegó a desaparecer hasta en un 95%; este desequilibrio se debe a un fenómeno emergente de falla renal y gota (ver Figura 4B). En los análisis post-mortem de algunos ejemplares se detectaron depósitos de uratos en la superficie de órganos internos, condición relacionada con patología renal que desencadena altos niveles corporales de estos compuestos. La falla renal se relacionó con daño tóxico por sus características histopatológicas, por lo que se buscaron algunos compuestos nocivos, tales como metales pesados, pesticidas y bifenilos policlorados, pero no se lograron establecer como los responsables del fenómeno.

En el trabajo publicado por Oaks J. y colaboradores en el año 2004 [67] se consideraron los fármacos de uso en el ganado como posibles responsables, puesto que los restos mortales de animales domésticos representan la fuente principal de alimentación para los buitres de la región. Ante la incapacidad de correlacionar la causa de muerte con los

compuestos citados, se buscaron medicamentos veterinarios que una vez en la carroña, pudieran absorberse por vía oral y entre sus efectos adversos provoquen daño renal. El único que cumplió estas dos características fue el diclofenaco, el cual se encontró en los riñones de todos los ejemplares fallecidos por daño en estos órganos y en ninguno de los que murieron por otras causas. La causalidad se confirmó al administrar a aves en cautiverio concentraciones conocidas de este fármaco y observar las mismas consecuencias [67]. De acuerdo con



*Figura 4A. Ejemplares del género Gyps. Figura 4B. Cavidad abdominal de un Gyps bensalensis con gota visceral.*

4A. Tomado de: *Pharm. J.*, vol. 293, 2014, [68]

4B. Tomado de: J.L. Oaks y cols., 2004, [67]



reportes recientes, se ha prohibido el uso veterinario de este fármaco en la zona sureste de Asia, y se estudia si se procederá del mismo modo en Europa [68].

En Pakistán el diclofenaco se usa ampliamente en animales con pezuñas, los cuales se suelen ofrecer en caso de muerte por enfermedad a los animales carroñeros [67]. Se puede considerar que, como se mencionó en el capítulo anterior, la administración de medicamentos veterinarios puede llegar a ser indiscriminada. Asimismo, por su volumen corporal requieren niveles mayores de dosis para provocar efectos farmacológicos, lo que se reflejaría en exposiciones a mayor concentración, alcanzando niveles tóxicos en otros organismos susceptibles o bien de menor tamaño.

Los contaminantes en la biósfera, sus relaciones y efectos en los seres vivos constituyen el campo de la Ecotoxicología. Esta definición constituye una visión global de las interacciones entre los fenómenos ecológicos a varios niveles de organización biológica, dado que los efectos indirectos sobre la integridad de un elemento en particular son tan importantes como los directos sobre una especie o comunidad, puesto que afectan la compleja red de interacciones entre los miembros de los ecosistemas [69].

En este contexto, es complicado establecer puntualmente la exposición a contaminantes, así como, sus efectos desde el punto de vista global; usualmente se colecta información de algunas especies para predecir los efectos en el resto de los miembros del ecosistema y sus interacciones. Esta condición nos refiere al uso de bioindicadores y biomonitores, los cuales funcionan como reflejo de la condición global de alguna parte del sistema en estudio [69].



Si bien el caso de los buitres y el diclofenaco no corresponde al medio acuático, pretende ser visto como un precedente histórico en el que la falta de medidas precautorias, o bien, el uso indiscriminado de medicamentos, resultaron en consecuencias especialmente graves para miembros del ecosistema. Otros hallazgos especialmente notables involucran peces que han sufrido cambios en su comportamiento, fisiología e incluso anatomía, debido a la presencia de ciertos compuestos en el agua que habitan. A continuación, se presenta una recopilación de la información concerniente a los residuos de los grupos farmacológicos que han sido implicados con efectos ecotoxicológicos. Como se verá, algunos han sido señalados por efectos graves sobre los organismos, mientras que otros parecen representar una amenaza menor y sólo bajo ciertas condiciones.

### **Disruptores endógenos**

De acuerdo con la EPA, los agentes que interfieren con las funciones normales de las hormonas en el cuerpo adquirieron el mote de *disruptores endócrinos*. Dichas funciones están relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis, reproducción, desarrollo y comportamiento de los individuos [70], [71]. Es importante precisar que los disruptores endócrinos incluyen compuestos como los dibenzofuranos policlorados, el metilmercurio, los alquilfenoles, el dicloro-difenil-tricloroetano, sus compuestos relacionados y otros cuyo origen es farmacéutico, es decir, algunos de ellos son derivados de medicamentos que contienen hormonas esteroideas usados comúnmente como coadyuvantes ganaderos, en el tratamiento de la menopausia y como anticonceptivos, y otros como el ibuprofeno o la fluoxetina [70].



**Tabla 8. Fármacos disruptores endógenos encontrados en aguas residuales**

Modificado de: S. Brander, 2013 [71]

Compuestos	Vías hormonales afectadas	Procesos biológicos alterados por su exposición (en peces)
Estradiol, estrona y estriol	Estrógeno	Expresión de proteínas, feminización e inmunidad.
Progesterona	Gestágeno	Expresión de proteínas, feminización e inmunidad.
Cortisol y cortisona	Glucocorticoide	Esteroidogénesis, masculinización e inmunidad
Levonorgestrel y drospirenona	Gestágeno y antiestrógeno	Baja fertilidad y masculinización
Etinilestradiol	Estrógeno	Esteroidogénesis, baja fertilidad, feminización y jerarquía social
Fluoxetina	Neuroendócrino	Esteroidogénesis, cambios de comportamiento, baja fertilidad, morfología. Se bioconcentra en el organismo.
Ibuprofeno	Prostaglandinas	Esteroidogénesis, expresión de proteínas, desove y jerarquía social

Las aguas residuales municipales e industriales son fuentes documentadas de disruptores endógenos. Tradicionalmente, los estudios



en este respecto se han enfocado en los efectos estrogénicos de estas sustancias; sin embargo, ahora se cuenta con evidencias de que también son capaces de afectar otros sistemas fisiológicos, como los andrógenos, los tiroidales y los glucocorticoides [71]. Adicionalmente, según el estudio de Milla, S. y colaboradores en el año 2011, se concluyó que los peces expuestos a estas sustancias son más propensos a los patógenos en general, por lo que podrían estar implicados también en alteración del sistema inmune [72]. Se ha propuesto que los efectos adversos de los disruptores endógenos se deben en términos generales a que mimetizan o antagonizan los efectos de las hormonas, alterando el patrón de síntesis y metabolismo de estas sustancias, así como modificando las respuestas de los receptores involucrados [41].

De este modo, con objeto de señalar algunos de los residuos de origen farmacéutico que han demostrado efectos potenciales sobre los organismos acuáticos, en la Tabla 8 se resumen los fármacos a los que se les han descubierto propiedades disruptoras. Cabe mencionar, que estos estudios han sido publicados recientemente y en muchos casos son necesarias investigaciones más profundas con el fin de esclarecer el mecanismo de acción por el que ejercen sus efectos tóxicos.

En cuanto al tratamiento de las aguas contaminadas con estas sustancias, requieren una mención especial las hormonas esteroides, ya que por lo general difícilmente se eliminan completamente del agua mediante los sistemas de tratamiento de aguas residuales convencionales, acarreando dichos compuestos hasta los medios acuáticos donde se pueden acumular. Sin embargo, hay estudios que reportan lagunas aireadas donde no se detecta presencia de hormonas de origen humano, posiblemente debido a que la aireación favorece la eliminación de estos fármacos. Esta condición espera ser considerada en aras de la optimización de los sistemas de tratamiento de agua [73].



Respecto al uso veterinario de esteroides con fines de mejorar la producción ganadera, hay una corriente de expertos que condena su aplicación y pide su prohibición, debido al riesgo potencial que según ellos representa el consumo de carne proveniente de animales que se administran con hormonas. No obstante, de acuerdo con autores como Pond y Shimada, quienes publican textos especializados en nutrición animal, la mala publicidad de este tipo de compuestos obedece a factores económicos y no existen efectos toxicológicos en los humanos que consuman carne de animales tratados hormonalmente [57], [58].

### **AINES**

Los AINES representan un grupo de más de 50 fármacos que ofrecen alivio sintomático del dolor y la inflamación en una gran variedad de enfermedades y condiciones fisiológicas. Son medicamentos usados globalmente, muchos de ellos vendidos sin receta en grandes cantidades, heterogéneos en su estructura química y en su importancia en el contexto de los efectos ambientales que pudiesen ocasionar. Por ejemplo: el ácido acetilsalicílico se degrada naturalmente sin conllevar efectos adversos para el ambiente; por otro lado, el diclofenaco ha sido señalado como una sustancia que requeriría monitoreo ambiental por **sus efectos tóxicos a concentraciones incluso menores a 1µg/L**. Adicionalmente, esta sustancia se degrada difícilmente y la efectividad en su remoción de las aguas residuales mediante plantas de tratamiento es pobre [74], [75].

El diclofenaco resulta ser un caso de especial atención, pues también se ha reportado que productos de su fototransformación, como el mostrado en la Figura 2, en medios acuáticos pudiesen ser más potentes en sus efectos toxicológicos sobre organismos acuáticos como el fitoplancton [76]. De este modo, ensayos de ecotoxicidad de este fármaco han





demostrado una variedad de daños en organismos como peces (*Oncorhynchus mykiss*) a nivel renal y hepático, mejillones (*Dreissena polymorpha*) vía peroxidación de lípidos, helechos (*Polystichum setiferum*) a nivel mitocondrial y de ADN, y en huevos y embriones de peces cebras (*Danio rerio*) también debido a peroxidación de lípidos. Estos organismos son ejemplos clásicos de biomonitores en ensayos para contaminantes comunes y facilitan la vigilancia ambiental y las pruebas de toxicidad de compuestos químicos en general, por lo que se consideran herramientas potencialmente aplicables a la evaluación de contaminantes de origen farmacéutico [74], [77].

### **Antibióticos**

El origen de los antibióticos en el ambiente se debe a su generalizada y cada vez mayor aplicación en medicina, veterinaria y agricultura, ya sea en la profilaxis, el tratamiento, y el control de infecciones, así como aditivos para cría de animales [78]. Es importante añadir que se ha reportado una buena proporción de antibióticos que no se degrada fácilmente y otros que son totalmente persistentes ante las condiciones ambientales comunes. Es por ello que el mecanismo de desaparición de muchos antibióticos desde el punto de vista ambiental es fundamentalmente la sorción y en algunos casos la reducción de sus concentraciones en aguas mediante plantas de tratamiento [61].

Este grupo de fármacos actúan sobre distintas estructuras y mecanismos bioquímicos propios de los microorganismos y, desde el punto de vista de los residuos de origen farmacéutico en el ambiente, pueden causar afecciones a varios niveles, siendo el más importante la incidencia y distribución de resistencia al tratamiento farmacológico de bacterias patógenas. Este fenómeno se debe en parte a la constante exposición de estos microorganismos a bajas concentraciones de



antimicrobianos y sus metabolitos, aún a niveles menores a los mínimos inhibitorios de su crecimiento. En términos generales, de acuerdo a la OMS y otras instancias sanitarias, la tasa de resistencia bacteriana se ha incrementado gradualmente. Se pueden citar como los ejemplos de patógenos más críticos a las micobacterias multirresistentes, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [79], *Enterococci* resistentes a vancomicina, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas spp.* El impacto de la resistencia a antimicrobianos pertenece a un problema complejo y se compone de vertientes económicas, ambientales y de salud para animales y seres humanos [79], [80].

El uso de los antibióticos como aditivos alimentarios en ganadería ha sido tema de debate debido a la posible asociación de estos últimos con la aparición de ciertas cepas patógenas resistentes al tratamiento farmacológico. Se han reportado altos niveles de resistencia en ambientes adyacentes a establecimientos ganaderos, así como en aguas superficiales, subterráneas y canales de riego ajenas a esta actividad [79]. De acuerdo a la literatura especializada, el tratamiento de aguas reduce significativamente el contenido de bacterias en el agua que ha sido tratada y la incidencia de resistencia a antibióticos en estos sitios no es generalizada y depende de cada caso particular [80].

