

Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática

Isariebel Quesada Peñate, Ulises Javier Jáuregui Haza, Anne-Marie Wilhelm* y Henri Delmas.*

Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Avenida Salvador Allende y Luaces, Quinta de los Molinos, Apartado Postal 6163, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: isariebel_quesada@yahoo.es; ulises@instec.cu * Institut National Polytechnique de Toulouse-Ecole Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques Et Technologiques, Laboratoire de Génie Chimique, 5 rue Paulin Talabot - BP 1301-31106 Toulouse cedex 1, France.

Recibido: 3 de septiembre de 2008. Aceptado: 11 de mayo de 2009.

Palabras clave: productos farmacéuticos, contaminación, aguas residuales, ecotoxicidad, biodegradabilidad.
Key words: pharmaceutical products, contamination, wastewaters, ecotoxicity, biodegradability.

RESUMEN. Debido al amplio consumo de productos farmacéuticos en la sociedad moderna, los podemos encontrar en las aguas residuales de las industrias, de los hospitales y en los efluentes albañales. No todos los productos farmacéuticos son removidos lo suficiente con los sistemas actuales de tratamiento por lo que pueden estar presentes en los efluentes de las plantas de tratamiento, en distintos cuerpos de agua e incluso en el agua potable a muy bajas concentraciones. El artículo intenta dar una visión general de la problemática actual de la presencia de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, su ecotoxicidad y biodegradabilidad, así como una estrategia general para disminuir su impacto sobre el medio ambiente. Se destaca la necesidad de continuar con la determinación de productos farmacéuticos en aguas residuales, cuerpos de agua y agua potable, tarea difícil debido al excesivo número de fármacos y metabolitos, con diferentes estructuras químicas y propiedades físico químicas. Aunque existen innumerables reportes sobre la toxicidad aguda de los medicamentos sobre distintos organismos, estos no son suficientes para determinar el impacto de los fármacos sobre el medio ambiente. Se necesita dirigir los esfuerzos al estudio de la toxicidad crónica y a la utilización de metodologías generales que permitan tener en cuenta los volúmenes de venta, el metabolismo, la toxicidad, las concentraciones, la biodegradabilidad y la capacidad de algunos fármacos de adsorberse sobre los lodos para obtener una idea más real de la ecotoxicidad de los medicamentos.

ABSTRACT. Human pharmaceuticals are consumed in high quantities world wide. In a sewage treatment plant (STP) many pharmaceuticals compounds do not get removed to a sufficient degree and consequently they are present in the effluents of STPs, in the surface waters and more rarely in drinking water. In this review diverse information was gathered on fate of pharmaceutical compounds in the environment, their ecotoxicity and biodegradability. It is necessary to continue with the determination of pharmaceuticals products in waste waters; surface, underground and drinking water. This is a complex task due to huge number of pharmaceuticals and metabolites with different chemical structure and physico-chemical properties. Although there are several reports about the acute toxicity of active principles on several organisms, these data is not enough to evaluate the real impact of pharmaceuticals on the environment. It is important to address the efforts to the study of chronic toxicity and to the implementation of general standard methods, which take into account the metabolism, toxicity, concentration, biodegradability and the adsorption on activated sludge of pharmaceuticals that will give a more real idea about the ecotoxicity of pharmaceutical product.

INTRODUCCIÓN

Los productos farmacéuticos son compuestos complejos ampliamente utilizados en todo el planeta. Miles de moléculas activas diferentes se usan actualmente en el mundo para combatir o prevenir enfermedades, con cientos de nuevos productos que se sintetizan cada año para reemplazar otros ya obsoletos.¹

El primer estudio sobre la contaminación por productos farmacéuticos tuvo lugar en una planta de tratamiento de residuos de Kansas City en 1976. Los resultados fueron publicados y luego ignorados por 15 años.² En 1992, investigadores alemanes que trabajaban en la búsqueda de herbicidas en agua, encontraron el ácido clofibico.³ Ese mismo año, estudios en Alemania, Dinamarca y Suecia hallaron este compuesto en ríos, lagos y en el Mar del Norte. A partir de los resultados de este trabajo europeo, algunos investigadores norteamericanos comenzaron

a prestar atención al tema de los medicamentos en el medio ambiente.⁴

En los últimos 15 años, diferentes reportes demuestran que los fármacos representan una nueva clase de contaminantes del medio ambiente. Estos productos incluyen antibióticos, hormonas, analgésicos, tranquilizantes y los productos de la quimioterapia que son aplicados a los pacientes con cáncer.

