

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DE LA ECOFARMACOVIGILANCIA EN
LOS PAÍSES EUROPEOS Y AMERICANOS EN EL
PERÍODO 2012-2017**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

KARINA CASTILLO DUARTE

TUTORA: DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS

SEDE ARANJUEZ

MARZO, 2018

Tabla de contenido

Dedicatoria	13
Agradecimiento	14
Resumen	15
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	16
Planteamiento del problema	16
Objetivos	18
Objetivo general.	18
Objetivos específicos.....	18
Justificación.....	18
Antecedentes	21
Nacionales.	21
Internacionales.	23
Proyecciones.....	27
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA.....	28
Ecofarmacovigilancia.....	28
Medicamento.....	28
Medicamento no utilizable.....	28

Ingrediente farmacéutico activo.....	30
Excipiente.....	31
Ecotoxicología.....	33
Contaminante emergente.....	34
Principales grupos terapéuticos hallados en el medio ambiente y sus efectos ambientales.....	37
Tratamiento de agua residual.....	40
Medidas preventivas o posibles soluciones.....	45
Disposición final de medicamentos, materias primas y sus residuos.....	51
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	64
Enfoque	65
Alcance de la investigación.....	65
Diseño.....	66
Fuentes de información	66
Criterios de inclusión y criterios de exclusión	66
Categorías de análisis	67
Procedimiento de recolección y análisis de datos	68
Fase 1.....	68
Fase 2.....	68

Fase 3.....	68
Fase 4.....	68
Fase 5.....	69
Fase 6.....	69
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	69
Consumo de medicamentos de uso humano y veterinario	69
Consumo de medicamentos de uso humano.	70
Consumo de medicamentos de uso veterinario.	73
Vías de entrada de medicamentos al ambiente y contaminación	74
Emisiones por fabricación.....	86
Emisiones por consumo.	87
Excreciones en animales y humanos.....	87
Excreciones en animales.	88
Excreciones humanas.	89
Emisiones por acuicultura.	90
Emisiones por eliminación incorrecta de medicamentos y tratamiento de residuos..	91
Tratamiento.	92
Ecotoxicidad.....	96
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.	96

Antibióticos.....	100
Antiácidos.....	103
Corticoesteroides.....	104
Antiepilépticos.....	104
Antidepresivos.....	105
Estrógenos.....	106
Andrógenos (testosterona).....	108
Medidas preventivas y posibles soluciones, que pueden evitar la contaminación ambiental por fármacos.....	108
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	113
Conclusiones.....	113
Recomendaciones.....	114
Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.....	114
Caja Costarricense del Seguro Social y establecimientos privados (farmacia, droguería y laboratorio farmacéutico).....	114
Acueductos y Alcantarillados, asadas y municipios.....	114
Investigadores y desarrolladores de fármacos.....	115
REFERENCIAS.....	117
Céspedes, C., Segura, D., Martínez, E., Cobas, Z. y Bronfield, D. (2013). Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cáncer. MEDISAN, 17 (1), 45.	

Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100007..... 118

Cuñat, Z. y Ruiz, M. (2016). Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente. Revisión. *Revista de Toxicología*, 33, 108-119. Recuperado de: <http://rev.aetox.es/wp/index.php/ensayos-de-ecotoxicidad-de-los-farmacos-y-efectos-toxicos-en-el-medio-ambiente-revision/> 118

García, L. y Arranz, E. (2014). Estudio de las reacciones adversas de los anticonceptivos hormonales desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care*, 16 (3), 98-109..... 119

Ramos, C. (2009). Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 47 (2). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000200008..... 121

Tejada, C., Quiñonez, E. y Peña, M. (2014). Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. Una revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Militar Nueva Granada*, 10 (1), 80-101. Recuperado de: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rfcb/article/view/341/137>. 122

Índice de tablas

Tabla 1 Porcentaje de agua residual tratada	34
Tabla 2 Acciones para disminuir el impacto ambiental por fármacos	37
Tabla 3 Métodos de tratamiento y disposición final	45
Tabla 4 Resumen de los métodos permitidos para la disposición final de medicamentos, materias primas y residuos del proceso de fabricación o del control de calidad de medicamentos o materias primas	49
Tabla 5 Categorías de análisis	57
Tabla 6 Datos de consumo de diversas clases de medicamentos humanos	61
Tabla 7 Drogas no controladas e ilícitas en el agua potable de España (n = 50). Resumen de tasas de detección; niveles medios, medios y máximos	67
Tabla 8 Drogas no controladas e ilícitas en el agua potable de ciudades en Europa, América Latina y Japón (n = 26). Resumen de la tasa de detección; niveles medios, medios y máximos	68
Tabla 9 Indicadores de peligro de los antibióticos utilizados en el Distrito de Riego Arenal-Tempisque durante el 2008	75
Tabla 10 Fármacos comercializados a nivel mundial en el medio acuático de todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014).....	85
Tabla 11 Efectos ecotóxicos de los AINEs	89
Tabla 12 Toxicidad de ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino, en especies acuáticas	93
Tabla 13 Efectos adversos de la carbamazepina en diferentes especies	95
Tabla 14 Efectos negativos de los antidepresivos en diferentes especies	97

Índice de figuras

Figura 1 Fuentes y vías de los productos farmacéuticos	27
Figura 2 Medicamentos con más abundancia en el ambiente	28
Figura 3 Plantas de tratamiento residuales	32
Figura 4 Vías de entrada, zonas expuestas y efectos de antibióticos de uso agrícola, animal y humano utilizados en el Distrito de Riego Arenal-Tempisque durante el 2008.....	76
Figura 5 Vías de emisión relacionadas con el consumo de los medicamentos	78
Figura 6 Incidencia global de los fármacos en todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014).....	85

Dedicatoria

A Dios, quien estuvo conmigo en todo momento y ha sido mi Ayudador a lo largo de mi vida, incluyendo el proceso de mi estudio y el desarrollo del proyecto final, y fue quien me impulsó a perseverar, multiplicó mis fuerzas y me dio sabiduría cuando la necesité.

A mi familia, quienes son los responsables de caminar conmigo día a día en todo el proceso; principalmente a mis padres Ana Duarte y Mainor Castillo, que me brindaron su apoyo, comprensión, consejo y amor en todo momento. Son quienes han inculcado en mí valores morales y espirituales que me ayudan y ayudarán a ser una mejor persona y a realizarme como profesional.

A mi abuela Any Moreira, por la ayuda económica, la cual fue utilizada para cubrir gastos de materiales, comida, entre otras cosas que fueron necesarias obtener a lo largo de mi carrera, y que, sin esta ayuda, hubiese sido más difícil; además por sus lindas palabras que quedaron en mi corazón, y que hoy en día las utilizo para aplicarlas en mi diario vivir.

A mi abuelo Paco, a ese abuelo amoroso, risueño y lleno de Dios; que recuerdo con alegría, y que antes de partir a la presencia del Señor, -teniendo yo 4 años de edad- me indicó que sería una ¡gran doctora!, esas palabras han calado fuertemente en mi corazón, y hoy día las recuerdo con mucho amor.

A todas las personas antes mencionadas: ¡mil gracias por haber formado parte de este proyecto de graduación, y hoy día tener gran significancia durante el proceso de mi formación académica y como persona!

Agradecimiento

La Gloria y la Honra principalmente a Dios, por haberme permitido cumplir uno de mis tantos sueños; y aún estando cansada, y sin fuerzas, Él me levantó y me ayudó a seguir adelante, hasta acabar con todo el proceso de mi carrera.

A mi madre Ana Duarte y a mi padre Minor Castillo, por haber creído en mí, por el apoyo moral y económico, amor incondicional, sacrificio y esfuerzo para que yo pudiese salir adelante, hasta convertirme en una profesional en ciencias de la salud, y por haberme guiado por un camino de bien, donde se me inculcó la honestidad, esfuerzo, valentía e innumerables valores, que estoy segura me ayudarán a desempeñar mi labor como profesional.

A mi hermano Andrés Castillo, por brindarme su amor, apoyo y palabras de aliento, en momentos donde los necesité.

A mi abuela Any Moreira, a mi tío Juan Carlos Castillo y a todos mis familiares, por siempre estar pendiente de la evolución de mi carrera, por sus sabias palabras que daban fe, de que cuando se quiere algo, es posible conseguirlo, luchando por ello.

A mi novio Andrés Araya, por haberme brindado una gran ayuda, en momentos de dificultad, por alentarme, aconsejarme y apoyarme de una manera incondicional.

A mis compañeros y amigos que tuve a lo largo de la carrera y compartieron conmigo alegrías, sustos, tristezas y hermosas experiencias, que jamás olvidaré; además, a mis mejores amigos: Jordy, Joseph, Nathanael, que me han enseñado una amistad sincera e incondicional, y siempre estuvieron a mi lado, brindándome apoyo.

A Silvia Echeverría, profesora de la UNA, por haberme brindado información sobre estudios nacionales, que fueron de gran relevancia para ejecutar mi proyecto de graduación.

A mi tutora, la Dra. Yajaira Quesada Rojas, por haber estado presente durante el desarrollo de mi proyecto de graduación, por sus palabras de motivación y por haber sido mi guía durante este proceso.

A todos los antes mencionados, les agradezco enormemente, por el granito de arena aportado a mi persona; porque gracias a ellos hoy puedo decir: ¡Soy Licenciada en Farmacia!

Resumen

En los últimos años, se ha observado en muchos países contaminación ambiental ocasionada por medicamentos, por lo que, en una noticia redactada para BBC Mundo, se recalca una frase que ha llamado la atención de ambientalistas a nivel mundial: “El fin del dolor para un humano puede ser el principio de una amenaza para los peces”, catalogando a los medicamentos como los nuevos contaminantes de las aguas.

Con base en lo anterior, el concepto de ecofarmacovigilancia surge a partir de los últimos años debido a la detección de diversos tipos terapéuticos tanto en el tratamiento de aguas residuales como en el agua potable; por lo que estos grupos terapéuticos son capaces de atravesar las diferentes barreras para el tratamiento de aguas y así alcanzar el agua que se bebe del grifo y los sistemas acuíferos, causando múltiples efectos dañinos, en el peor de los casos mortales, sufridos en su mayoría por animales.

Por lo tanto, se pretende analizar el proceso de ecofarmacovigilancia que sigue un fármaco en los países europeos y americanos, desde su producción hasta su eliminación, para detectar las vías de ingreso al medio ambiente y así mejorar la sostenibilidad ambiental.

En cuanto a la metodología, la presente investigación cuenta con un diseño de revisión bibliográfica, de tipo fenomenológico; utilizando un enfoque cualitativo. Los alcances que se ajustan a la investigación son descriptivo y explicativo, ya que buscan obtener información que permita definir problemas y fenómenos para que sea posible explicar las variables con precisión.

Se concluye, que es necesario implementar la ecofarmacovigilancia porque ayuda a conocer el proceso que cursa un fármaco o residuo para ingresar al medio ambiente, asimismo los sitios destino de estos. También posibilita comprender los efectos a corto y largo plazo de los

medicamentos y sus residuos sobre el ecosistema y, con esto, tener bases para desarrollar medidas que contrarresten lo anterior, con el propósito de evitar contaminar al ambiente.

Finalmente, se recomienda al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, capacitar a sus agremiados en la eliminación correcta de los medicamentos, para promover una mejor salud ambiental y respecto a las consecuencias generadas al ecosistema en caso de no hacerse.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Debido al elevado desarrollo poblacional, hoy existen muchas industrias farmacéuticas a nivel mundial, por lo que la elaboración de los productos farmacéuticos asimismo aumenta; consecuencia de este factor, se detecta un incremento de la automedicación, fomentada por la alta demanda de medicamentos de venta libre, lo que finaliza en un uso no racional de los medicamentos (Henriquez y Marroquín, 2015, p. 26).

Este uso irracional no solo radica en la automedicación, sino también en un errado proceso de desecho, tal y como se establece en una encuesta realizada en Colombia por Quijano, Orozco y Holguín (2016), en la cual se evalúa el conocimiento de 392 pacientes con respecto a la deposición de los medicamentos, en donde menos del 15 % sabe acerca del procedimiento por seguir en caso de un medicamento vencido o sobrante; por lo que se determina que la mayoría de personas desecha los medicamentos de forma incorrecta (p. 65).

Un estudio efectuado por la Información Farmacoterapéutica de la Comarca (2016) declara que el mayor consumidor de medicamentos a nivel mundial es Estados Unidos con un 55 % del total de los medicamentos, seguido de Europa con un 24 %. Sin embargo hay una gran diferencia en cuanto al tratamiento de los residuos medicamentosos, por lo que se cree que alrededor del 50 % de los medicamentos no utilizados son desechados de manera incorrecta (p. 59).

Según un informe publicado por Ecologistas en Acción (2016), la situación insalubre existente durante el proceso de producción y el tratamiento de los residuos generados al elaborar antibióticos en países asiáticos, son los principales causantes de incubación de superbacterias;

adicionando al consumo imprudente y desmedido de los antibióticos tanto en la medicina humana como animal (p. 29), con lo que se refuerza lo mencionado del uso irresponsable de los medicamentos.

Con relación a la polución ambiental ocasionada por medicamentos, una noticia redactada para BBC Mundo recalca: “El fin del dolor para un humano puede ser el principio de una amenaza para los peces” (González, 2012). En la actualidad se conoce a los medicamentos como los nuevos contaminantes de las aguas. Al respecto, la eliminación de los fármacos se da mayoritariamente por vía renal o hepática, estos desechos viajan por medio del alcantarillado hasta alcanzar los sistemas acuíferos, que es el hábitat de miles de especies marinas.

Con base en lo señalado, se manifiesta una enorme necesidad por realizar una investigación de este tipo, ya que la mayoría de personas desconoce el proceso correcto que debe llevar un fármaco después de vencido, o bien, de usado. Además, se requiere una inspección ambiental más profunda, porque aunque el agua es el elemento más estudiado cuando se habla de contaminación de este tipo, se debe indagar más a fondo los efectos en la vida marina consecuencia de estos productos.

Asimismo, se precisa de un estudio más extenso del estado de otros componentes del planeta, por ejemplo, la condición de la corteza terrestre y del aire, pues los seres humanos se exponen constantemente a estos elementos, por lo que si no se toman medidas tempranas, se pueden originar efectos negativos en la población humana.

Por lo anterior, se plantean las siguientes preguntas de investigación: ¿Qué medidas pueden ser tomadas por los involucrados en la cadena de comercialización y por los entes reguladores para evitar que los desechos medicamentosos produzcan un impacto ambiental? ¿Cuál es el proceso de ecofarmacovigilancia en países europeos y americanos que sigue un fármaco para detectar las vías de ingreso al medio ambiente y poder mejorar la sostenibilidad ambiental?

Objetivos

Objetivo general.

Analizar el proceso de ecofarmacovigilancia que sigue un fármaco en los países europeos y americanos, para detectar las vías de ingreso al medio ambiente y así mejorar la sostenibilidad ambiental.

Objetivos específicos.

Identificar los grupos de medicamentos con mayor consumo en países europeos y americanos, que permita orientar a la promoción de un uso racional de los mismos.

Identificar el origen y destino de los desechos medicamentosos que se localizan en el medio ambiente de los países europeos y americanos, para concientizar sobre el correcto procedimiento de eliminación de los productos farmacéuticos.

Describir los efectos contaminantes que acontecen en el medio ambiente de los países europeos y americanos por el ingreso de desechos medicamentosos, para promover el uso racional de los medicamentos por parte de los profesionales de la salud y consumidores de medicamentos.

Determinar las medidas que se deben tomar en cuenta para el control y la disminución de la contaminación ambiental producida por fármacos.

Justificación

De acuerdo con González y Montoya (s.f.), el concepto de ecofarmacovigilancia surge a partir de los últimos años debido a la detección de diversos tipos terapéuticos tanto en el tratamiento

de aguas residuales como en el agua potable; por lo que estos grupos terapéuticos son capaces de atravesar las diferentes barreras para el tratamiento de aguas y así alcanzar el agua que se bebe del grifo y los sistemas acuíferos.

Por lo tanto, se pretende realizar un estudio sobre el proceso de los medicamentos, desde su producción hasta su eliminación, ya que en los últimos años diversas investigaciones demuestran la presencia de cosméticos, productos farmacéuticos y de limpieza inmersos en el ambiente, los cuales son autores de múltiples efectos dañinos, en el peor de los casos mortales, sufridos en su mayoría por animales. Este tema alerta tanto a ecologistas como a ambientalistas e investigadores, debido al impacto ambiental ocasionado por dichos productos (González y Montoya, s.f., p. 2).

A partir de lo anterior, se confirma el manejo errado de residuos medicamentosos por parte de consumidores y productores, que hace posible el ingreso de los mismos al ambiente. Por esto, se indican las principales vías de entrada de estos compuestos al ambiente y la adopción de medidas correctas para evitar o disminuir tal contaminación.

Cuando un residuo farmacológico llega al agua, es importante conocer acerca de procedimientos que permitan eliminar o transformar dichos componentes en productos menos dañinos para el humano y los individuos que residen en los ambientes acuáticos (Quiroga, Quero y Acevedo, 2015, p.18).

La relevancia social se dirige a despertar el interés de los profesionales en salud en cuanto al desarrollo de investigaciones con relación a la disposición final de medicamentos, con el fin de obtener resultados que respalden normas o lineamientos estandarizados que se incorporen tanto a hospitales, fábricas y farmacias; que son los sitios donde hay un mayor contacto con estos productos (Álvarez y Del Águila, 2015, p. 184).

En el artículo 30 del Código de Ética Farmacéutica se establece que uno de los deberes del profesional en farmacia es contribuir a la protección del medio ambiente y velar por el cumplimiento de las regulaciones referentes a la disposición final de medicamentos no utilizables, materias primas y sus residuos (Ley n.º 15, 1941). Con lo anterior, se espera que a la hora de brindar

una atención farmacéutica, el paciente sea informado sobre estas normas y se proporcione información acerca del correcto uso y eliminación del medicamento.

La población mundial es la beneficiada con esta investigación, incluyendo especies marinas, terrestres y seres humanos. Si bien se reporta la presencia de altas concentraciones de residuos provenientes de medicamentos en las aguas, en vista de que es el campo de mayor investigación en la actualidad, aún queda mucho por estudiar, porque hoy es escasa la evidencia científica que posibilite respaldar los efectos nocivos en los humanos.

Pese a que en Costa Rica se encuentra aproximadamente un 5 % de la biodiversidad del mundo, se debe hacer un esfuerzo por conservar esta belleza natural. Álvarez y Del Águila (2015) proponen la creación de una ciudad sostenible, en donde se programen movimientos en unión con entidades del sistema de salud, enfocados a aminorar el cambio climático, por lo que es necesaria la participación del farmacéutico y demás profesionales en salud.

En cuanto al valor teórico, con este estudio se espera llenar muchos vacíos correspondientes al correcto manejo de medicamentos no utilizables y desechos industriales, así como a las consecuencias que esto puede traer al ambiente en caso de un uso inadecuado; y cultivar el interés por fomentar la formación en estos temas pues la población en general desconoce el impacto ambiental que se puede generar con el mal manejo de un medicamento no utilizable, que va desde contaminar y alterar el ecosistema hasta desencadenar una resistencia significativa a los antibióticos, como la registrada en países asiáticos, producto de la contaminación.

También se tiene la expectativa de crear nuevas interrogantes que permitan al campo de la industria farmacéutica investigar sobre nuevas opciones de formulación con materia prima biodegradable, disminuir dosis en formas farmacéuticas, idear empaques para una conservación más duradera de los medicamentos y crear opciones más efectivas respecto al tratamiento de aguas (González y Montoya, s.f., párr. 21-27).

Se busca que con la información disponible además de resultados, las entidades encargadas de regular y supervisar las industrias farmacéuticas en el tratamiento de aguas y desechos, como

aquellas otras responsables de cuidar el ambiente -en cuanto a los efectos nocivos que estos compuestos son capaces de generar-, inicien con la ejecución de planes que puedan evitar o revertir tales efectos, y no esperar a que haya una contaminación mayor para tomar acciones.

En relación con la utilidad metodológica, se reconoce la necesidad de valorar la afinidad presente en una sustancia ecotóxica para ingresar a alguno de los elementos que componen el ecosistema, con la intención de que sea posible pronosticar la peligrosidad, su tiempo de degradación y los ambientes en los que más frecuentemente se puede encontrar una sustancia de este tipo, y que con esta información, las entidades correspondientes procedan a plantear normas y procedimientos que ayuden a tomar decisiones correctas (Moreno, Martínez, Kravzov, Pérez, Moreno y Altagracia, 2013, p. 26).

Por último, se hace un llamado de atención a las industrias farmacéuticas, para que se implementen medidas de tratamiento de desechos, y se incita a las instituciones a llevar a cabo procedimientos efectivos que reduzcan en su totalidad los contaminantes medicamentosos.

Antecedentes

Los siguientes antecedentes (3 nacionales, 11 internacionales) se toman de distintas fuentes de información, a saber la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), la base de datos disponible en la Universidad Internacional de las Américas, llamada EBSCO, además de información nacional facilitada por la Profesora Silvia Echeverría, de la UNA. En el caso de la presente investigación en Costa Rica no se ejecuta la ecofarmacovigilancia, por lo que hay escasa información sobre dicho tema a nivel nacional.

Nacionales.

En la revista del Centro de Información de Medicamentos del Hospital San Juan de Dios, se desarrolla el tema de la “Ecofarmacovigilancia” por González y Montoya (s.f.), donde se destaca la importancia de llevar una trazabilidad de los medicamentos, es decir desde su fabricación hasta su eliminación, ya que destaca la preocupación por parte de ecologistas e investigadores del campo

sobre la presencia de muestras de medicamentos tanto en el agua como en el ambiente. Con esta publicación se pretende despertar una iniciativa en los profesionales en salud, principalmente farmacéuticos, en cuanto a la creación de campañas que motiven a los consumidores a desechar los medicamentos no utilizados de forma correcta. Se selecciona este antecedente porque abarca muchos puntos importantes de la ecofarmacovigilancia.

Por otra parte, los investigadores de la Cruz *et al.* (2014) realizan un estudio llamado "Hazard prioritization and risk characterization of antibiotics in an irrigated Costa Rican region used for intensive crop, livestock and aquaculture farming", publicado en 2014 por *Journal Environmental Biology*, el cual consiste en evaluar el peligro de los antibióticos que se utilizan para la agricultura, acuicultura, porcicultura, medicina veterinaria y medicina humana en las aguas de Costa Rica. El estudio estima que por año se consumen de 1 169 a 109 908 g de antibióticos y la mitad de ellos pertenece a la familia de los fenicoles. Se observa que los antibióticos de mayor consumo en medicina veterinaria y humana son los pertenecientes a la familia de las tetraciclinas, principalmente la oxitetraciclina. También se evalúan los antibióticos que presentan un mayor peligro de contaminación, entre los que se destacan oxitetraciclina, florfenicol, clortetraciclina, sulfametoxazol, eritromicina, enrofloxacin, sulfametazina, trimetoprim y tilosina. Asimismo, se resalta la necesidad de reforzar en el país los estudios de ecotoxicología de las tetraciclinas, sulfonamidas y quinolonas.

Finalmente, un análisis de aguas residuales hecho en Costa Rica para "Science of the Total Environment" por Casaunilles, Rupert, Ibáñez, Emke, Hernández y De Voogt en 2017, publicado en la revista científica *El Sevier* y titulado "Occurrence and fate of illicit drugs and pharmaceuticals in wastewater from two wastewater treatment plants in Costa Rica", estudia la existencia de marcadores biológicos que son incorporados a las plantas de tratamiento de aguas residuales. Los datos permiten conocer información sobre la salubridad y el estilo de vida de los habitantes anexados a las plantas de tratamiento estudiadas. El propósito de la investigación es compartir los resultados con el resto del mundo. Este estudio es el primero capaz de brindar información epidemiológica sobre el uso de drogas ilícitas, basado en los resultados obtenidos de las aguas

residuales en El Roble de Puntarenas y Liberia. Los resultados evidencian altas concentraciones de drogas comunes como la cocaína y cannabis y, en menor grado, opiáceos como codeína y morfina. Dicha investigación permite concluir que las plantas de tratamiento de agua residual no son capaces de efectuar los procedimientos necesarios para eliminar estas sustancias en su totalidad y se desconocen los efectos que estas sustancias son capaces de producir en el entorno en que se encuentran, por lo que es necesario realizar más estudios a profundidad.

Internacionales.

En un artículo publicado en agosto del 2009 por la *Revista Cubana de Salud Pública*, desarrollado por Ramos y titulado “Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas”, se determinan los problemas ambientales que producen los residuos de medicamentos en el agua, ya que gran parte de estos compuestos alcanzan los sistemas acuíferos. Con la información obtenida se alerta a directivos y científicos sobre la polución de los productos farmacéuticos en el ambiente, para que se tomen las medidas respectivas. Dicha publicación brinda información acerca de los principales grupos farmacéuticos presentes en el ambiente y efectos por lo que resulta de gran interés para la presente investigación.