Como ejemplo, se presenta el trabajo de Goñi-Urriza y colaboradores (2000) en el que aislaron bacterias *Enterobacteriaceae* (miembro común de la microflora humana) y *Aeromonas* (bacteria típica que habita el agua fresca) del flujo del río Arga, al norte de España, el cual recibe descargas de aguas tratadas de la ciudad de Pamplona. Se evaluó la resistencia a antimicrobianos de los dos géneros mencionados, siendo positiva para 42.6% de las colonias de enterobacterias y 75% de las *Aeromonas*. Resalta en esta publicación que hubo un incremento en los porcentajes de colonias con resistencia conforme las muestras provenían



de corriente más abajo. La interpretación de los resultados refiere que el fenómeno de la resistencia, tanto en bacterias cuyo hábitat es el humano como en las que residen en el agua, es inherente a la plasticidad genética y fisiológica de estos organismos, aunque en ciertos casos la continua exposición a bajas concentraciones de fármacos o sus metabolitos concentrados río abajo favorece la aparición de cepas resistentes [78].

Otro aspecto alterado por la presencia de antibióticos es el equilibrio entre las comunidades microbianas, en sus estructuras y actividades, así como las relaciones de ellas con otros organismos en el suelo y el agua. Se sabe que incluso bajas concentraciones de antibióticos pueden causar efectos significativos en la población de bacterias de interés ambiental, reduciendo también su diversidad. Por ejemplo, se ha reportado que los ciclos biogeoquímicos, como el del nitrógeno, pueden verse afectados ante la presencia de residuos de medicamentos que contienen eritromicina, claritromicina y amoxicilina [79].

### **Antineoplásicos**

Los fármacos antineoplásicos tienen características farmacológicas comunes, tales como bloquear sitios moleculares clave para la proliferación celular. De este modo, se esperan consecuencias similares en los organismos expuestos y que sean susceptibles a su mecanismo de acción particular. Una familia farmacológica empleada frecuentemente en el tratamiento del cáncer es la de los agentes alquilantes, cuyos representantes más administrados son la ciclofosfamida y la ifosfamida, los cuales generan metabolitos activos que se eliminan del cuerpo y alcanzan el ambiente, siendo no biodegradables, persistentes ante el tratamiento de aguas residuales y transformables fotoquímicamente sólo bajo condiciones especiales.



Los efectos de estos agentes alquilantes sobre los organismos están orientados a la posible mutagénesis que provocan, cuyas consecuencias pueden incluir daños carcinogénicos, teratogénicos y citotóxicos. Sin embargo, por sus propios mecanismos de acción, no están definidos claramente los umbrales a partir de los cuales afectan a animales o vegetales, permaneciendo como un área que requiere más estudios con el fin de contar con una completa evaluación del riesgo que representan [81]–[83].

### **Hipocolesterolémicos e hipolipidémicos**

Grupo de fármacos cuyo objetivo terapéutico es reducir la cantidad corporal de colesterol y triglicéridos. Las familias farmacológicas representativas son las estatinas y los fibratos. Estos últimos, son fármacos comúnmente encontrados en los estudios de monitoreo. Su mecanismo de acción consiste en alterar la transcripción de genes que codifican proteínas reguladoras del metabolismo de lípidos; ante la exposición crónica se sabe que pueden causar daño hepático en ratas, asociado también a carcinogénesis de hígado, quizás relacionado a inhibición de fosforilación oxidante y proliferación de peroxisomas. Estas condiciones no se han reportado en humanos, pero se sospecha de daños potenciales en salmones y peces cebras [41], [84].

### **Beta-bloqueadores**

Los  $\beta$ -bloqueadores ejercen su efecto farmacológico al inhibir competitivamente los receptores adrenérgicos de los vertebrados. La alteración en estos receptores por largos períodos de exposición a este tipo de fármacos puede desencadenar una variedad de efectos adversos en corazón, hígado, riñones, branquias, niveles plasmáticos de esteroides y producción de huevos; pueden afectar el proceso de fotosíntesis en algas, y los sistemas inmune y digestivo en mejillones.



Sin embargo, estas afecciones se despliegan en exposición a altas concentraciones, lo cual no sucede en el ambiente debido a contaminación de origen farmacéutico, por lo que no se consideran un grupo farmacológico prioritario en este contexto [41].

### **Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos**

Hay pocos fármacos cuyo propósito es tratar enfermedades del sistema nervioso central que han sido detectados en el medio acuático [84]. Varios de ellos pertenecen al grupo de las benzodiazepinas, prescritas en condiciones de ansiedad y amnesia, y usadas ocasionalmente en medicina veterinaria como sedantes y estimulantes del apetito. El representante de este grupo es el diazepam, siendo por lo general el más vendido y también el más persistente en el medio; de este modo, por su mecanismo de acción, que consiste en interacción con los receptores GABA, fue inicialmente calificado como de riesgo moderado por la amplia difusión de aquél neurotransmisor entre los organismos vertebrados. Adicionalmente, la moderada lipofilicidad que presentan y su coeficiente de partición intermedio entre fases *n*-octanol y agua le proporcionan acceso relativamente facilitado a las formas de vida. Al igual que en otros grupos farmacológicos, las formas de vida acuáticas son las más susceptibles ante la exposición a estos fármacos [41], [84].

No obstante, sus mismas condiciones de lipofilicidad y coeficiente de reparto le suministran relativamente alta sorción en materia orgánica, sedimentos y suelo. Es por ello que los tratamientos de las aguas residuales, las cuales son su principal fuente ambiental, suelen ser efectivos en su remoción; por lo tanto, considerando las características señaladas, se considera que el diazepam no representa preocupación significativa para el ambiente [45], [85], [86].



## **Inhibidores de la recaptación de serotonina**

Las tendencias en salud pública indican que la depresión será una de las enfermedades de mayor importancia en los años venideros, por lo que se espera que la fabricación y venta de sus tratamientos farmacológicos irán a la alza. Uno de los grupos farmacológicos más comunes para el tratamiento de esta enfermedad es el de los inhibidores de la recaptación de serotonina; este neurotransmisor regula diversos sistemas fisiológicos en diferentes organismos como humanos, peces, moluscos y protozoarios, por lo que las alteraciones en sus condiciones normales implican efectos fatales incluso a niveles traza como  $0.03 \mu\text{g L}^{-1}$ .

El carácter anfotéropo de dichos fármacos, así como su capacidad de ionización parece contribuir a la alteración de la función biológica normal de los organismos acuáticos, interfiriendo en la reproducción, generando daño embrionario, retraso en el desarrollo y en la madurez sexual. Los estudios en este tenor incluyen, en su mayoría, condiciones de exposición agudas; sin embargo, las investigaciones a nivel crónico podrían aportar nuevas reacciones adversas a su presencia, las cuales incluso podrían llegar a presentarse en los seres humanos [87].

## **Excipientes**

Los excipientes requieren un apartado especial en esta revisión. Se definen como aditivos de la formulación de cada medicamento, los cuales no poseen actividad biológica y su uso persigue fines específicos en la manufactura farmacéutica. En la Tabla 4 se enumeran conservadores del tipo de los parabenos, los cuales se han encontrado en muestras de aguas naturales, debido a que se adicionan en gran variedad de formas farmacéuticas, alimentos y PCPs. Los parabenos



más usados son derivados del ácido *p*-hidroxibenzoico, los cuales poseen propiedades antibacterianas y fungicidas [88].

Muchos de los efectos tóxicos de estos compuestos se presentan a niveles de concentración mayores a los administrados en humanos por consumo de productos formulados con estos compuestos, y mucho mayores a las concentraciones presentadas en aguas residuales o tratadas, por lo que son compuestos aceptados por las instancias sanitarias [88], [89]. Sin embargo, las investigaciones de los últimos años han dado a conocer que estos compuestos pueden desencadenar efectos nocivos inclusive a bajos niveles de exposición, adicionalmente a su amplia distribución en aguas, a pesar de que las plantas de tratamiento convencionales son relativamente efectivas en su remoción. Por ello, también se consideran contaminantes de interés emergente.

Si bien desde años atrás se conoce que el butil y el propilparabeno se han asociado a alteraciones en la calidad del esperma en ratas jóvenes [89], se ha descubierto recientemente que este efecto se debe a una leve actividad estrogénica, por lo que se calificaron como disruptores endógenos débiles. Adicionalmente, tienen efectos inhibitorios en la mitocondria, deprimiendo el potencial de membrana de dichas estructuras subcelulares. Debido a estos dos factores, se han asociado a posibles alteraciones en la función reproductiva masculina, siendo nuevamente los peces los más susceptibles a sus efectos [90], [91].

### **Mezclas de fármacos y polifarmacología**

La información mostrada, respecto al riesgo que representan los contaminantes de origen farmacéutico, está basada en investigaciones y análisis de cada fármaco individualmente. No obstante, los fármacos no se presentan aislados en el medio, sino que son miembros de una mezcla compleja de sustancias, sus metabolitos y productos de



transformación. Los datos ecotoxicológicos muestran que las mezclas de compuestos pueden tener efectos disímiles respecto a lo observado en los fármacos aislados; considerando que este tipo de estudios son de interés emergente, el conocimiento en el ámbito de los efectos de combinaciones de fármacos es aún más escaso [81].

Se han postulado empíricamente dos puntos clave en el estudio de varios fármacos que se presentan juntos en el ambiente: la ecotoxicidad de las mezclas es por lo general mayor que los efectos de sus componentes individuales; y en segundo lugar, una mezcla puede alcanzar ecotoxicidad considerable, incluso si todos sus componentes están en concentraciones tan bajas que no provocan efectos nocivos individualmente. Esto se traduce en interacciones sinergistas y potenciadoras de las consecuencias de su exposición, sin descartar que sucedan otros tipos de relaciones entre los agentes químicos [92].

Por otro lado, numerosos fármacos poseen *polifarmacología* de relevancia clínica. Este término se refiere a las respuestas complejas que muchos fármacos tienen sobre la fisiología de los pacientes, dado que tienen efectos simultáneos sobre diferentes moléculas diana. Clínicamente, esto puede implicar reacciones adversas inespecíficas sobre el sistema, órgano o tejido blanco, o bien sobre otros ajenos. Del mismo modo, la pobre especificidad molecular de ciertos fármacos los hace más propensos a afectar paralelamente diversos blancos moleculares en diferentes especies de organismos [93].

En este sentido, estas características intrínsecas de las acciones biológicas de los fármacos podrían afectar una considerable variedad de organismos, así como niveles de organización biológica. Su abordaje representa un desafío mayor, aunado a los períodos de exposición que a menudo son crónicos, y se espera que en investigaciones futuras se





establezcan pautas que faciliten la protección del medio ante estas sustancias y sus combinaciones, así como si se descubriesen nuevos efectos tóxicos a nivel ambiental atribuidos a este tipo de moléculas.

### **Efectos en los humanos**

En el caso de la exposición directa de los humanos hacia residuos de origen farmacéutico, se han propuesto dos mecanismos principales de exposición: el consumo de animales marinos que concentran estos compuestos en su cuerpo y, principalmente, de agua potable que ha sido contaminada por aguas residuales o tratadas. No obstante, pocas moléculas atribuidas a residuos de origen farmacéutico han sido detectadas repetidamente en muestras de agua potable, debido principalmente a las dificultades analíticas que representan la cuantificación de las concentraciones a las que se encuentran, en el orden de  $\text{ng L}^{-1}$  y  $\text{pg L}^{-1}$  [94]. Aunado a esto, revisiones como la de Bruce y colaboradores, concluyen que los estudios recientes parecen no adjudicar efectos nocivos evidentes a la administración de pequeñas dosis de fármacos en el agua para consumo humano; sin embargo, mantiene abierta la discusión para futuras investigaciones y consideraciones [95].

Actualmente, no existe una guía específica de evaluación del riesgo de residuos de fármacos en humanos. Sin embargo, se han propuesto algunas metodologías para determinar su importancia relativa; para ello, se toman en consideración la farmacología y la toxicología humana de los fármacos, con objeto de calcular la dosis diaria tolerada, bajo la cual se espera que no se presenten efectos de ningún tipo. Considerando esto, se calculan los umbrales a partir de los cuales habrían efectos y, paralelamente, las concentraciones a las que se esperan encontrar los fármacos en el ambiente [94], [96], [97].



En términos generales, se asume que no se cuenta con suficiente evidencia para afirmar que este tipo de contaminantes generan efectos nocivos en humanos. Sin embargo, hay consideraciones especiales que requieren investigación adicional, como en los pacientes alérgicos, niños, embarazadas e individuos en gestación, así como un abordaje orientado a los efectos dados por mezclas de contaminantes emergentes. En este sentido, son necesarias nuevas investigaciones con el fin de inferir el peligro que representan estos contaminantes emergentes, como las iniciativas europeas *CYTHOTHREAT* y *PHARMAS* que evalúan grupos farmacológicos especialmente críticos como antineoplásicos y antimicrobianos [94], [96], [98].