Los fármacos han sido encontrados en aguas superficiales y subterráneas e incluso en el agua potable.⁵ La contaminación proviene no solo de las excreciones, con las que una parte importante del fármaco es eliminado del cuerpo sin metabolizarse, sino que proviene también de la fabricación y disposición inadecuada de los desechos de estos productos.⁶ Los medicamentos llegan al medio ambiente a través de un conjunto de rutas principales (Fig. 1)

Científicos alemanes reportaron que sea cual sea el cuerpo de agua escogido pueden encontrarse entre 30 y 60 productos farmacéuticos.⁴ La concentración de estos productos en el agua es del orden de las partes por billón, comparable con la que se encuentra en los pesticidas.⁷

Lamentablemente, los medicamentos son diseñados para que posean determinadas características, por ejemplo, aproximadamente el 30 % de ellos son lipofílicos, que significa que se disuelven en grasa, pero no en agua. Esta característica les permite pasar a través de las membranas de la célula y actuar dentro de ellas. Esto significa también que una vez que han entrado en los cuerpos de agua, entran a la cadena alimentaria. Por otro lado, los medicamentos se diseñan para que sean persistentes, que significa que pueden mantener su estructura química un tiempo suficientemente grande como para ejercer su trabajo terapéutico, por lo tanto, una vez que entran en los cuerpos de agua persisten en ellos.

Incluso, si la concentración de los productos farmacéuticos en aguas residuales, superficiales y subterráneas es baja, los investigadores se preguntan cuál es el efecto a largo plazo de una mezcla diluida de pesticidas, antibióticos, hormonas, analgésicos, tranquilizantes y productos de la quimioterapia. Por supuesto, no existe respuesta todavía para esta pregunta, pues se deben tener en cuenta las múltiples interacciones que pueden ocurrir en una mezcla de compuestos químicos tan compleja.

El presente trabajo tuvo como objetivo abordar la situación actual de la contaminación de las aguas con productos farmacéuticos, la ecotoxicidad de los medicamentos, las características fundamentales de los efluentes de instalaciones hospitalarias y la industria farmacéutica, así como las perspectivas para enfrentar este problema.

CARACTERÍSTICAS DE LAS AGUAS CONTAMINADAS CON FÁRMACOS

Presencia de los medicamentos en diferentes cuerpos de agua

Los productos farmacéuticos, una vez que llegan al medio ambiente, pueden ser transportados y distribuidos en el agua, aire, suelo o sedimentos dependiendo de factores tales como las propiedades físico químicas del producto y las características del medio receptor.

Así pues, diferentes estudios reportan la presencia en el medio ambiente de un gran número de productos farmacéuticos pertenecientes a diferentes clases terapéuticas (Fig. 2).⁸

Los medicamentos pueden encontrarse en los efluentes de las plantas de tratamiento de los hospitales, las industrias productoras de ellos y por ende, finalmente en diferentes cuerpos de agua (Tabla 1).

Los datos presentados anteriormente evidencian que los estudios sobre la presencia de fármacos en el medio ambiente es un problema de indiscutible actualidad, la mayor parte de estas investigaciones provienen de los países desarrollados, pues ellos cuentan con los recursos necesarios para enfrentarlo, sin embargo y sin lugar a dudas, la contaminación existe también en los países en vías de desarrollo.

Ecotoxicidad de los productos farmacéuticos

Los medicamentos están diseñados para tener una ruta y una acción específica tanto en los seres humanos como en los animales, pero poseen también efectos secundarios indeseables. Una vez que estos productos llegan al medio ambiente pudieran afectar a los animales con similares órganos, tejidos, células o biomoléculas.²¹

Los antibióticos en el medio ambiente pueden inducir el desarrollo de resistencia antibacteriana.²²⁻²⁴ Antibióticos tales como la tetraciclina, la oxitetraciclina y la