En un estudio publicado por Holm, Snape, Murray, Talbot, Taylor y Sörme (2013), titulado *Implementando la ecofarmacovigilancia en la práctica: retos y oportunidades potenciales* y realizado en el Reino Unido, se reflexiona sobre la muerte de muchos buitres en el continente asiático causada por el uso de diclofenaco en el ganado y las características femeninas en peces macho habitantes de ríos europeos. Esto promueve tomar medidas prácticas para evaluar los riesgos ambientales a través del ciclo de vida de los productos, estos van desde el seguimiento de los riesgos ambientales una vez lanzado el producto, hasta evaluar y gestionar los riesgos del medicamento a lo largo de su ciclo de vida. Con esto se garantiza una ayuda al medio ambiente con relación a los productos farmacéuticos de manera oportuna. La revisión arroja información sobre la situación actual tanto en Asia como en Europa de especies de animales terrestres y acuáticos, producto de la contaminación ambiental.

La Agencia Ejecutiva de Salud y Consumidores en 2013 lleva a cabo un estudio titulado *Study on the environmental risks of medicinal products*, el cual proporciona una visión general sobre el ciclo que recorre un medicamento desde su consumo hasta su eliminación (excreción) a partir del organismo que lo consume hasta su llegada al medio ambiente. Son numerosos los residuos de medicamentos que hoy se encuentran presentes en el ecosistema (agua, aire, suelo, organismos); por lo que a raíz de tal situación, los investigadores de este estudio reúnen datos sobre los problemas y consecuencias que producen estas sustancias al ingresar al medio ambiente. Con la información se espera forjar una base para el desarrollo de estrategias que permitan erradicar estas situaciones y evitar tal daño al medio ambiente por contaminantes de este tipo.

En diciembre del 2013 se presenta una investigación por parte de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco con el tema *Los medicamentos del receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente* y desarrollada por Moreno *et al.* Detalla aquellos efectos en el ambiente debido a la presencia de principios activos farmacéuticos pues estos son liberados al medio ambiente a través de residuos industriales, excreciones humanas y animales y basura doméstica, lo que los convierte en elementos contaminantes. La intención del estudio es exhibir los efectos perjudiciales que pueden generar los principios activos farmacológicos en el medio ambiente, aportando a la investigación al exponer las principales consecuencias ambientales producidas por medicamentos.

En una publicación hecha por Shore, Taggart, Smits, Mateo, Richards y Fryday (2014), titulada *La Detección y Control de Exposición y Efectos de Fármacos en Vertebrados* y realizada en el Centro Nacional de Biotecnología de los Estados Unidos, se expone la necesidad de nuevas investigaciones en cuanto a la ecofarmacovigilancia porque se discuten fuentes conocidas y potenciales que tienen riesgo al llegar a sistemas terrestres y agua dulce, donde mucha fauna vertebrada es expuesta a estos daños. En el estudio se concluye que la producción de medicamentos es proporcional al crecimiento de la población humana y su ganado agrícola, por lo que se resalta la necesidad de tomar medidas drásticas para evitar esto. Esta publicación resulta de utilidad para

la investigación al distinguir la necesidad de buscar nuevos métodos de estudio en el campo para que sea posible establecer medidas que puedan evitar tales efectos.

En una comunicación breve realizada en Brasil, promulgada en el mes de julio del 2014 por la *Revista Cubana de Salud Pública* y dirigida por los profesores Silva y Bonora de la Universidad de Paulista (Unip) y la Universidad de do Estado de Mato Grosso do Sul (UEMS), respectivamente, se desarrolla el tema “Impacto ambiental de los medicamentos y su regulación en Brasil”. En dicha investigación se analiza el progreso del procedimiento normativo para desechar apropiadamente los medicamentos caseros vencidos o en desuso en Brasil, además de detallar los componentes que impactan al ambiente y destacar la potencia toxicológica de los productos farmacéuticos residuales en el medio ambiente. El estudio se lleva a cabo con el objeto de concientizar a la población para hacer un uso racional de medicamentos y una correcta eliminación que produzca menos impacto al ambiente. El estudio es beneficioso debido a que se detallan los grupos farmacológicos más consumidos, del mismo modo sobresalen las consecuencias toxicológicas ambientales de los grupos referidos anteriormente.

Un artículo presente en la *Revista de Facultad de Ciencia Básicas* de la Universidad Militar Nueva Granada, publicado en mayo del 2014 por Tejada, Quiñonez y Peña, se expone el tema “Contaminantes emergentes en aguas, a metabolitos de fármacos”. En esta revisión se destaca que los residuos derivados de compuestos farmacéuticos son capaces de afectar los procesos biológicos con los que se hace el tratamiento de aguas residuales, por lo cual estos agentes son capaces de llegar a los ríos; también se detecta la presencia de estos elementos en el agua potable. Se concluye que el tratamiento realizado a aguas de consumo humano no es el adecuado al existir restos de estos fármacos. Además se revela que una de las causas de resistencia a antibióticos es un inadecuado tratamiento de aguas, por lo que se recomienda diseñar procedimientos eficientes para su remoción. Se indica la importancia y atención que se debe brindar al impacto de estos productos sobre el ambiente e informar en relación con los niveles de toxicidad que estas sustancias presentan. Así, este documento posee material que revela la deficiencia de investigaciones dentro del campo y se destacan aquellos residuos que son capaces de contaminar al ambiente.

Una publicación en la revista *O.F.I.L.*, efectuada por Álvarez y Del Águila en el año 2015, enfoca su estudio en “La atención farmacéutica, ecofarmacovigilancia y soporte en la creación de ciudades sostenibles”. Se hace en Perú en la capital de Lima e indaga, por medio de un diseño explicativo cuantitativo, la creación de actividades farmacéuticas que contribuyan a la innovación de ciudades sostenibles. En el estudio se busca que los profesionales en salud contribuyan con la creación de ciudades sostenibles mediante la investigación y la invención de normas. La publicación es de gran atracción al mencionar puntos relevantes que impulsan a los profesionales en salud a crear ciudades sostenibles.

En una revisión efectuada por Castro, Baños, López y Torres en el año 2015, se investiga sobre la “Ecofarmacovigilancia en México y sus perspectivas para la implementación de esta”. El estudio se lleva a cabo en la Universidad Autónoma de Zacatecas en México y en la Universidad de las Américas Puebla de México. La revisión tiene como objetivo señalar los principales y más actuales datos sobre la toxicidad ecológica que pueden producir los medicamentos que más se consumen en México, para poder establecer normas y programas que apoyen la ecofarmacovigilancia. Los datos presentados demuestran que es fundamental detectar la cantidad de estos elementos en el ambiente para clasificar aquellos efectos tóxicos que pueden producir al ecosistema.

Un trabajo de graduación realizado por Henríquez y Marroquín (2015), acerca de una “Propuesta de Programa de Gestión Pos-consumo de Medicamentos Vencidos a Nivel Domiciliario para el Municipio de San Salvador” y desarrollado en San Salvador, halla una solución en cuanto al consumo de medicamentos vencidos a nivel domiciliario, ya que la población desconoce el daño ocasionado al eliminar de forma incorrecta los medicamentos, produciendo contaminación en el ambiente. En el estudio se hace un diagnóstico sobre el conocimiento, actitudes y prácticas con respecto a la fecha de vencimiento, estabilidad y condiciones de almacenamiento de medicamentos vencidos en la población de San Salvador, según una encuesta. Se concluye que la mayoría de la población desconoce la condición de almacenamiento descarte de medicamentos vencidos. El

estudio busca proponer una solución a esta problemática elaborando un plan pos consumo de medicamentos vencidos, por lo que se toma en cuenta como antecedente.

En un estudio llamado “Conocimientos y prácticas de pacientes sobre disposición de medicamentos no consumidos. Aproximación a la ecofarmacovigilancia”, publicado en la *Revista de Salud Pública* por Quijano et al. (2016), en la Universidad Nacional de Colombia y Universidad Javeriana, en Bogotá, Colombia; se describen los conocimientos y actitudes prácticas en cuanto a la disposición de los medicamentos que sobran y los vencidos en el Hospital de Bogotá donde se hace un estudio descriptivo en 392 pacientes. Se concluye que la mayoría de las personas encuestadas no dispone de un adecuado método de disposición de medicamentos por lo que están afectando de forma negativa su salud y el ambiente; además se observa un interés de los encuestados en cuanto a la educación sobre estos temas. Este estudio se considera porque brinda datos en cuanto a las deficiencias de conocimiento que presentan los consumidores de medicamentos.

Proyecciones

Durante el desarrollo de una investigación, se considera trascendental el planteamiento de expectativas que posibiliten prever el progreso de esta, por lo tanto, a continuación se idean las siguientes proyecciones: recomendar la implementación de procedimientos que permitan informar a los consumidores sobre el correcto manejo de desechos medicamentosos; proponer normas estandarizadas acerca de la disposición de medicamentos, que sean aplicadas de forma obligatoria tanto en industrias como en farmacias y hospitales; e implementar el estudio de la ecofarmacovigilancia en Costa Rica por medio de un artículo científico.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

En el presente capítulo se definen conceptos y se desarrollan temas relacionados con la ecofarmacovigilancia, tales como: procesos de destrucción que sigue un fármaco en la cadena de comercialización.

Ecofarmacovigilancia

La ecofarmacovigilancia es una ciencia que se basa en detectar, evaluar y prevenir las consecuencias negativas, así como aquellos problemas relacionados con los productos farmacéuticamente activos consumidos en mayor proporción y sus metabolitos, que se encuentran inmersos en el medio ambiente y son capaces de afectar a los seres vivos al ingresar a las fuentes de agua y cadena alimenticia (De Loera, Sánchez, Castro, Flores y López, 2016, p. 12).

Medicamento

Según el artículo 104 de la Ley General de Salud:

Se considera medicamento, para los efectos legales y reglamentarios, toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semi-sintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales. Se incluyen en la misma denominación y para los mismos efectos los alimentos dietéticos y los alimentos y cosméticos que hayan sido adicionados con sustancias medicinales (Ley n.º 5395, 1973).

Medicamento no utilizable.

De acuerdo con el artículo 3 del “Reglamento para la disposición final de medicamentos, materias primas, y sus residuos”, un medicamento es no utilizable si está vencido, es devuelto por un paciente, pierde la calidad (por alteraciones físicas debido a contaminaciones, deterioros o

almacenamiento inadecuado que le producen pérdida en la estabilidad), está en desuso o no cuenta con sello de seguridad, o este es violado (Decreto Ejecutivo n.º 36039, 2010).

En la actualidad los desechos farmacéuticos protagonizan un enorme problema ambiental por su desmedido consumo. Restos de los medicamentos más consumidos son hallados en los sistemas acuíferos, cada vez en mayores cantidades. Europa, Asia y Estados Unidos son los principales productores y, por ende, consumidores de medicamentos a nivel mundial, por lo que el grado de contaminación en estos sitios es mayor. Dentro de los medicamentos más consumidos a nivel mundial, se encuentran:

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Son ácidos de carácter lipofílico, altamente afines a las proteínas plasmáticas, característica que puede condicionar la distribución hacia los tejidos inflamados y su efecto farmacológico. Este grupo de medicamentos presenta propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias (Martínez y Garrido, 2013, p. 41). El dolor es uno de los síntomas más comunes percibidos por los seres vivos, por lo que se considera como uno de los medicamentos más consumidos por la población mundial ya que muchos de ellos son de venta libre.

Antiácidos.

Tienen como función producir una reacción de neutralización por la secreción excesiva de ácido en el estómago y un rápido alivio de los síntomas. La finalidad de los antiácidos es mantener la acidez estomacal cercana al pH ideal (3.5) (Bosch, 2017, p. 65).

Antibióticos.

Molina (2015) indica que los agentes antimicrobianos son capaces de producir alteraciones en las funciones de una bacteria, tales como: la síntesis de sus ácidos nucleicos y de proteínas y el procesamiento de aminoácidos o azúcares del medio, los cuales son vitales para la construcción de la membrana celular. Esta familia de medicamentos puede ocasionar cambios en el funcionamiento de la bacteria, generando la muerte de la bacteria o una inhibición del desarrollo (párr. 1).

Citotóxicos.

Son compuestos utilizados para curar o tratar el cáncer por medio de la inducción de apoptosis, o muerte celular programada, lo cual se logra mediante la inhibición de su crecimiento, por los daños producidos en el ADN. La desventaja de este tratamiento es que no presenta selectividad hacia las células malignas, sino que asimismo provoca un efecto tóxico hacia las células sanas, limitando la dosis que se debe usar (Céspedes, Segura, Martínez, Cobas y Bronfield, 2013, p. 45).

Anticonceptivos.

García y Arranz (2014) expresan:

Los anticonceptivos hormonales, protegen frente a un embarazo no deseado, aunque también pueden utilizarse para regular ciclos menstruales alterados, hirsutismo y acné femeninos, entre otros. Los anticonceptivos son medicamentos muy efectivos y seguros; sin embargo, debido al elevado número de usuarias, en su mayor parte mujeres sanas, se vigila constantemente su seguridad (p. 98).

Para un mejor entendimiento, una vez conocidos los grupos farmacológicos más consumidos por la población, es necesario saber que un medicamento está compuesto por una mezcla de sustancias, siendo estas el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos y los excipientes (los cuales se explican en el siguiente párrafo), estos dos componentes son formulados en conjunto para obtener como resultado un medicamento.

Ingrediente farmacéutico activo.

Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano (Cantafio, 2017).

Excipiente.

Es una sustancia inactiva, cuya función es brindar estabilidad, mejorar el sabor o aspecto y alterar las características biofarmacéuticas de un medicamento (Fernández, 2013, p. 1).

Una vez administrado el medicamento, este pasa por una serie de procesos conocidos como el sistema LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación); tales procesos dependen de su vía de administración y forma farmacéutica y cada uno de ellos se explica a continuación:

Liberación.

Cuando se ingiere un medicamento por vía oral, el primer paso de este sistema es la liberación del ingrediente farmacéuticamente activo -o el principio activo- desde la forma farmacéutica que lo contiene, en caso de ser sólido. Posterior a esto, es necesaria la disolución del ingrediente activo en un medio acuoso. El tiempo que se tarda en este proceso (disolución) depende del grado de integración del principio activo en la dosificación. En el caso de los líquidos, como las soluciones que deben ser administradas por vía oral, tienen ventaja sobre los de presentación sólida (cápsulas, comprimidos), al estar disueltos y listos para ser absorbidos y no pasar por un proceso de liberación desde la forma farmacéutica (Vivancos, 2016, párr.2).

Absorción.

Superado el proceso de disolución, los fármacos continúan su paso por el organismo tal y como lo hacen los alimentos y en el trayecto son absorbidos a lo largo del tracto digestivo. La absorción se da mayoritariamente a nivel del intestino delgado, pues en su superficie hay un ambiente adecuado para la absorción, por lo que este proceso es dependiente de las condiciones fisiológicas del intestino de cada persona y de las propiedades físicas y químicas del fármaco (Vivancos, 2016, párr.3).

Distribución.

Una vez absorbida la porción de fármaco, esta se ubica en el torrente sanguíneo, en donde con la ayuda de proteínas de transporte llega al órgano diana, o bien, al sitio de acción en el cual ejerce su efecto. Al poseer un gran tamaño, estas proteínas imposibilitan el ingreso del fármaco a ciertas membranas biológicas (Vivancos, 2016, párr. 5).

Metabolismo.

Boticario y Cascales (2012) señalan que el metabolismo puede definirse como el resultado de reacciones químicas que acontecen en los seres vivos, las cuales pueden liberar o consumir energía. Hay dos tipos de metabolismo de acuerdo con su producción o descomposición de energía: el anabolismo se refiere a aquellas reacciones que sintetizan moléculas estructurales y funcionales en una célula; por otro lado, el catabolismo comprende aquellas reacciones de descomposición, que más bien son capaces de brindar energía y materiales vitales para una biosíntesis. En el contexto de los fármacos, el metabolismo es el responsable de producir metabolitos, ya sea mediante la activación de un ingrediente farmacéutico, para que este pueda cumplir su efecto en el organismo o inactivarlo para que pueda ser eliminado del organismo tras haber cumplido su función (p. 58).

Metabolito.

Un metabolito es aquel elemento originado durante el metabolismo, ya sea por medio de la digestión o algún otro procedimiento químico que ocurre en el organismo. Desde el punto de vista farmacológico, se puede definir como el producto resultante luego de una descomposición de un fármaco por parte del organismo (MedlinePlus, 2017).

La mayoría del metabolismo de los fármacos de moléculas pequeñas se lleva a cabo en el hígado por *redox*, mediante las denominadas enzimas del citocromo P450, en donde el compuesto original se convierte en nuevos compuestos llamados metabolitos. Cuando los metabolitos son farmacológicamente inertes, el metabolismo desactiva la dosis administrada de fármaco original y,

en general, reduce los efectos en el cuerpo. Los metabolitos también pueden ser farmacológicamente activos, a veces más que el fármaco original.

Excreción.

En el caso de la excreción, es el paso por medio del cual los fármacos son eliminados del organismo. Estos pueden ser o no excretados tras el metabolismo. La eliminación del fármaco se da por distintas vías, siendo a través de la orina o vía biliar-entérica las principales; aunque esto puede ocurrir mediante la leche materna, piel o sudor (Vivancos, 2016, párr. 7).

Todos estos pasos mencionados describen el viaje de un fármaco a través del organismo. Estos procesos conforman un equilibrado sistema que posibilita cumplir la función de los fármacos en el organismo.

Al comprender el proceso que lleva un fármaco hasta ser eliminado, es más fácil entender una de las vías de ingreso de los fármacos al medio ambiente: la excreción humana. En las aguas superficiales e incluso en el agua potable se detectan restos de medicamentos, por lo que las técnicas aplicadas a aguas residuales no son altamente efectivas, llegando estos residuos a convertirse en contaminantes emergentes que infectan el ecosistema (Gil, Soto, Usma y Gutiérrez, 2012, p.56).

Ecotoxicología.

Gauna, Fernández y Croce (2016) establecen:

La ecotoxicología, es la rama de la ciencia definida por Butler en 1978, que estudia y analiza los efectos de agentes químicos (contaminantes emergentes) y físicos sobre organismos vivos, con particular atención a poblaciones y comunidades de ecosistemas definidos y ha sido recomendada como herramienta indispensable en las evaluaciones de impacto ambiental y en la obtención de autorizaciones gubernamentales para realizar actividades productivas, tanto por los expertos del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, como por la Organización Mundial de la Salud (p.4).

Contaminante emergente.

Este concepto por lo general se utiliza para describir los compuestos generados a partir de compuestos químicos y aunque su existencia en el medio ambiente no se considera importante en términos de cantidad, en la actualidad se detectan con facilidad y son capaces de producir un impacto ecológico, además de efectos negativos en la salud de los seres vivos. Estos contaminantes se destacan porque no precisan estar presentes de modo constante en el ambiente para provocar efectos negativos. Se detecta que estos componentes son capaces de ingresar al ambiente a través de las aguas residuales, provenientes de hogares e industrias, así como de los residuos de las plantas de tratamiento, hospitales, o bien, actividades asociadas a la agricultura o ganadería (Gil *et al.*, 2012, pp. 53-54).

Agua residual.

Según Matute, Ortiz y Barrantes (2014), las aguas residuales “Son aquellas aguas cuyas características originales han sido modificadas por actividades humanas y que por su calidad requieren un tratamiento previo, antes de ser usadas, vertidas a un cuerpo natural de agua o descargadas al sistema de alcantarillado” (p. 2).

Por otra parte, Matute *et al.* (2014) clasifican las aguas residuales de acuerdo con su fuente: aquellas aguas resultado del desarrollo de un proceso de producción, que provienen de actividad minera agrícola, industria agrícola o farmacéutica, se les conoce como aguas residuales industriales; en cuanto a las aguas residuales domésticas, estas pueden ser de origen residencial o comercial y contienen desechos fisiológicos por lo que deben ser dispuestos de manera adecuada; por último, las aguas residuales municipales son aquellas aguas domésticas que se pueden mezclar con aguas de drenaje pluvial o de origen industrial previamente tratadas, para que puedan ser recibidas en los sistemas de alcantarillado combinado.

Indistintamente de la fuente de agua, ya sea proveniente de una planta de tratamiento o potabilizadora, un drenaje, el suelo o subterránea; todas tienen un destino en común: ser las aguas

superficiales. Aun sabiendo esto, es vital conocer el ciclo que conlleva un medicamento para convertirse en un contaminante emergente que afecta al ambiente.

Ciclo de contaminación ambiental por medicamentos.

En la década de los 90 se inicia con el estudio de los efectos ambientales producidos por el ingreso de productos farmacéuticamente activos al ambiente, sin embargo años antes se descubre la presencia de ácido clorhídrico y ácido salicílico en el agua.

En el año 1999 se realiza una investigación, la cual consiste en analizar distintas fuentes de agua, desde el agua residual hasta el agua potable, detectando restos medicamentosos de diferentes grupos farmacológicos: se hallan 150 productos farmacéuticos de uso humano y veterinario a nivel de los Estados Unidos y en el caso de España, se reconocen 19 productos farmacéuticos en las aguas (De Loera *et al.*, 2016, p. 13).

Años más tarde se lleva a cabo un estudio por parte del Servicio Geológico de los Estados Unidos Americanos, en el cual se estudian 139 ríos, de 30 estados distintos, y se concluye que el 80 % de estos ríos contiene muchos de los contaminantes probados. Por otra parte, en Ontario, Canadá, se informa sobre la existencia de fármacos ácidos y neutros en las aguas municipales, por lo cual se evidencia que el tratamiento aplicado a las aguas residuales es deficiente, porque estos productos son suprimidos de forma parcial. En cuanto a los países europeos, en Alemania luego de haber tratado el agua a través de las plantas, se hallan ácidos de productos farmacéuticos tanto en aguas subterráneas como superficiales, así como en sistemas acuíferos de Suiza y aguas residuales en ciudades de Grecia (Castro *et al.*, 2015, p. 18).

El proceso de vida de un medicamento (figura 1) está compuesto por diversas fases, en cualquiera de ellas es posible que este ingrese al ambiente. La elaboración de productos farmacéuticos se da mayoritariamente en aquellos países desarrollados; como Estados Unidos y países del continente europeo. Los focos de entrada al ambiente de estos contaminantes son principalmente las aguas provenientes de industrias, hogares, hospitales o industrias agrícola o ganadera. Además del agua, el suelo sufre de contaminación directa, ya que las especies terrestres

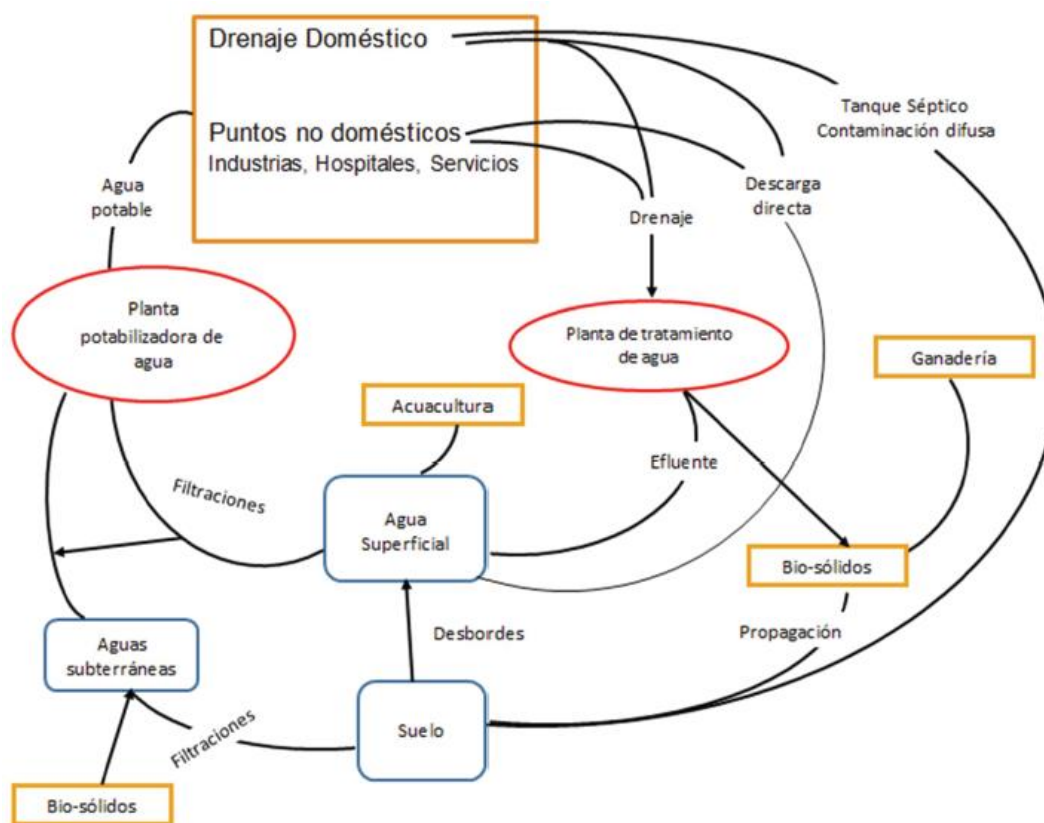
depositan sus excreciones en él. Se cree que una gran cantidad de medicamentos vendidos no se consume y debido a su incorrecta disposición, se abre una vía de polución inevitable porque estos son capaces de alcanzar las aguas residuales presentes en alcantarillas, por medio del inodoro, lavamanos, lavaplatos, etc. (Información Farmacéutica de la Comarca, 2016, p.2).