## **Capítulo 5: Métodos analíticos para detección y cuantificación de contaminantes de origen farmacéutico**

Los contaminantes de origen farmacéutico tienen como un aspecto común la baja concentración en que se presentan en los medios acuáticos. Su estudio ha sido posible en primera instancia por el desarrollo de las metodologías analíticas, las cuales han adquirido la capacidad de detectar y cuantificar fármacos cuya concentración está en el orden de los microgramos por litro, o incluso hasta los nanogramos por litro, siendo las técnicas de cromatografía de líquidos y gases acopladas a detector espectrómetro de masas las usadas en prácticamente todos los casos [32]. Como parte del análisis, se lleva un proceso que generalmente consiste en filtración, extracción, derivatización (en caso de cromatografía de gases), separación y detección.

### **Filtración**

La presencia de materia orgánica en la muestra puede reducir la eficiencia de las técnicas de extracción subsecuentes. De acuerdo con D. Fatta y colaboradores, generalmente, los investigadores en el tema recurren a la filtración a través de fibra de vidrio cuyo poro puede ser de  $0.45\mu\text{m}$  o  $0.2\mu\text{m}$  [99].

### **Extracción**

La extracción en fase sólida es una técnica muy socorrida en este sentido, y es común entre las investigaciones de los contaminantes emergentes. Por lo general, se aplica la técnica de *Solid-Phase Microextraction*, un método inventado en 1989 que en la actualidad se suele aplicar como un paso previo al análisis cromatográfico acoplado a espectrometría de masas. Se tienen disponibles en el mercado



dispositivos que incluyen en uno mismo los pasos de extracción, concentración (derivatización) y transferencia hacia sistema cromatográfico. Además de ello, acorta los tiempos de análisis y es más amigable con el medio ambiente por requerir menores cantidades de disolventes orgánicos [100].

Conceptualmente, se puede considerar que es una técnica inspirada en las fases estacionarias capilares para cromatografía de gases. El cartucho contiene un recubrimiento de polímero, elegido según el tipo de compuesto químico de interés; por ejemplo, para la concentración de muestras con diclofenaco se ha usado Chromabond® C18 (sílica-octadecil modificada) para matrices de aguas residuales. Otras fases que se han usado exitosamente en el procesamiento de muestras ambientales con fármacos son el estireno-metacrilato y el estireno-N-vinilpirrolidona [100], [101].

El recubrimiento (o *fase estacionaria*) aprovecha las condiciones de sorción de los analitos (ya sea absorción o adsorción) para interactuar con ellos y efectuar una *concentración* de los mismos. Posteriormente se extraen considerando la partición entre dos fases de diferentes polaridades. Por lo general, si las propiedades de los fármacos en estudio son muy discordantes, o son especialmente susceptibles a ciertas condiciones ambientales, es necesario emplear consideraciones especiales en estos aditamentos, como una atmósfera carente de oxígeno o bajo ciertos intervalos de temperatura [99], [100].

## **Derivatización**

En ciertos casos, relativamente comunes para los analitos que tienen como destino el cromatógrafo de gases, es necesario incluir reacciones de derivatización. En ellas, se agrega un compuesto que reacciona con los fármacos o sustancias de interés con el fin de mejorar su volatilidad,



su estabilidad térmica y en algunos casos la sensibilidad en la detección. En el caso del diclofenaco en aguas residuales, se añade PFBBr. Otros de uso común en este contexto son el MTBSTFA y el BSTFA [99], [102]. Como se ha mencionado, se puede incluir esta etapa en el cartucho de microextracción con ciertos reactivos derivatizantes compatibles [100].

## **Separación**

Las técnicas aplicadas en la separación de las muestras son la cromatografía de líquidos y de gases, considerando que las muestras de origen ambiental contienen amplia variedad de compuestos. La cromatografía incluye una diversidad de técnicas, las cuales tienen como propósito separar los componentes de una mezcla con fines cualitativos, cuantitativos o de monitoreo, cuyo fundamento es la diferencia en tamaño, polaridad y/o carga de las moléculas involucradas.

Una muestra inyectada al sistema de cromatografía de líquidos o gases implica que ha sido transferida a un sistema de flujo y arrastrada por la fase móvil hasta la fase estacionaria, donde se aprovechan las propiedades de los analitos para liberarlos a tiempos dispares hacia el dispositivo detector [99], [103].

## **Detección**

Acoplado al sistema cromatográfico se encuentra otro dispositivo encargado de la detección de los componentes de la mezcla una vez separados. El detector de espectrometría de masas se está convirtiendo en el de mayor uso, por su alta sensibilidad y mayor habilidad para confirmar la identidad de los compuestos separados, a diferencia de las metodologías convencionales por absorción UV-visible o fluorimétricas [99]. Esta técnica consiste en: atomización, conversión de una fracción de esos átomos formados en un flujo de iones, separación de esos iones



según su relación masa/carga y finalmente el conteo del número de iones producidos en cada tipo de corriente iónica [103].

En la cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC-MS) o a masas-masas (GC-MS/MS) la muestra que llega al detector está en fase gaseosa, mientras que en la cromatografía de líquidos acoplada al espectrómetro de masas (LC-MS) o a masas-masas (LC-MS/MS) la muestra es un soluto disuelto. El espectrómetro de tipo masas-masas también se conoce como *en tándem*, y se refiere a un equipo que provee análisis de mayor resolución y exactitud [103], [104]. En la Tabla 9 se exponen algunos fármacos de importancia ambiental detectados en aguas, clasificados de acuerdo a la metodología analítica que puede usarse. Como se observa, pertenecen a familias farmacológicas distintas en cada caso, con diferencias importantes en su estructura química, por lo que la optimización de los procesos de extracción y las condiciones de separación deben ajustarse a los analitos que se rastrean en cada muestra. Finalmente, es importante resaltar que aunque cada técnica enumerada tiene diferencias a nivel operativo, se fundamentan en los mismos principios a nivel químico, que

**Tabla 9. Metodologías de cuantificación e identificación de algunos fármacos encontrados como residuos**

Tomado de: D. Fatta y cols., 2007 [99]

GC-MS o GC-MS/MS sin derivatización	GC-MS o GC-MS/MS con derivatización	LC-MS o LC-MS/MS
Ciclofosfamida	Diclofenaco	Ciprofloxacino
Diazepam	Etofibrato	Oxitetraciclina
Ibuprofeno	Propranolol	Penicilina V
Pentoxifilina	Sulfametoxazol	Tamoxifen



aprovechan las diferencias en la estructura molecular con el fin de extraer y separar los analitos.

### **Inmunoensayos**

Los inmunoensayos son aquéllos que se fundamentan en la reacción entre un anticuerpo monoclonal y un antígeno específico, el cual en este caso corresponde a un fármaco o metabolito. Se han desarrollado metodologías de detección de algunos compuestos de este tipo en diversas matrices biológicas, así como en muestras de agua, con valores de recuperación de analito similares a los conseguidos mediante técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas. En este tipo de ensayos, la técnica modelo es el ELISA. Algunos ejemplos de fármacos que se han logrado detectar mediante este tipo de técnicas en matrices de agua son eritromicina, tetraciclina y penicilina G; estas técnicas han surgido como una alternativa a los métodos instrumentales, y por lo general son poco usados en la investigación de residuos de origen farmacéutico en el ambiente [105].



## **Capítulo 6: Algunas medidas regulatorias internacionales y consideraciones adicionales**

La preocupación de la población en general respecto a las consecuencias que pueden atribuirse a desechos de origen farmacéutico, es relativamente reciente a nivel internacional. En el 2008 la agencia estadounidense de noticias *Associated Press* publicó una investigación especial que consistió en una serie de artículos periodísticos ligados entre sí, cuya temática fue el hallazgo de antimicrobianos, anticonvulsivos, psicoactivos, hormonas sexuales, entre otros fármacos, en ciertas muestras de suministros de agua para consumo humano. Este hecho se suscitó en zonas metropolitanas de Nueva York, Las Vegas, Washington, D.C., Philadelphia, y otras grandes áreas urbanas, con diferentes fármacos en el agua de cada una de ellas, siendo ésta última la de mayor incidencia, con 56 diferentes principios activos, sus metabolitos o productos de transformación [106], [107].

Si bien el conocimiento en la incidencia de fármacos en aguas naturales data de décadas atrás, así como en el hecho de que las aguas tratadas pueden alcanzar las fuentes de agua potable, el impacto de esta investigación periodística generó una cascada de notas de la prensa en Estados Unidos de América y otras partes del mundo. La respuesta incluyó inicialmente proyectos de colecta de los medicamentos no usados o caducos. Para ello, se publicó el denominado *Best Management Practices for Unused Pharmaceuticals at Health Care Facilities*; se trata de una versión en borrador, que no tiene acatamiento obligatorio, y que propone medidas para reducir la cantidad de fármacos que se descargan en los cuerpos de agua [108].

Un esfuerzo gubernamental para reducir el impacto de los contaminantes farmacéuticos en el ambiente data del año 2005, cuando





el tema de los fármacos se añadió al plan de trabajo de la OMS en torno a la calidad del agua para consumo humano. Esta organización reunió en el 2009 un grupo de expertos en toxicología, farmacología, química y tratamiento, regulación y calidad del agua, con el fin de definir las políticas respectivas. Fueron consultados por el *Drinking-water Quality Committee*, y de ellos emanó: *WHO: Guidelines for Drinking Water Quality*, documento donde se vertieron las pautas desde la captación del agua hasta su llegada al consumidor, recomendando los modos de acción para evitar la contaminación del agua con residuos de origen farmacéutico [32], [109].

En Estados Unidos de América se generaron y difundieron también otras medidas orientadas a un mejor manejo de los contaminantes farmacéuticos. Para su diseño se consideró el Principio Precautorio, el cual establece la creación de medidas de protección ante las sospechas fundadas de que un agente es potencialmente dañino, pero sin que necesariamente se cuente con evidencia definitiva de tal peligro [109]. Se publicaron, por ejemplo, pautas para el tratamiento del agua residual generada en los hospitales, haciendo la distinción entre los desechos convencionales y aquéllos que contengan productos especialmente peligrosos, tales como los citotóxicos; esta selección obedece a la RCRA, que ha considerado el grave riesgo que representan algunos fármacos desde el punto de vista ambiental [110].

Por su parte en el continente europeo, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la EMEA, publicó en 2006 *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, documento equivalente al realizado por la FDA en Estados Unidos de América. En ella, se describe el procedimiento para estimar el riesgo potencial de un medicamento liberado al ambiente de manera cuantitativa. Se especifica que la evaluación del riesgo es necesaria para



todos los nuevos registros de fármacos, excepto para vitaminas, aminoácidos, carbohidratos, lípidos, herbolaria y vacunas, ya que por su estructura química, en general, son lábiles a la acción enzimática, cambios en la temperatura y la luz solar [111].

En dicha guía, como primer paso se calculan las PEC, etapa denominada **Fase I**; se toman en cuenta como factores la penetración del producto en el mercado, la cantidad de producto usado en el área geográfica, el sistema de tratamiento de agua, y descartan otros como el metabolismo del paciente.

En este punto, si la PEC del agua superficial de un cuerpo natural es **menor a 0.01 µg L<sup>-1</sup>**, y no parece haber otras consideraciones de interés ambiental, se asume que es poco probable que ese fármaco represente un peligro para el ambiente. Es acertado añadir que en ciertos casos este valor límite no es aplicable, por las consideraciones especiales que ciertos grupos farmacológicos tienen en términos de su potencia toxicológica, por ejemplo, en el caso de las hormonas esteroideas. Por otro lado, si el valor calculado **es mayor a 0.01 µg L<sup>-1</sup>**, se procede a calcular la Fase II de la evaluación, la cual consiste en dos niveles diferentes: el A, que considera la predicción del riesgo mediante la toxicología y destino ambiental del contaminante; y el B, respecto a los compartimientos específicos y su evaluación de riesgos relacionados a emisión, destino y efectos.