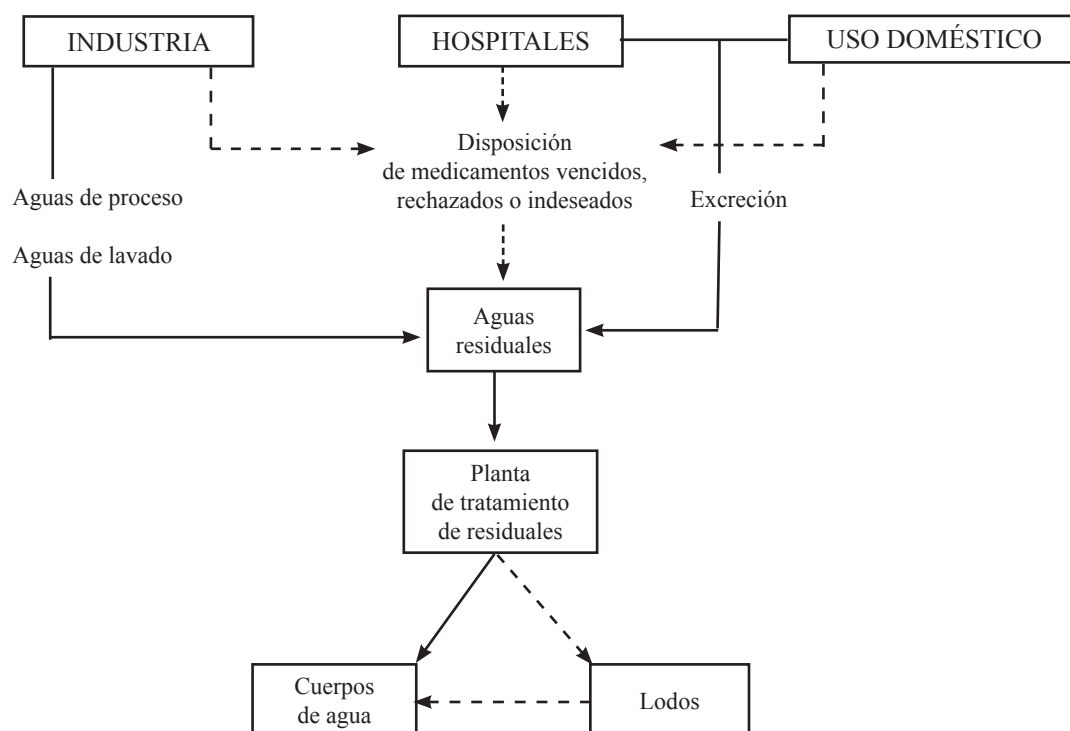


Fig. 1. Principales rutas de entrada de los productos farmacéuticos a las aguas residuales y al medio ambiente.
 → Flujo primario. - - - -> Flujo secundario.

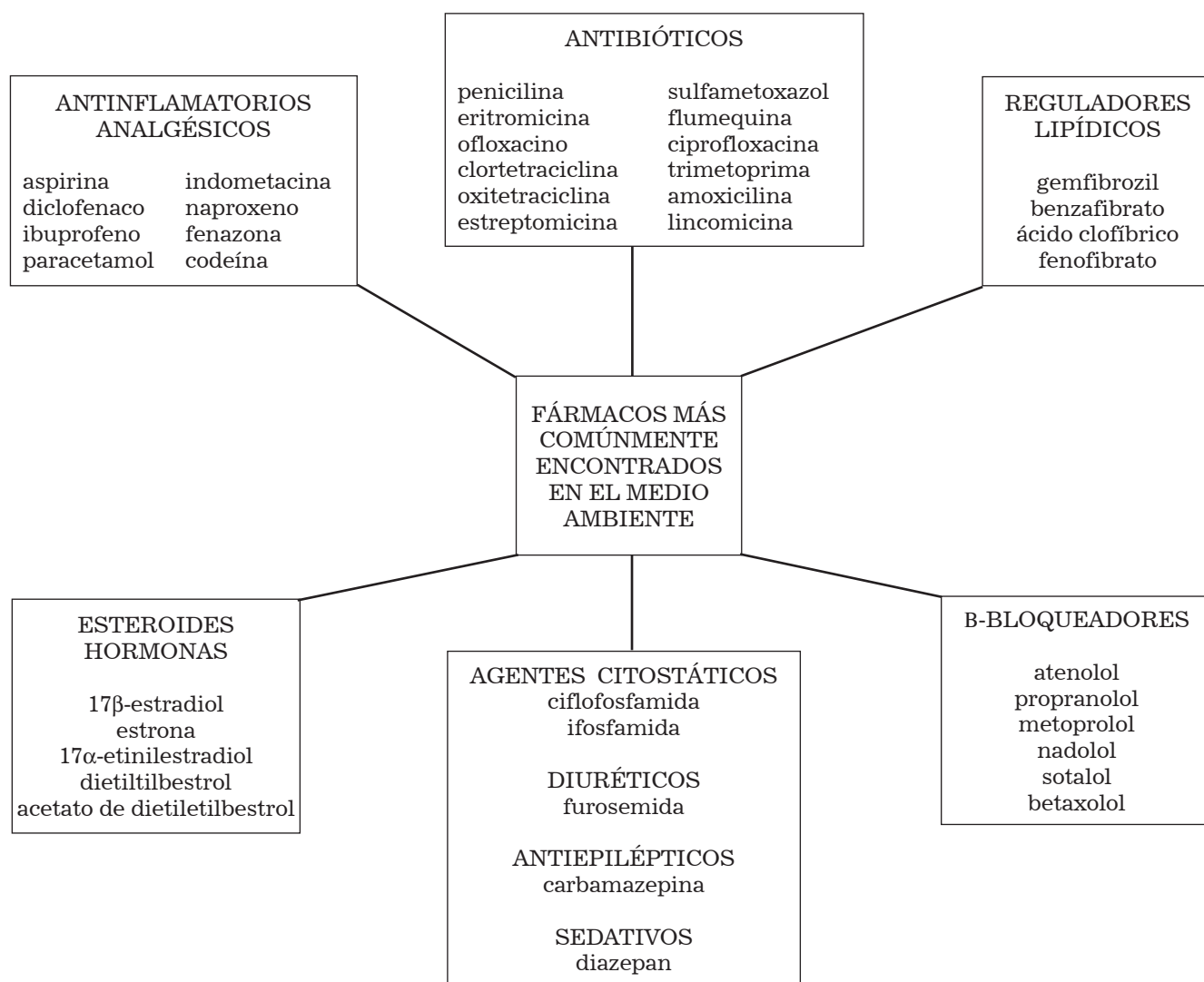


Fig. 2. Productos farmacéuticos más frecuentemente encontrados en el medio ambiente.