Cuando se ingiere y metaboliza un producto farmacéutico, este tiene dos posibles vías para ser eliminado: por heces o por orina. Estos desechos viajan a través de alcantarillas y se combinan con las aguas residuales, provenientes de la comunidad, las cuales son dirigidas a las plantas de tratamiento, donde se les aplica una técnica cuya función es suprimir productos contaminantes; pero estos procedimientos no son capaces de eliminar los microcontaminantes o sustancias con una importante afinidad al agua. Los residuos que no son eliminados en el proceso de tratamiento, ingresan a los sistemas acuíferos como: ríos, arroyos, lagos y mares (Moreno *et al.*, 2013, p. 19).

Los medicamentos de uso veterinario, cuando son utilizados para la ganadería, ingresan al ambiente por medio de las excretas de los animales en el agua o en el suelo, o mediante el uso de composta, que incluye restos de fármacos. Estos componentes son capaces de esparcirse, de tal modo que llegan hasta el agua (Quijano, 2016, p. 34).

Cabello *et al.* (2013), citado por Quijano (2016), afirman que si se trata de acuicultura, el medicamento es depositado en el alimento, vía parenteral o directamente en el agua. Los medicamentos veterinarios, destinados para uso doméstico, ingresan al ambiente por medio de una inadecuada disposición de las heces (p. 34).

Figura 1. Fuentes y vías de los productos farmacéuticos



Fuente: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2013

Los desechos medicamentosos son los autores de un gran número de efectos adversos en el ambiente, los cuales dependen de una serie de factores, como por ejemplo: el tiempo de exposición, la naturaleza del medicamento y su tipo, además de la concentración presente y la susceptibilidad de los organismos expuestos a dichas sustancias.

Principales grupos terapéuticos hallados en el medio ambiente y sus efectos ambientales.

Actualmente se encuentran distintos tipos de grupos terapéuticos en el ambiente, los cuales se enlistan en la figura 2 y son ampliamente detallados a continuación:

Figura 2. Medicamentos con más abundancia en el ambiente



Fuente: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2013

Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs).

A partir de los años 90, los buitres de pico delgado y pico largo provenientes del continente asiático están desapareciendo a causa del uso de diclofenaco con fines veterinarios. Complementario a esto, en la bilis de ciertos peces (*Abramis brama* y *Rutilus rutilus*) se encuentra diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno (Moreno *et al.*, 2013, p. 22).

Antiácidos.

En España, se reporta omeprazol en un estudio toxicológico hecho en peces, pulgas de agua y algas. Las algas y el pez cebra resultan ser las clases más susceptibles al omeprazol y esomeprazol. Respecto a los antagonistas del receptor H₂, la ranitidina no presenta toxicidad a

corto plazo, pero la exposición prolongada a compuestos de esta familia de medicamentos produce una disminución en el desarrollo de rotíferos y crustáceos (Castro *et al.*, 2015, p. 30).

Antibióticos.

El frecuente empleo de antibióticos para uso veterinario y humano es responsable de efectos adversos sobre animales y plantas. Se determina que las plantas de tratamiento de aguas residuales son los lugares en donde la concentración de antibióticos es mayor. Estudios en estas zonas concluyen que los microorganismos localizados en los ecosistemas tienen una resistencia y mutación elevadas, situación que enciende una alerta sanitaria importante.

Antidepresivos.

Una gran cantidad de antidepresivos se detectan en el agua, principalmente en el fango y tejidos de organismos acuáticos. Dentro de los antidepresivos más investigados, están la fluoxetina y la norfluoxetina, destacando la fluoxetina. También se detectan concentraciones de sertralina y fluoxetina en el músculo, hígado y cerebro de especies de peces (Moreno *et al.*, 2013, pp. 23-24).

Citotóxicos.

Según Moreno *et al.* (2013), hace años se sospecha del peligro que corren las especies provenientes de ambientes acuáticos, al creerse que en estas aguas hay residuos de medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer. Los organismos eucariotas pueden ser los más afectados en cuanto a la toxicidad de este grupo terapéutico, porque actúa sobre la estructura y función del ácido desoxirribonucleico. Al conocer el mecanismo de acción de los citotóxicos además de la cantidad presente en el medio ambiente, se determina que no solo las especies eucariotas corren riesgo, sino asimismo los seres humanos sanos. Cabe destacar que la exposición de una mujer embarazada a este tipo de medicamentos puede resultar de gran peligro por lo que se deben minimizar las concentraciones de este, en especial del agua potable.

Esteroides.

Estudios evidencian la existencia en el agua de esteroides y sus derivados, lo cual ocasiona un efecto nocivo sobre la reproducción de aquellos animales que entran en contacto crónico con estas sustancias, pues estos medicamentos interfieren con la función endocrina. Se determina que este tipo de productos farmacéuticos no produce solo un efecto en la reproducción, sino también altera el sistema inmune por lo que las especies expuestas son más susceptibles a los patógenos, porque comúnmente estas sustancias se encuentran en los efluentes de los ríos y lagos provenientes de las plantas de tratamiento de agua. El agua de estos lugares es invadida por restos de esteroides no eliminados. Estas sustancias no son fáciles de eliminar del agua en su totalidad, por lo que se ve la necesidad de hallar nuevas formas para tratar este tipo de compuestos. Uno de los problemas más destacados en cuanto esté grupo farmacológico es la feminización de peces machos, por el contacto directo y crónico con etilestradiol (Moreno *et al.*, 2013, p. 24).

Una vez que los desechos farmacéuticos son capaces de colonizar las aguas, generan efectos negativos sobre el medio ambiente, por lo que se crean tratamientos de agua residual aptos para reducir al mínimo todo material contaminante, indistintamente de su naturaleza.

Tratamiento de agua residual.

Es un proceso mediante el cual se remueve el material contaminante, independientemente de su naturaleza, ya sea orgánica o inorgánica, en donde las partículas pueden existir en suspensión o disueltas en el agua; con este tratamiento se busca que el agua alcance una calidad alta, según la normativa (Noyola, Morgan y Güreca, 2013, p. 7). Noyola *et al.* (2013) lo definen como sigue:

En un sistema de tratamiento de agua residual, la ley de la conservación de la materia hace que al retirar de alguna forma el material contaminante del agua residual, sólo se transforma o se transfiere; por esta razón siempre se van a producir residuos. La calidad y cantidad de tales residuos, va a depender de las características del agua a tratar, así como de la configuración del sistema de tratamiento.

En Costa Rica se localizan diversas plantas de tratamiento de aguas, ubicadas en Guanacaste y Puntarenas. En la figura 3 se explica con brevedad el proceso del agua en este tipo de plantas.

Tratamientos físicoquímicos.

Respecto a tratamientos físicoquímicos, están incluidos aquellos procesos habituales utilizados para eliminar contaminantes en el tratamiento de aguas, entre ellos la coagulación y floculación; sin embargo con este procedimiento no es posible eliminar el nonilfenolestrona, estradiol, entre otros (Gil *et al.*, 2012, pp.61-64).

Ultrafiltración.

Ese tipo de tratamiento de agua emplea membranas de ultrafiltración, no obstante, si el procedimiento se realiza individual, en ciertas ocasiones se obtiene una remoción inefectiva de los productos contaminantes, debido a que las membranas de ultrafiltración tienen una restringida contención. Se recomienda agregar procedimientos que aporten remociones extra de sustancias de origen orgánico, como carbón activado de potencia y carbón activado granular, ya sea antes o después de aplicar este método (Gil *et al.*, 2012, pp.61-64).

Oxidación.

En el caso de la oxidación, esta se prefiere aplicar cuando se utiliza cloro u ozono. El ozono se emplea en el procesamiento del agua potable y para suprimir compuestos orgánicos durante el tratamiento de aguas residuales. Dicha molécula es capaz de interactuar con compuestos orgánicos insaturados, anillos aromáticos o heterociclos que se descomponen en el agua para producir hidroxilo (Gil *et al.*, 2012, pp. 61-64).

Figura 3. Plantas de tratamiento residuales

LIMPIANDO AGUAS

Las plantas de tratamiento de aguas residuales tienen como objetivo, la reducción del nivel de sólidos contaminantes. Acá se dan dos ejemplos de cómo funcionan.

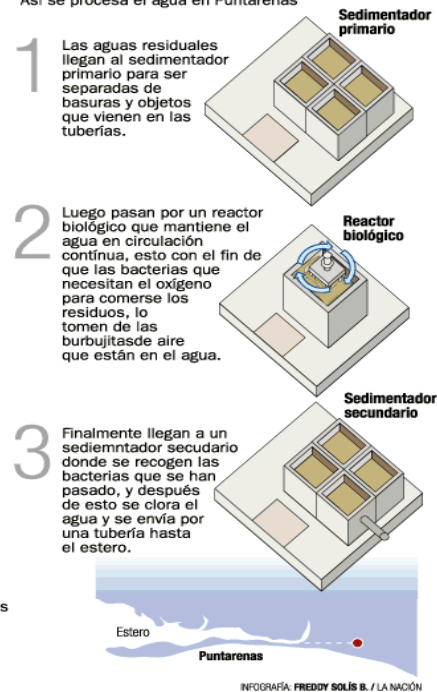
Planta de tratamiento de Cañas

Este es el proceso que llevan las aguas residuales en Cañas, Guanacaste



Planta de tratamiento de El Roble de Puntarenas

Así se procesa el agua en Puntarenas



Fuente: La Nación, s.f.

Tratamientos para eliminación de fármacos en el agua.

Adsorbentes.

Esos tratamientos por lo general no provocan compuestos indeseables al agua potable, pero necesitan de altas cantidades de adsorbente con el propósito de atraer los contaminantes orgánicos polares (Gil *et al.*, 2012, pp. 61-64).

Tratamientos biológicos.

Estos procedimientos son capaces de transformar compuestos orgánicos acuosos en una biomasa separable de la fase acuosa, a través de la sedimentación, como por ejemplo yodo activado

y filtros de goteo biológico; sin embargo hay compuestos que son completamente transformados a una biomasa (Gil *et al.*, 2012, pp. 61-64).

Tratamientos con membranas.

Esta técnica es percibida como el desarrollo más factible en cuanto al tratamiento microbiológico de aguas residuales y consiste en la combinación del proceso de degradación biológica, al utilizar iodo activado por medio de un proceso de ultrafiltración. Por lo tanto las bacterias son obligadas a mineralizar compuestos orgánicos degradables. Además la larga vida de los ioduros dan oportunidad a las bacterias para adaptarse a sustancias resistentes al tratamiento (Gil *et al.*, 2012, pp. 61-64).

Tratamientos avanzados.

Dentro de los principales procesos para eliminar contaminantes emergentes, se encuentra la oxidación avanzada, la cual produce radicales hidroxilo en proporciones suficientes para provocar una reacción de oxidación en la mayoría de compuestos complejos presentes en las aguas residuales. Asimismo está el proceso de cavitación, consecuencia de la irradiación ultrasónica, a través de válvulas u orificios. La oxidación fotocatalítica emplea radiación ultravioleta o luz solar y semiconductores. La química de Fenton usa reacciones entre el hierro y el peróxido de hidrógeno. Dentro de los procesos más estudiados, se encuentra la fotocatálisis heterogénea, que permite aumentar la absorción de fotones y reactivos. Entre los factores favorables, está el bajo precio y la estabilidad química; no obstante si se pretende aplicar en grandes cantidades de agua, se complica (Gil *et al.*, 2012, pp. 61-64).

Nanofiltración con membranas.

Este tipo de procedimiento utiliza membranas para filtrar, ya sea por ósmosis inversa o nanofiltración. Es una opción factible para suprimir a los contaminantes (Gil *et al.*, 2012, p. 61-64). El manejo de las aguas residuales en el país está a cargo de AyA, MSP, Municipalidad de Cartago, ASADAS, ESPH y operadores privados. Las instituciones anteriores tienen cobertura del

25.56 % de la población costarricense. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos –INEC–, la población que cuenta con el servicio de alcantarillado es alrededor de 1 179 528 habitantes. De ellos el agua residual que es tratada es del 15 % (tabla 1) y el resto desemboca en el sistema de alcantarillado y es descargada a los sistemas de agua, en un 84.81 %.

Tabla 1. Porcentaje de agua residual tratada

Institución	Población atendida	Caudal tratado (l/s)	Porcentaje del caudal total recolectado en alcantarillado sanitario
AyA	133.087	308,07	11,28%
ESPH	13.020	30,14	1,10%
Municipalidad de Alajuela	33.000	76,39	2,80%
ASADAS	ND	ND	ND
Operadores privados	ND	ND	ND
Municipalidad de Cartago	ND	ND	ND
Total	179.107	414,60	15,19%

Fuente: Gestión de las Excretas y Aguas Residuales en Costa Rica, 2012

En Costa Rica son utilizadas varias técnicas de tratamiento para tratar las aguas residuales, los procedimientos abarcan desde los anaerobios hasta los aerobios. En el tratamiento aeróbico, el agua residual pasa por procesos de fermentación, como producto se obtiene agua tratada, biomasa y gases que son capaces de soportar altas cargas. No obstante, los costos operativos son elevados. Entre ellos se pueden mencionar de aireación extendida y lodos activados convencionales (Ruiz, 2012, p. 34).

Los sistemas anaeróbicos utilizan reactores que también sufren procesos de fermentación y se logra agua tratada, gases al ambiente y biomasa. Tienen menos actividad biológica que los aeróbicos y sus costos operativos son más elevados que los anteriores. Entre los tratamientos, se pueden mencionar: tanque séptico, fosa séptica y drenaje; filtro anaerobio de flujo ascendente y reactor UASB + filtro percolador (Ruiz, 2012, p. 34).

Los tratamientos facultativos constan de reactores que poseen una parte aerobia y otra zona anaerobia situadas en la superficie y en el fondo de los reactores. Se necesitan bacterias y protozoos en las lagunas facultativas, de algas que provean oxígeno disuelto y con esto se obtiene un efluente estable y una disminución significativa de nutrientes y coliformes (Ruiz, 2012, p. 34).

Medidas preventivas o posibles soluciones.

Sabiendo lo anterior, se debe implementar una serie de medidas a nivel global que posibiliten tomar el control del ingreso de ingredientes farmacéuticamente activos y erradicar el problema o disminuirlo. Por ende, es necesaria la participación de todos los involucrados en la cadena de comercialización de un fármaco.

Algunas medidas son desarrollar pautas que beneficien la creación de normas que posibiliten controlar y disminuir el peligro de contaminación, con la intención de reducir el impacto ambiental, y diseñar programas para vigilar los desechos hospitalarios, según el consumo del hospital, en donde se cuente con evidencia de resultados publicados en la literatura, tales como estabilidad, tiempo de vida media, características fisicoquímicas, polaridad y solubilidad, que sean convenientes para la monitorización periódica de dichas aguas (Castro *et al.*, 2015, pp. 31-33).

Se piensa en la posibilidad de educar a los pacientes y consumidores de medicamentos en cuanto a la disposición correcta de los medicamentos vencidos, como de aquellos que ya no se utilizan, además de dar a conocer en qué consiste la ecofarmacovigilancia (Castro *et al.*, 2015, pp. 31-33). Asimismo, considerar la probabilidad de reemplazar los compuestos de productos farmacéuticos por otros que produzcan menos impacto al ambiente y promover la formulación de sistemas de liberación innovadores, con los que sea posible el uso de menos principios activos (González y Montoya, s.f., p. 5).

Se estudia la opción de modernizar los diseños del envase y empaque primario, que permitan prolongar el tiempo de vida útil, y garantizar un uso racional de los medicamentos para que a los pacientes se les recomiende utilizar la dosis necesaria y así evitar el uso excedido innecesario de medicamentos y de muchas interacciones (González y Montoya, s.f., p. 5),

realizando una prescripción responsable basada en evidencia médica, principalmente para aquellos grupos de mayor cuidado, como los antibióticos (Moreno *et al.*, 2013, p. 25).

También es necesario crear instituciones que promuevan la higiene personal y normativas que guíen al profesional en salud en relación con la correcta eliminación de los medicamentos (Moreno *et al.*, 2013, p. 26), y con el fin de motivar a la población a llevar aquellos medicamentos vencidos o en desuso a farmacias o directamente al fabricante, para garantizar que la eliminación de dicho producto sea adecuada (González y Montoya, s.f., p. 5).

En la tabla 2 se resumen las acciones más relevantes por ejecutar, el personal encomendado a efectuar la labor y las instituciones responsables de llevar a cabo los procesos; todo esto en busca de soluciones para disminuir o erradicar la contaminación ocasionada a partir de los desechos farmacéuticos, provenientes de distintas vías:

Tabla 2. Acciones para disminuir el impacto ambiental por fármacos

Acción 1	Fomentar actividades de investigación para el desarrollo de medicamentos ecológicos	Compañías farmacéuticas Laboratorios de investigación	Investigación y desarrollo
Acción 2	Desarrollar tecnologías verdes y aplicar procesos ecológicos en la fabricación	Compañías farmacéuticas	Fabricación
Acción 3	Reconsiderar la adecuación de los tamaños de empaque a las necesidades de los consumidores	Compañías farmacéuticas	Fabricación y comercialización
Acción 4	Mejorar el papel de los farmacéuticos en la recogida de medicamentos no utilizados	Farmacéuticos Organizaciones a cargo del sistema de recolección	Gestión de residuos
Acción 5	Proporcionar información simplificada sobre la importancia de recolectar medicamentos no utilizados y la eficiencia actual	Farmacéuticos Organizaciones a cargo del sistema de recolección	Gestión de residuos

Acción 6	Evaluar los beneficios de estructurar la colección de medicamentos veterinarios no utilizados	Autoridades nacionales	Gestión de residuos
Acción 7	Si corresponde, desarrollando esquemas de recolección adecuados en estrecha colaboración con profesiones agrícolas y veterinarios	Profesionales agrícolas Veterinarios Compañías farmacéuticas	Gestión de residuos
Acción 8	Desarrollar y publicar directrices para la implementación exitosa de esquemas de recolección	Autoridades nacionales Agencias de medicamentos Organizaciones a cargo del sistema de recolección	Gestión de residuos
Acción 9	Evaluar la relevancia de las medidas de separación de fuentes y aplicar estas cuando corresponda	Infraestructuras sanitarias/agricultores Autoridades locales	Todos
Acción 10	Asegurar el mantenimiento y diseño apropiados de redes de	Servicios de tratamiento y tratamiento de aguas residuales	Todos

	alcantarillado y plantas de tratamiento de aguas residuales	Autoridades locales	
Acción 11	Integración de consideraciones medioambientales en la educación médica y la formación avanzada	Responsables políticos Agencias ambientales Autoridades nacionales	Prescripciones Entrega
Acción 12	Incluir aspectos ambientales en los folletos y/o etiquetado de los productos	Autoridades nacionales Compañías farmacéuticas Agencias de medicina Agencias ambientales	<i>Marketing</i> Gestión de residuos
Acción 13	Organizar campañas de información y evaluar su efectividad	Autoridades Agencias ambientales y de agua ONG	Todos
Acción 14	Métodos de armonización en agua, suelo, lodo, sedimentos, biota	Agencias ambientales y de agua Compañías farmacéuticas Autoridades	Todos

		Laboratorios de investigación	
Acción 15	Control sistemático de sustancias activas y/o compartimentos de interés	Agencias ambientales y de agua Compañías farmacéuticas Autoridades Laboratorios de investigación	Todos
Acción 16	Mejorar la comunicación de información que puede ser relevante para las autoridades ambientales, incluido el otorgamiento de acceso a datos confidenciales obtenidos durante la autorización de sustancias y el suministro de resúmenes y puntos finales clave en acceso abierto	Comisión Autoridades de comercialización de medicamentos Autoridades nacionales	Todos
Acción 17	Creación de una base de datos, que reúna datos no confidenciales existentes	Comisión Autoridades nacionales Agencias de medicina	Todos

	generados por procesos de investigación o autorización		
Acción 18	Alentar el reclutamiento de personal con experiencia en ecotoxicología en agencias reguladoras	Agencias de medicina Autoridades de comercialización de medicamentos	Evaluación de riesgos
Acción 19	Coordinar más el trabajo de los evaluadores y gerentes de riesgos a través de reuniones físicas y/o informes regulares	Autoridades nacionales /locales Agencias de medicina Titulares de MA/ compañías farmacéuticas Agencias ambientales	Evaluación y gestión de riesgos
Acción 20	Establecer una red de ecofarmacovigilancia	Todos	Todos

Fuente: *Study on the environmental risks of medicinal products*, 2013

Disposición final de medicamentos, materias primas y sus residuos.

En Costa Rica hay un “Reglamento sobre disposición final de medicamentos, materias primas, y sus residuos” (tabla 1), emitido por el Ministerio de Salud, el cual contiene los

requerimientos que se deben aplicar para la disposición final de los medicamentos, materias primas y residuos del proceso de fabricación y para los análisis de control de calidad de los mismos, tomando en cuenta aspectos ambientales y sanitarios.

En el artículo 2 de dicho reglamento se establece que el rango de aplicación de la norma va desde todo aquel establecimiento que cuente con medicamentos (medicamentos no utilizables) o materias primas sin uso, dañadas, falsificadas, modificadas o confiscadas, incluyendo los residuos producidos durante su manufactura y pruebas de calidad (Decreto Ejecutivo n.º, 36039). Además en los artículos 7 y 10 del reglamento se menciona:

Artículo 7- Todo establecimiento farmacéutico que deba realizar la disposición final de medicamentos, materias primas y residuos de fabricación y de análisis de control de calidad, deben contar con un Plan para el manejo y la disposición final de los mismos aprobado por el Regente Farmacéutico. Dicho Plan forma parte del Plan de Manejo de Desechos solicitado en el Reglamento General para el Otorgamiento de Permisos de Funcionamiento del Ministerio de Salud y sus actualizaciones. El Plan para el Manejo y la Disposición Final de Medicamentos, Materias Primas y sus residuos, en adelante Plan, será verificado por la autoridad sanitaria en los establecimientos farmacéuticos.

Artículo 10- Se prohíbe la disposición de medicamentos o materias primas en el sistema de alcantarillado sanitario y pluvial, salvo las soluciones parenterales de alto volumen que contengan únicamente sustancias inocuas al ambiente, las que podrán eliminarse a través del alcantarillado sanitario (Decreto Ejecutivo n.º, 36039).

Considerando lo anterior, en todo establecimiento farmacéutico los residuos medicamentosos deben ser tratados de forma adecuada –a partir del tipo de medicamento, ecotoxicidad, naturaleza, volumen, estado (sólido, líquido, semisólido)- y en ningún momento ser vertidos al basurero, lavabo u inodoro.

Para una interpretación más clara, en la tabla 3 se citan brevemente los métodos de tratamiento de residuos farmacéuticos existentes, y el tipo de producto farmacéutico al que le corresponde tal tratamiento. Por su parte, en la tabla 4 se anotan los métodos permitidos por las autoridades para la disposición final de medicamentos y materias primas de alto y bajo riesgo, según su categoría, abarcando los residuos producidos durante el proceso de manufactura o pruebas de control de calidad.

De acuerdo con el Decreto Ejecutivo n.º 36039 (2010), con los principales métodos de tratamiento y disposición final medicamentos o materias primas, se depositan los residuos como lo especifica el reglamento local, con el propósito de cuidar tanto la salud de la población como la salud ambiental, por lo que se busca que sean practicados en todos los establecimientos farmacéuticos. Dentro de los métodos más destacados, se encuentran:

Coprocesamiento.

El Decreto Ejecutivo n.º 36039 (2010) indica que en el coprocesamiento se utilizan los residuos como combustible con el fin de disminuir la contaminación ambiental. Este proceso se lleva a cabo sustituyendo los minerales o combustibles fósiles por los residuos farmacéuticos durante los procesos de la industria en los que se trabaja a altas temperaturas, como por ejemplo la producción de cemento, acero, vidrio y energía.

Encapsulación.

El Decreto Ejecutivo n.º 36039 (2010) define que la encapsulación es un proceso que consta en introducir en un tambor de plástico o acero, productos farmacéuticos o químicos, hasta ocupar el 75 % de la capacidad total del recipiente, posterior a esto se adiciona al mismo una mezcla de cemento, cal, agua y arena formando un bloque sólido. Finalmente, este recipiente es colocado en un contenedor de plástico.

Incineración.

Es un proceso que en presencia de oxígeno del aire los residuos farmacéuticos son transformados en residuos sólidos incombustibles y gases, a través de la oxidación térmica. La eficiencia de la incineración debe alcanzar un valor superior al 99.99 %, por lo que la temperatura, el suministro de oxígeno y el tiempo de residencia deben ser correctos (Decreto Ejecutivo n.º 36039, 2010).

Inertización.

El Decreto Ejecutivo n.º 36039 (2010) define la inertización como un proceso similar a la encapsulación, cuya diferencia es que en este procedimiento se incluye la separación de materiales de envasado de medicamentos (cartón, papel, plástico), luego de esto los medicamentos son procesados y se forma una pasta, mezclando cemento, cal y agua.