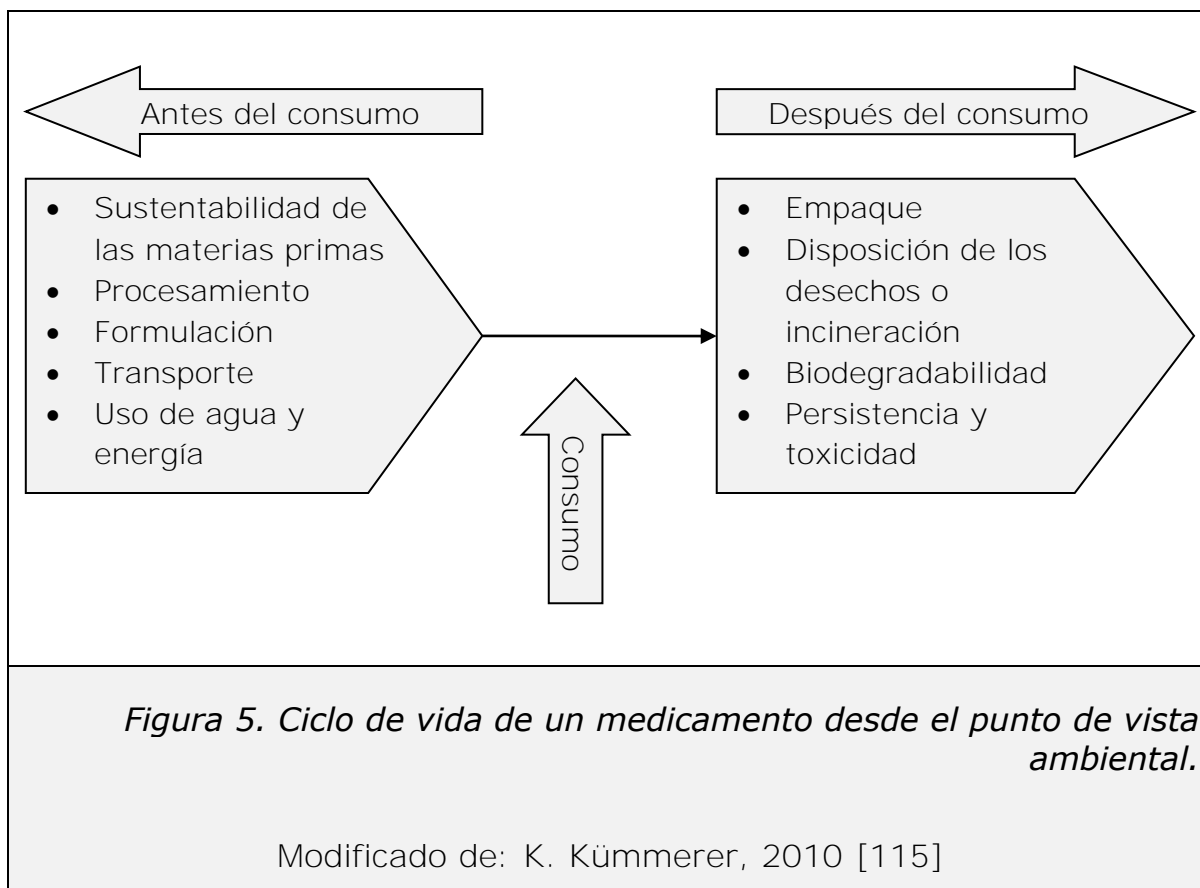
Respecto a las medidas aplicadas por México en el ámbito de la regulación de la contaminación del agua en el ámbito de sustancias contaminantes, se pueden mencionar las normas oficiales NOM-001-SEMARNAT-1996 y NOM-002-SEMARNAT-1996 y NOM-003-SEMARNAT-1997, que establecen niveles máximos de contaminantes en aguas residuales, en las que no figuran contaminantes de tipo emergente, sino



metales pesados, sólidos, nitrógeno y fósforo [12], [112], [113]; también se cuenta con el *Acuerdo por el que se establecen los Criterios Ecológicos de Calidad de Aguas (CE-CCA-001/89)*, en el que se señalan los niveles máximos de contaminantes en las aguas destinadas a usos como el abastecimiento público o el riego. Los compuestos indicados por dicho documento son en buena parte coincidentes con aquéllos señalados por la EPA como contaminantes prioritarios [18], y no se incluyen fármacos o sus subproductos [114].

### **Farmacia Verde**

De los paradigmas de la Química Verde se ha escindido la Farmacia Verde, la cual contempla que el diseño de productos farmacéuticos y sus procesos de manufactura deben eliminar o disminuir significativamente el uso y generación de sustancias peligrosas, así como prevenir y reducir el potencial daño ambiental y a la salud [115]. Con este fin, se ha postulado que las industrias dedicadas a la fabricación de medicamentos deben seguir principios como: uso de disolventes menos tóxicos y no derivados del petróleo, menor consumo de energía y rutas sintéticas más directas que evitan, en la medida de lo posible, pasos de purificación. En este contexto, es necesario considerar el ciclo de vida del medicamento, resumido en la Figura 5, y que se plantea de forma análoga a las etapas relacionadas a productos químicos en general. Se consideran puntos antes y después de su consumo, y es parte esencial en la evaluación que los sujetos involucrados, industria, organismos regulatorios y pacientes, deben considerar con el fin de evaluar y reducir su impacto ambiental, incluyendo también aspectos éticos y de responsabilidad social [115].



Como se aprecia en dicha figura, el ciclo de vida de un medicamento acorde con la Farmacia Verde considera etapas de los procesos de manufactura farmoquímicos y farmacéuticos, así como del manejo que se da al producto una vez que ha cumplido su propósito en el paciente. Un punto esencial en este contexto es la síntesis de los fármacos, los cuales son a menudo moléculas con alta complejidad estructural cuyas rutas sintéticas son optimizadas de acuerdo a los rendimientos más redituables y su preparación suele ser la etapa más nociva desde el punto de vista ambiental [115].

Como ejemplo, se presenta uno de los casos de mejora en la síntesis farmacéutica más notables, con el fin de hacerla más amigable con el medio, el citrato de sildenafil, el cual es usado ampliamente como



inhibidor de la fosfodiesterasa-5, siendo el primer agente con este mecanismo de acción usado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Esta mejora fue desarrollada por Pfizer®, laboratorio encargado de su fabricación. Para la evaluación cuantitativa de ***qué tan verde se ha vuelto un producto farmacéutico***, se emplea el ***E-factor***, que se refiere a la masa en kilogramos de desechos generada por kilogramo de fármaco sintetizado. Se calcula que la nueva ruta sintética del citrato de sildenafil deja 6 Kg de residuos por cada Kg de fármaco, mientras que el promedio de los principios activos generan al menos 25 Kg por cada Kg. Paralelamente, se ha calculado que la emisión de vapores y aguas y sólidos residuales se redujeron en 35% [116].

En este respecto, es oportuno precisar que muchos de los insumos requeridos, al igual que en otras industrias químicas, son derivados del petróleo debido a que es la fuente principal de reactivos orgánicos y compuestos aromáticos, adicionado a altos consumos de agua y energía. La tecnología actual tiene el reto de ampliar u optimizar metodologías que mejoren el panorama de la industria actual. De este modo, desde el punto de vista del desarrollo de nuevos fármacos, se plantea como estrategia a largo plazo el diseño de nuevas moléculas con características más amigables con el medio ambiente, explotando el hecho de que así como un fármaco tiene un farmacóforo, éstas moléculas tienen sitios moleculares que los pueden volver persistentes o tóxicos para el ambiente, los cuales podrían ser modificados para retirarles estas características [117].

La evaluación de los medicamentos en este nivel involucra el beneficio que representan respecto al daño ambiental que generan. Éste no es del todo comparable con otros productos químicos ya que, por sí mismos, representan bondades para la sociedad. Su fabricación genera grandes cantidades de contaminantes en Asia, Sudamérica y África,



especialmente en China e India, dados los crecientes volúmenes de producción. Si bien en Norteamérica y Europa las emisiones son comparativamente bajas, el Parlamento Europeo y la Comisión de la Unión Europea acordaron desde el 2002 que dentro de la generación de productos químicos se debe considerar evitar el impacto sobre el ambiente con medidas como el monitoreo continuo, tratamiento avanzado de residuos, campañas de concientización, desarrollo de umbrales de concentraciones permitidas en los compartimientos ambientales, incentivar la Química Verde y la Farmacia Verde, así como incluir los fármacos en la legislación ambiental [115], [117].

### **Políticas divulgadas por algunas compañías farmacéuticas**

Algunas de las compañías farmacéuticas de talla global, tales como la alemana Boehringer Ingelheim® o la estadounidense Pfizer®, declaran en sus sitios web las medidas y posturas con que enfrentan la problemática emergente de los residuos de origen farmacéutico. La empresa británica GlaxoSmithKline® publica que sus productos están siendo evaluados desde el punto de vista ambiental de acuerdo a términos regulatorios gubernamentales y propios, explorando efectos de la exposición de residuos a nivel agudo y crónico y anexando hojas de seguridad de sus principios activos. Del mismo modo, declara evaluar las mejoras propuestas, tanto a nivel laboratorio como a nivel planta, para la optimización de metodologías de tratamiento de aguas residuales. Todo ello, en el contexto de las acciones señaladas por los académicos y organizaciones que buscan la protección ambiental e investigación en el tema [118]–[120].

Por su parte, la suiza Roche® declara su compromiso con la protección al ambiente y enumera sus acciones al respecto, como el apoyo a las investigaciones a mediano y largo plazo de los efectos de mezclas de



fármacos bajo exposición crónica y las repercusiones a los seres humanos que estén en contacto con ellos. Entre sus acciones particulares, la planta de México ha sido equipada con un sistema de ozonización avanzada, el cual degrada los residuos de fármacos antes de que alcancen el drenaje y se mezclen con el agua residual, y aquéllos residuos específicos que no pueden recibir otros tratamientos son incinerados. Por otro lado, declara mantener en desarrollo creciente fármacos de origen biotecnológico que pretenden ser mucho más respetuosos del ambiente [121].

### **Ecofarmacovigilancia**

La caracterización de los potenciales efectos nocivos de los contaminantes de origen farmacéutico, su estudio e incidencia, forman parte de la evaluación del riesgo ambiental concerniente a este tipo de compuestos. Como parte de ella, ha emergido el concepto de **Ecofarmacovigilancia**, definido como “la ciencia y actividades encargados de la detección, valoración, investigación y prevención de efectos adversos u otros problemas relacionados a la presencia de fármacos en el ambiente, que afectan a la salud humana o animal” [122]. Entre las actividades que plantea, se incluye el monitoreo de las fuentes de estos compuestos, patrones de distribución, concentraciones en el ambiente, dependencia con los volúmenes de venta y consumo, comportamiento farmacocinético, degradación, así como la efectividad en la remoción en las plantas de tratamiento de aguas residuales [87].

La Ecofarmacovigilancia considera como precepto que el uso de los medicamentos se ha convertido en una parte inherente de la vida moderna, aunque el impacto ambiental de su fabricación y deficiencias en su disposición final conllevan la liberación de sustancias que pueden ser nocivas. Ante la cada vez mayor diversidad y volúmenes de



fabricación y ventas de fármacos, se ha vuelto imperativo plantear medidas de control, que pudiesen consistir en optimizar sistemas de tratamiento de aguas residuales, dar educación con el fin de racionalizar el uso de medicamentos y el desarrollo de productos biodegradables o con menor impacto ambiental [123].

En el aspecto de un mejor tratamiento de aguas, se han realizado estudios que concluyen que las áreas de oportunidad a corto o mediano plazo consisten en favorecer la oxidación fotoquímica, optimizar la filtración e incluir carbón activado y humedales artificiales como parte del proceso. Por supuesto, cada una requiere investigaciones particulares que establezcan los mejores parámetros de funcionamiento en cada caso, puesto que ninguna de ellas tiene eficiencia absoluta [124].

En segundo término, se plantea que a mediano plazo se informe a los pacientes y personal de salud acerca de los peligros que la mala disposición de los medicamentos puede representar, sensibilizándolos ante la necesidad de dar un buen destino a los residuos de origen farmacéutico tanto en el ámbito doméstico como en el hospitalario. Finalmente, se considera evaluar a largo plazo los fármacos nuevos, con el fin de favorecer los productos menos agresivos para el ambiente [124].

Como se ha detallado a lo largo de este trabajo, los conocimientos en el tema son apenas incipientes, dada la complejidad que representa. Si bien el escenario usual sería la recopilación de la información concerniente y enseguida la formulación de la legislación del tema, en algunas naciones ya se ha comenzado a desarrollar la regulación con el fin de controlar las consecuencias nocivas de estos contaminantes emergentes, postulándose como las directrices innovadoras sobre las





que se ajustarán las condiciones legales conforme la investigación en Ecofarmacovigilancia progrese [87].