clortetraciclina afectan el crecimiento, la reproducción y la movilidad de diferentes organismos.²⁵

Los anti-inflamatorios no esteroideos tales como el ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno y el ácido acetilsalicílico, que son productos ampliamente usados a nivel mundial, ejercen un efecto inhibitor (crecimiento, movilidad) sobre determinadas funciones en vertebrados (no mamíferos) e invertebrados.^{25,26}

El trabajo de Pépin²⁵ recoge de manera sintética los daños provocados por el 17α-etinilestradiol y el estradiol, componentes de las tabletas anticonceptivas, a diferentes organismos. Inhibición del crecimiento y la reproducción, cambios morfológicos, feminización y mortalidad son algunos de los efectos reportados. Estos daños aparecen incluso en presencia de muy pequeñas concentraciones de esos compuestos.

La toxicidad aguda y crónica de analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antiepilépticos y citostáticos, en algas, zooplankton, otros invertebrados y peces ha sido reportada por Fent y cols.²¹

En los últimos años, se dirigen los esfuerzos a realizar una evaluación más completa sobre el riesgo que los productos farmacéuticos pueden representar para el medio ambiente. Esta metodología se basa en la predicción de la concentración que los fármacos tendrían en los cuerpos de agua (PEC) teniendo en cuenta, los volúmenes de venta, el tamaño de la población, el metabolismo, la

biodegradabilidad y la toxicidad de los fármacos. Cuando un medicamento posee un valor de PEC > 0,001, deben conducirse estudios de ecotoxicidad más específicos y profundos para el compuesto en cuestión.

$$PEC = \frac{A \cdot (100 - R)}{365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100}$$

donde:

A cantidad producida del medicamento (kg/año).

R porcentaje de remoción.

P número de habitantes.

V volumen de agua residual producida, por día, *per cápita*.

D Factor de dilución en el medio ambiente.

Aplicando esta metodología, el ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el ibuprofeno, la amoxicilina, la oxitetraciclina y el ácido mefenámico representarían un riesgo para el medio ambiente en Dinamarca e Inglaterra según reportan Stuer-Lauridsen y cols.²⁷ y Jones y cols.²⁸ Las autoridades suizas coinciden en afirmar el riesgo que el paracetamol y la oxitetraciclina representan para el medio ambiente e incluyen en la lista el diclofenaco, el etinilestradiol, el ibuprofeno, el metoprolol, la noretisterona y la tilosina.²⁹ En Corea, Younghee y cols.³⁰ reafirman el riesgo que representa el paracetamol e incluyen al sulfametoxazol.

Por otro lado, los reportes sobre los efectos negativos de mezclas de fármacos son verdaderamente escasos.

Tabla 1. Presencia de medicamentos en cuerpos de agua, aguas residuales y lodos.

País	Fármacos	Fuente	Referencia bibliográfica
Alemania	Sulfapiridina, sulfametoxazol, trimetoprima, azitromicina, claritromicina, roxitromicina.	Lodos.	9
EE. UU.	Carbamazepina, difenhidramina, fluoxetina.	Lodos.	10
China	Estrona, 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, estriol, 17 α -etinil-estradiol, mestranol, ácido salicílico, ácido clofíbrico, ibuprofeno, naproxeno, genfibrozil, 5 β -coprostanol.	Ríos.	11
Francia	Ornidazol, sulfametoxazol, sulfametacina, ácidos piperídico, oxolínico, nalidíxico, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, flumequina.	Ríos.	12
Corea	Paracetamol, iopromida, naproxeno, ibuprofeno, carbamazepina, cafeína.	Ríos.	13
Inglaterra	Ibuprofeno, paracetamol, salbutamol, ácido mefenámico.	Ríos y efluentes de una planta de tratamiento.	14
Canadá	Ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina, fenoprofeno, ácido clofíbrico, estradiol, estrona.	Efluentes de plantas de tratamiento.	15
España	Metronidazol, ranitidina, codeína, trimetoprima, atenolol, eritromicina, paroxetina, propranolol, carbamazepina, fluoxetina, ketorolaco, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, ácido mefenámico, indometacina.	Efluente hospitalario.	16
Noruega	Paracetamol, metoprolol, diclofenaco, ibuprofeno, 17 β -estradiol, estriol, estrona, trimetoprima, ciprofloxacina, sulfametoxazol, tetraciclina.	Efluentes hospitalarios y de plantas de tratamiento.	17
España	Diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, carbamazepina, cafeína.	Afluentes y efluentes de plantas de tratamiento.	18
EE. UU.	Cafeína, carbamazepina, clortetraciclina, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, ácido clofíbrico, cotinina, diclofenaco, diltiazem, gemfibrozil, ácido salicílico, sulfadimetoxina, sulfametazina, sulfametiazol, sulfametoxazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, tetraciclina.	Afluente, efluente y lodos de una planta de tratamiento.	19
Australia	Paracetamol, carbamazepina, ácido clofíbrico, diclofenaco, gemfibrozil, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, primidona, fenitoína, ácido salicílico.	Afluentes y efluentes de plantas de tratamiento.	20