Tabla 3. Métodos de tratamiento y disposición final

Métodos	Tipos de producto farmacéutico
Descomposición química	Aplica para todo tipo de medicamento, materia prima o residuo del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad, siempre que los productos de reacción no sean tóxicos al ambiente y se combinen con alguno de los métodos de disposición descritos abajo.
Autoclavado	Aplica para todo medicamento, materia prima o residuo de los análisis de control de calidad, que sea de tipo biológico; siempre que se combine con alguno de los métodos de disposición descritos abajo. Los residuos del proceso de fabricación deben seguir lo dispuesto en la reglamentación sobre residuos peligrosos al ambiente, vigente y emitida para tal efecto por los ministerios de Salud y de Ambiente, Energía y Telecomunicaciones
Disposición en el sistema de tratamiento de aguas residuales del establecimiento o alcantarillado.	Aplica únicamente a las soluciones de alto volumen (sueros) o a los residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad que contengan solo sustancias inocuas al ambiente.

Métodos	Tipos de producto farmacéutico
Devolución donante, fabricante titular	<p>al Todos los medicamentos o materias primas no utilizables. En caso de movimientos fronterizos debe cumplirse lo estipulado en</p> <p>o el Convenio de Basilea.</p>
Encapsulación	<p>Medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos que se encuentren en forma de sólidos, semisólidos y polvos. Además medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos, que contengan antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos, hormonales, antisépticos, biológicos, psicotrópicos y estupefacientes u otros que contengan sustancias controladas, siempre y cuando no estén en forma líquida.</p>
Incineración coprocesamiento	<p>o Medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos, que se encuentren en forma de sólidos, semisólidos, polvos y líquidos; incluyendo antineoplásicos, antibióticos, antifúngicos, hormonales, antisépticos, biológicos, psicotrópicos y estupefacientes u otros que contengan sustancias controladas, antivirales, antirretrovirales e inmunomoduladores.</p>

Métodos	Tipos de producto farmacéutico
	Se incluyen además ampollas que contengan líquidos, si se usan hornos especiales y mecanismos de alimentación que prevengan los riesgos que puedan generarse.
Inertización	Medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos, que se encuentren en forma de sólidos, semisólidos, polvos y líquidos; incluyendo, antibióticos, antifúngicos, hormonales, antisépticos, biológicos, psicotrópicos y estupefacientes u otros que contengan sustancias controladas, antivirales, antirretrovirales e inmunomoduladores.
Relleno sanitario	Medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos que se encuentren en forma de sólidos, semisólidos y en polvo sin tratar, siempre que sean similares a los desechos ordinarios o inocuos tal como se definen en el reglamento sobre rellenos sanitarios vigente. Lo anterior no aplica a antineoplásicos, antifúngicos, antibióticos, hormonales, antivirales, antirretrovirales, inmunomoduladores, antisépticos, psicotrópicos, estupefacientes u otros que contengan sustancias

Métodos	Tipos de producto farmacéutico
	<p>controladas, o que puedan afectar los sistemas de tratamiento de aguas residuales; ya que para poder ser enviados a un relleno sanitario, deben ser inertizados o encapsulados previamente.</p> <p>Medicamentos, materias primas o residuos del proceso de fabricación y de los análisis de control de calidad de los mismos previamente inertizados o encapsulados (en cantidades no limitadas).</p>

Fuente: Ministerio de Salud, 2010

Tabla 4. Resumen de los métodos permitidos para la disposición final de medicamentos, materias primas y residuos del proceso de fabricación o del control de calidad de medicamentos o materias primas

Categoría	Métodos de desecho	Observaciones
Medicamentos y materias primas de alto riesgo (incluyendo los residuos del proceso de fabricación o del control de calidad de medicamentos o materias primas de alto riesgo)		
Antibióticos Antifúngicos Antivirales Antirretrovirales Inmunomoduladores Hormonales Antisépticos	Encapsulación Inertización Incineración o coprocesamiento Descomposición química	Los líquidos no pueden encapsularse debido al riesgo de derrames por ruptura de los empaques primarios.
Controlados (incluyendo psicotrópicos y estupefacientes)	Encapsulación Inertización Incineración o coprocesamiento En el caso particular de los residuos peligrosos del	No disponer en rellenos sanitarios a menos que estén encapsulados. Los medicamentos o materias primas en forma líquida que

Categoría	Métodos de desecho	Observaciones
	<p>proceso de fabricación de medicamentos o materias primas de tipo biológico, deben seguir lo dispuesto en la reglamentación sobre residuos peligrosos al ambiente, vigente y emitida para tal efecto por los ministerios de Salud y de Ambiente, Energía y Telecomunicaciones.</p>	<p>contengan sustancias controladas, no pueden encapsularse debido al riesgo de derrames por ruptura de los empaques primarios.</p>
<p>Antineoplásicos (de origen no biológico)</p>	<p>Devolución al donante o fabricante o titular del producto.</p> <p>Descomposición química.</p> <p>Incineración o coprocesamiento</p> <p>Encapsulación (formas sólidas)</p>	<p>No disponer en rellenos sanitarios a menos que estén encapsulados.</p> <p>Los antineoplásicos líquidos no pueden encapsularse debido al riesgo de derrames por ruptura de los empaques primarios.</p>

Categoría	Métodos de desecho	Observaciones
Biológicos	<p>Devolución al donante o fabricante o titular del producto</p> <p>Autoclavado y envío al relleno sanitario</p> <p>Incineración o coprocesamiento</p> <p>En el caso particular de los residuos del proceso de fabricación de medicamentos o materias primas de tipo biológico, deben seguir lo dispuesto en la reglamentación sobre residuos peligrosos al ambiente, vigente y emitida para tal efecto por los ministerios de</p>	<p>Incluye antineoplásicos o inmunomoduladores de origen biológico.</p>

Categoría	Métodos de desecho	Observaciones
	Salud y de Ambiente, Energía y Telecomunicaciones.	
Medicamentos y materias primas de bajo riesgo (incluyendo los residuos del proceso de fabricación o del control de calidad de medicamentos o materias primas de bajo riesgo)		
Sólidos Semisólidos Polvos	Relleno Sanitario Encapsulación Inertización Incineración o coprocesamiento	Se permite mezclar con residuos ordinarios una proporción no mayor al 1 % v/v de residuos de medicamentos o materias primas sin tratar, para disposición final en rellenos sanitarios.
Líquidos	Incineración o coprocesamiento Inertización Encapsulación	No se debe disponer en rellenos sanitarios sin previa

Categoría	Métodos de desecho	Observaciones
		inertización o encapsulación.
Ampollas que contienen líquido	Encapsulación Incineración o coprocesamiento	No se deben disponer ampollas en rellenos sanitarios sin previa encapsulación.
Aerosoles	Relleno Sanitario Encapsulación de desechos. Incineración o coprocesamiento	

Fuente: Ministerio de Salud, 2010

Estudios recientes en el agua revelan que los residuos farmacéuticos no son removidos en su mayoría con las tecnologías nuevas conocidas, debido a esta situación, restos de medicamentos son capaces de alcanzar aguas superficiales, recurso que es utilizado para la obtención de agua potable. Sabiendo que estas plantas utilizadas para purificar el agua no están siendo efectivas, no solo producen un mayor daño en los organismos acuáticos, sino también riesgos en la salud pública en un futuro cercano. Por esta razón, se deben nuevas técnicas para remoción de contaminantes de este tipo.

Por último, al concluir dicho capítulo, se obtiene la información necesaria para desarrollar el tema de investigación, a través de una revisión bibliográfica en donde se abarcan temas relacionados a la ecofarmacovigilancia, medidas por tomar en cuenta para disminuir la contaminación ambiental por fármacos y tratamientos para eliminación de fármacos en el agua.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se explica de manera amplia la metodología utilizada para ejecutar la investigación.

Enfoque

La presente investigación es de tipo cualitativa al realizarse una comparación del proceso de destrucción que sigue un fármaco en la cadena de comercialización, en los países europeos y americanos, para detectar las vías de ingreso al medio ambiente y así mejorar la sostenibilidad ambiental.

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014):

El enfoque cualitativo se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos, los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos (p. 7).

Con lo anterior es posible sustentar con más peso el tipo de enfoque y diseño de la investigación, al caracterizarse por no generar datos probabilísticos o estadísticos, además el estudio se basa primordialmente en la literatura, y en este tipo de estudio las hipótesis no se prueban, sino que las preguntas surgen durante el proceso de estudio, en este caso en la revisión bibliográfica.

Alcance de la investigación.

El alcance de investigación pretende definir el resultado que se espera obtener del estudio. Actualmente se conocen cuatro tipos de alcances: exploratorio, descriptivo, correlacional y explicativo (Hernández *et al.*, 2014).

Los alcances descriptivo y explicativo se ajustan a la investigación porque buscan obtener información que permita definir problemas y fenómenos para que sea posible explicar las variables con precisión (Hernández *et al.*, 2014).

Por otro lado, Hernández *et al.* (2014) definen los estudios descriptivos como aquellos en los que se espera explicar causas eventos, sucesos o fenómenos estudiados, detallando las condiciones en las que se manifiestan.

Con lo expuesto es posible sustentar los alcances de la investigación, al ser su objetivo definir aquellos problemas y fenómenos que se presentan en la actualidad a causa de la contaminación ambiental por fármacos. También se espera conocer los efectos negativos producidos por dicha contaminación.

Diseño.

El estudio cuenta con un diseño de revisión bibliográfica, de tipo fenomenológico, la cual, se basa en artículos, libros e investigaciones que posibilitan conocer la condición antigua y presente del problema de estudio.

Fuentes de información

La información obtenida es recopilada de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS); los artículos de interés científico publicados en SCIELO (Scientific Electronic Library Online); la base de datos disponible en la Universidad Internacional de las Américas, llamada EBSCO; y los documentos en los que desarrollan temas sobre el proceso de destrucción que sigue un fármaco en la cadena de comercialización, medios de ingreso de residuos medicamentosos al ambiente, efectos adversos producidos en el ambiente por el ingreso de estos residuos y medidas por tomar para evitar el ingreso de los mismos al ambiente en los países europeos y americanos.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Se incluyen todos aquellos estudios científicos comprendidos entre los años del 2011 hasta el 2017, que contengan información sobre las vías de ingreso de un medicamento al ambiente,

medicamentos que presentan más peligro para el ambiente, efectos negativos producto del ingreso de los fármacos al ambiente, medidas correctivas que se deben tomar para evitar la contaminación ambiental por fármacos y tratamientos que se le deben realizar al agua para la eliminación de contaminantes; que estén disponibles tanto en el idioma inglés como español.

Por otro lado, se excluyen aquellos estudios efectuados en los años previos al 2011 y cualquier estudio que se encuentre disponible en un idioma distinto al inglés o español.

Categorías de análisis

Tabla 5. Categorías de análisis

Categoría de análisis	Definición conceptual
Medicamento	Se considera medicamento a toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semisintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales.
Contaminación	Alteración de un hábitat por la incorporación de sustancias extrañas capaces de hacerlo menos favorable para los seres vivientes que lo pueblan (Quezada, 2001).
Ecotoxicología	Rama de la ciencia que estudia y analiza los efectos de agentes químicos y físicos sobre organismos vivos, con particular atención a poblaciones y comunidades de ecosistemas (Gauna <i>et al.</i> , 2016, p. 4).

Medidas preventivas	Prevención; tomar, adoptar medidas.
---------------------	-------------------------------------

Procedimiento de recolección y análisis de datos

En el proceso de recolección y análisis de datos, se cumplen las siguientes fases:

Fase 1.

Buscar información en las distintas bases de datos disponibles sobre el proceso de destrucción que sigue un fármaco en la cadena de comercialización y contaminación ambiental producida por desechos medicamentosos.

Fase 2.

Se hace una selección de información necesaria para el estudio, considerando las vías de ingreso de un medicamento al ambiente, medicamentos que presentan más peligro para el ambiente, efectos negativos producto del ingreso de los fármacos al ambiente, medidas correctivas que se deben tomar para evitar la contaminación ambiental por fármacos y los tratamientos que se le deben realizar al agua para la eliminación de contaminantes.

Fase 3.

Se reúne toda aquella información valiosa según las categorías de análisis mencionadas anteriormente.

Fase 4.

Se analiza la información procedente de artículos científicos y estudios referentes a ecofarmacovigilancia, para conocer la situación actual de la ecofarmacovigilancia en países europeos y americanos.

Fase 5.

Analizar y comparar los resultados obtenidos por otros investigadores en la fase 4, e ilustrarlos a través de gráficos y tablas que permitan reunir la información necesaria para ser interpretada.

Fase 6.

Presentación de la tesis.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**Consumo de medicamentos de uso humano y veterinario**

Consumo de medicamentos de uso humano.

El consumo de los fármacos es distinto en todos los países, sin embargo KNAPPE (2008), citado por Mudgal, De Toni, Lockwood, Salès, Backhaus y Halling y Bent (2013), menciona que cada año a nivel global existe un consumo promedio de 15 gramos de ingredientes farmacéuticamente activos por persona (p. 35).

Académie Nationale de Pharmacie (2008), citado por Mudgal *et al.* (2013), revela que en relación con los medicamentos destinados a los seres humanos, destacan tres regiones con más consumo a nivel mundial: Estados Unidos con un 55 % del total de medicamentos, seguido por el continente europeo con un 24 % del total y ocupando un tercer lugar se ubica Japón con un 14 % (p. 35).

Años atrás se obtienen los datos de manera que puedan ser comparados para conocer el consumo humano de los ingredientes farmacéuticamente activos en diferentes países europeos. Este proyecto es realizado por KNAPPE en el año 2008. Los países incluidos en esta investigación son Francia, Alemania, Polonia, España y el Reino Unido (Mudgal *et al.*, 2013, p.35)

Gracias a diversas investigaciones científicas (Coetsier, 2009; Le Pen, 2007; Sabban, 2007) e informes oficiales (Clerc, 2006), todos señalados por Mudgal *et al.* (2013), es posible estimar el consumo de fármacos por persona por año en el continente europeo. Las cifras obtenidas se ubican entre las 750 y 1500 unidades estándar (la dosis común más pequeña de un medicamento, para todas las formas de dosificación) por persona por año (p. 35). En la tabla 6 se muestran datos acerca del consumo de medicamentos de uso humano en países europeos.

De los medicamentos que lideran la lista, los más consumidos son los analgésicos y antihipertensivos, 500 unidades estándar (UE); posteriormente los psicoactivos con 300 UE y, por último, los medicamentos antidiabéticos o utilizados para las dislipidemias que rodean las 150 UE, ubicando a los antibióticos en última posición con 80 UE. Gracias a estos datos, es posible conocer que Francia es el mayor consumidor de todas las categorías de medicamentos, a excepción de los

antihipertensivos, ocupando el Reino Unido el primer lugar de consumo en esta última categoría (Mudgal *et al.*, 2013, p. 35).

Los fármacos que se consideran contaminantes potenciales en México se encuentran enlistados a partir de su uso, necesidad e importancia respecto a la salud pública. Algunos de estos son: etinilestradiol, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida, ketoprofeno, ácido clorfíbrico, benzafibrato, carbamazepina, dexametasona, amlodipino, metoprolol, sildenafil, sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacino y cloranfenicol (Castro *et al.*, 2015, p. 17).

Tabla 6. Datos de consumo de diversas clases de medicamentos humanos

Therapeutic class of human medicinal products		Number of standard units ⁹ /capita/year (in 2006) (Coetsier, 2009)					DDD ¹⁰ / 1000 inhabitants / day (year of data)																	
		DE	ES	IT	UK	FR	EL	FR	PT	SK	IT	BE	PL	ES	FI	SI	NO	UK	SE	DE	DK	AT	NL	
Non narcotic antipyretic analgesics (Lasinskas, 2009)		50	76	23	11 7	14 6								100 (2007)		80 (2007)						124 (2007)		
Anti-hypertension medicinal products	all	14 4	82	10 8	11 8	11 0																		
	β-blockers	39	12	17	24	23																		
	IEC and sartans	51	36	49	34	39																		
Psychoactive medicinal products	Antidepressant (OECD, 2011a)	17	21	14	28	29		50 (2003)	72 (2003)	27 (2003)		67 (2003)		58 (2003)	66 (2003)	43 (2003)	55 (2003)	61 (2003)	74 (2003)	42 (2003)	78 (2003)		40 (2003)	
	Sedative	5	36	22	6	40																		
	Anti-epileptic	11	15	10	17	13																		
Anti-asthmatic		56	70	18	17 5	78																		
Anti-cholesterol medicinal products (OECD, 2011a)		21	23	18	32	42		92 (2003)	90 (2003)	97 (2003)		110 (2003)		74 (2003)	91 (2003)	74 (2003)	104 (2003)	121 (2003)	71 (2003)	62 (2003)	99 (2003)		89 (2003)	
Anti-diabetes medicinal products (OECD, 2011a)		25	30	28	28	36		66 (2003)	69 (2003)	50 (2003)		55 (2003)		62 (2003)	80 (2003)	54 (2003)	47 (2003)	70 (2003)	50 (2003)	79 (2003)	44 (2003)		66 (2003)	
Antibiotics (ESAC, 2006)		8	18	14	19	22		32 (2003)	28 (2003)	27 (2003)	27 (2003)	26 (2003)	24 (2003)	21 (2003)	20 (2003)	19 (2003)	17 (2003)	16 (2003)	15 (2003)	15 (2003)	14 (2003)	14 (2003)	13 (2003)	10 (2003)
Anti-ulcerous medicinal products		12	29	16	19	22																		

Fuente: *Study on the environmental risks of medicinal products*, 2013

Bergmann (2011) indica que en la Unión Europea la tasa de consumo total de analgésicos ronda las 2600 toneladas por año; y en el caso de los franceses, el consumo es de 47 gramos de

acetaminofén por persona (KNAPPE, 2008). Sadezky (2008) alude que los ingleses consumen 16 gramos de este medicamento y quienes presentan un menor consumo de este analgésico son los alemanes e italianos, con 4 gramos por persona por año (Mudgal *et al.*, 2013, p. 37).

En la Unión Europea, al referirse al consumo de los antibióticos, ESAC (2006) señala que en lugares ajenos a los hospitales, en zonas ubicadas al sur y al este de Europa, hay un mayor consumo; mientras que en el norte del continente, el consumo es menor. En el caso de la amoxicilina, GACE (2007) estima que los habitantes franceses consumen 30 dosis al día de antibiótico por cada 1000 habitantes; sin embargo, en los Países Bajos la dosis consumida es de 10 dosis diarias por cada 1000 habitantes, o bien, ajustándolo a un consumo por individuo, se consumen 6.5 g por persona por año. Por último, en Alemania y el Reino Unido el consumo anual es de 1.2 a 1.4 g por persona (Mudgal *et al.*, 2013, p. 37).

OCDE (2011) refiere que en cuanto al consumo de medicamentos, es posible que la tendencia de los habitantes pueda cambiar de un grupo farmacológico a otro. En el caso de los antibióticos, en el continente europeo en el año 2011 se aprecia un descenso del consumo de antibióticos en países como España, Portugal, Eslovenia, Francia, Hungría y Eslovaquia; mientras que entre los años 2000 y 2009 el consumo de antidiabéticos sufre un aumento de un 75 % (Mudgal *et al.*, 2013, p. 37).

Por otro lado, Daughton (2011), citado por Boleda, Huerta, Ventura y Galceran (2011), comenta que las drogas ilícitas también son contaminantes emergentes de aguas residuales y superficiales. De acuerdo con ONUDD (2010), citado por Boleda *et al.* (2011), las Naciones Unidas hacen un estudio en donde se estima que alrededor de 129 y 250 millones de personas de edades entre los 15 y 44 años consumen drogas ilícitas una vez como mínimo en el 2008. Dentro de las sustancias que se nombran en el estudio, asociadas con el consumo, se encuentran: anfetaminas (25 millones de personas que las consumen), cannabis (166 millones), cocaína (16 millones) y opiáceos (heroína, con 12 millones de consumidores) (p. 1601).

Consumo de medicamentos de uso veterinario.

Kools (2008), citado por Mudgal *et al.* (2013), expresa que los medicamentos de uso veterinario son empleados en cantidades mínimas en comparación con los de uso humano. Estos son muy utilizados en ganadería, como tratamiento terapéutico o profiláctico; de estos, cifras poco mayores al 95 % son utilizados en la cría de cerdos y pavos, un 70 % en cerdos y aves de corral y un 30 % para uso bovino (p. 37).

EMA (2012), citado por Mudgal *et al.* (2013), indica, por ejemplo, que en Alemania solo el 2 % de todos los medicamentos son vendidos para uso en animales. No obstante, la compra de medicamentos para mascotas está cada vez en aumento en comparación con los animales de granja (p. 40).

Entre los años 2002 y 2008 se observa un crecimiento en las ventas de medicamentos de uso veterinario de un 4 %, donde el mercado en crecimiento es principalmente el de las mascotas (8 %). Además, en 2011 se detecta que el 38 % de las ventas veterinarias a nivel mundial se destinan a mascotas (Mudgal *et al.*, 2013, p. 40).

Durante una investigación efectuada en Costa Rica, en el ATID (Distrito de Riego Arenal-Tempisque), se detectan 38 antibióticos pertenecientes a 15 familias. Estas cifras sobrepasan a las de los informes de zonas tropicales (<13) y superan la cantidad habitual de antibióticos (20-30) que se encuentran en zonas propensas a la acumulación de productos farmacéuticos (plantas de tratamiento de agua residual).

En este mismo estudio se lleva a cabo una entrevista a productores de tilapia y camarón, en países que se encuentran en vías de desarrollo como Chile (Buschman, 2012), Tailandia y México (Graslund, 2003; Santiago, 2009), citados por De la Cruz *et al.* (2014); ellos informan que el florfenicol y la oxitetraciclina son comúnmente utilizados para la profilaxis de infecciones por *Vibrio* y *Rickettsia*. Este medicamento está aprobado por la FDA para su uso en acuicultura, pero pese a la considerable resistencia desarrollada en este campo, este medicamento es sustituido (p. 89).

En ATID los productores de cerdos afirman en las encuestas el uso de 10 antibióticos pertenecientes a 9 familias de antibióticos: clortetraciclina (100 %), florfenicol y tiamulina (67 %), sulfametazina y tilosina (33 %) y oxitetraciclina (25 %). NAHMS (2002), citado por De la Cruz *et al.* (2014), informa que los fenicoles, junto con los macrólidos, son usados cuando aparecen síntomas respiratorios en cerdos. La apramicina, virginiamicina, enrofloxacina, fenbendazol y ractopamina son medicamentos comúnmente empleados en la industria agrícola. Otros como la tilosina, clortetraciclina y bacitracina son los más utilizados en animales de los Estados Unidos. Mientras que en Canadá Dunlop (1998) señala que el usado con más frecuencia es la tilosina y en China, Li (2012) indica que para la cría de cerdos, la clortetraciclina es el más empleado (De la Cruz *et al.*, 2014, p. 89).

De la Cruz *et al.* (2014) destacan que para atacar organismos en la agricultura, como *Pseudomonas fuscovaginalis*, *Burkholderia spp.*, *Xantomonas oryzae* y *Pyricularia grisea*, en el 79 % del arroz, 11 % del melón y 79 % de las sandías se utiliza estreptomicina, kasugamicina y oxitetraciclina; sustancias de uso habitual en Latinoamérica (Vidaver, 2002; McManus, 2002, citados por De la Cruz *et al.*, 2014). Asimismo, haciendo referencia a la OMS (2012) y Aarestrup (2000), informan sobre el uso de antibióticos a nivel mundial: el empleo de antibióticos en un ganadería dobla el uso de los mismos en humanos pues en los cerdos va desde 821 hasta los 107 310 g/habitante/año, cifras que triplican al campo de la acuicultura, donde son utilizados desde 0 a 1925 g/habitante/año, en agricultura es desde 14.4 hasta los 340 g/habitante/año y finalmente la cifra en humanos es 333 g/habitante/año (De la Cruz *et al.*, 2014, p. 89).

Vías de entrada de medicamentos al ambiente y contaminación

El aumento de la población, el fácil acceso a los servicios de salud, el incremento tanto en la expectativa de vida como en la calidad de vida, el acceso facilitado a los medicamentos, el aumento de consumo por persona, el desarrollo de mercado, el vencimiento de patentes y la innovación de medicamentos son responsables de originar un nuevo tipo de residuos contaminantes y peligrosos que pasan desapercibidos con anterioridad.

La relevancia del origen y los medios de contaminación en la extensión del ciclo de vida de los fármacos varían si son medicamentos para uso humano o veterinario. Tanto los fármacos de uso humano como veterinario pueden ser liberados al ambiente desde el proceso de su fabricación; ya sea a través de un derrame de productos o residuos resultantes de la fabricación (Mudgal *et al.*, 2013, p. 46).