La regulación, y en general las políticas que busquen ejercer control sobre los daños potenciales de los fármacos en el ambiente son temas complejos, que se valen de herramientas como los modelos de evaluación del riesgo del impacto ambiental, los cuales consisten en estimar la probabilidad de la presentación de ciertas consecuencias en el ambiente. La aplicación de este tipo de estudios en el ámbito de los contaminantes de origen farmacéutico debe incluir tanto la complejidad de la entidad protegida, es decir, el ecosistema en todos sus componentes, así como el sujeto regulado, que son los fármacos y sustancias relacionadas. Su contenido debe entrelazar el conocimiento científico, político, social y las aportaciones de los expertos en dichas áreas [111].

La perspectiva con la que se elaboran debe satisfacer que la exposición a este tipo de compuestos incluya la posibilidad de tener contacto con varios agentes simultáneamente, inclusive de forma crónica. Para este tipo de moléculas, su valoración riesgo/beneficio favorece las aplicaciones terapéuticas a favor de la salud humana sobre cualquier riesgo ecotoxicológico, limitando en cierta medida la regulación en torno a la protección ambiental. Es oportuno recordar que el objetivo de estas políticas, en última instancia, es la sostenibilidad del ecosistema [111].



## **Discusión**

Las repercusiones que hasta el momento se conocen en el ámbito de los contaminantes de origen farmacéutico, así como las proyecciones a futuro considerando los factores que las constituyen, son un tema de alta complejidad por el traslape disciplinario y regulatorio que representan. Su estudio requiere consideraciones analíticas, farmacológicas, tecnofarmacéuticas, ambientales y toxicológicas, que en conjunto se espera sustenten la legislación para la protección ambiental conforme las investigaciones tengan lugar, en caso de que se señalen por la regulación particular de cada región como agentes que requieran medidas para su control.

Siendo estrictos en la denominación de los campos de estudio, es oportuno recalcar que los residuos de origen farmacéutico se sitúan en disciplinas recientemente constituidas, y que han surgido como ramas especializadas de otras. Entre ellas, se considera que la investigación de estos contaminantes es tema de la Ecofarmacovigilancia y la Ecotoxicología, apoyadas por técnicas de la Química Analítica Instrumental y cuyos efectos nocivos se busca atenuar mediante las medidas planteadas por la Farmacia Verde y la Química Verde.

Es pertinente también mencionar que el uso de medicamentos a nivel global va a la alza, a pesar de las tendencias orientadas hacia racionalizar su uso y sus restricciones en propósitos no orientados a la clínica, como en la ganadería. Comúnmente, las acciones para evitar el impacto ambiental de los contaminantes antropogénicos incluyen como medida inicial para su control, la reducción o racionalización de su producción, pero esta medida en el contexto farmacéutico no es viable por los beneficios sociales que otorgan estos productos. Esto representa un motivo más que impulsa los estudios ambientales de este tipo de



sustancias, pues se espera contar con la información para minimizar sus impactos ante el panorama que indica que seguirán siendo liberadas y se diseñarán otras tantas.

En el terreno de los estudios ambientales, se requiere el esclarecimiento del concepto de los contaminantes de origen farmacéutico en el medio, en caso de que sean señalados como tal; en el contexto de la clasificación ambiental, es imperativo mencionar que algunos textos especializados en el tema señalan a los productos farmacéuticos como una clase *homogénea* de sustancias, unificándolos como aquéllas con actividades farmacológicas. Se podría inferir que esto se debe a que tradicionalmente se han agrupado los contaminantes, tanto prioritarios como emergentes, por sus características estructurales similares, las cuales les dan propiedades toxicológicas relativamente equivalentes. Sin embargo, las moléculas con el denominativo de fármacos son a menudo de alta complejidad estructural, con diversidad de grupos funcionales y masas moleculares que les otorgan un enorme espectro de efectos biológicos.

Es por ello que algunos fármacos individualmente pueden presentar propiedades comparables con otros contaminantes bien caracterizados, como la capacidad para bioacumularse debido a la lipofilidad de algunos psicoactivos, semejante con ciertos solventes orgánicos. Como éstos últimos, los contaminantes prioritarios han sido objeto frecuente de investigaciones ambientales a nivel degradación, biotransformación, efectos e interacciones con el suelo y el agua relativamente amplias, los cuales pueden marcar pautas para el estudio de los fármacos estructuralmente similares, con el fin de adaptar y ampliar las metodologías de estudio.



Antes que las moléculas adquieran la denominación de fármaco, requieren estudios a fondo en sus propiedades químicas, farmacológicas y toxicológicas; de acuerdo con las tendencias actuales, los nuevos principios activos incluirán estudios de riesgo ambiental considerando el nuevo enfoque de cuidado del *ciclo de vida* de los medicamentos propuesto como parte de la Farmacia Verde. Conforme dichas investigaciones progresen, adicionalmente a los estudios ambientales que se hacen a los fármacos ya existentes, se espera que la información recopilada sea una herramienta viable en la aplicación de políticas de protección.

Este tipo de estudios son protagonizados por las compañías farmacéuticas e investigadores de vanguardia, comúnmente en las naciones industrializadas y ajustadas a sus propias condiciones ambientales; no obstante, al paso de los años y aún más con el vencimiento de las patentes de los fármacos, se transfieren los grandes volúmenes de producción hacia países en vías de desarrollo, los cuales deben lidiar con las consecuencias ambientales con menos herramientas para enfrentarlas. En este sentido, sería viable establecer la necesidad de políticas de protección ambiental actualizadas, con la inclusión de contaminantes emergentes, por parte de las fábricas de medicamentos trasnacionales establecidas en naciones subdesarrolladas, así como de las compañías que manufacturan medicamentos genéricos, con el objeto de minimizar el impacto ambiental de su operación.

Por ello, resultan cruciales los postulados de la Farmacia Verde, la cual surge orientando las actividades farmacéuticas hacia la sostenibilidad considerando las experiencias de la industria química. Sin embargo, se trata de un campo con poca información disponible y contadas experiencias de éxito publicadas. Se espera que con la difusión de los riesgos ambientales de los medicamentos, se desarrollen investigaciones



y que sean adoptadas por las industrias. Sin embargo, la futura aplicación de sus principios puede resultar un reto para la infraestructura productiva con que cuentan ciertas compañías, por lo que tal vez sería necesaria también la difusión de incentivos económicos para favorecer su introducción.

Por otro lado, los mismos estudios en este tema son relativamente complicados de lograr. Los parámetros imprescindibles para estudiar el curso de los fármacos y sus productos de transformación en el ambiente son todavía motivo de discusión entre los autores; se podría señalar adicionalmente, que los estudios para declarar qué parámetros cuantitativos son significativamente útiles para su estudio, como en los coeficientes  $D$ ,  $P$  ó  $Kow$ , deben considerarse paralelamente las características particulares de cada fármaco. En este sentido, el ejemplo de estos índices en la predicción de la sorción, movilidad y equilibrios de distribución de los fármacos una vez liberados en el ambiente, es un ejemplo fehaciente del impedimento para realizar generalizaciones, del modo en que se harían en otros tipos de contaminantes más *uniformes*, como son las dioxinas o los metales pesados.

Siguiendo ésta misma dirección se pueden hacer los siguientes comentarios: cuando se elige el valor de  $\text{Log } P$  para el estudio de moléculas grandes e ionizables, se desprecia la solubilidad de estas sustancias ionizadas en *n*-octanol. Para este tipo de compuestos, se opta por aplicar el cálculo de  $\text{Log } D$ . Sin embargo, la revisión bibliográfica refiere la pobre correlación experimental con el modelo de  $\text{Log } D$ , ya que su valor minimiza la concentración de las especies no ionizadas y estima en demasía la hidrofobicidad de los mismos. Por otro lado, otras investigaciones han aplicado el valor de  $\text{Log } Kow$ , el cual puede a su vez exagerar el carácter ionizable de ciertas moléculas. Es habitual que estos índices sean calculados mediante software



especializado en dicha tarea, el cual podría sobresimplificar el reparto de compuestos con alta complejidad estructural, tratándolos como si fuesen contaminantes prioritarios, de los que se cuenta con mayor información y que en ocasiones son de baja masa molecular y conductas mejor definidas.

Fenómenos de este tipo dificultan señalar las tendencias generales de los fármacos y sus productos de transformación respecto a su movilidad, el cual es un parámetro crítico que puede generar condiciones inéditas, que en palabras de los propios investigadores del tema, ocasiona sitios que acumulan mayores concentraciones de contaminantes de ciertos tipos, los cuales al paso del tiempo se convertirían en reservorio de sustancias. Sin embargo, su acumulación tendría que ser excesivamente alta para alcanzar niveles que ocasionaran intoxicaciones agudas, por lo que a pesar de ello se considerarían niveles de exposición crónicos a muy bajas concentraciones.

Sin embargo, este tipo de consideraciones tienen sus acotaciones pertinentes. Aunque no se conozcan categóricamente las consecuencias de su exposición para la salud humana, hay indicios de sus efectos nocivos en organismos sensibles y se estima que, al igual que otros xenobióticos, los fármacos se pueden bioacumular, interaccionar con otras sustancias o ejercer efectos toxicológicos inclusive por mecanismos desconocidos. En este contexto, es pertinente retomar que muchos de los principios activos comercializados no cuentan con la descripción exacta de sus mecanismos de acción farmacológica y que son los responsables de su acción biológica, la cual a su vez puede ser simultánea a varios niveles o blancos moleculares. Ante la variabilidad de acciones biológicas que pudiesen presentar, dada la diversidad fisiológica de los organismos habitantes del medio, sería arriesgado descartar el peligro que representan de forma general para el ambiente.



De este modo, es importante tener en cuenta que hay ciertos medicamentos cuyos efectos potenciales son especialmente delicados, que por un lado han demostrado efectos ecotoxicológicos que representan un impacto para la estabilidad de los ecosistemas, y adicionalmente son liberados en altas proporciones por la gran penetración que tienen en el mercado. Casos como el diclofenaco o las hormonas esteroides, los cuales tienen regímenes de dosificación estrictos por sus probables efectos adversos al paciente, son ejemplos documentados de aquéllas sustancias que deben retirarse de las aguas residuales con mayor prioridad. Para el caso de las hormonas se ha reportado que pueden removerse con relativa facilidad mediante lagunas aireadas; sin embargo, en el único muestreo encontrado de las etapas de tratamiento del agua residual en el que se cuantificó el diclofenaco, se encontró que su remoción es sólo parcial, y libera concentraciones de este fármaco menores a las del agua sin tratamiento, pero aún detectables. Al no contar con los detalles de la metodología de cuantificación, se podría incluso pensar que esa disminución se debe a que el diclofenaco se ha transformado mediante factores abióticos, como la luz solar, en otros productos químicos, los cuales también pueden ser ecotóxicos.

Es preciso mencionar que en el caso de los buitres y el diclofenaco, los niveles de dosis ingeridos por dichos animales fueron especialmente altos, repercutiendo dramáticamente en su salud como especie; sin embargo, no se deben menoscabar las especulaciones sobre los efectos ecotoxicológicos en otras especies expuestas a estos productos, los cuales no han sido aún descubiertos quizás porque sólo hay daño en ciertos ejemplares o no es dramático en concentraciones relativamente pequeñas. En sitios donde se acumulen estas sustancias, resultarían



especialmente susceptibles los organismos, haciendo más evidente sus efectos nocivos.

Es importante resaltar la dificultad para construir curvas dosis-respuesta proporcionales que muestren las tendencias generales de las poblaciones ante la administración o exposición a xenobióticos. En algunos de los fármacos, como aquellos carcinogénicos, los cuales han mostrado sus potenciales daños ecotóxicos, la respuesta no es proporcional a la dosis, por lo que su sola presencia representa un riesgo potencial para los organismos susceptibles.

En cuanto a la distribución espacial de los estudios, surge la preocupación ante la falta de investigaciones en el tema en la mayoría de las concentraciones urbanas, cauces y depósitos de aguas residuales y/o tratadas. En el caso de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México y áreas aledañas, la búsqueda bibliográfica sólo arrojó algunos trabajos publicados, entre tesis y artículos dedicados al tema. Si bien en esencia los comportamientos y efectos de los fármacos se han establecido en otras investigaciones, también en cada región hay circunstancias particulares que requieren atención. Por ejemplo, en dicha urbe sería útil el estudio del curso de los fármacos depositados en los suelos de riego con aguas residuales, considerando los efectos que tiene el suelo en los equilibrios de reparto y atenuación de los fármacos, o si acaso éstos pueden alcanzar otras fuentes de agua o modificar la resistencia a antimicrobianos.