Cleuvers^{30,31} evaluó el potencial efecto ecológico de una mezcla de productos anti-inflamatorios con otros medicamentos, utilizando para ello ensayos con *Daphnia magna* y algas. Sus resultados demuestran que el efecto de la mezcla aparece a concentraciones en las cuales los productos solos poseen muy poca o ninguna toxicidad. Kummerer y Al-Ahmad³² describieron los efectos tóxicos provocados por las aguas residuales hospitalarias que contenían antibióticos β -lactámicos y cefalosporinas sobre *Daphnia magna* y bacterias luminiscentes. Gartiser y cols.³³ demostraron el potencial efecto mutagénico de las aguas residuales por el método de Ames.

El conocimiento actual sobre la ecotoxicidad de los medicamentos es insuficiente. Los datos más difundidos son los de toxicidad aguda, pero poco se conoce sobre los efectos que a largo plazo los fármacos pudieran provocar. Para una evaluación más objetiva del riesgo que un fármaco produce al medio ambiente, se necesitan nuevos ensayos de toxicidad que tengan en cuenta el modo de acción particular del medicamento, así como su toxicidad crónica. Elementos tales como los volúmenes de venta, el metabolismo, la toxicidad, la biodegradabilidad y la capacidad de algunos fármacos de adsorberse sobre los lodos son de vital importancia para evaluar los riesgos que ellos representan. Se necesita aumentar el conocimiento respecto a la toxicidad de las mezclas de

productos farmacéuticos, así como su toxicidad sobre los organismos terrestres.

Biodegradabilidad de las aguas residuales de la industria farmacéutica y las instalaciones hospitalarias

Las aguas residuales provenientes de la fabricación de fármacos poseen características especiales debido a la naturaleza del proceso productivo. Normalmente, las plantas productoras de medicamentos son polivalentes y sus aguas residuales son intermitentes, fluctuantes y poseen una composición variable dependiendo del régimen de producción y de los productos fabricados. Por su parte, las aguas residuales hospitalarias son variables también y su composición depende de factores tales como, la cantidad de pacientes y las enfermedades tratadas.

No existen abundantes datos en relación con la caracterización de aguas residuales procedentes de hospitales y plantas productoras de medicamentos (Tabla 2). Como puede apreciarse, incluso si los datos de DQO y DBO₅ pueden variar de un reporte a otro, estos residuos líquidos poseen una baja relación DBO₅/DQO.

La información disponible, demuestra que, en la mayor parte de los casos, las aguas residuales de la industria farmacéutica y las instalaciones hospitalarias reciben tratamiento antes de ser vertidas al medio, pero los procesos aplicados son biológicos.³⁶

Tabla 2. Caracterización de efluentes de plantas productoras de medicamentos y hospitales.

Fuente	DBO ₅ (mg · L ⁻¹)	DQO (mg · L ⁻¹)	DBO ₅ /DQO	Referencia bibliográfica
Planta productora de medicamentos	2 100 – 2 500	35 000 – 40 000	0,06	34
Planta productora de medicamentos	3 000	7 800	0,38	35
Hospital	700	1 900	0,37	36
Hospital	250	583	0,43	37

Varias publicaciones ofrecen una caracterización detallada de las aguas residuales hospitalarias antes y después de ser tratadas en un sistema biológico convencional y demuestran que ciertos productos abandonan la planta sin haber experimentado alguna transformación.^{22,38,39} Algunos científicos alertan sobre el hecho de que las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales no son capaces de eliminar muchos de los fármacos que llegan a ellas, pues están diseñadas para remover fundamentalmente fosfatos y nitratos.^{6,40}

Fármacos tales como las quinolonas, nitroimidazoles o sulfonamidas poseen una baja biodegradabilidad.^{41,42} Estas últimas son menos biodegradables que el pentaclorofenol, considerado un compuesto recalcitrante.²²

Otros productos como el paracetamol según estudios a nivel de laboratorio y en plantas de tratamiento son biodegradables,^{13,41,42} sin embargo, su paso a través de un tratamiento terciario como la cloración produce subproductos de reacción tóxicos (genotóxicos y mutagénicos) tales como la 1,4-benzoquinona y la imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona.⁴³

Por su parte, los agentes citostáticos que se emiten al medio en cantidades inferiores a otros fármacos, pero que tienen un impacto importante por su carcinogenicidad, mutagenicidad y fetotoxicidad, poseen una baja biodegradabilidad. De 20 compuestos estudiados por Kummerer,⁴⁴ solo dos fueron biodegradables. Estos productos pasan inalterables por los sistemas de tra-

tamiento de residuales y pueden alcanzar los cuerpos de agua.⁴¹

Un elemento muy importante a tener en cuenta es que en ocasiones, la remoción de los fármacos en los sistemas de tratamiento es solo aparente, pues se les puede encontrar en los lodos donde han sido adsorbidos. En ensayos a nivel de laboratorio se elimina cerca del 65 % de la ciprofloxacina que entra al sistema, luego el 78 % de esta cantidad puede ser extraída de los lodos lo que significa que no ha ocurrido una verdadera biodegradación y, por lo tanto, esto no elimina el peligro que estos compuestos representan.⁴¹ Los lodos constituyen entonces una nueva ruta de entrada de contaminantes al medio si estos se usan para enriquecer los suelos para la agricultura⁴⁵ como lo permiten inferir los resultados correspondientes a los lodos de nueve plantas de tratamiento (Tabla 3).