El Servicio Geológico de los Estados Unidos Americanos realiza un informe sobre la presencia de productos farmacéuticos en 139 ríos de 30 estados de ese país, entre los años 1999 y 2000, concluyendo que el 80 % de los ríos explorados contiene alguna o varias de las 95 distintas sustancias contaminantes que se prueban. En los países con mayor monitoreo ambiental de medicamentos (Estados Unidos, Reino Unido, España y Alemania), se detectan hasta 200 ingredientes activos en agua potable, superficial y freática; sin embargo en México solo se reportan entre 11 y 30 principios activos en diferentes tipos de aguas. Además, en Ontario, Canadá, se elabora un informe acerca de la existencia de medicamentos de naturaleza ácida y neutra en aguas residuales y superficiales, lo cual demuestra que muchos de estos compuestos son eliminados parcialmente por los procesos de tratamiento de aguas residuales (Castro *et al.*, 2015, pp. 18-22).

Boleda *et al.* (2011), citando a Jones-Lepp *et al.* (2004), hablan de la presencia de drogas ilícitas en el agua superficial y que es un tema alarmante en la actualidad porque se encuentran sustancias de este tipo (principalmente anfetaminas) en el efluente de tres plantas de tratamiento distintas de Estados Unidos. También Zuccato *et al.* (2005), citados por Boleda *et al.* (2011), refieren hallazgos de cocaína y su metabolito benzoilecgonina en aguas superficiales y residuales de Italia (p. 1602).

En España se lleva a cabo un estudio en el cual se toman alrededor de 50 muestras de agua potable, las cuales tienen 12 compuestos de 27 que se encuentran en concentraciones por encima de los límites de cuantificación (tabla 7). Por otro lado, se hacen muestreos con el fin reconocer la presencia de drogas no controladas en el agua potable, tales como la cafeína y la nicotina; sustancias presentes el 100 % de las muestras, mientras que la cotinina (metabolito de la nicotina) se encuentra

en el 90 % de ellas. Estos resultados evidencian la ineficacia de las plantas de tratamiento de agua potable, al observarse una supresión incompleta (79-99 %) de estas sustancias (Boleda *et al.*, 2011, p. 1604).

Para tener punto de comparación entre España y distintos países o ciudades, se efectúan los mismos estudios tomando muestras de agua potable en otras 15 ciudades de Europa, 9 Latinoamérica y 3 lugares de Japón (tabla 8). Se analizan muestras con el objetivo de presenciar sustancias como la cafeína y la nicotina, las cuales resultan encontrarse en el 81 y 88 % de las muestras estudiadas, respectivamente. Entretanto, la cotinina solo se identifica en el 54 % de las pruebas. Al comparar los resultados con los observados en España, se determina que las cifras obtenidas en España superan las cantidades registradas en otras ciudades (Boleda *et al.*, 2011, p. 1605).

Se realiza otro análisis en España para identificar sustancias como la cocaína y sus metabolitos en el agua potable; el 66% de las muestras resultan positivas para la cocaína; además la benzoilecgonina, metabolito de la cocaína, está en el 34 % de las muestras provenientes del agua potable. Asimismo se estudia otra sustancia llamada cotileno, la cual se forma cuando etanol y la cocaína son consumidas de manera simultánea; se notifica la existencia de esta sustancia en el 28 % de las muestras examinadas (Boleda *et al.*, 2011, p. 1604).

Con relación a la cocaína, la benzoilecgonina y cocaetileno están en el 46 %, 35 % y 11 % de las muestras de agua potable estudiadas. Se observa que las concentraciones medias de cocaína y benzoilecgonina (su metabolito) medidas en ng/L se encuentran en cifras menores de 0.1 para Europa y Japón, 0.4 para España y 0.6 para Latinoamérica. Se establece una tendencia similar para la benzoilecgonina, con cifras de 0.2 para Europa, < 0.1 para Japón, 0.4 para España y 4.5 ng/L para América Latina.

UNODC (2010), citado por Boleda *et al.* (2011), indica que el consumo mundial de cocaína por año suele ser constante por lo que con este estudio es posible percibir que el 26 % de los consumidores de cocaína son habitantes de la región central y occidental de Europa, el 20 %

pertenece a América Latina y un 3 % corresponde al continente asiático (Boleda *et al.*, 2011, p. 1606).

**Tabla 7. Drogas no controladas e ilícitas en el agua potable de España (n = 50).
Resumen de tasas de detección; niveles medios, medios y máximos**

Name	No. >LOQ ^a	%Freq.	Mean	Median	Max
<i>Non-controlled</i>					
Caffeine	50	100	50	24	392
Nicotine	50	100	13	6.0	141
Cotinine	45	90	3.4	2.8	9.8
<i>Cocainics</i>					
Cocaine	33	66	0.4	0.2	2.3
Cocaethylene	14	28	0.2	<LOQ	0.9
Benzoylcegonine	17	34	0.4	<LOQ	3.1
<i>Opiates</i>					
Methadone	9	18	0.2	<LOQ	2.7
EDDP	43	86	0.4	0.1	3.5
Fentanyl	1	2	<LOQ	–	1.4
<i>Amphetamines</i>					
AMP	1	2	<LOQ	<LOQ	1.7
MDA	1	2	<LOQ	<LOQ	0.9
METH	2	4	<LOQ	<LOQ	1.4
MDMA (ecstasy)	0	0	<LOQ	<LOQ	–
MDEA	2	4	<LOQ	<LOQ	0.6

Fuente: El Sevier, 2011

Tabla 8. Drogas no controladas e ilícitas en el agua potable de ciudades en Europa, América Latina y Japón (n = 26). Resumen de la tasa de detección; niveles medios, medios y máximos

Name	No. >LOQ ^a	%Freq.	Mean				Median				Max.
			Global ^c	Europe	Japan	Lat.Am.	Global	Europe	Japan	Lat.Am.	
<i>Non-controlled</i>											
Caffeine	21	81	19	7.0	33	38	8.9	4.1	37	28	146
Nicotina	23	88	18	5.9	7.0	40	4.4	4.1	7.1	5.7	305
Cotinine	14	54	2.2	0.4	4.5	4.0	0.8	<LOQ	4.6	2.1	14
<i>Cocainics</i>											
Cocaine	12	46	0.3	0.1	<LOQ	0.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.1	2.9
Cocaehtylene	3	11	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	0.4
Benzoylcegonine	9	35	1.8	0.2	-	4.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.9	15
<i>Opiates</i>											
Methadone	5	19	0.1	0.1	-	0.2	<LOQ	<LOQ	-	<LOQ	1.2
EDDP	15	58	0.3	0.4	0.1	0.4	0.2	0.1	<LOQ	0.3	3.3
Fentanyl	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ
<i>Amphetamines</i>											
AMP	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	<LOQ
MDA	4	15	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	1.3
METH	1	4	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	0.6
MDMA (ecstasy)	4	15	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	0.4
MDEA	2	8	<LOQ	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-	<LOQ	0.4

Fuente: El Sevier, 2011

Sustancias tales como la metadona y la morfina, pertenecientes a la familia de los opiáceos, se detectan en aguas superficiales y residuales de España; sin embargo, otros compuestos correspondientes a este grupo, tales como glucurónido de morfina, normorfina, codeína, norcodeína y heroína, además de su metabolito 6-acetilmorfina, están ausentes en las muestras analizadas de agua potable. En el caso contrario, la metadona sintética y su metabolito EDDP se pronuncian en el 18 y 86 % de las muestras estudiadas, respectivamente; mientras que el fentanilo solo está en el 2 % de las muestras (Boleda *et al.*, 2011, p. 1604).

El estudio anterior evidencia que la mayoría de sustancias opiáceas son suprimidas, pero la morfina y codeína se eliminan cuando se utiliza el método de precloración. Otros compuestos como la normorfina y la norcodeína requieren varios procesos de tratamiento para ser eliminados del agua potable. Finalmente, se detecta que solo la metadona y el EDDP son resistentes a los procesos

de tratamiento de cierta forma, ya que estas sustancias tienen concentraciones máximas en las muestras analizadas (Boleda *et al.*, 2011, pp. 1604-1605).

Con respecto a las pruebas hechas en América Latina, Europa y Japón para detectar opiáceos y sus metabolitos, tras realizar las muestras de agua potable, no se detecta ninguna de las sustancias, pero sí se identifican sustancias como la metadona sintética en un 19 % y EDDP en un 58 %. Los valores medios de metadona obtenidos para América Latina son de 0.2 ng/L, para Europa 0.1 ng/L y para Japón < 0.1 ng/L. En el caso del metabolito EDDP, las concentraciones obtenidas resultan ser muy similares para Europa, América Latina y España (0.4 ng/L) y para Japón 0.1 ng/L. El Informe Mundial 2010 de UNODC, mencionado por Boleda *et al.* (2011), declara que los adictos a la metadona le dan un uso alternativo a la heroína en Europa. Los valores anteriores pueden orientar a los investigadores en cuanto a la adicción actual en cada sitio, siendo de un 0.2 % para Japón y un 0.6 % para Europa (Boleda *et al.*, 2011, p. 1606).

Boleda *et al.* (2011), citando a Huerta-Fontela *et al.* (2007, 2008a,b); Huerta-Fontela y Ventura (2008); Postigo *et al.* (2008a, 2010); Bijlsma *et al.* (2009); Vazquez-Roig *et al.* (2010), comunican que en las aguas residuales y superficiales de España se encuentran sustancias anfetamínicas, sin embargo, la presencia de estas en las muestras de agua potable es aproximadamente del 64 % y esto se debe a que el cloro presenta una importante reactividad hacia las aminas de tipo primario y secundario. Estudios recientes señalan que el único que resiste los tratamientos es el MDMA (éxtasis) hasta que procede la cloración (Boleda *et al.*, 2011, pp. 1604-1605).

En España se efectúan pruebas al agua potable para los cannabinoides y compuestos relacionados, con la intención de encontrar residuos de THC y THC-COOH; no obstante ambas sustancias se ausentan en las muestras. Se hace un análisis previo en las aguas superficiales y residuales, donde las pruebas resultan ser positivas para ambos compuestos; pero al pasar un proceso de precloración que utiliza la planta de tratamiento de agua residual, estas sustancias son eliminadas en su totalidad (Boleda *et al.*, 2011, p. 1605).

Las anfetaminas, cannabinoides y compuestos misceláneos (MDA y MDEA) son las sustancias que se detectan con más frecuencia, en un 15 % de las muestras. En cuanto a las anfetaminas, las pruebas que se tornan positivas son escasas, caso semejante al de España; esto puede justificarse por el uso de cloro en los tratamientos de agua, pues este método es capaz de eliminar grandes cantidades de anfetaminas y otras sustancias. Finalmente, haciendo alusión a los cannabinoides y compuestos derivados de este, en ninguna de las pruebas es detectado; este comportamiento es observado también en las pruebas de agua potable, realizadas en España (Boleda *et al.*, 2011, p. 1606).

En un estudio nacional se asegura que al analizar las aguas residuales químicamente, se determina la existencia de marcadores biológicos en las plantas de tratamiento, además es capaz de brindar información sobre el estado de salud y el estilo de vida que llevan los habitantes anexados al mismo sistema de agua residual. Estos datos resultan útiles para comunicar sobre el uso de drogas ilícitas de la región, basándose en datos epidemiológicos, al estudiar las aguas residuales (Causanilles, Ruepert, Ibáñez, Emke, Hernández y De Voogt, 2017, p. 99).

Esta investigación consiste en tomar muestras de aguas superficiales, aguas residuales y afluentes de dos plantas de tratamiento (con diferentes tecnologías de tratamiento) de agua residual, para investigar la presencia de 15 residuos químicos seleccionados, clasificados como productos farmacéuticos o drogas ilícitas, en aguas residuales que no se han procesado y así hacer una comparación de las muestras de agua del efluente e identificar si las concentraciones de sustancias químicas disminuyen tras ser sometidas a tratamiento (Causanilles *et al.*, 2017, p. 99).

Esta investigación se lleva a cabo utilizando un enfoque epidemiológico que se basa en los hallazgos de aguas residuales. Mara (2003), citado por Causanilles *et al.* (2017), indica que esto posibilita conocer el consumo de estas sustancias por los habitantes conectados al mismo sistema de alcantarillado y el método de tratamiento adecuado para eliminar los contaminantes con el fin de evitar que lleguen al medio ambiente (p. 99).

Los sitios en donde se efectúa el muestreo de las dos diferentes plantas de tratamiento de agua residual se encuentran en la ciudad de Liberia de Guanacaste y El Roble de Puntarenas. El método de tratamiento de la primera planta consiste en cuatro estanques de estabilización que se conectan en dos series y el tratamiento en la segunda planta se realiza con una sedimentación primaria, luego hay un tratamiento secundario con lodo activado de película fija integrada (ITAS). El objetivo de hacer el estudio con dos métodos distintos es conocer el más efectivo. Las aguas superficiales muestreadas pertenecen a los ríos de Liberia y Tárcoles (Causanilles *et al.*, 2017, p. 99).

UNODC (2013), citado por Causanilles *et al.* (2017), nombra los compuestos escogidos para la investigación: cocaína, cannabis, opioides, sustancias psicoactivas y benzodiazepinas. Los resultados de los análisis revelan la presencia de drogas ilícitas clásicas, como cocaína y cannabis, en ambas plantas de tratamiento de aguas residuales y en altas concentraciones. Por otro lado, se hallan sustancias opioides como: codeína y morfina a medianas concentraciones. Estos datos concuerdan con un informe que habla sobre la situación actual de las drogas en Costa Rica, el cual coloca al cannabis como la droga de mayor consumo a nivel nacional y en segunda posición se ubica la cocaína, que muestra un crecimiento en el consumo (p. 101).

Havoscope (2016), citado por Causanilles *et al.* (2017), indica que el país se ubica en un punto céntrico de las rutas que utilizan los narcotraficantes para la distribución de drogas ilícitas, por lo tanto Costa Rica es considerado como un lugar en el que se pueden encontrar fácilmente drogas, con altos porcentajes de pureza, a un precio bajo; donde los precios rondan desde los \$ 7 por un gramo de marihuana hasta \$ 17 por un gramo de cocaína. Además, el uso de anfetaminas se vincula con festivales de música y extranjeros procedentes de Norteamérica y Europa (p. 101).

Los resultados de las concentraciones observadas en las muestras para la detección de cocaína y benzoilecgonina (principal metabolito de la cocaína) se ubican dentro de un rango de 525 - 1050 ng/L y 2280 - 3520 ng/L para las pruebas tomadas en El Roble, respectivamente. En cuanto

a las pruebas efectuadas en Liberia, los valores se ubican entre 763 - 2710 ng/L y 2100 - 4500 ng/L para las mismas sustancias (Causanilles *et al.*, 2017, p. 101).

Causanilles *et al.* (2017) mencionan que a través de dos metabolitos del cannabis, tales como TCH - COOH y OH- THC, es posible obtener una orientación respecto al consumo de los mismos. La vía por la cual el cannabis es administrado influye en el proceso metabólico que lleve dicha sustancia ya que la presencia de los metabolitos en las aguas residuales si la droga es inhalada (fumada) es distinta a la que se obtiene si la droga es ingerida; es decir, Grotenhermen (2003) y Schwilke *et al.* (2009), citados por Causanilles *et al.* (2017), expresan que cuando la droga es ingerida, el metabolito excretado en mayor cantidad es THC - OH, lo contrario ocurre cuando la droga es inhalada, porque el metabolito en mayor concentración es THC - COOH (p. 101).

THC - COOH es el biomarcador más utilizado para evaluar el uso del cannabis. En afluentes de El Roble, este obtiene concentraciones entre los 124 - 206 ng/L, mientras que en Liberia estas se ubican dentro de los 169 - 502 ng/L. También se evalúa la presencia de THC - OH, la cual se encuentra dentro de los valores de 47 - 192 ng/L en El Roble y en Liberia de 26 - 101 ng/L (Causanilles *et al.*, 2017, p. 102).

Con esto es posible determinar que en estos lugares el cannabis también es ingerido y no solo se consume fumando, asimismo en El Roble se prefiere ingerir el cannabis que fumarlo. Lo contrario se observa en Liberia, al percibirse concentraciones de THC - COOH más elevadas, por lo que en esta zona se consume fumado principalmente. Con base en lo anterior, se estima que El Roble tiene un consumo promedio de 7160 mg/día/1000 habitantes y en Liberia los datos se encuentran entre los 7930 a 10700 mg/día/1000 habitantes. Por otro lado, los opioides codeína y morfina obtienen concentraciones que van desde los 448 - 538 (codeína) y de 67 - 77 ng/L (morfina) en El Roble y en Liberia desde los 143 - 36 ng/L (codeína) y 16 a 77 ng/L (morfina) (Causanilles *et al.*, 2017, p. 102).

Las disimilitudes existentes en relación con las concentraciones de las diferentes sustancias que se analizan en Liberia y El Roble pueden explicarse por las tecnologías de tratamiento

utilizadas: los estanques de estabilización de aguas residuales que emplean en la zona de Liberia usan un proceso anaerobio, otra característica es su capacidad de producir una degradación fotolítica; caso contrario al tratamiento en El Roble con IFAS, este proceso es aeróbico en su mayoría (Causanilles *et al.*, 2017, p. 104).

Kinney (2006), citado por Mudgal *et al.* (2013), refiere que tras la administración de un medicamento destinado para uso en humanos, luego de un largo proceso por el organismo, finalmente es excretado, ya sea de forma inalterada o como metabolito; este ingresa a los sistemas de alcantarillado para luego ser liberado directamente a las aguas superficiales o llegar a los sistemas terrestres por medio de efluentes que contienen lodo y cloaca, o alternativamente es utilizado como fertilizante o abono para tratar las tierras en la agricultura y así estimular el crecimiento vegetativo de las plantas (p. 46).

Otro tipo de contaminantes son de los medicamentos destinados para su uso en animales, ya que pueden ser liberados al ambiente de manera directa, como en el caso acuicultura y tratamiento de animales de pastoreo, o indirecta, al aplicar heces de animales y lodos en establecimientos ganaderos (Boxall, 2003; Fick, 2009, citados por Mudgal *et al.*, 2013, p. 46).

Lo anterior se refuerza con un estudio desarrollado en suelo costarricense, en el cual se lleva a cabo una evaluación en cuanto al riesgo del uso de antibióticos en la agricultura, acuicultura y ganadería, donde se encuentran restos de antibióticos inmersos en el medio ambiente, provenientes de excreciones de animales y personas que son tratadas con dichos medicamentos. La presencia de estos en el ambiente es responsable del surgimiento y la permanencia de la resistencia microbiana a estos agentes terapéuticos. Kumar *et al.* (2005), citados por De la Cruz *et al.* (2014), mencionan que en el distrito de riego Arenal-Tempisque (ATID) hay distintos antibióticos con alta capacidad de llegar a los cuerpos de agua, de todos ellos un 74 % tiene una solubilidad de mediana alta en el agua, 37 % presenta una capacidad de media a alta de movilizarse en el suelo, 60 % es capaz de permanecer en el ambiente y un 23 % puede acumularse en los organismos (p. 92).

Consecuentemente se hace una estimación para conocer los antibióticos que presentan mayor predominio para contaminar los sistemas de agua en el país, estos son tilosina, florfenicol, oxitetraciclina, cefalotina, enrofloxacina y ciprofloxacino; además, antibióticos tales como doxiciclina, oxacilina, sulfametazina, ciprofloxacino, oxitetraciclina, trimetoprima, tetraciclina, claritromicina y sulfametoxazol son registrados en ATID en concentraciones desde los nanogramos hasta los microgramos en el país y otras zonas del planeta (Sponger, 2011; Hernando, 2006, citados por De la Cruz *et al.*, 2014). Del mismo modo GWRC (2008), citado por De la Cruz *et al.* (2014), señala que sulfametoxazol, ciprofloxacino y eritromicina son 3 de los 10 productos farmacéuticos catalogados en la lista de Global Water Research Coalition como los más peligrosos para el agua (pp. 92-93).

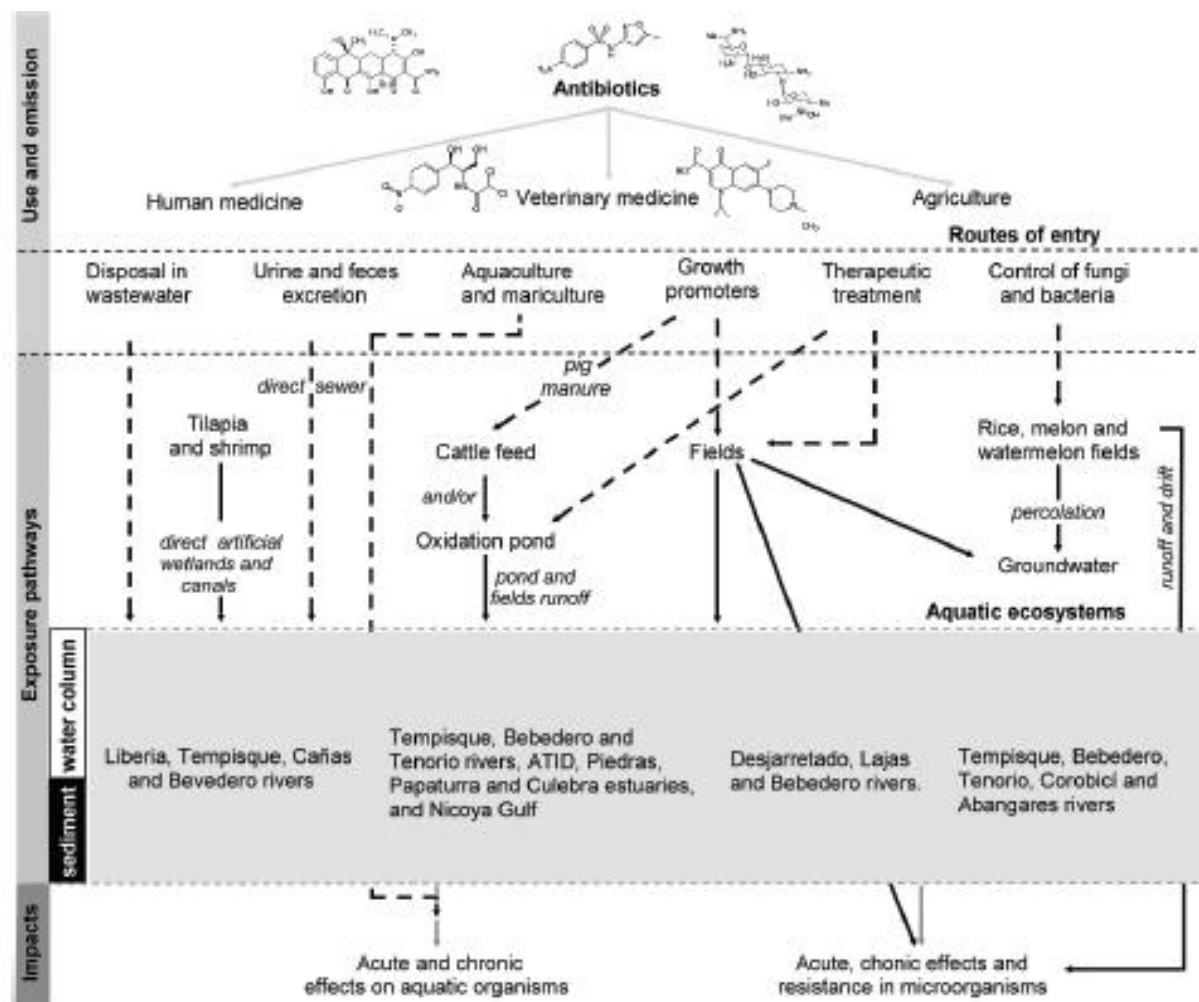
Gran cantidad de antibióticos identificados resultan ser sumamente tóxicos para peces, crustáceos, incluyendo las plantas acuáticas. La tiamulina y clortetraciclina ocupan los primeros lugares de toxicidad (tabla 9), seguidas por sulfametoxazol, oxitetraciclina, eritromicina, tilosina y claritromicina. La información sobre la toxicidad aguda que estos medicamentos representan para los peces, crustáceos y algas es muy escasa, por lo que esta carencia indica la necesidad de promover la investigación respecto a la toxicidad ecológica de estas sustancias. Gracias a las visitas y entrevistas en los alrededores de ATID, es posible resumir las vías expuestas a los impactos de los antibióticos encontrados en esta zona (figura 4) (De la Cruz *et al.*, 2014, p. 92).