Sería pertinente ampliar el estudio hacia otras condiciones de exposición a fármacos, como las zonas aledañas a las industrias farmoquímicas y farmacéuticas, o los posibles efectos que pueden sufrir los empleados de estos establecimientos. Si bien las normas de seguridad para el trabajo exigen equipo de protección personal adaptado para cada tipo de labor,





se podría pensar en condiciones de exposición a muy bajos niveles durante períodos prolongados y en muchos casos a variedad de sustancias. De igual modo, los sitios aledaños podrían desplegar una serie de sustancias bioactivas al medio, a concentraciones quizás mayores que las esperadas, estableciendo un campo de investigación latente tanto en sus metodologías analíticas y de evaluación del riesgo, como en las condiciones de muestreo. Sin embargo, estos estudios podrían resultar especialmente útiles, pues de ellos podrían emanar resultados concluyentes y medidas precautorias **que consideren el “peor caso” de exposición y peligro ambiental por este tipo de sustancias.** De este modo, se esperaría que en las regiones comunes, es decir, aquéllas que no cuentan con una exposición especialmente alta a los contaminantes de origen farmacéutico, los efectos fueran menores o indetectables.

Como se ha mencionado en éste trabajo, una solución íntegra para el problema de los contaminantes orgánicos emergentes es el tratamiento eficaz de las aguas residuales, en el aspecto de su remoción. Si bien los sistemas de tratamiento se han señalado como pobres o inclusive incapaces de siquiera reducir las concentraciones de algunas de estas sustancias, es pertinente enunciar que las metodologías tradicionales para el manejo de este tipo de aguas consideran lidiar con la contaminación por microorganismos y sustancias que se encuentran en grandes proporciones, como los aceites y materia orgánica, basándose en parámetros conocidos y adaptados a las condiciones climáticas y de operación de cada región. Es decir, estas instalaciones no fueron diseñadas para remover o reducir las sustancias a nivel traza o con características químicas particulares. Ahora se sabe que incluso algunas de las etapas del tratamiento podrían favorecer la transformación fotoquímica de algunos fármacos especialmente críticos por su toxicidad,



como el citado caso del diclofenaco. En este sentido, sería pertinente la adición de métodos de tratamiento especializado que entrarían como parte del proceso en la tercera etapa, la cual se diseña de acuerdo a las necesidades especiales de cada región y los efluentes residuales que genera. Este tipo de instalaciones serían especialmente útiles en la prevención de la liberación de fármacos al medio, en sitios como industrias farmoquímicas y farmacéuticas, así como en establecimientos como hospitales o laboratorios de investigación en el ramo, donde la contaminación del agua por estos compuestos es mayor.

Este tipo de instalaciones tienen costos comparativamente altos de instalación y operación, aún más si se considera el tratamiento de las aguas de una conglomeración urbana completa, como es la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Su uso podría ser una solución ante la mayor fuente de estos contaminantes, pero representaría una gran inversión monetaria ante contaminantes no prioritarios y, más aún, en el hecho de que una importante proporción de las aguas residuales de la ciudad no son tratadas.

Las medidas de recolección de desechos de medicamentos no usados o caducos, resultan ser más accesibles y útiles a menor plazo en el camino del correcto tratamiento de los residuos de los fármacos. Por otro lado, la administración de fármacos en ganadería, agricultura y acuicultura representa un reto para lograr su control, puesto que representan beneficios a nivel económico para los productores y las reducciones en su uso sólo podrían ser viables mediante medidas regulatorias.

Todo el conocimiento presentado ha sido posible por el desarrollo de las metodologías analíticas que aseguran la identidad de los analitos, adjudicándoles el carácter de fármaco o sus subproductos a muy bajos



niveles de concentración. Generalmente, técnicas tan sensibles generan resultados con alta variabilidad como se observa en algunos de los resultados presentados. Estos fenómenos son comunes en este tipo de determinaciones, y aunque pudiesen impactar en el ruido de las cuantificaciones, los niveles de detección son confiables y aseguran la presencia del analito en la muestra. Es necesario considerar también su alto costo respecto a otras técnicas menos sofisticadas y comúnmente usadas, lo cual dificulta también el acceso a estos equipos.

Como se ha dicho, los excipientes farmacéuticos merecen una mención especial. Los parabenos encontrados en muestras de agua y que sugieren efectos toxicológicos son especialmente importantes por su amplia distribución, sin embargo las tendencias muestran que su uso continuará indefinidamente por las ventajas que representan, a pesar de los rechazos de algunos consumidores ante su aplicación.

En el contexto de la Química Verde y la Farmacia Verde, es oportuno mencionar las precisiones respecto a sus alcances. Estas corrientes, se refieren primordialmente a la molécula o producto en sí mismo, incluyendo aspectos ambientales y algunas puntualidades en el aspecto de seguridad y manejo de sustancias. Por otro lado, la **Sostenibilidad** abarca ámbitos más amplios y se refiere a las circunstancias que mantienen el equilibrio entre los elementos y factores que participan en los ecosistemas y el entorno en general. En el enfoque ambiental de la producción de medicamentos, hay puntos con diferentes perspectivas entre ambos campos, por ejemplo: un nuevo fármaco puede ser verde en términos de las características y cantidad de aguas residuales resultado de su síntesis o manufactura, o bien provenir de fuentes renovables; sin embargo, sus residuos pueden acumularse en el ambiente tras su eliminación corporal, lo que podría afectar a otros organismos o sus interacciones, por lo que ese producto sería **verde**



pero no **sostenible**. Del mismo modo algunos productos, especialmente los PCPs, llevan aditivos con el fin de evitar su descomposición microbiana a menudo en sus empaques, los cuales a pesar de ser verdes en su producción, pueden impactar en los procesos de resistencia de cepas patógenas a medicamentos antibacterianos. Una conducta irresponsable, y no sostenible, del destino de los empaques del producto podría tener consecuencias sobre el medio.

Asimismo, se estima cualitativamente que cuando un producto farmacéutico alcanza enormes volúmenes de producción, puede perder su calidad de verde, por los excesivos residuos que genera o sus grandes demandas de energía o insumos. En esos casos el tratamiento para evitar sus impactos puede tornarse más complicado, debido a que los volúmenes de producción obedecen a tendencias económicas o de mercado. En este sentido, sería pertinente considerar la racionalización de su uso como la única alternativa para mitigar los posibles efectos nocivos de medicamentos bajo estas condiciones.

Considerando las evidencias en términos de la amplia distribución de los residuos de origen farmacéutico en el medio, así como los efectos nocivos que estos producen en los organismos susceptibles y la variabilidad de acuerdo con las condiciones específicas, sería pertinente contar con guías de evaluación del riesgo ante el impacto ambiental que conllevan, las cuales deben considerar todas las variables mencionadas y son especialmente críticas en sitios contaminados por estas sustancias debido a su cercanía con fábricas de medicamentos u hospitales.

No obstante el amplio panorama de información presentada, es sólo una aproximación ante el enorme reto que representa el conocimiento en el tema. Si bien se trata de un campo relativamente reciente, los reportes revisados dan suficiente evidencia para demostrar el potencial peligro



ecotoxicológico que conllevan estas sustancias para los organismos susceptibles y su distribución prácticamente generalizada. Comparados con otros contaminantes emergentes, los fármacos en muchas ocasiones conservan parte importante de su actividad biológica una vez liberados al ambiente y, considerando que por lo general se presentan mezclados con otros fármacos, pueden desencadenar aún mayores efectos nocivos.

Paralelamente, las investigaciones especializadas en el tema sugieren que, aunque hay polémica al respecto, los posibles efectos tóxicos de la administración crónica y a muy bajas dosis de residuos de origen farmacéutico en el agua para consumo humano parecen no ser de importancia. Para concluir tajantemente y con ello contar con las herramientas requeridas para resaltar los fármacos potencialmente nocivos por esta vía de exposición (si los hubiese), hacen falta estudios a mayor profundidad y considerando mayores plazos de exposición a sustancias con efectos variables sobre el organismo.

Medidas emergentes como la prohibición del diclofenaco de uso veterinario en regiones del sur de Asia, dan constancia de las acciones que son resultado de las evidencias de la toxicidad de los contaminantes farmacéuticos. No obstante, tomando en consideración la información conocida hasta el momento y bajo los principios rectores en la protección ambiental, como la evaluación de organismos susceptibles y el Principio Precautorio, hay evidencia suficiente para señalar a estos compuestos como contaminantes emergentes de importancia en el medio. Por supuesto, esto les transfiere en primera instancia la urgencia de más investigaciones concluyentes en el tema, la aplicación de políticas de prevención y control, y finalmente, promulgación de la legislación pertinente a nivel global.



## **Metodología**

Se realizó una búsqueda exhaustiva durante los meses de diciembre de 2014 a marzo de 2015 de la información relacionada a contaminantes químicos de tipo orgánico cuya función es el cuidado de la salud de humanos y animales encontrados en el medio, especialmente en aguas, las definiciones y generalidades de ese tipo de sustancias, si existen reacciones tóxicas originadas por ellas mismas, sus metabolitos o productos de transformación, la regulación normativa que pudiese considerarlos y los métodos analíticos aplicados en sus determinaciones.

La búsqueda contempló documentos electrónicos cuyo acceso se realizó mediante los portales: Directory of Open Access Journals, Scirus for Scientific Information, Servicio de Acceso Remoto a Recursos Electrónicos de la UNAM, ScienceDirect, Springer, Science y la Biblioteca en línea Wiley. Preferentemente, se excluyeron de la revisión los artículos publicados antes de 2009, aunque en algunos casos se aceptaron publicaciones anteriores a dicha fecha por ser de particular importancia para el desarrollo del trabajo. Se incluyeron revistas de carácter científico que incluyeran productos de las investigaciones más recientes en los temas mencionados, así como artículos de revisión que dieran contexto práctico e histórico.

Adicionalmente, se realizó la búsqueda relacionada a la normatividad en el tema en el buscador web Google, incluyendo en el trabajo información publicada en sitios de Internet de las agencias ambientales gubernamentales, compañías farmacéuticas trasnacionales y de datos geográficos y estadísticos de Europa, Estados Unidos de América y México, así como de la Organización Mundial de la Salud.

Posteriormente, se realizó la búsqueda bibliográfica en las bibliotecas de las Facultades de Química, Medicina y Medicina Veterinaria y Zootecnia



de la UNAM, la Biblioteca Conjunta de Ciencias de la Tierra y la Biblioteca Vasconcelos de la Ciudad de México. En cada una de ellas se seleccionaron libros de antigüedad no mayor a diez años, que trataran temas relacionados a la contaminación del agua por sustancias de origen farmacéutico, así como generalidades de las aguas naturales y los procesos químicos, bioquímicos y fisicoquímicos relacionados al tema de este trabajo, tales como Química Ambiental y Ecotoxicología.

Una vez recopilada la información se leyó y clasificó de acuerdo a los subtemas que constituyen este trabajo y que corresponderían a cada uno de los capítulos. Se realizó una segunda búsqueda en el mes de marzo de 2015 con el objetivo de recabar la información para la construcción de la perspectiva histórica del tema incluyendo las publicaciones que aportasen información pertinente sin considerar las fechas en que se elaboraron.

En todos los casos se incluyeron únicamente las publicaciones en idiomas español e inglés disponibles para su acceso, es decir, que la UNAM contase con suscripción a las revistas a las que pertenecen y con disponibilidad de ejemplares en el caso de libros. En último lugar se realizaron búsquedas subsecuentes para casos particulares en los que fue necesario ampliar información relacionada al tema.



## Conclusiones

- De acuerdo a la revisión realizada se evidenció que los medicamentos generan sustancias cuyos residuos se encuentran distribuidos abundantemente en el ambiente.
- Sólo con las técnicas más sensibles para detección e identificación de compuestos orgánicos se ha logrado establecer la presencia de fármacos o sus productos de transformación en el ambiente.
- Algunos fármacos han demostrado propiedades ecotoxicológicas especialmente graves, mientras que otros pareciesen no tener relevancia a este nivel.
- Los contaminantes de origen farmacéutico son liberados principalmente al medio acuático. Los sitios donde se distribuyen dependen de sus características estructurales y las condiciones de la región.
- Se cuenta con evidencia para señalar a los residuos de origen farmacéutico como contaminantes de importancia ambiental.
- La investigación en el tema aún es incipiente considerando la amplitud del mismo. Del mismo modo, las medidas para el control aún están inconclusas y es necesario desarrollarlas.