Los resultados demuestran que las aguas residuales contaminadas con productos farmacéuticos poseen una baja biodegradabilidad, que incluso cuando los productos farmacéuticos pudieran ser biodegradables, debe tenerse en cuenta la transformación que pueden experimentar durante el tratamiento terciario en una planta de tratamiento de residuales (casi siempre la cloración). Por otro lado, en algunos casos, los fármacos pueden ser absorbidos en los lodos y no existirá una verdadera biodegradación. Todos estos elementos sugieren la valoración del empleo de tratamientos no convencio-

Tabla 3. Presencia de productos farmacéuticos en lodos de diferentes plantas de tratamiento.¹⁰

Compuesto	Lodo														
	A		B		C		D	E	F		G		H		I
	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2	1
Compuesto	Concentración promedio (µg/kg peso seco)														
Paracetamol	200	1 400	170	71	28	23	67	75	33	ND	230	130	70	ND	ND
Albuterol	30	850	ND	380	ND	45	51	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Carbamazepina	40	33	12	17	9	11	8	19	17	29	21	13	26	44	390
Dehidronifedipina	26	21	ND	26	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	21	ND	ND
Diltiazem	59	49	10	ND	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6	ND
Eritromicina	ND	ND	ND	41	2	5	26	ND	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Fluoxetina	32	15	25	19	7	2	5	30	29	38	68	ND	65	25	1 500
Genfibrozil	ND	ND	420	330	120	140	ND	ND	170	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sulfametoxazol	160	150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Trimetoprima	22	18	ND	ND	2	ND	0,7	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND	ND
Cimetidina	14	ND	ND	13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	50	53	71	ND	ND
Codeína	22	ND	3	8	ND	ND	ND	ND	5	ND	ND	8	ND	ND	ND
Difenhidramina	170	190	92	89	23	32	53	15	230	330	230	180	250	250	7 000
Miconazol	360	160	70	100	14	33	57	92	85	460	340	200	320	330	ND

ND No detectable. Concentraciones de los fármacos en los lodos (1) y en el efluente de la planta (2).

nales tales como las técnicas avanzadas de oxidación o la oxidación catalítica en aquellos casos en los que el tratamiento biológico no sea factible.

ESTRATEGIAS PARA ENFRENTAR LA PROBLEMÁTICA DE LA CONTAMINACIÓN CON FÁRMACOS

En cuanto al seguimiento de productos farmacéuticos, la tendencia actual es establecer prioridades de forma tal que pueda restringirse esta tarea a un número limitado de compuestos moleculares, pero es escasa la información que indique cómo hacer esta selección. La mayor parte de los científicos priorizan los productos según su tonelaje, aunque también, se incluyen algunas, que aunque se venden en pequeñas cantidades, tienen una gran toxicidad y actividad biológica (hormonas y quimioterapéuticos). Aún así, sigue siendo grande el número de fármacos a muestrear y para reducir la lista se necesita más información, como por ejemplo, el grado y velocidad de degradación en plantas de tratamiento de residuales y aguas superficiales. La velocidad de degradación de muchos productos farmacéuticos en el medio es desconocida y cuando se encuentra, ha sido estimada bajo condiciones de laboratorio.^{46,47}

El conocimiento del impacto de los productos farmacéuticos sobre el ecosistema, la biota, los seres humanos y sus interacciones es limitado.⁴⁴ Por otro lado, se espera que el uso de los productos farmacéuticos crezca con el envejecimiento de la población.⁴⁸ Estas razones han llevado a los estudiosos del tema a utilizar el principio de la precaución, que plantea que cualquier contaminación por pequeña que sea tiene efectos negativos sobre la naturaleza y que, por lo tanto, se debe actuar mucho antes de tener las pruebas concretas del efecto dañino que causen los productos en cuestión.⁴⁹ Se proponen varias vías para disminuir la presencia de estos compuestos en el medio:^{45,50,51}

1. El control de los fármacos en la fuente.
2. La segregación de las aguas contaminadas, fundamentalmente de origen hospitalario.
3. El desarrollo de nuevos tratamientos capaces de eliminar estos compuestos.
4. El mejoramiento de los sistemas de tratamiento existentes.