Tabla 9. Indicadores de peligro de los antibióticos utilizados en el Distrito de Riego Arenal-Tempisque durante el 2008

Antibiotic family	Antibiotic	Usage (U)	Fate (F)	Toxicity (T)	Resistance (R)	Hazard indicator (HI)
Tetracyclines		0.84	0.63	0.92	1	0.85
	Oxytetracycline	0.56	0.63	0.67	1	0.72
	Chlortetracycline	0.25	0.44	0.83	1	0.63
	Doxycycline	0.16	0.25	0.17	1	0.40
	Macrolides	0.41	0.88	0.83	1	0.78
	Erythromycin	0.16	0.56	0.67	1	0.60
	Tylosin	0.25	0.88	0.67	0.33	0.53
	Spiramycin	0.16	0.50	0.58	0.33	0.39
	Clarithromycin	0.16	0.31	0.67	0.33	0.37
Sulfonamides		0.41	0.81	0.75	1	0.74
	Sulfamethoxazole	0.16	0.56	0.75	1	0.62
	Sulfamethazine	0.25	0.50	0.50	1	0.56
	Sulfadiazine	0.16	0.44	0.33	0.33	0.32
Aminoglycosides	Sulfasalazine	0.16	0.56	0.08	0.01	0.20
		0.47	0.75	0.67	1	0.72
	Streptomycin	0.19	0.25	0.50	1	0.49
	Gentamicin	0.16	0.25	0.17	1	0.40
	Apramycin	0.13	0.56	0.5	0.33	0.38
	Neomycin	0.16	0.5	0.5	0.33	0.37
Quinolones	Amikacin	0.16	0.25	0.01	1	0.35
	Kasugamycin	0.16	0.01	0.33	0.33	0.21
		0.28	0.75	0.83	1	0.72
	Ciprofloxacin	0.16	0.63	0.58	1	0.59
	Enrofloxacin	0.13	0.63	0.5	1	0.57
Phenicol	Levofloxacin	0.16	0.13	0.58	1	0.47
		0.53	0.69	0.33	1	0.64
	Flufenicol	0.38	0.69	0.50	1	0.64
Penicillins	Chloramphenicol	0.16	0.50	0.33	1	0.50
		0.31	0.69	0.5	1	0.63
	Penicillin	0.28	0.44	0.33	1	0.51
	Amoxicillin	0.19	0.31	0.5	1	0.50
	Ampicillin	0.16	0.31	0.25	1	0.43
Pyrimidines	Oxacillin	0.16	0.25	0.01	1	0.35
	Trimethoprim	0.16	0.44	0.58	1	0.55
Pleuromutilines	Tiamulin	0.25	0.38	0.83	0.67	0.54
Cephalosporins		0.19	0.75	0.17	1	0.53
	Cefalotin	0.16	0.63	0.01	1	0.45
	Ceftriaxone	0.16	0.31	0.01	1	0.37
	Cefalexin	0.16	0.25	0.33	0.66	0.35
	Cefotaxime	0.16	0.25	0.01	0.33	0.19
	Ceftazidime	0.16	0.13	0.01	0.33	0.16
Lincosamides	Cindamich	0.16	0.25	0.42	1	0.46
Metronidazole	Metronidazole	0.16	0.5	0.25	0.67	0.40
Glycopeptides	Vancomycin	0.16	0.25	0.01	1	0.35
Carbapenems	Imipenem	0.16	0.01	0.08	0.67	0.23
Streptogramins	Virginamycin	0.13	0.13	0.01	0.33	0.15

Fuente: Journal of Environmental Biology, 2014

Figura 4. Vías de entrada, zonas expuestas y efectos de antibióticos de uso agrícola, animal y humano utilizados en el Distrito de Riego Arenal-Tempisque durante el 2008



Fuente: *Journal of Environmental Biology*, 2014

Emisiones por fabricación.

Mudgal *et al.* (2013), citando a Sánchez (2011), afirman que la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) refiere que solo el 2 % del total de emisiones de residuos medicamentosos corresponde a emisiones de industrias farmacéuticas, sin embargo, una

nueva investigación evidencia que los desechos producidos por una fábrica son capaces de ocasionar grandes efectos negativos en los peces de los ríos cercanos a esas industrias (p. 47).

APOTETEK (2006), citado por Mudgal *et al.* (2013), destaca que hoy a nivel de la Unión Europea el control en cuanto a las emisiones producto de una fabricación es escaso, por consiguiente, la cantidad de principios farmacéuticamente activos liberados a partir de las industrias farmacéuticas es desconocida (p. 47).

Emisiones por consumo.

Este tipo de emisiones son las que más contribuyen a la contaminación ambiental por fármacos. En ocasiones es difícil definir si los residuos medicamentosos encontrados en el ambiente son provenientes de un uso humano o animal pues en algunas circunstancias los medicamentos destinados para uso humano son utilizados también en animales, ya sea porque el producto lo dice o por un uso inadecuado (GACE, 2007; Schwarzenbach, 2007; Bound, 2005, citados por Mudgal *et al.*, 2013, p. 47).

El consumo de fármacos aporta con la dispersión de medicamentos al ambiente, a través de las excreciones (heces u orina) de animales/personas, estas ingresan a las aguas residuales no tratadas de manera constante. En la figura 5 se representan las vías de contaminación relacionadas al consumo de medicamentos, tanto por humanos como por animales (Mudgal *et al.*, 2013, p. 47).

Excreciones en animales y humanos.

Aun siendo la excreción considerada como la vía de entrada principal de los fármacos al medio ambiente, el uso de medicamentos tópicos también juega un papel importante en la contaminación, ya que altas cantidades de estos medicamentos usados en mascotas y humanos, pueden ser lavados por medio del agua de la ducha e ingresar al alcantarillado formando una mezcla con agua residual de la ducha o baño.

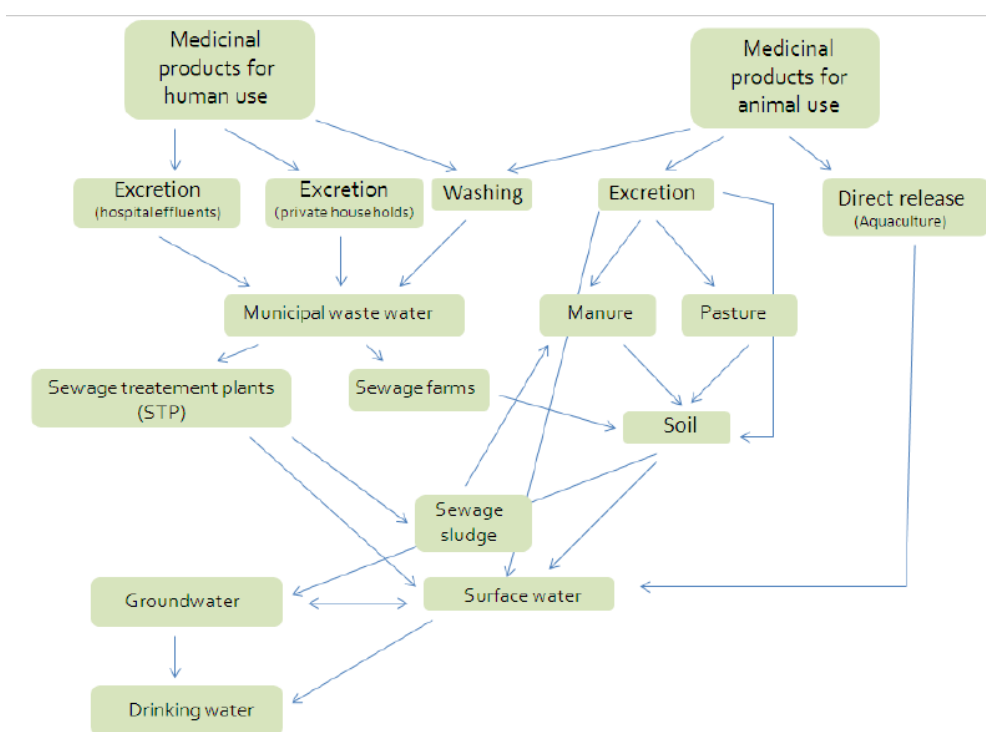
Cuando una dosis es administrada en una persona o animal, un 30-90 % de ella es eliminada del organismo de manera inalterada, mediante la orina; en el caso de las heces, los fármacos pueden

ser excretados hasta en un 75 % de la dosis suministrada a través de ellas (Weber *et al.*, 2013, p. 48).

Excreciones en animales.

El ingreso de los medicamentos al ambiente a través de las excreciones de animales es un tema actual al determinarse que este es un medio de contaminación al que se le debe prestar suma atención. Se evidencia la reutilización de los residuos orgánicos en la agricultura por lo que en Montfords (1999), citado por Mudgal *et al.* (2013), se establece que al administrar una dosis oral de oxitetraciclina a las ovejas, estas son capaces de excretar el 21 % de la dosis administrada y en el caso de los toros jóvenes, a los que se les suministra clortetraciclina, excretan desde un 17 % hasta un 75 % de la dosis administrada (p. 48).

Figura 5. Vías de emisión relacionadas con el consumo de los medicamentos



Fuente: *Study on the environmental risks of medicinal products*, 2013

Boxall (2003), citado por Mudgal *et al.* (2013), destaca que en el caso de los medicamentos de uso veterinario, no se encuentra ningún tipo de estudio que haya reportado cifras de residuos medicamentosos emitidos al ambiente a través de las excreciones de animales ni que describa los efectos producidos en el medio ambiente tras la entrada de estos residuos al ambiente; no obstante, es posible cuantificar la liberación de estas sustancias al ambiente conociendo datos como: dosis, tasas de excreción y datos farmacocinéticos (p. 49).

Mudgal *et al.* (2013), citando a Salonen (1989), señalan un ejemplo claro de lo anterior con el medicamento medetomidina, el cual es un sedante para mascotas que ayuda a calmar el dolor y produce relajación en los músculos; este se excreta por vía urinaria, en un periodo de 3 días y se elimina del organismo de un 30 a 75 % de la dosis de 80 µg por cada kilogramo (p. 49).

Excreciones humanas.

En una investigación se estudian los medios de excreción de 212 ingredientes farmacéuticamente activos de uso en humanos, que equivalen a 1 409 productos. Se concluye que en promedio cada ingrediente farmacéuticamente activo es excretado por orina, en un 64 %, mientras que el 35 % restante es eliminado por heces. Sin embargo, en cuanto a los medicamentos de uso humano, la calidad y cantidad de moléculas que se excretan es muy cambiante porque en la orina el 42 % de cada ingrediente farmacéuticamente activo es excretado de manera alterada, en forma de metabolito, pero hay una gran variabilidad según el ingrediente farmacéuticamente activo (Lienert, 2007, citado por Mudgal *et al.*, 2013, p. 49).

Un ejemplo que menciona Lienert (2007), citado por Mudgal *et al.* (2013), es la amoxicilina, la cual se libera por una vía distinta a la enteral, entre el 80-90 % de la dosis administrada. En el caso de la ciprofloxacino, entre el 45-62 % de este es eliminado a través de la orina, mientras que el otro 15-25 % restante es excretado por medio de las heces. Es necesario destacar que las excreciones llegan al sistema de alcantarillado y pasan por un proceso de tratamiento de agua, que en muchas ocasiones resulta inefectivo.

Emisiones por acuicultura.

Actualmente incrementa el uso de medicamentos veterinarios en acuicultura con el propósito de prevenir enfermedades. Los medicamentos altamente utilizados con este fin son los antibióticos empleados para prevenir las infecciones por bacterias. Debido a la alta población de peces en dichos sistemas de cultivo y la complejidad de aislar aquellos animales que se encuentran afectados de salud, se les brinda mantenimiento a todos los peces (comerciales y ornamentales) del cultivo, recibiendo altas cantidades de medicamentos por medio de los alimentos, finalmente estos medicamentos son descargados al agua de forma directa (Cabello, 2006, citado por Mudgal *et al.*, 2013, p. 49).

En el continente europeo se aprueban 14 medicamentos para su uso en acuicultura, donde 7 son antimicrobianos/antibióticos, otros 6 antiparasitarios y un anestésico (Rodgers, 2009, citado por Mudgal *et al.*, 2013, p. 50). Haya (2000), citado por Mudgal *et al.* (2013), menciona un ejemplo de medicamento utilizado en acuicultura que es conocido como azamétifos, el cual es un insecticida organofosforado empleado como tratamiento ante los piojos de mar (p. 50).

Burridge (2008), citado por Mudgal *et al.* (2013), señala que dentro de los principales países productores en Europa se encuentra Noruega, con una producción de 510 000 toneladas, correspondientes a un 49 % de la producción mundial y el Reino Unido, con una producción de salmón de 145 000 toneladas, equivalente a un 14 % de la producción mundial. Grave (1999), citado por Mudgal *et al.* (2013), comenta que en estos sistemas de cría se registran altas emisiones de medicamentos en Noruega (p. 50).

SEPA (2013) realiza un estudio de los sedimentos en las granjas de Escocia, revelando las concentraciones de los medicamentos encontrados y aunque muchas de las cifras están por debajo de los límites detectables, los datos son: 2,2 µg de teflubenzuron/kg de sedimento de peso seco, 22 µg de emamectina/kg de sedimento de peso seco, 0,3 µg de deltametrina/kg de sedimento de peso seco y 0,15 µg de cipermetrina/kg de sedimento de peso seco (Mudgal *et al.*, 2013, p. 50).

Emisiones por eliminación incorrecta de medicamentos y tratamiento de residuos.

Distintos lugares, tales como los hogares, hospitales, industrias y plantas de tratamiento son los responsables de la emisión de los desechos a los cuales se les debe hacer un tratamiento para disminuir su peligrosidad al ingresar a las aguas superficiales; sin embargo, estos procesos resultan ser inefectivos o solo eliminan una pequeña cantidad de sustancias específicas. Los hospitales contribuyen de manera importante con la liberación de medicamentos al ambiente por medio de los efluentes (Mudgal *et al.*, 2013, p. 51).

Kümmerer (2009), citado por Mudgal *et al.* (2013), indica que la Unión Europea estima que los hospitales aportan un 10 % de los residuos medicamentosos a través de los efluentes urbanos. No obstante, estas cifras pueden variar según el país ya que en Dinamarca el 24 % de la carga total de antibióticos que llega a la capital es emitida desde los hospitales y si se toman en cuenta las penicilinas, esta cifra aumenta hasta en un 43 %. Respecto a los citostáticos, los hospitales son las principales fuentes de emisión de estos residuos, al liberar desde un 70 hasta un 90 %; para finalizar, los menores contribuyentes a la contaminación desde los hospitales son los analgésicos y antihipertensivos (p. 51).

Estudios señalan que los medicamentos sólidos sin utilizar (incluyendo el envase y el medicamento) son eliminados directamente a la basura. Los líquidos son vertidos en el inodoro o lavabo, conducidos luego a los desagües para unirse con los residuos excretados por el ser humano, los cuales llegan a las redes de alcantarillado. Houeto (2002), citado por Mudgal *et al.* (2013), destaca que un foco relevante de contaminación es la eliminación incorrecta de medicamentos, principalmente los de alta demanda; por ejemplo, en el caso del diclofenaco, se dice que un blíster de 10 tabletas, con una dosis de 50 mg cada una, es capaz de contaminar alrededor de 5 millones de litros de agua, lo cual equivale a un volumen de agua residual que genera a diario una población de 20 000 habitantes (p. 51).

Mudgal *et al.* (2013), citando a Houeto (2002), también expresan que en el caso del etinilestradiol, es una considerable fuente de contaminación y la eliminación inapropiada de un

blíster de píldoras para cubrir un ciclo menstrual con una dosis 30 mcg/píldora, es capaz de contaminar alrededor de 24 millones de litros de agua, correspondientes a la cantidad de aguas residuales que a diario produce una ciudad de 100 000 habitantes. Para los antibióticos, se estima que el volumen descargado en las aguas residuales es de 86 toneladas al año y estos son procedentes de los hospitales europeos (p. 51).

Numerosos estudios tasan el destino de los medicamentos no utilizados para conocer la cantidad de residuos descartados en la basura, inodoro o lavabo, revelando que en Europa el 50 % de los medicamentos comprados por los pacientes no se emplean; además, encuestas hechas en el Reino Unido informan que el 20 % de las personas desechan los medicamentos no utilizados en la basura y un 12 % los arroja en el lavabo o inodoro (EFE, 2010; Bound, 2005, citados por Mudgal *et al.*, 2013, p. 51).

Tratamiento.

Desde las plantas de tratamiento, los medicamentos pueden ingresar al medio ambiente de forma indirecta. Esos medicamentos presentes en las aguas residuales -provenientes de excreciones humanas, eliminación directa a través del lavabo o inodoro- no son bien detectados en las plantas de tratamiento de aguas (BLAC, 2003; Holm, 1995; Maurer, 2007; Vieno, 2007, citados por Mudgal *et al.*, 2013, p. 52). La cantidad de residuos postratamiento de aguas depende de la sustancia existente y de la tecnología utilizada (Igos, 2012; Loos, 2012, citados por Mudgal *et al.*, 2013, p. 52).

Un ejemplo de lo mencionado es el ibuprofeno, el cual se encuentra en altas proporciones en las aguas provenientes de los hogares; este tiene una tasa de destrucción del 60 al 96 % luego de un tratamiento de agua (al igual que el paracetamol y la codeína); caso contrario, la carbamazepina tiene un porcentaje de degradación del 10 al 30 %, por lo que las tasas de eliminación son variables, según la sustancia, aun siendo al mismo tratamiento (Bendz, 2005, citado por Mudgal *et al.*, 2013, p. 52). Estos resultados señalan apreciables disconformidades en cuanto a la efectividad del tratamiento de aguas, de acuerdo con la molécula. Okuda (2008), citado

por Mudgal *et al.* (2013), demuestra que los medicamentos individuales son eliminados en un 80 %, mientras que la eliminación de la combinación de carbamazepina y crotamitón es inferior al 30 % (p. 52).

IWW (2014) y Hughes *et al.* (2013), anotados por Weber *et al.* (2014), determinan que numerosas investigaciones evidencian la presencia de fármacos en el medio ambiente, en todo el mundo (tabla 10). Gracias a un estudio efectuado con más de 1000 publicaciones que se llevan a cabo a nivel internacional, es posible detectar la presencia de residuos farmacéuticos en alrededor de 71 países en todo el mundo (p. 5).

El principal lugar donde estos son descubiertos en mayor cantidad es en las aguas superficiales y efluentes sanitarios. No obstante, se hallan también en el agua subterránea, suelo, lodo y abono. Se encuentran más de 600 restos de ingredientes farmacéuticamente activos en el medio ambiente, pertenecientes a distintos grupos farmacológicos: antibióticos, analgésicos, hipolipemiantes, betabloqueadores, medios de contraste de rayos X y estrógenos sintéticos (Weber *et al.*, 2014, p. 5).

Existen campañas que por medio de la monitorización de aguas superficiales y suelos identifican residuos de medicamentos inmersos en el medio ambiente en altas concentraciones. Dentro de los métodos utilizados para realizar estos estudios, están: la cromatografía de gases o líquidos y la espectrometría de masas tándem. El equipamiento para dichos estudios resulta costoso, por lo que alta cantidad de descubrimientos se hacen en países desarrollados; sin embargo, las campañas encargadas de los estudios gozan de cierta popularidad en los países en proceso de desarrollo (Weber *et al.*, 2014, p.5).

Gracias a estos métodos, es posible conocer la incidencia de fármacos en el medio ambiente a nivel mundial (figura 6). Para mencionar algunas cifras, en el caso del diclofenaco, este se encuentra en los entornos acuíferos de 50 países, independientemente de que el país sea desarrollado o en vías de desarrollo (Weber *et al.*, 2014, p. 5).

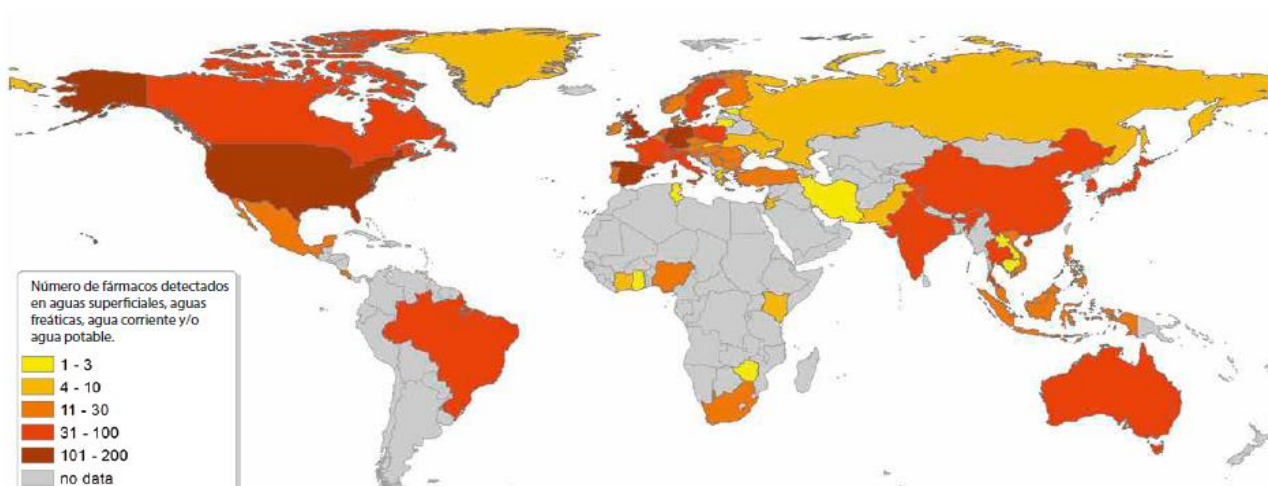
Los programas de monitorización realizados no son abundantes y se llevan a cabo pocos estudios a profundidad sobre la existencia de fármacos en el agua potable. Esta falta de conocimiento plantea un desafío en cuanto a la determinación del peligro que esto puede significar para la salud respecto a la exposición al agua potable, principalmente para aquellos grupos que pueden presentar vulnerabilidad, como por ejemplo, los pacientes con enfermedades crónicas o niños (Weber *et al.*, 2014, p. 9).

En la actualidad, la OMS (2012), citada por Weber *et al.* (2014), explica que se conoce la presencia de fármacos en el agua potable; no obstante, los márgenes de seguridad indican que es poco probable observar efectos secundarios perceptibles en la salud humana, aunque según Fick *et al.* (2009), citado por Weber *et al.* (2014), en ciertas zonas la alta producción de fármacos implica hallar altas concentraciones de fármacos en las aguas de los pozos que se utilizan como fuente de agua potable (p. 9).

Las cantidades notificadas de residuos farmacéuticos dependen del consumo de los medicamentos de la zona, el acceso a estos y el tratamiento de las aguas residuales. En los sistemas acuíferos, donde desembocan las aguas residuales, las concentraciones de fármacos pueden variar entre 0,1 µg/L y 1,0 µg/L, aunque en sitios que gozan de altas densidades poblacionales, estas cifras son apreciablemente mayores (Weber *et al.*, 2014, p. 5).

Las cifras correspondientes a la presencia de fármacos en el suelo y el abono son menores en comparación con las obtenidas en las aguas superficiales, pero estos residuos se localizan en alrededor de 28 países y se concentran principalmente en las zonas de alta cría de animales (Weber *et al.*, 2014, p. 6).

Figura 6. Incidencia global de los fármacos en todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014)



Fuente: Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global, 2014

Tabla 10: Fármacos comercializados a nivel mundial en el medio acuático de todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014)

Fármaco	Grupo terapéutico	Número de países en el mundo donde se han encontrado fármacos en el medio acuático
Diclofenaco	Analgésicos	50
Carbamazepina	Medicamentos antiepilépticos	48
Ibuprofeno	Analgésicos	47
Sulfametoxazol	Antibióticos	47
Naproxeno	Analgésicos	45
Estrona	Estrógenos	35
17- β -estradiol	Estrógenos	34
17- α -etinilestradiol	Estrógenos	31
Trimetoprima	Antibióticos	29
Paracetamol	Analgésicos	29
Ácido clofibrico	Medicamentos para la reducción de lípidos	23
Ciprofloxacino	Antibióticos	20
Ofloxacino	Antibióticos	16
Estriol	Estrógenos	15
Norfloxacino	Antibióticos	15
Ácido acetilsalicílico	Analgésicos	15

Fuente: Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global, 2014

Ecotoxicidad

La evaluación de la ecotoxicidad de los fármacos permite brindar información sobre el potencial tóxico-ambiental de las sustancias, así como los efectos negativos producidos en los organismos que habitan en el ecosistema (Castro *et al.*, 2015, p. 19).

Estudios revelan la presencia de paracetamol en distintos sectores del ambiente y esto puede significar una alerta en la salud humana. Investigaciones recientes informan acerca de las implicaciones tras la exposición al paracetamol, lo cual puede generar alteraciones del comportamiento, déficit atencional e hiperactividad en la etapa de la niñez, principalmente cuando la madre consume paracetamol durante el embarazo por un extenso lapso; sin embargo, puede existir una exposición no intencional al paracetamol proveniente del agua contaminada con este fármaco, lo cual es un riesgo para el feto (Castro *et al.*, 2015, p. 23).

Hay pruebas que se llevan a cabo en organismos vivos con el fin de evaluar efectos adversos tanto a corto como a largo plazo y que pueden producir alteraciones en el crecimiento, la reproducción y la vida de ciertos individuos que habitan en ambientes acuáticos (Castro *et al.*, 2015, p. 24). A continuación se citan los efectos adversos observados de los principales grupos terapéuticos que se encuentran en el ambiente:

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Esta familia de fármacos es muy estable e hidrofílica por lo que tiene alta afinidad al agua y en los procesos de tratamiento es eliminada de manera parcial; un ejemplo de ello es el ibuprofeno, el cual es detectado en altas concentraciones en las plantas de tratamiento de agua residual, por lo que considerables cantidades de este fármaco son capaces de llegar al ambiente con un alto índice de persistencia (Castro *et al.*, 2015, p. 25).