## Bibliografía

- [1] G. A. Bender, *Great Moments In Pharmacy*. Parke, Davis & Company, 1965.
- [2] L. H. Lachman, A. Lieberman, y J. C. Kaning, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia, EUA: Lea & Febiger, 1986.
- [3] J. G. Hardman, L. E. Limbird, P. B. Molinoff, R. W. Ruddon, y A. Goodman Gilman, *Googman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 9a. edición. Ciudad de México, D.F., 1997.
- [4] M. Capó Martí, *Principios de Ecotoxicología: Diagnóstico, tratamiento y gestión del medio ambiente*. Madrid, España: Tébar, 2007.
- [5] M. Repetto y P. Sanz, "Capítulo 6: Fundamentos de Exotoxicología," en *Toxicología Avanzada*, M. Repetto, Ed. Madrid, España: Editorial Díaz de Santos, S.A., 1995.
- [6] S. Sauvé y M. Desrosiers, "A review of what is an emerging contaminant.," *Chem. Cent. J.*, vol. 8, no. 1, p. 15, 2014.
- [7] A. Escarpa, *Historia de la Ciencia y de la Técnica: Vol. 5, Tecnología Romana*. Madrid, España: Ediciones Akal, 2000.
- [8] S. Hong, J.-P. Candelone, C. C. Patterson, y C. F. Boutron, "Greenland Ice Evidence of Hemispheric Lead Pollution Two Millennia Ago by Greek and Roman Civilizations," *Science (80)*., vol. 265, pp. 1841–1843, 1994.
- [9] L. R. Carson, *Primavera Silenciosa*. España: Editorial Crítica, 1962.
- [10] K. Kümmerer, "Pharmaceuticals in the Environment - A Brief Summary," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008, pp. 3–21.
- [11] J. O. Straub y T. H. Hutchinson, "Environmental Risk Assessment for Human Pharmaceuticals: The Current State of International Regulations," en *Human Pharmaceuticals in the Environment. Current and Future Perspectives*, B. Brooks and D. Huggett, Eds. Estados Unidos de América: Springer, 2012, pp. 17–48.



- [12] ***NOM-002-SEMARNAT-1996: Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.*** México: Diario Oficial de la Federación, 1996.
- [13] CENAPRED **"Atlas Nacional de Riesgos; Subsistema de Información Sobre Riesgos, Peligros y Vulnerabilidad," 26 de diciembre de 2014,** 2014. [En línea]. Disponible: <http://www.atlasmnacionalderiesgos.gob.mx/index.php/riesgos-sanitario-ecologicos/contaminacion-de-aire-del-agua-suelos-y-alimentos>.
- [14] T. G. Spiro y W. M. Stigliani, ***Química Medioambiental,*** 2da ed. Madrid: Pearson Educación, 2004.
- [15] **"NMX-AA-115-SCFI-2001: Análisis de agua - Criterios generales para el control de calidad de resultados analíticos," 2001.**
- [16] CONAGUA, ***Estadísticas del agua en México.*** Ciudad de México, D.F.: Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2013.
- [17] R. Ramos Olmos, R. Sepúlveda Marqués, y F. Villalobos Moreto, ***El agua en el medio ambiente: muestreo y análisis.*** Mexicali, Baja California: Universidad Autónoma de Baja California y Plaza y Valdés, 2002.
- [18] M. A. Callahan, M. W. Slimak, N. W. Gabel, I. P. May, C. F. Fowler, R. J. Freed, P. Jennings, R. L. Durfee, F. C. Whitmore, B. Maestri, W. R. Mabey, B. R. Holt, y C. Gould, **"Water-Related Environmental Fate of 129 Priority Pollutants,"** Washington DC, EUA, 1979.
- [19] **"Toxic Release Inventory Program United States, Environmental Protection Agency; USA Environmental Protection Agency," 2013.** [En línea]. Disponible: <http://www2.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program>.
- [20] Commission for Environmental Cooperation, **"Pollutants," 2014.** [En línea]. Disponible: <http://www.cec.org/Page.asp>.
- [21] S. W. Hathaway, **"Sources Of Toxic Compounds in Household Wastewater; US-EPA Report no. EPA/600/2-80-128,"** EUA, 1980.



- [22] S. E. Manahan, *Fundamentals of Environmental and Toxicological Chemistry: Sustainable Science*, 4ta ed. Florida, EUA: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2013.
- [23] E. W. Group, "National Drinking Water Database," 2015. [En línea]. Disponible: <http://www.ewg.org/tap-water/>. [Acceso: 01-May2015].
- [24] H. I. Zeligler, *Human Toxicology Of Chemical Mixtures: toxic consequences beyond the impact of one-component product and environmental exposures*. Nueva York, EUA: William Andrew Inc., 2008.
- [25] D. Barceló, *Emerging Organic Pollutants in Waste Waters and Sludge. The Handbook of Environmental Chemistry, Vol. 2*. Barcelona, España: Springer, 2005.
- [26] M. E. Héctor, F. Mikaela, N. J. Salvador, J.-P. Salvador, B. Varela, F. Sánchez-baeza, y M.-P. Marco, "Immunochemical Detection of Industrial Emerging Pollutants Fatty acids," *Handb. Environ. Chem.*, vol. 5, pp. 119– 180, 2005.
- [27] E. J. Tokar y W. A. Boyd, "Toxic Effects of Metals," en *Casarett & Doull's, Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 8va ed., C. Klaassen, Ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill, 2013, pp. 981–1030.
- [28] P. B. Hoyer y J. A. Flaws, "Toxic Responses of the Endocrine System," en *Casarett & Doull's, Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 8va ed., C. D. Klaassen, Ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill, 2013, pp. 907–929.
- [29] F. Udoji y R. Etherton, "Immunosuppressive effects of triclosan, nonylphenol, and DDT on human natural killer cells in vitro.," *J. Immunotoxicol*, vol. 7, pp. 205–212, 2010.
- [30] R. U. Halden y D. H. Paull, "Co-occurrence of triclocarban and triclosan in U.S. water resources," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 39, pp. 1420–1426, 2005.
- [31] L. Barber, "Emerging contaminants," en *Comprehensive Water Quality and Purification*, vol. 1, Elsevier Ltd., 2014, pp. 245–266.
- [32] WHO, "Pharmaceuticals in Drinking-water," 2011.



- [33] G. Pérez Zazueta y G. Quiroga, "Industria Farmacéutica. Unidad de inteligencia de negocios.," Ciudad de México, D.F., 2013.
- [34] Q. Bu, B. Wang, J. Huang, S. Deng, y G. Yu, "Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: a review.," *J. Hazard. Mater.*, vol. 262, pp. 189–211, 2013.
- [35] V. L. Cunningham, "Special Characteristics of Pharamceuticals Related to Environmental Fate," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer-Verlag, 2008, pp. 23–34.
- [36] J. Tolls, "Sorpton of veterinary pharmaceuticals in soils: A review," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 35, no. 17, pp. 3397–3406, 2001.
- [37] M. Rabølle y N. H. Spliid, "Sorpton and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil," *Chemosphere*, vol. 40, no. 7, pp. 715–722, 2000.
- [38] S. Zou, W. Xu, R. Zhang, J. Tang, Y. Chen, y G. Zhang, "Occurrence and distribution of antibiotics in coastal water of the Bohai Bay, China: Impacts of river discharge and aquaculture activities," *Environ. Pollut.*, vol. 159, no. 10, pp. 2913–2920, 2011.
- [39] B. Rodríguez-Spong, C. P. Price, A. Jayasankar, A. J. Matzger, y N. Rodríguez-Hornedo, "General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 56, no. 3, pp. 241–274, 2004.
- [40] A. Parkinson y B. W. Ogilvie, "Biotransformation of Xenobiotics," en *Casarett & Doull's, Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 7a ed., C. D. Klaassen, Ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill, 2008, pp. 166–304.
- [41] M. J. Ruíz y G. Font, "Ecotoxicological effects of pharmaceuticals in the environment," en *Ecotoxicology around the globe*, J. E. Visser, Ed. New York, EUA: Nova Science Publishers, 2011, pp. 227–245.
- [42] A. H. Neilson y A.-S. Allard, *Environmental Degradation and Transformation of Organic Chemicals*. EUA: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008.



- [43] D. E. Moore, S. Roberts-Thompson, D. Zhen, y C. C. Duke, "Photochemical studies on the anti-inflammatory drug Diclofenac," *Photochem. Photobiol.*, vol. 52, no. 4, pp. 685–690, 1990.
- [44] A. L. Batt, S. Kim, y D. S. Aga, "Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations," *Chemosphere*, vol. 68, no. 3, pp. 428–435, 2007.
- [45] D. Gerrity y S. Snyder, "Wastewater and Drinking Water Treatment Technologies," en *Human Pharmaceuticals in the Environment. Current and Future Perspectives*, B. Brooks y D. Huggett, Eds. Nueva York, EUA: Springer, 2012, pp. 225–256.
- [46] C. Cruz-Morató, D. Lucas, M. Llorca, S. Rodríguez-Mozaz, M. Gorga, M. Petrovic, D. Barceló, T. Vicent, M. Sarrà, y E. Marco-Urrea, "Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: Removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds," *Sci. Total Environ.*, vol. 493, pp. 365–376, 2014.
- [47] Y. Li, G. Zhu, W. J. Ng, y S. K. Tan, "A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: Design, performance and mechanism," *Sci. Total Environ.*, vol. 468–469, pp. 908–932, 2014.
- [48] Committee for Medicinal Products For Human Use - EMEA, "Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use." European Medicines Agency. Pre Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Londres, GB, pp. 1–12, 2006.
- [49] J. Siemens, G. Huschek, C. Siebe, y M. Kaupenjohann, "Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley.," *Water Res.*, vol. 42, no. 8–9, pp. 2124–34, Apr. 2008.
- [50] A. Wennmalm, "Pharmaceuticals: Environmental Effects," en *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsevier, 2011, pp. 462–471.
- [51] *NOM-059-SSA1-2013: Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*. México: Diario Oficial de la Federación, 2013.



- [52] PROFEPA, **"Control de Residuos Peligrosos,"** 2015. [En línea].  
Disponible:  
[http://www.profepa.gob.mx/innovaportal/v/1370/1/mx/control\\_de\\_residuos\\_peligrosos.html](http://www.profepa.gob.mx/innovaportal/v/1370/1/mx/control_de_residuos_peligrosos.html). [Acceso: 01-May-2015].
- [53] **"NOM-164-SSA1-2013: Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos."** Diario Oficial de la Federación, México, 2013.
- [54] Información del fabricante: Biocleaner Enterprise, S.A. de C.V., ***Hoja de datos de materiales y seguridad - Steel One***. 2015.
- [55] R. Velagaleti, P. K. Burns, y J. Prothro, **"Impact of current good manufacturing practices and emission regulations and guidances on the discharge of pharmaceuticals chemicals into the environment from manufacturing use and disposal,"** *Environ. Health Perspect.*, vol. 110, no. 3, pp. 213–220, 2002.
- [56] A. Boxall, M. Crane, C. Corsing, C. Eirkson, y A. Tait, **"Use of Veterinary Medicines in the Environment,"** en *Veterinary Medicines in the Environment*, M. Crane, A. B. Boxall, y K. Barrett, Eds. Londres: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2009, p. 224.
- [57] W. G. Pond, D. C. Church, y K. R. Pond, ***Fundamentos de Nutrición y Alimentación de Animales***, 2da ed. Ciudad de México, D.F.: Limusa Wiley, 2002.
- [58] A. Shimada Miyasaka, ***Nutrición Animal***, 2da ed. Ciudad de México, D.F.: Trillas, 2009.
- [59] B. Cancho Grande, M. S. García Falcón, y J. Simal Gándara, **"El uso de antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual,"** *Cienc. y Tecnol. Aliment.*, vol. 3, no. 1, pp. 39–47, 2000.
- [60] P. S. McManus, V. O. Stockwell, G. W. Sundin, y A. L. Jones, **"Antibiotic use in plant agriculture,"** *Ann Rev Phytopathol*, vol. 40, pp. 443–465, 2002.
- [61] K. Kümmerer, **"Antibiotics in the Environment,"** en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 75–93.
- [62] V. O. Stockwell y B. Duffy, **"Use of antibiotics in plant agriculture,"** *Rev. Sci. Tech.*, vol. 31, no. 1, pp. 199–210, 2012.