Según Kummerer,⁴⁴ los compuestos más prioritarios y que requieren de una atención especial son:

- Los agentes citostáticos y compuestos inmunosupresores debido a sus propiedades carcinogénicas y mutagénicas.
- Antibióticos y desinfectantes debido a su toxicidad bacteriana y su potencial para inducir resistencia antibacteriana.
- Clorofenoles y compuestos clorados debido a su escasa biodegradabilidad.
- Metales pesados, compuestos no biodegradables y muy tóxicos en algunos estados de oxidación.
- Analgésicos y sedativos, por su elevado consumo.

CONCLUSIONES

A pesar de las bajas concentraciones de los productos farmacéuticos presentes en aguas residuales, superficiales y subterráneas el efecto de una mezcla de compuestos químicos tan compleja se desconoce por el momento.

Cada año aparecen nuevos reportes sobre la presencia de medicamentos en el medio ambiente, lo que indica que debe seguirse trabajando en la determinación de productos farmacéuticos en aguas residuales, cuerpos de agua y agua potable, pero este muestreo es una tarea difícil debido al excesivo número de fármacos y metabolitos, con diferentes estructuras químicas y propiedades físico químicas.

Aunque existen innumerables reportes sobre la toxicidad aguda de los medicamentos sobre distintos organismos, estos datos no son suficientes para determinar el impacto de los fármacos sobre el medio ambiente. Se necesita dirigir los esfuerzos al estudio de la toxicidad crónica y a la utilización de metodologías generales que permitan tener en cuenta los volúmenes de venta, el metabolismo, la toxicidad, las concentraciones, la biodegradabilidad y la capacidad de algunos fármacos de adsorberse sobre los lodos para obtener una idea más real de la ecotoxicidad de los medicamentos.

En particular, las aguas residuales de la industria farmacéutica y los hospitales representan un serio problema por cuanto su carga es elevada y presentan una mezcla compleja de productos farmacéuticos, que pueden ser perjudiciales para el medio ambiente. Su baja relación DBO₅/DQO hace que los tratamientos biológicos usualmente utilizados no sean suficientes para disminuir su poder contaminante por debajo de los límites aceptables, por lo que se impone el desarrollo y empleo de nuevos métodos de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuccato E, Castiglioni S and Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J Hazard Mat.* 2005;122:205-209.
2. Hignite C and Azarnoff DL. Drugs and drugs metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and Salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* 1977;20:337-341.
3. Heberer T and Stan HJ. Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river, and drinking water. *Int J Env Anal Chem.* 1997;67:113-124.
4. Raloff J. Drugged Waters. *Sci News.* 1998;153:187-189.
5. Montague P. Drugs in the Water. *Rachel's Env. Health Weekly.* 2006;614:15-22.
6. Boxall A and Breton R. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Regulatory drivers and research needs. *QSAR Combinat Sci.* 2003;22:212-221.
7. Buser HR and Muller MD. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Env Sci Technol.* 1998;32:188-192.
8. Nikolaou A, Meric S and Fatta D. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Anal Bioanal Chem.* 2007;387:1225-1234.
9. Göbel A, Thomsen A, McArdell CS, Alder AC, Giger W, Theiß N *et al.* Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *J Chromat A.* 2005;1085:179-189.
10. Kinney CA, Furlong ET, Zaugg SD, Burkhardt MR, Werner SL, Cahill JD, *et al.* Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. *Environ Sci Technol.* 2006;40:7207-7215.
11. Peng X, Yu Y, Tang C, Tan J, Huang Q and Wang Z. Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. *Sci Total Environ.* 2008;397:158-166.
12. Tamtam F, Mercier F, Le Bot B, Eurin J, Dinh QT, Clément M, *et al.* Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci Total Environ.* 2008;393:84-95.
13. Sang K, Jaeweon C, In K, Brett V and Shane S. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Res.* 2007;41:1013-1021.
14. Bound JP and Voulvoulis N. Predicted and measured concentrations for selected pharmaceuticals in UK rivers: Implications for risk assessment. *Water Res.* 2006;40:2885-2892.
15. Lishman L, Smyth SA, Sarafin K, Kleywegt S, Toito J, Peart T, Lee B, Servos M, Beland M, Seto P. Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants

- in Ontario, Canada. *Science of the Total Environment*. 2006;367:544-558
16. Gómez J, Petrovic M, Fernández-Alba A and Barceló D. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *J Chromat. A*. 2006;1114:224-233.
17. Thomas K, Dye C, Schlabach M, Langford K. Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *J Environ Monit*. 2007;9:1410-1418.
18. Santos JL, Aparicio I and Alonso E. Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). *Environ Intern*. 2007;33:596-601.
19. Sponberg A and Witter J. Pharmaceutical compounds in the wastewater process stream in Northwest Ohio. *Sci Total Envir*. 2008;397:148-157.
20. Al-Rifai J, Gabelish C and Schafer A. Occurrence of pharmaceutically active and non-steroidal estrogenic compounds in three different wastewater recycling schemes in Australia. *Chemosphere*. 2007;69:803-815.
21. Fent K, Weston A and Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicol*. 2006;76:122-159.
22. Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky P, Ingerslev F, Holten H and Jorgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment: A review. *Chemosphere*. 1998;36:357-393.
23. Shafiani S and Malik A. Tolerance of pesticides and antibiotic resistance in bacteria isolated from wastewater irrigated soil. *World J Microbiol Biotechnol*. 2003;19:897-901.
24. Amin M, Zilles J, Greiner J, Charbonneau S, Raskin L and Morgenroth E. Influence of the Antibiotic Erythromycin on Anaerobic Treatment of a Pharmaceutical Wastewater. *Environ Sci Technol*. 2006;40:3971-3977.
25. Pépin JM. Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Essai présenté au Centre Universitaire de Formation en Environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement. Sherbrooke, Québec, Canada, 2006.
26. Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett*. 2003;142:185-194.
27. Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten H-C and Halling-Sorensen B. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*. 2000;40:783-793.
28. Jones OA, Voulvoulis N and Lester JN. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res*. 2002;36:5013-5022.
29. Medical Products Agency. Environmental effects of pharmaceuticals, cosmetics and hygiene products. Excerpts from the Report of Swedish Medical Products Agency regarding the environmental effects of pharmaceuticals. Sweden. 2004.
30. Younghee K, Kyungho C, Jinyong J, Sujung P, Pan-Gyi K and Jeongim P. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environ Intern*. 2007;33:370-375.
31. Cleuvers M. Mixture Toxicity of the Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, and Acetylsalicylic Acid. *Ecotoxicol Environ Safe*. 2004;59:309-315.
32. Kummerer K and Al-Ahmad A. Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine and gemcitabine: impact of the chemical structure, and synergistic toxicity with hospital effluents. *Acta Hydrochim Hydrobiol*. 1997;25:166-172.
33. Gartiser St, Brinker L, Erbe T, Kummerer K and Willmund R. Contamination of hospital waste water with hazardous compounds as defined by 7a WHG. *Acta Hydrochim Hydrobiol*. 1996;24:90-97.
34. Tekin H, Bilkay O, Ataberk SS, Balta TH, Ceribasi IH, Sanin FD, Dilek, FB and Yetis U. Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater. *J Hazardous Mat*. 2006;B136:258-265.
35. Chelliapan S, Wilby T and Sallis PJ. Performance of an up-flow anaerobic stage reactor (UASR) in the treatment of pharmaceutical wastewater containing macrolide antibiotics. *Water Res*. 2006;40:507-516.
36. Danchaivijitr S, Wongchanapai W, Assanasen S and Jintanohaitavorn D. Microbial and heavy metal contamination of treated hospital wastewater in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(Suppl 10):S59-64.
37. Mohee R. Medical wastes characterisation in healthcare institutions in Mauritius. *Waste Manag*. 2005;25:575-581.
38. Kummerer K, Erbe T, Gartiser S and Brinker L. AOX Emissions from hospitals in municipal wastewaters. *Chemosphere*. 1998;36:2437-2445.
39. Bjorklund K. Human antibiotics in sewage treatment plant effluents, recipient waters and sediments. 2007. Consultado: 15 de junio de 2008. Disponible: http://www.chem.umu.se/Karin_Bjorklund.pdf.
40. Harder B. Extracting estrogens. *Sci. News*. 2003;164:67-68.
41. Yu J, Bouwer E and Coelhan M. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricult Water Manag*. 2006;86:72-80.
42. Joss A, Zabczynski S, Gobel A, Hoffmann B, Löffler D, McArdell C, et al. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. *Water Res*. 2006;40:1686-1696.
43. Bedner M and Maccrehan, W. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environ Sci Technol*. 2006;40:516-522.
44. Kummerer K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewaters by hospitals in relation to others sources- A review. *Chemosphere*. 2001;45:957-969.
45. Ternes TA, Joss A and Siegrist H. Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environ Sci Technol*. 2004;38:393-398.
46. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Bagnati R, Reitano G and Calamari D. Risk related to the discharge of pharmaceuticals in the environment: Further research is needed. In Kumered, K (ed), *Pharmaceuticals in the Environment*, 2nd Edition, Springer-Verlag, Berlin, Haidedelberg, 2004.
47. Andreozzi R, Caprio V, Marotta R and Radovnikovic A. Ozonation and H₂O₂/UV treatment of clofibrate acid in water: a kinetic investigation. *J Hazardous Mat*. 2003;B103:233-246.
48. Tauxe Wursch A and Tarradellas J. Wastewaters: occurrence of pharmaceutical substances and genotoxicity. Ph D Thesis University of Lausanne, 2005.
49. Jones OA, Lester J and Voulvoulis N. Pharmaceuticals: A threat to drinking water? *Trends Biotechn*. 2005;23:164-167.
50. Daughton CG. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing the deposition whilst promoting human health I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. *Environ Health Perspect*. 2003;111:757-774.
51. Daughton CG. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing the deposition whilst promoting human health II. Drug disposal, waste reduction and future directions. *Environ Health Perspect*. 2003;111:775-785.