El metamizol es otro fármaco con una toxicidad ecológica importante porque sus metabolitos son aún más tóxicos que el compuesto original y se identifican en las aguas superficiales, plantas de tratamiento y efluentes de hospitales (donde existen en mayores

concentraciones). Estos metabolitos son degradados a través de fotólisis directa, proceso altamente tóxico sobre organismos como *Daphnia magna*, ya que la toxicidad aguda de estos metabolitos aumenta durante el proceso de fotólisis (Castro *et al.*, 2015, p. 25).

En el año 2000 surge una alerta relacionada con el diclofenaco, pues en Asia tres especies de buitres quedan al borde de la extinción. Los buitres orientales de dorso blanco (*G. belgalensis*), los de pico largo (*G. indicus*) y los de pico fino (*G. tenuirostris*) son clasificados como especies en peligro por BirdLife International al observarse en 1997 una alta mortalidad de buitres de dorso blanco por primera vez en el noroeste de la India y se indica que la especie está extinta en un 95 %. Para buscar la causa de su mortalidad tan elevada, los investigadores crean varias hipótesis, como la escasez alimentos, uso de los pesticidas, factores ambientales y enfermedades infecciosas; no obstante, a partir de investigaciones en Pakistán y la India, se determina que estas aves presentan gota visceral, producto de una insuficiencia renal que ocasiona hiperuricemia y deposición de cristales ácido úrico en sus órganos (Castro *et al.*, 2015, p. 25).

En la década de los 70 el diclofenaco es utilizado como analgésico y antiinflamatorio en humanos, pero veterinarios asiáticos revelan por medio de entrevistas que en la actualidad el diclofenaco tiene un amplio uso veterinario. Investigaciones descubren residuos de diclofenaco en los riñones de los buitres que presentan gota viceral, pero los buitres que mueren por otras causas no conocidas, no presentan diclofenaco en sus riñones. Los buitres en cautiverio son alimentados con carne de animales domésticos, tratados con diclofenaco, por lo que estas especies también mueren por causas similares a las de los animales silvestres; concluyéndose que el diclofenaco es el responsable de la desaparición casi total de estas especies de buitres (Castro *et al.*, 2015, p. 25).

Con respecto a los peces, la toxicidad del diclofenaco está vinculada con la enzima ciclooxigenasa, la cual es una enzima similar a la COX-2 que poseen estas especies, lo que las convierte en una diana poderosa para la contaminación de especies acuíferas con diclofenaco. Debido a la elevada cantidad de reportes que hablan sobre la alta toxicidad del diclofenaco, es necesario incluirlo en la lista de sustancias prioritarias de la Directiva del Marco de Agua en los

Estados Unidos, lo que obliga a este país a estar en vigilancia constante para garantizar que las concentraciones no superen los límites establecidos (Castro *et al.*, 2015, p. 27).

En México, investigadores se organizan para detectar la ecotoxicología de los AINEs más utilizados en México (tabla 11). Los resultados de estas investigaciones demuestran que el ibuprofeno y el diclofenaco afectan el hígado de la especie *Cyprinus carpio*, mejor conocida como la carpa común, elevando la peroxidación lipídica y las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, con la diferencia de que el diclofenaco además afecta las branquias de la carpa común. El mismo efecto es observado en la especie *Hyaella azteca* con diclofenaco (Castro *et al.*, 2015, p. 27).

En los efluentes de una planta productora de AINEs en México, se aprecia una inducción del estrés oxidativo en las branquias, sangre, hígado y cerebro de la especie *Cyprinus carpio*. Asimismo, en estudios consecutivos se somete a la misma especie a las concentraciones más bajas donde los efectos adversos son observables en el efluente de la misma industria productora de AINEs; en este caso se percibe genotoxicidad y citotoxicidad en la sangre, al ser expuesta a estas aguas durante 24 horas (Castro *et al.*, 2015, p. 27).

Tabla 11. Efectos ecotóxicos de los AINEs

Fármaco	Compto. ambiental	Organismo	Parámetro (exposición)	Efecto adverso	Referencia
Diclofenaco	Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC: 1000 µg/L (7 d);	Sobre la reproducción	Santos et al (2010)
			LOEC: 2000 µg/L (7 d)	Inmovilización	
			EC ₅₀ : 22,7 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ : 22,4 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>Danio rerio</i>	NOEC: 4000 µg/L (10 d);	Sobre la supervivencia	
			LOEC: 8000 µg/L (10 d)		
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC ₅₀ : 71,9 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Dunaliella tertiolecta</i>	EC ₅₀ : 185,7 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Lemma minor</i>	EC ₅₀ : 7,5 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LOEC: 1 µg/L (-)	Citopatología de riñón, hígado y branquias	
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC: 10 µg/L (96 h); LOEC: 20 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento			
<i>O. mykiss</i>	LOEC: 5 µg/L (-)	Alteraciones histológicas de riñón y branquias	Corcoran et al, 2010		
Terrestre	<i>Eisenia foetida</i>	LC ₅₀ : 90,49 mg/kg (-)	Mortalidad	Pino et al (2015)	
	<i>Raphanus sativus</i>	Sin datos	Sobre la germinación y el crecimiento	Schmidt y Redshaw (2015)	
	<i>Lactuca sativa</i>	Sin datos	Efectos en germinación		
Ibuprofeno	Acuático	<i>D. rerio</i>	LOEC > 10 µg/L (-)	Anomalías cardiovasculares	Corcoran et al, 2010
		<i>O. mykiss</i>	LOEC 1 mg/L (-)	Alteración de la regulación iónica	
		<i>D. magna</i>	EC ₅₀ : 10-100 mg/L (48 h)	Inmovilización	
			EC ₅₀ : 13,4 mg/L (14 d)	Sobre la reproducción	
			NOEC: 20 mg/L (14 d)	Sobre la supervivencia	
			LOEC: 80 mg/L (14 d)	Sobre el crecimiento de la población	
<i>D. subspicatus</i>	LOEC: 20 mg/L (14 d)	Inhibición del crecimiento	Santos et al (2010)		

Ibuprofeno	Acuático	<i>Hydra attenuata</i>	LC ₅₀ : 22,36 mg/L (96 h) EC ₅₀ : 1,65 mg/L (96 h) NOEC: 0,1 mg/L (96 h) LOEC: 1 mg/L (96 h)	Sobre la morfología	Santos et al (2010)	
		<i>L. minor</i>	EC ₅₀ : 3,85 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
		<i>Oryzias latipes</i>	EC ₅₀ : 22 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento		
		<i>Planorbis carinatus</i>	LC ₅₀ : >100 mg/L (96 h)	Mortalidad		
			LC ₅₀ : 17,1 mg/L (72 h)	Sobre la supervivencia		
			NOEC: 1,02 mg/L (21 d) LOEC: 2,43 mg/L (21 d)	Sobre el crecimiento		
		Terrestre	<i>T. platyurus</i>	LC ₅₀ : 19,59 mg/L (24 h)		Mortalidad
<i>E. foetida</i>	LC ₅₀ : 64,80 mg/kg (-)		Mortalidad			
<i>R. sativus</i>	Sin datos		Sobre la germinación			
Naproxeno	Acuático	<i>L. sativa</i>	Sin datos	Sobre la germinación	Schmidt y Redshaw (2015)	
		<i>B. calyciflorus</i>	EC ₅₀ : 0,56 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento		
		<i>C. dubia</i>	EC ₅₀ : 0,33 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento		
			EC ₅₀ : 66,37 mg/L (24 h)	Inmovilización		
		<i>D. magna</i>	EC ₅₀ : 166,3 mg/L (24 h)	Inmovilización		
		<i>D. subspicatus</i>	EC ₅₀ : >320 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento		
		<i>Hydra attenuata</i>	LC ₅₀ : 22,36 mg/L (96 h) EC ₅₀ : 2,62 mg/L (96 h) NOEC: 1 mg/L (96 h) LOEC: 5 mg/L (96 h)	Sobre la morfología		Santos et al (2010)
			EC ₅₀ : 2,68 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
			EC ₅₀ : 24,2 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento		
		Terrestre	<i>P. subcapitata</i>	EC ₅₀ : 31,92 mg/L (72 h)		Inhibición del crecimiento
<i>R. sativus</i>	Sin datos		Sobre la germinación			
<i>L. sativa</i>	Sin datos		Sobre la germinación			
Paracetamol	Acuático	<i>D. rerio</i>	LC ₅₀ : 378 mg/L (48 h)	Mortalidad	Santos et al (2010)	
		<i>D. magna</i>	EC ₅₀ : 30,1 mg/L (48 h) EC ₅₀ : 26,6 mg/L (96 h)	Inmovilización Inmovilización		
		<i>O. latipes</i>	LC ₅₀ : >160 mg/L (48 h)	Mortalidad		
Paracetamol	Terrestre	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	EC ₅₀ : 112 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Pino et al (2015)	
	<i>E. foetida</i>	LC ₅₀ : 693,50 mg/kg (-)	Mortalidad			

Compto.: compartimento; EC50: concentración que produce el efecto en el 50 % de la población; LC50: concentración que ocasiona mortalidad en el 50 % de la población; LOEC: concentración mínima con efecto observable; NOEC: concentración máxima sin efecto observable.

Fuente: Revista de Toxicología, 2016

Antibióticos.

Se aprecia un desarrollo de cepas de microorganismos que crean resistencia a los antibióticos por la existencia de los mismos en el ambiente, situación que pone en riesgo la salud humana. Recientes investigaciones muestran que la alta resistencia bacteriana existente en las aguas residuales es aún mayor que la hallada en otros lugares (Castro *et al.*, 2015, p. 28). También

se determina que el predominio de los antibióticos en zonas acuáticas y la resistencia a los antibióticos es consecuencia de las altas concentraciones de antibióticos en el agua (Moreno *et al.*, 2013, pp. 22-23).

Además, muchos de los antibióticos ingeridos se excretan intactos por lo que provocan daños significativos tanto en las plantaciones como en la fauna. De manera que son capaces de contaminar los vegetales al viajar por lagos y riachuelos hasta llegar a plantaciones y ser absorbidos por las raíces de los vegetales, siendo los más afectados la zanahoria, el maíz, la lechuga y la papa (Moreno *et al.*, 2013, pp. 22-23).

En Costa Rica De la Cruz *et al.* (2014), citando Yang *et al.* (2008) y a Kümmerer (2009), llevan a cabo una investigación en la que se evalúan los efectos tóxicos de los antibióticos en el ambiente acuático. Los organismos más susceptibles a dichos medicamentos son las algas y microalgas, mientras que los crustáceos y los peces muestran sensibilidad, pero en menor grado. Los antibióticos, al entrar en contacto con las algas y microalgas a concentraciones menores a los 100 mcg, son capaces de detener el crecimiento de estos organismos (p. 86).

Con lo anterior es posible determinar que *Daphnia* y *Artemia* muestran susceptibilidad a distintos grupos de antibióticos tras su exposición a inicios de sus vidas, esto conlleva efectos en la reproducción de estas especies. Por otro lado, *Daphnia magna*, *Oryzias latipes* y *Lepomis machrochirus* presentan toxicidad a corto plazo ante la neomicina, enrofloxacina y clortetraciclina. Los ejemplos anteriores permiten explicar la toxicidad en organismos que consumen de manera no intencional estas sustancias en zonas acuáticas (Kümmerer, 2009, citado por De la Cruz *et al.*, 2014, p. 86).

Durante el tiempo de la investigación, se estima que casi la mitad de los 1169 - 109908 g/habitante/año que se emplean en ATID corresponden a los fenicoles, que en su mayoría son utilizados en la cría porcina, más aún que en la acuicultura. En Costa Rica este tipo de antibióticos son empleados en humanos con poca frecuencia, pero el uso habitual observado en ATID alarma a los investigadores, al apreciarse que algunas bacterias grampositivas como *Staphylococcus*

generan resistencia a los fenicoles por el surgimiento del gen CFR, confiriendo resistencia a fármacos como linezolid, el cual es utilizado como antibiótico de último recurso para erradicar infecciones invasivas producidas por *S. aureus*, resistente a meticilina en seres humanos (De la Cruz *et al.*, 2014, p. 89).

El sulfametoxazol presente en los mantos acuíferos es capaz de afectar indirectamente la salud humana ocasionando una inhibición del potencial reductor de nitratos en la *Pseudomona*. Además, se realizan experimentos en aguas subterráneas contaminadas con sulfametoxazol, con cultivos de *Pseudomonas*. En dicho ensayo, se encuentra una disminución en la actividad y capacidad desnitrificante, además de una reducción de crecimiento (Castro *et al.*, 2015, p. 28).

Con estos descubrimientos se cree que por la aparición del sulfametoxazol en aguas subterráneas se produce un incremento de la concentración de nitratos, vinculado con el origen de metahemoglobinemia y linfoma no Hodgkin, en especial cuando las concentraciones de nitratos se encuentran elevados en el agua potable (Castro *et al.*, 2015, p. 28). Asimismo, se evidencia que el sulfametoxazol es sumamente tóxico para los organismos acuáticos de la especie *O. latipes*, con una CL50 de 562.5 mg/L (Castro *et al.*, 2015, p. 30).

Con respecto a la eritromicina, este fármaco detiene el crecimiento de las cianobacterias en *Synechocystis sp.* y de la planta acuática *Lemna minor* en dosis de 1, de 100 y de 1000 microgramos/L; no obstante, a 10 microgramos/L se observa un efecto contrario, es decir, una inducción del crecimiento. Resultados referentes a la toxicidad aguda de la eritromicina señalan que esta es capaz de generar daños en algas rotíferos y crustáceos a concentraciones efectivas que se encuentran entre 10 y 100 microgramos/L. No hay hallazgos de eritromicina en el agua potable (Castro *et al.*, 2015, pp. 28-29).

El antibiótico con más detección a nivel de aguas residuales es la tetraciclina, registrada en afluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales en los Estados Unidos, a concentraciones que van desde 0.1 y 0.6 miligramos/L. La oxitetraciclina es tóxica en plantas acuáticas *Lemna minor*, a concentraciones efectivas (CE50) de 4.92 miligramos/L. El cloranfenicol es capaz de

alterar la actividad metabólica en las algas, afectar la reproducción y en la *Daphnia magna* y *Moina macropia*, perjudica la sobrevivencia; no obstante, es una sustancia con un riesgo mínimo en sistemas acuáticos (Castro *et al.*, 2015, p. 29).

En las diferentes plantas de tratamiento de aguas residuales de Australia, China, Italia, México, Suecia y Estados Unidos es posible encontrar residuos de quinolonas, las cuales son los antibióticos que se detectan con mayor frecuencia. El estudio afirma que tanto el norfloxacin como el ciprofloxacino existen en el 97 % de las muestras estudiadas y el ofloxacino en 50 % de ellas. En la tabla 12 se muestran datos más claros acerca de la toxicidad de quinolonas en especies acuáticas (Castro *et al.*, 2015, p. 29).

Tabla 12. Toxicidad de ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino, en especies acuáticas

Organismo acuático	Especie	Prueba	CE ₅₀
Cyanobacterium (alga verde-azul)	<i>M. aeruginosa</i>	Inhibición del crecimiento	7.9 – 1960 µg/L
Alga	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición del crecimiento	1,100 – 22700 µg/L
Planta acuática	<i>L. minor</i>	Inhibición del crecimiento	53 – 203 µg/L
Crustáceo	<i>D. magna</i>	Letalidad	10 mg/L

Fuente: Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2015

Antiácidos.

En el caso de los inhibidores de la bomba de protones, como pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol, son eliminados del organismo por medio de las heces y orina, luego estos ingresan al ambiente como metabolitos inactivos. Debido a su degradación facilitada en medios ácidos y en presencia de luz solar, además de su prolongado proceso metabólico, se considera necesario medir la cantidad de estos metabolitos en el agua (Castro *et al.*, 2015, p. 30).

En España es posible hallar restos de omeprazol en algunos de los efluentes de las plantas de tratamiento. Por otro lado se detecta susceptibilidad al omeprazol y al esomeprazol en ciertas especies como peces (pez cebra *Danio rerio*), pulgas de agua y algas (algas verdes, *Selenastrum capricornutum*). Al referirse a los antagonistas H₂, como el ranitidina e histamina, estudios estadounidenses demuestran la presencia de ranitidina en un 1 % de los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales. En cuanto a la toxicidad hacia las especies acuáticas, se cataloga como inofensiva para estos individuos. No obstante, una exposición prolongada de ranitidina en rotíferos y crustáceos produce una disminución del crecimiento de la población (Castro *et al.*, 2015, p.30)

Corticoesteroides.

Los corticoesteroides tienen una importante acción en el metabolismo y en la inmunidad de los organismos acuáticos. La dexametasona es detectada en medios acuáticos y se encuentra que los derivados de la dexametasona producidos por una fototransformación parcial (derivados fotoquímicos), los cuales tienen más toxicidad que el compuesto original en las especies *Brachionuss calyciflorus*, *Thamnocephalus platyurus*, *Daphnia magna*, *Pseudokirchneriella subcapitata* y *Ceriodaphnia dubia*. Sin embargo, la toxicidad aguda es poca; caso contrario al de una exposición crónica, la cual produce impedimento de crecimiento de la población *Ceriodaphnia dubia*, mientras que *P. subcapitata* es la que menos afectación presenta ante la presencia de dicho fármaco (Castro *et al.*, 2015, p. 30).

Antiepilépticos.

La carbamazepina es uno de los antiepilépticos que más se consumen. Su propiedad de baja solubilidad en agua hace que permanezca en el medio ambiente durante más tiempo, disminuyendo el movimiento; más aún si en el ecosistema existen altas cantidades de materia orgánica. Este fármaco genera intoxicaciones en ambientes acuáticos, principalmente en *Daphnia magna*, y tras la exposición prolongada, se observa una maduración temprana en algunos crustáceos, incluso detención de crecimiento de las algas y en cuanto a los peces y crustáceos, se observa una alteración

en el aporte de nutrientes, deterioros digestivos, en las branquias y el sistema inmune; además en crustáceos y peces produce la muerte (tabla 13) (Cuñat y Ruiz, 2016, p. 110).

Tabla 13. Efectos adversos de la carbamazepina en diferentes especies

Compto. ambiental	Especie	Parámetro (exposición)	Efecto adverso	Referencia
Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 25 µg/L (-)	Sobre la reproducción	Christen et al, 2010
		NOEC: 25 µg/L (7 d)	Sobre la reproducción	Santos et al, 2010
		LOEC: 100 µg/L (7d)	Sobre la supervivencia	
	<i>Chlorella vulgaris</i>	EC ₅₀ : 37 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Donner et al, 2013
	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ : 76.3 mg/L (96 h)	Inmovilización	Santos et al, 2010
		EC ₅₀ : >100 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	
	<i>Daphnia magna</i>	LOEC: 12.7 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento	Fent et al, 2006
	<i>Danio rerio</i>	NOEC: 25 mg/L (10 d)	Sobre la supervivencia	Santos et al, 2010
		LOEC: 50 mg/L (10 d)	Inhibición del crecimiento	
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC ₅₀ : 74 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento	
<i>Dreissena polymorpha</i>	EC ₅₀ : 5,1-6,8 mg/L (-)	Citotoxicidad celular (hemocitos, glándulas digestivas y células de las branquias)	Donner et al, 2013	
<i>Gammarus pulex</i>	LOEC: 10 mg/L (-)	Comportamiento		
<i>Hydra attenuata</i>	EC ₅₀ : 15,5 mg/L (96 h)	Sobre la morfología	Santos et al, 2010	
	LC ₅₀ : 29,4mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
	NOEC: 1mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LOEC: 5 mg/L (96 h)	Citopatología en riñón	Santos et al, 2010	
	EC ₅₀ : 3,76 mg/L (96 h)	Citopatología en hígado		
<i>Oryzias latipes</i>	LOEC: 1 µg/L (21 d)	Mortalidad		
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	LC ₅₀ : 35,4 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Donner et al, 2013	
	NOEC: 27,4 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento		
<i>Vibrio fischeri</i>	LOEC: 40 mg/L (48 h)	Inhibición de la luminiscencia		
Terrestre	<i>Cucurbita peto</i>	NOEC: 5,59 mg/L (5 - 30 min)	Necrosis	Carter et al, 2015
		LOEC: 8,16 mg/L (5 - 30 min)	Descenso de la fotosíntesis	
	<i>Folsomia candida</i>	LOEC: 0.04 mg/kg (48 h)	Comportamiento de evasión	
	LOEC: 4 mg/kg (96 h)	Peroxidación lipídica	Oliveira et al, 2015	
	LOEC: 40 mg/kg (96 h)	Alteración de la enzima GST		

Compto.: compartimento; EC50: concentración necesaria para producir el efecto en el 50 % de la población; GST: Glutación-S-transferasa; LC50: concentración que genera mortalidad en el 50 % de la población; LOEC: concentración mínima con efecto observable; NOEC: concentración máxima sin efecto.

Fuente: Revista de Toxicología, 2016

Antidepresivos.

En esta familia de fármacos el grupo más utilizado son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Algunos de ellos, como la fluoxetina, se encuentran naturalmente en su forma catiónica, por lo que su afinidad a partículas cargadas negativas del suelo permite

unirse a ellas de modo que se dificulta llevar a cabo su eliminación. Los ISRS son causantes de intoxicaciones agudas y crónicas (tabla 14) en ecosistemas tanto acuáticos como terrestres porque la serotonina es capaz de bioacumularse (Cuñat y Ruiz, 2016, p. 111).

Estrógenos.

Aris *et al.* (2014), citados por Cuñat y Ruiz (2016), mencionan que el estradiol y el 17 α -etinilestradiol son los estrógenos encontrados con mayor frecuencia en el medio ambiente. Se observan llamativos efectos en organismos acuáticos. Uno de los efectos físicos en los peces es la aparición de rayas a los costados o cambios en el color de sus escamas. Asimismo, estas especies sufren cambios internos que conducen a la feminización e inducción de la vitelogenina en los machos, causando cambios de sexo en los machos, cosa que produce la existencia de especies intersexuales y alteraciones en cuanto al comportamiento sexual y los caracteres sexuales secundarios de los mismos, perjudicando el apareamiento con las hembras (p. 112).

Christine *et al.* (2010), citados por Cuñat y Ruiz (2016), observan cambios en el caracol de estanque y caracol acuático neozelandés, en los que se origina una disminución en la fecundidad, así como en la producción de huevos y fecundidad; también se registra el aumento del número de huevos en una sola puesta, incrementándose las malformaciones. En el caso de los anfibios, tras ser expuestos a los estrógenos, tienen cambios en metamorfosis y maduración; un ejemplo de ello es la variación en la proporción de los sexos, producida por la alteración de la metamorfosis, en la rana africana de uñas. En los machos de rana rugosa se identifica una aparición parcial de ovarios y en la rana leopardo, un incremento de la vitelogenina por la disminución de los conductos seminíferos, y la aparición de ovocitos. Finalmente, en reptiles como la tortuga hay cambios de sexo y en los cocodrilos disminución de los caracteres sexuales (p. 112).