- [63] D. Kuspis y E. Krenzelok, "What happens to expired medications? A survey of community medication disposal," 1996.
- [64] K. I. Stoddard y D. B. Huggett, "Pharmaceutical Take Back Programs," en *Human Pharmaceuticals in the Environment. Current and Future Perspectives. Vol. 4.*, B. Brooks and D. Huggett, Eds. New York, USA: Springer, 2012, pp. 257–285.
- [65] "Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos, A.C." [En línea]. Disponible: <http://www.singrem.org.mx/>. [Acceso: 08-May-2015].
- [66] A. Di Guardo, D. Calamari, E. Benfenati, B. Halling-Sorensen, E. Zuccato, y R. Fanelli, "Pharmaceuticals as Environment Contaminants: Modeling Distribution and Fate," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 121–132.
- [67] J. L. Oaks, M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. a Rideout, H. L. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, y A. A. Khan, "Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan.," *Nature*, vol. 427, no. 6975, pp. 630–633, 2004.
- [68] "European regulator to assess diclofenac risks to vultures," *Pharm. J.*, vol. 293, no. 7829, 2014.
- [69] R. T. Di Giulio y M. C. Newman, "Exotoxicology," en *Casarett & Doull's, Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 7ma ed., C. D. Klaassen, Ed. EUA: McGraw-Hill, 2008, pp. 1157–1187.
- [70] P. Foster y G. J. Earl, "Toxic Responses of the Reproductive System," en *Casarett & Doull's, Toxicology, The Basic Science of Poisons*, 7ma ed., C. D. Klaassen, Ed. EUA: McGraw-Hill, 2008, pp. 761–806.
- [71] S. M. Brander, "Thinking Outside the Box: Assessing Endocrine Disruption in Aquatic Life," en *Monitoring Water Quality: Pollution Assessment, Analysis, and Remediation*, S. Ahuja, Ed. Estados Unidos de América: Elsevier, 2013, pp. 103–169.



- [72] S. Milla, S. Depiereux, y P. Kestemont, "The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: A review," *Ecotoxicology*, vol. 20, no. 2, pp. 305–319, 2011.
- [73] X. Li, W. Zheng, y W. R. Kelly, "Occurrence and removal of pharmaceutical and hormone contaminants in rural wastewater treatment lagoons.," *Sci. Total Environ.*, vol. 445–446, pp. 22–8, 2013.
- [74] N. Vieno y M. Sillanpää, "Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant - A review," *Environ. Int.*, vol. 69, pp. 28–39, 2014.
- [75] *Directive 2013/39/EU Of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013*. Unión Europea, 2013, pp. 1–17.
- [76] M. Schmitt-Jansen, P. Bartels, N. Adler, y R. Altenburger, "Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products," *Anal. Bional. Chem.*, vol. 387, no. 4, pp. 1389–1396, 2007.
- [77] R. Feito, Y. Valcárcel, y M. Catalá, "Biomarker assessment of toxicity with miniaturised bioassays: Diclofenac as a case study," *Ecotoxicology*, vol. 21, no. 1, pp. 289–296, 2012.
- [78] M. Goñi-urriza, M. Capdepuy, C. Arpin, N. Raymond, P. Caumette, y C. Quentin, "Impact of an Urban Effluent on Antibiotic Resistance of Riverine Enterobacteriaceae Impact of an Urban Effluent on Antibiotic Resistance of Riverine Enterobacteriaceae and *Aeromonas spp.*," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 66, no. 1, pp. 125–132, 2000.
- [79] E.-R. E. Mojica y D. S. Aga, *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier, 2011.
- [80] C. Bouki, D. Venieri, y E. Diamadopoulos, "Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review," *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, vol. 91, pp. 1–9, 2013.
- [81] L. H. M. L. M. Santos, N. Araújo, A. Fachini, A. Pena, C. Delerue-Matos, y M. C. B. S. M. Montenegro, "Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment.," *J. Hazard. Mater.*, vol. 175, no. 1–3, pp. 45–95, 2010.





- [82] K. Kümmerer y A. Al-Ahmad, "Estimation of the cancer risk to humans resulting from the presence of cyclophosphamide and ifosfamide in surface water," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 17, no. 2, pp. 486–496, 2010.
- [83] A. C. Johnson, M. D. Jürgens, R. J. Williams, K. Kümmerer, A. Kortenkamp, y J. P. Sumpter, "Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study," *J. Hydrol.*, vol. 348, no. 1–2, pp. 167–175, 2008.
- [84] K. Fent, A. A. Weston, y D. Caminada, "Ecotoxicology of human pharmaceuticals," *Aquat. Toxicol.*, vol. 76, no. 2, pp. 122–159, 2006.
- [85] S. González Alonso, M. Catalá, R. R. Maroto, J. L. R. Gil, A. G. de Miguel, y Y. Valcárcel, "Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain).," *Environ. Int.*, vol. 36, no. 2, pp. 195–201, 2010.
- [86] J. O. Straub, "Deterministic and Probabilistic Environmental Risk Assessment for Diazepam," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 343–383.
- [87] L. J. G. Silva, C. M. Lino, L. M. Meisel, y A. Pena, "Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: an ecopharmacovigilance approach.," *Sci. Total Environ.*, vol. 437, pp. 185–95, 2012.
- [88] D. Molins-Delgado, M. S. Díaz-Cruz, y D. Barceló, "Introducción: Personal Care Products in the Aquatic Environment," *Handb. Environ. Chem.*, pp. 1–33, 2014.
- [89] "Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para-hydroxybenzoates (E 214-219)," *EFSA J.*, vol. 83, pp. 1–26, 2004.
- [90] R. S. Tavares, F. C. Martins, P. J. Oliveira, J. Ramalho-Santos, y F. P. Peixoto, "Parabens in male infertility-Is there a mitochondrial connection?," *Reprod. Toxicol.*, vol. 27, no. 1, pp. 1–7, 2009.



- [91] C. Haman, X. Dauchy, y C. Rosin, "Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments : A review," *Water Res.*, vol. 68, no. 1, pp. 1–11, 2014.
- [92] T. Backhaus, J. Sumpter, y H. Blanck, "On the Ecotoxicology of Pharmaceutical Mixtures," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 257–276.
- [93] J. P. Overington, B. Al-Lazikani, y L. Hopkins, "How many drug targets are there?," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 5, no. December, pp. 993–996, 2006.
- [94] E. Touraud, B. Roig, J. P. Sumpter, y C. Coetsier, "Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans?," *Int. J. Hyg. Environ. Health*, vol. 214, no. 6, pp. 437–441, 2011.
- [95] G. M. Bruce, R. C. Pleus, y S. Snyder, "Toxicological relevance of pharmaceuticals in drinking water," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 44, no. 14, pp. 5619–5626, 2010.
- [96] M. Oğuz y H. Mihçioğur, "Environmental risk assessment of selected pharmaceuticals in Turkey.," *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 38, no. 1, pp. 79–83, Jul. 2014.
- [97] Swedish Drug Information Association, "Environmental classification of pharmaceuticals in [www.fass.se](http://www.fass.se) - Guidance for pharmaceutical companies," 2007.
- [98] J. P. Sumpter, "Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution," en *Green and Sustainable Pharmacy*, K. Kümmerer y M. Hempel, Eds. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 10–22.
- [99] D. Fatta, A. Achilleos, A. Nikolaou, y S. Meriç, "Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 26, no. 6, pp. 515–533, 2007.
- [100] G. Vas y K. Vékey, "Solid-phase microextraction: A powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis," *J. Mass Spectrom.*, vol. 39, no. 3, pp. 233–254, 2004.



- [101] S. Weigel, R. Kallenborn, y H. Hühnerfuss, "Simultaneous solid-phase extraction of acidic, neutral and basic pharmaceuticals from aqueous samples at ambient (neutral) pH and their determination by gas chromatography-mass spectrometry," *J. Chromatogr. A*, vol. 1023, no. 2, pp. 183–195, 2004.
- [102] T. E. Félix-Cañedo, J. C. Durán-Álvarez, y B. Jiménez-Cisneros, "The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources.," *Sci. Total Environ.*, vol. 454–455, pp. 109–18, 2013.
- [103] D. A. Skoog, J. F. Holler, y S. R. Crouch, *Principios de análisis instrumental*, 6ta ed. Ciudad de México, D.F.: Cengage Learning, 2008.
- [104] M. P. Balogh, *The Mass Spectrometry Primer*. EUA: Waters Corporation, 2009.
- [105] M. C. Estévez, H. Font, M. Nichkova, J. P. Salvador, B. Varela, F. Sánchez-Baeza, y M. P. Marco, "Immunochemical Determination of Pharmaceuticals and Personal Care Products as Emerging Pollutants," en *Emerging Organic Pollutants in Waste Waters and Sludge, Vol. 2*, D. Barceló, Ed. Alemania: Springer, 2005, pp. 181–244.
- [106] "An AP investigation: Pharmaceuticals Found in Drinking Water," EUA, 2008.
- [107] J. Donn, M. Mendoza, y J. Pritchard, "AP: Drugs found in drinking water," EUA, 2008.
- [108] EPA (United States- Environmental Protection Agency), "Draft Guidance Document : Best Management Practices for Unused Pharmaceuticals at Health Care Facilities," no. August, p. EPA–821–R–10–006, 2010.
- [109] D. Crawford-Brown y S. Crawford-Brown, "The precautionary principle in environmental regulations for drinking water," *Environ. Sci. Policy*, vol. 14, no. 4, pp. 379–387, 2011.
- [110] E. Pines y C. Smith, "Managing Pharmaceutical Waste : A 10-Step Blueprint for Health Care Facilities In the United States," *Health Care (Don. Mills).*, p. 108, 2006.



- [111] E. A. McVey, "Regulation of Pharmaceuticals in the Environment: The USA," en *Human Pharmaceuticals in the Environment. Current and Future Perspectives*, B. W. Brooks y D. B. Huggett, Eds. Nueva York, EUA: Springer, 2012, pp. 49–62.
- [112] *NOM-001-SEMARNAT-1996: Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales*. México: Diario Oficial de la Federación.
- [113] *NOM-003-SEMARNAT-1997: Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reusen en servicios al público*. México: Diario Oficial de la Federación, 1997.
- [114] *Acuerdo por el que se establecen los Criterios Ecológicos de Calidad de Aguas CE-CCA-001/89*. México: Diario Oficial de la Federación.
- [115] K. Kümmerer, "Why Green and Sustainable Pharmacy?," en *Green and Sustainable Pharmacy*, K. Kümmerer y M. Hempel, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 1–10.
- [116] P. J. Dunn, S. Galvin, y K. Hettenbach, "The development of an environmentally benign synthesis of Sildenafil Citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics," *Green Chem.*, vol. 6, no. 2, pp. 43–48, 2004.
- [117] J. H. Clark, S. W. Breeden, y L. Summerton, "Green(er) Pharmacy," en *Green and Sustainable Pharmacy*, K. Kümmerer y M. Hempel, Eds. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 37–59.
- [118] "Boehringer Ingelheim," *Environment, Health and Safety*. [En línea]. Disponible: [https://www.boehringer-ingelheim.com/corporate\\_responsibility/sustainability/environment\\_healthandsafety.html](https://www.boehringer-ingelheim.com/corporate_responsibility/sustainability/environment_healthandsafety.html). [Acceso: 01-May2015].
- [119] "Pharmaceuticals in the Environment (PIE): Pfizer TM," 2012. [En línea]. Disponible: [http://www.pfizer.com/responsibility/protecting\\_environment/product\\_stewardship.jsp](http://www.pfizer.com/responsibility/protecting_environment/product_stewardship.jsp). [Acceso: 01-May2015].



- [120] "GSK Public policy positions: Pharmaceuticals in the Environment," 2014. [En línea]. Disponible: <https://www.gsk.com/media/280881/pharmaceuticals-in-the-environment-policy.pdf>. [Acceso: 01-May2015].
- [121] "Roche Position on Pharmaceuticals in the Environment (PIE)," 2014. [En línea]. Disponible: [http://www.roche.com/corporate\\_responsibility/environment/](http://www.roche.com/corporate_responsibility/environment/). [Acceso: 01-May2015].
- [122] C. G. Daughton y I. S. Ruhoy, "The afterlife of drugs and the role of pharmEcovigilance," *Drug Saf.*, vol. 21, no. 12, pp. 1069–1082, 2008.
- [123] B. Medhi y R. K. Sewal, "Ecopharmacovigilance: an issue urgently to be addressed.," *Indian J. Pharmacol.*, vol. 44, no. 5, pp. 547–9, 2014.
- [124] K. Kümmerer, "Strategies for Reducing the Input of Pharmaceuticals into the Environment," en *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, 3era ed., K. Kümmerer, Ed. Berlin, Heidelberg, Alemania: Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp. 411–418.