Tabla 14. Efectos negativos de los antidepresivos en diferentes especies

Fármaco	Compto. ambiental	Especie	Parámetro (exposición)	Reacción adversa	Referencia
Fluoxetina	Acuático	<i>Danio reiro</i>	LOEC: 1 µg/L (-)	Reducción del cortisol	Abreu et al, 2014
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 36 µg/L (-)	Estimulación de la reproducción	Christen et al, 2010
			LOEC: 56 µg/L (-)	Alteración de la fecundación	
		<i>Crassostrea gigas</i>	LOEC: 100 mg/L (-)	Sobre la metamorfosis (larvas)	Di Poi et al, 2014
			EC ₅₀ : 187.9 mg/L (-)		
			LOEC: 150 mg/L (-)	Sobre el desarrollo (larvas)	
		<i>Artemia salina</i>	EC ₅₀ : 13.8 mg/L (48 h)	Inmovilización	Minguez et al, 2014
		<i>C. gigas</i>	EC ₅₀ : 188 µg/L (24 h)	Sobre la metamorfosis	
			EC ₅₀ : 192 µg/L (36 h)	Sobre el embrión	
		<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ : 5.9 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>Hydra attenuata</i>	EC ₅₀ : 7.94 mg/L (96 h)	Supervivencia del adulto	
			EC ₅₀ : 8.68 mg/L (96 h)	Regeneración de los pólipos	
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC ₅₀ : 200 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Skeletonema marinoi</i>	EC ₅₀ : 43 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>C. dubia</i>	LC ₅₀ : 234 µg/L (48 h)	Mortalidad	
		<i>Daphnia magna</i>	NOEC: 8.9 µg/L (21 d)	Sobre la longitud del recién nacido	
			LOEC: 31 µg/L (21 d)		
	LC ₅₀ : 820 µg/L (48 h)	Mortalidad			
<i>Dunaliella tertiolecta</i>	EC ₅₀ : 169.81 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento			
<i>Gammarus pulex</i>	LOEC: 100 ng/L (-)	Sobre el comportamiento			
	LC ₅₀ : 546 µg/L (7 d)	Mortalidad			
<i>Hyallolela azteca</i>	NOEC: 33 µg/L (28 d)	Sobre el crecimiento			
	LOEC: 100 µg/L (28 d)				
Fluoxetina	Acuático	<i>Pimephales promelas</i>	LC ₅₀ : 705 µg/L (48 h)	Mortalidad	Santos et al, 2010
		<i>Potamorpygus antipodarum</i>	NOEC: 13 µg/L (-)	Sobre la reproducción	
			LOEC: 69 µg/L (-)		
			EC ₁₀ : 0.81 µg/L (56 d)	Embriones sin cascara	
			NOEC: 0.47 µg/L (56 d)		
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	IC ₅₀ : 44.99 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
			EC ₅₀ : 24 µg/L (120 h)	Sobre el crecimiento	
<i>Scenedesmus acutus</i>	IC ₅₀ : 91.23 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento			
<i>Scenedesmus. Quadricauda</i>	IC ₅₀ : 212.98 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento			
Fluoxetina	Sedimento ^s	<i>Chironomus riparius</i>	LOEC: 5.60-5.86 mg/kg (-)	Aumento de la producción de huevos	Oakes et al, 2010; Sant et al, 2010
			LOEC: 1.3 - 1.4 mg/kg (10 d)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Chironomus tentans</i>	LC ₅₀ : 15.2 mg/kg (10 d)	Mortalidad	
		<i>Hyallolela azteca</i>	LOEC: 5.4 mg/kg (10 d)	Inhibición del crecimiento	
			LC ₅₀ : 43.2 mg/kg (10 d)	Mortalidad	
			NOEC: 0.10 mg/L (48 h)	Inmovilización	
			LOEC: 0.18 mg/L (48 h)		
			EC ₅₀ : 1.3 mg/L (48 h)		
	LC ₅₀ : 0.12 mg/L (21 d)	Mortalidad			
<i>O. mykiss</i>	LC ₅₀ : 0.38 mg/L (96 h)	Mortalidad			
<i>P. subcapitata</i>	IC ₅₀ : 12.10 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento			

Sertalina	Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 9 µg/L (-)	Sobre la reproducción	Christen et al, 2010
		<i>A. salina</i>	EC ₅₀ : 4,08 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>C. gigas</i>	EC ₅₀ : 1,09 mg/L (24 h)	Sobre la metamorfosis	Minguez et al, 2014
		<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ : 67 µg/L (36 h)	Sobre el embrión	
		<i>Hydra attenuata</i>	EC ₅₀ : 1,15 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC ₅₀ : 1,71 mg/L (96 h)	Supervivencia del adulto	
		<i>Skeletonema marinoi</i>	EC ₅₀ : 1,79 mg/L (96 h)	Regeneración de los pólipos	
Sertalina	Acuático		EC ₅₀ : 150 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento	
			EC ₅₀ : 67 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>D. magna</i>	NOEC: 0,032 mg/L (21 d)	Sobre la reproducción	Santos et al, 2010
			LOEC: 0,1 mg/L (21 d)		
			EC ₅₀ : 0,066 mg/L (21 d)	Inmovilización	
			NOEC: 0,10 mg/L (48 h)		
			LOEC: 0,18 mg/L (48 h)		
	EC ₅₀ : 1,3 mg/L (48 h)	Mortalidad			
	LC ₅₀ : 0,12 mg/L (21 d)	Mortalidad			
	LC ₅₀ : 0,38 mg/L (96 h)				
		<i>O. mykiss</i>	IC ₅₀ : 12,10 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>P. subcapitata</i>	IC ₅₀ : 98,92 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Schoenoplectus acutus</i>	IC ₅₀ : 317,02 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Scenedesmus quadricauda</i>	LC ₅₀ : 0,6 mg/L (24 h)	Mortalidad	
		<i>Tamnocephalus platyurus</i>	NOEC: 2,25 mg/L (30 min)		
		<i>Vibrio fischeri</i>	LOEC: 4,5 mg/L (30 min)	Inhibición de la luminiscencia	
			EC ₅₀ : 10,72 mg/L (30 min)		

Fuente: Revista de Toxicología, 2016

Andrógenos (testosterona).

Leblanc *et al.* (2005), citados por Cuñat y Ruiz (2016), señalan que las hembras de especies marinas de gasterópodos gonocóricos manifiestan cambios físicos como crecimiento de pene o desarrollo de los conductos deferentes al exponerse a la 17 α -metiltestosterona. En cuanto a las especies terrestres, se observa estimulación de la espermatogénesis en el caracol de tierra y un aumento de la cantidad de espermatoцитos secundarios en el caracol romano. Además, en el caracol endémico japonés, se contempla el surgimiento de un órgano situado en la cabeza, que tiene la capacidad de crear feromonas (p. 114).

Medidas preventivas y posibles soluciones, que pueden evitar la contaminación ambiental por fármacos

A continuación se discute la tabla 2 que menciona algunas acciones que se deben poner en práctica para evitar la contaminación ambiental por fármacos. Una propuesta para disminuir la estancia, bioacumulación y efectos negativos de los fármacos producidos al ambiente es la sustitución de moléculas empleadas para desarrollar medicamentos por otras que sean amigables con el ambiente, o sustancias que sean fácilmente desechadas de las plantas de tratamiento de agua

residual y así obtener productos de calidad, seguridad y fácilmente biodegradables. Hoy se conocen casos de alteraciones moleculares para conseguir medicamentos ecológicos, que tienen una alta eficacia terapéutica, como la glufosfamida. Otra buena opción es compartir buenas prácticas de manufactura con un enfoque ambiental para reducir las emisiones industriales (acción 1) (Mudgal *et al.*, 2013, pp. 168-169).

Existen compañías farmacéuticas interesadas en desarrollar procedimientos y técnicas ecológicas que produzcan un menor impacto ambiental (acción 2), como es el caso de Astrazeneca, la cual elabora guías y bases de datos que permiten seleccionar reactivos de manera racional, brindando información tóxico-ambiental para optar por el reactivo que menos impacte al ambiente. Asimismo, Mudgal *et al.* (2013), citando a Besse (2010b), mencionan considerar las necesidades de los pacientes cambiando la presentación de los medicamentos, al utilizar un sistema de empaquetamiento estandarizado, ya que esto puede satisfacer las necesidades de los pacientes, facilitando su modo de empleo, su administración y así evitar el aumento de medicamentos no utilizados, además de abaratar los costos para quien los produce (acción 3) (p. 169).

Otro punto es la prolongación de las fechas de vencimiento, al no involucrar del todo la vida útil real de los fármacos. Lyon *et al.* (2006), citados por Mudgal *et al.* (2013), señalan que en Estados Unidos se realizan pruebas a los fármacos para evaluar la estabilidad de los productos y se encuentra que el 88 % de los lotes analizados amplían su fecha de caducidad al menos un año más (p. 169).

Es necesario que las instituciones a cargo de programar la recolecta de medicamentos no utilizados (acción 4), también los farmacéuticos y dependientes, promuevan la participación de la población en las campañas de recolección de medicamentos que no se emplean y llevar a cabo estas con periodicidad para disminuir el ingreso de grandes cantidades de productos no utilizados al entorno ambiental. En este punto, el farmacéutico juega un papel fundamental al ser quien entra en contacto directo con el paciente y lo educa en cuanto a temas del desecho correcto de los

medicamentos. En países como Noruega o Francia esta práctica debe ser ejecutada por el farmacéutico de manera obligatoria (Mudgal *et al.*, 2013, p. 171).

Adicionalmente, es necesaria la comunicación entre farmacias, centros de salud y distribuidores de medicamentos (acción 5) para dar a conocer los programas de recolección y brindar información de interés que pueda ser divulgada a los pacientes en los distintos puntos para instruir a la comunidad sobre la importancia de esta práctica y así innovar sus conocimientos y hábitos respecto a las buenas prácticas del desecho de los medicamentos no utilizados (Mudgal *et al.*, 2013, p. 171).

Este tipo de prácticas es ejemplificada por Cyclamed (2011), citado por Mudgal *et al.*, (2013), la cual es una organización financiada por industrias farmacéuticas, cuya función es recolectar medicamentos no utilizados, provenientes de centros de salud, consumidores o farmacias. Estos desechos farmacéuticos recolectados son eliminados mediante la incineración; con esto es posible recolectar 14 555 toneladas de desechos farmacéuticos (p. 171).

Para medicamentos de uso veterinario, hay campañas de recolección de medicamentos no utilizados en algunos países (acción 6), en este caso los veterinarios contribuyen al desarrollo de este tipo de actividades, en donde se les insta a los dueños de animales llevar los medicamentos que no utilizan a los establecimientos veterinarios. Una reestructuración de estos sistemas (acción 7), en pro de globalizar y mejorar esta práctica, promoviendo un trabajo conjunto entre veterinarios y agricultores, puede significar miles de toneladas menos que lleguen a impactar al ambiente (Mudgal *et al.*, 2013, p. 171).

Mudgal *et al.*, (2013), citando a Roig (2010), señalan la relevancia de inspeccionar los planes existentes para la recolecta de medicamentos no utilizados (acción 8), con esto es posible conocer las debilidades y fortalezas de dicho plan, los factores económicos y técnicos con los que se cuenta, además de resaltar las mejores prácticas que se pueden realizar; y de este modo es más fácil identificar aquellos puntos que deben fortalecerse o los que deben replantearse para reforzar el método de recolección de desechos medicamentosos (p. 171).

Las técnicas de separación de fuentes (acción 9) procuran impedir que sean liberadas grandes cantidades de desechos hospitalarios, industriales y residuos provenientes de las granjas ganaderas a los sistemas hídricos, sin embargo promover estas prácticas a nivel hospitalario aún está en estudio, pues la carga ambiental generada por los hospitales representa un porcentaje menor al 10 % y es necesario medir el costo-beneficio. Por otro lado, Besse (2010), citado por Mudgal *et al.* (2013), declara que se requiere efectuar un estudio previo para obtener un panorama más amplio sobre el origen, toxicidad, mutagenicidad de las moléculas, así como cantidad de descargas de las distintas fuentes, para elegir el mejor sistema por utilizar (pp. 173-174).

AQUAREF (2009), citado por Mudgal *et al.* (2013), menciona que en cuanto a las redes de alcantarillado y plantas de tratamiento del agua, es fundamental la revisión y cuidado periódico de las mismas para asegurar el funcionamiento adecuado. La ausencia del mantenimiento requerido implica fugas y desbordamientos por eventuales sucesos de la naturaleza y, por ende, la contaminación inevitable del agua y las consecuencias que esto acarrea para los ecosistemas (acción 10) (p. 174).

Es necesaria la retroalimentación de información por parte de los profesionales en salud -sean farmacéuticos, médicos o veterinarios- a los pacientes, en cuanto al impacto de los medicamentos al medio ambiente, ya que sensibilizarlos puede crear conciencia sobre el uso racional de los mismos y su correcta eliminación (acción 11) (Mudgal *et al.*, 2013, p. 177).

Brindar a la población información tóxica ambiental mediante afiches, charlas y etiquetas en los medicamentos, que incluyan, por ejemplo: “devolver los medicamentos no utilizados al centro de salud o establecimiento farmacéutico más cercano”, esto crea conciencia en el usuario sobre el medio ambiente y la manera correcta y/o responsable del desecho de los medicamentos. En ese sentido, se debe capacitar a los colaboradores de centros hospitalarios y farmacias, tanto públicas como privadas, para que permanentemente informen al usuario sobre la necesidad de devolver los medicamentos no utilizados, con el propósito de lograr una eficiente recolección de los mismos (acciones 12 y 13) (Mudgal *et al.*, 2013, p. 177).

Las autoridades competentes deben evaluar y confeccionar un listado de sustancias que se encuentran en los ríos, afectan negativamente estos ecosistemas y están relacionadas directamente con los desechos de plantas farmacéuticas. Esta regulación posibilita a las autoridades públicas contar con las herramientas necesarias y tomar las medidas pertinentes en términos de eliminación de desechos y potencial ecotoxicológico en cuanto a la obligatoriedad de las industrias farmacéuticas de contar con métodos efectivos (acciones 15 y 16) (Mudgal *et al.*, 2013, pp.180-181).

Fomentar la creación de bases de datos con información relevante sobre investigaciones que exponen riesgos ecotoxicológicos de ciertas sustancias y que sean de fácil acceso, lo cual permite a la industria farmacéutica utilizar sustancias amigables con el ambiente o biodegradable, impactando positivamente el desarrollo de los medicamentos y la protección del ambiente (acción 17) (Mudgal *et al.*, 2013, p. 181).

Las entidades regulatorias de medicamentos deben contar con personal capacitado en ecotoxicología, con la finalidad de que sean evaluados los riesgos ambientales de los medicamentos para disminuir y/evitar el impacto de estas sustancias en el ambiente en cada etapa del ciclo de vida de los mismos, además forjar alianzas y fomentar la participación de otras instituciones que protegen el ambiente y el agua (acción 28) (Mudgal *et al.*, 2013, p. 183).

Implementar una agrupación de profesionales, tanto a nivel público como privado, capaces de detectar, evaluar, comprender y prevenir los posibles efectos o implicaciones que se relacionan con la presencia de fármacos en el medio ambiente que afectan a personas y animales, para que puedan tomar las medidas correctivas necesarias y así contrarrestar el daño (acción 20) (Mudgal *et al.*, 2013, p. 184).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Los residuos farmacéuticos llegan a las fuentes de agua potable gracias a la ausencia o ineficiencia de las plantas de tratamiento de aguas residuales, convirtiendo a los fármacos en un factor contaminante. Estos residuos provienen de los productos farmacéuticos de uso humano o veterinario, descargas de residuos de la industria farmacéutica, malas prácticas de eliminación de residuos en los hogares y por excretas.

La presencia de estos residuos farmacéuticos específicos en determinadas fuentes de agua varía de un lugar a otro, dependiendo de factores como: población, número de habitantes, epidemiología, entre otros. En el caso de Costa Rica, son pocos los estudios relacionados, no obstante la experiencia de otros países sobre los efectos toxicológicos de los residuos farmacéuticos muestra que las especies acuáticas son las que más sufren consecuencias por las altas concentraciones de estas sustancias. Uno de los casos que más resalta es el de la feminización de los peces macho al consumir concentraciones de estrógenos inmersas en el agua, lo cual provoca una disminución en el apareamiento.

Entre los impedimentos relacionados a los procesos, medidas de control y/o seguimiento de tratamientos de residuos farmacéuticos, se pueden mencionar los elevados costos de implementación, la ausencia de normativas y protocolos en planes de seguridad del agua, la falta de evaluación de riesgos para la salud humana y las posibles consecuencias.

Las escasas evaluaciones existentes indican la casi nula probabilidad de que las bajas concentraciones de productos farmacéuticos presentes en el agua potable sean un riesgo importante para la salud humana; sin embargo, hay poca información sobre los riesgos para el ser humano y su salud ligados a la exposición a largo plazo de los residuos farmacológicos.

Es necesario implementar la ecofarmacovigilancia porque ayuda a conocer el proceso que cursa un fármaco o residuo para ingresar al medio ambiente, asimismo los sitios destino de estos. También posibilita comprender los efectos a corto y largo plazo de los medicamentos y sus residuos

sobre el ecosistema y, una vez conocido esto, da las bases para desarrollar medidas que contrarresten lo anterior con el propósito de evitar contaminar al ambiente.

Recomendaciones

Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica.

Capacitar a sus agremiados en la eliminación correcta de desechos farmacológicos para promover una mejor salud ambiental y respecto a las consecuencias generadas al ecosistema en caso de no hacerse.

Caja Costarricense del Seguro Social y establecimientos privados (farmacia, droguería y laboratorio farmacéutico).

Para reducir la presencia de residuos farmacológicos en el agua potable y, por ende, disminuir la exposición de las personas y organismos susceptibles, impedir su ingreso al ambiente acuático al implementar normas viables que informen a toda persona involucrada en la cadena de comercialización del fármaco (personal, distribuidor, usuario o paciente) sobre la eliminación responsable y adecuada de los medicamentos, asimismo mediante programas de recolección de fármacos no utilizados periódicamente y el uso de etiquetas en los medicamentos que informen sobre la forma apropiada de desecho.

Acueductos y Alcantarillados, asadas y municipios.

Mejorar los métodos de tratamiento de aguas residuales mediante el uso de sistemas que permitan no solo la eliminación de microorganismos y sustancias químicas orgánicas, sino también una remoción más completa de los residuos medicamentosos, a fin de que estos no lleguen a convertirse en contaminantes.

REFERENCIAS

- Álvarez, A. y Del Aguila, S. (2015). Atención farmacéutica, ecofarmacovigilancia y su aporte en la creación de ciudades sostenibles. *Revista de la O.F.I.L.*, 25 (3), 183-186. Recuperado de: <http://www.revistadelaofil.org/atencion-farmacutica-ecofarmacovigilancia-y-su-aporte-en-la-creacion-de-ciudades-sostenibles/>
- Asamblea Legislativa de Costa Rica. (29 de octubre de 1941). Ley Orgánica del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. [Ley n.º 15, 1941].
- Asamblea Legislativa. (30 de octubre de 1973). Ley General de Salud. [Ley n.º 5395, 1973]. Publicada en la Colección de Leyes y Decretos de 1973.
- Boleda, M., Huerta, M., Ventura, F. y Galceran, M. (2011). Evaluation of the presence of drugs of abuse in tap waters. *Chemosphere*, 1601-1607. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Francesc_Ventura/publication/51211041_Evaluation_of_the_presence_of_drugs_of_abuse_in_tap_waters/links/59d75c160f7e9b42a6b0943b/Evaluation-of-the-presence-of-drugs-of-abuse-in-tap-waters.pdf
- Bosch, A. (2017). Ámbito Farmacéutico. Educación sanitaria. *Revista OFFARM*, 23 (9). Recuperado de: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13067347&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v23n09a13067347pdf001.pdf&ty=40&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es
- Boticario, C. y Cascales, M. (2012). *Digestión y metabolismo energético de los nutrientes*. España: UNED. Recuperado de: <http://www2.uned.es/caplasencia/DocumentosPDF/libros/Digestion.pdf>
- Cantafio, F. (2017). *Medicamentos*. Recuperado de: <http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/medicamentos>

- Castro, L., Baños, M., López, M. y Torres, B. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46 (3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57945705003>
- Causanilles, A., Ruepert, C., Ibáñez, M., Emke, E., Hernández, F. y De Voogt, P. (2017). Occurrence and fate of illicit drugs and pharmaceuticals in wastewater from two wastewater treatment plants in Costa Rica. *Science of the Total Environment*, 98-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.1066/j.scitotenv.2017.04.202>
- Céspedes, C., Segura, D., Martínez, E., Cobas, Z. y Bronfield, D. (2013). Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con cáncer. *MEDISAN*, 17 (1), 45. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100007
- Cuñat, Z. y Ruiz, M. (2016). Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente. *Revisión. Revista de Toxicología*, 33, 108-119. Recuperado de: <http://rev.aetox.es/wp/index.php/ensayos-de-ecotoxicidad-de-los-farmacos-y-efectos-toxicos-en-el-medio-ambiente-revision/>
- De la Cruz, E., Fournier, M., García, F., Molina, A., Chavarría, G., Alfaro, M. *et al.* (2014). Hazard prioritization and risk characterization of antibiotics in an irrigated Costa Rican region used for intensive crop, livestock and aquaculture farming. *Journal of Environmental Biology*, 85-98.
- De Loera, M., Sánchez, S., Castro, L., Flores, J. y López, A. (2016). Ecofarmacovigilancia. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 47 (1), 12-16.
- Ecologistas en acción. (2016). *Resistencia a los antibióticos*. Recuperado de: www.ecologistasenaccion.org/article34000.html
- Fernández, C. (2013). Reacciones adversas a excipientes. *Caja Costarricense de Seguro Social Hospital San Juan de Dios*, 3 (1). Recuperado de:

<http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/14878/14934-27100-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- García, L. y Arranz, E. (2014). Estudio de las reacciones adversas de los anticonceptivos hormonales desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care*, 16 (3), 98-109.
- Gauna, M., Fernández, C. y Croce, M. (2016). *Evaluación de la ecotoxicidad del agua y sedimento en la zona interna del estuario de Bahía Blanca*. Argentina: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.
- Gil, M., Soto, A., Usma, J. y Gutiérrez, O. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*, 7 (2), 61-64. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
- González, A. y Montoya, W. (s.f.). Ecofarmacovigilancia. *Caja Costarricense de Seguro Social Hospital San Juan de Dios*, 5 (4). Recuperado de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/download/20779/20924>
- González, M. (10 de diciembre de 2012). Medicamentos, los nuevos contaminantes de las aguas. *BBC Mundo*. Recuperado de: http://www.bbc.com/mundo/noticias/2012/12/121210_ciencia_medicamentos_oceano_dp
- Henríquez, M. y Marroquín, A. (2015). *Propuesta de Programa de Gestión Post Consumo de Medicamentos Vencidos a Nivel Domiciliario para el Municipio de San Salvador*. (Tesis de pregrado). Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador.
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C. y Baptista Lucio, P. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill.
- Información Farmacéutica de la Comarca. (2016). *Farmacontaminación impacto ambiental de los medicamentos*. Recuperado de: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>

- Martínez, E. y Garrido, O. (2013). Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. *Revista Hospital Juárez de México*, 80 (1), 41-53. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131h.pdf>
- Matute, G., Ortiz, C. y Barrantes, R. (2014). *Fiscalización ambiental de aguas residuales*. Perú: Organismo Nacional de Evaluación y Fiscalización Ambiental. Recuperado de: https://www.oefa.gob.pe/?wpfb_dl=7827
- MedlinePlus. (2017). *Metabolito*. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002258.htm>
- Molina, J. (2015). *Terapéutica*. Recuperado de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/terapeutica.html>
- Moreno, C., Martínez, J., Kravzov, J., Pérez, L., Moreno, C. y Altagracia, M. (2013). Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44 (4). Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000400003.
- Noyola, A., Morgan, J. y Güreca, L. (2013). *Selección de tecnologías para el tratamiento de aguas residuales municipales*. México: Instituto de Ingeniería. UNAM. Recuperado de: http://www.pronatura-sur.org/web/docs/Tecnologia_Aguas_Residuales.pdf
- Organización Mundial de la Salud. (2013). *Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas*. Estados Unidos. Recuperado de: file:///C:/Users/user/Downloads/Red_PARF_10-2013.pdf
- Poder Ejecutivo. (3 de mayo de 2005). Reglamento para la Calidad del Agua Potable. [Decreto Ejecutivo n.º 32327, 2005]. Publicado en La Gaceta n.º 84 del 03 de mayo de 2005.

- Poder Ejecutivo. (2 de marzo de 2010). Reglamento para la disposición final de medicamentos, materias primas, y sus residuos. [Decreto Ejecutivo n.º 36039]. Publicado en La Gaceta n.º 122 del 24 de junio de 2010.
- Quezada, J. (2001). Desarrollo sustentable, medio ambiente y minería. Distrito Pichidegua, Provincia Cachapoal, VI Región. *Revista de Geografía Norte Grande*, 28, 35-42. Recuperado de: http://revistanortegrande.cl/archivos/28/04_28_2001.pdf
- Quijano, D. (2016). *Impacto ambiental de los medicamentos. Una aproximación desde el pensamiento ambiental*. Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- Quijano, D., Orozco, J. y Holguín, E. (2016). Conocimientos y prácticas de pacientes sobre disposición de medicamentos no consumidos. Aproximación a la Ecofarmacovigilancia. *Revista de Salud Pública*, 18 (1). Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v18n1/v18n1a06.pdf>
- Quiroga, J., Quero, M. y Acevedo, A. (2015). Tratamientos avanzados para la eliminación de fármacos en aguas superficiales. *Revista de Salud Ambiental*, 15, 12-64. Recuperado de: <http://ojs.diffundit.com/index.php/ras/article/viewFile/733/676>
- Ramos, C. (2009). Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 47 (2). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032009000200008
- Ruiz, F. (2012). *Gestión de excretas y aguas residuales en Costa Rica*. Costa Rica: Acueductos y Alcantarillados. Recuperado de: <https://www.aya.go.cr/centroDocumetacion/catalogoGeneral/Gesti%C3%B3n%20de%20as%20Excretas%20y%20Aguas%20Residuales%20en%20Costa%20Rica%20%20Situaci%C3%B3n%20Actual%20y%20Perspectiva.pdf>
- Silva, F. y Bonora, G. (2014). Impacto ambiental de los medicamentos y su regulación en Brasil. *Revista Cubana Salud Pública*, 40 (2). Recuperado de:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086434662014000200011&script=sci_arttext&tlng=en

Tejada, C., Quiñonez, E. y Peña, M. (2014). Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. Una revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Militar Nueva Granada*, 10 (1), 80-101. Recuperado de: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rfcb/article/view/341/137>.

Vivancos, V. (2016). LADME, el viaje del fármaco por el organismo. *Revista digital INESEM*. Recuperado de: <https://revistadigital.inesem.es/biosanitario/ladme-el-viaje-del-farmaco-por-el-organismo/>

Weber, F., Aus der Beek, T., Bergmann, A., Carius, A., Grüttner, G., Hickmann, S. *et al.* (2014). *Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global. Umwelt Bundesamt. Dessau-Roßlau. Alemania.* Recuperado de: https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/farmacos_en_el_medio_ambiente.pdf