



Problems associated with the emission of pharmaceutical products to the environment

Title in Spanish: *Problemática de la emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente*

Francisco Díaz-Fierros Viqueira¹

¹Catedrático Emérito de la Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Farmacia, Departamento de Edafología e Química Agrícola

ABSTRACT: This review study considers the problems associated with the presence of human and veterinary pharmaceuticals in the environment since the 1980s and emphasizes the most important publications and legislation. The activities generating these products (the pharmaceutical industry, human and veterinary use and disposal and depuration processes) are outlined and the main routes of entry to the environment are identified. Data on the maximum concentrations of pharmaceuticals in waters, sediments and soils are presented, along with some examples of Spanish studies. The effects on man and on ecosystems are analysed and the methods most commonly used to evaluate health risks are described. Finally, measures of minimizing the risks and the extent to which pharmaceutical monitoring can address this problem are considered.

RESUMEN: Se realiza una introducción a la problemática de la presencia de medicamentos de uso humano y veterinarios en el medio ambiente desde la década de los ochenta del pasado siglo hasta la actualidad, destacando las publicaciones y normas legislativas más importantes. Se analizan las actividades que generan estos productos (industria farmacéutica, consumo humano y animal y procesos de vertido y depuración) así como su principales vías de transporte en el medio. Se presentan datos de las concentraciones máximas de medicamentos en aguas, sedimentos y suelos, así como algunos ejemplos de estudios españoles. Se analizan los efectos sobre el hombre y los ecosistemas y se describen los métodos más utilizados para la evaluación de los riesgos sanitarios. Finalmente, se consideran las medidas de atenuación de los riesgos y en qué medida la farmacovigilancia puede tener en cuenta esta problemática.

***Corresponding Author:** francisco.diaz-fierros@usc.es

Received: February 3, 2015 **Accepted:** February 24, 2015

An Real Acad Farm Vol. 81, Nº 2 (2015), pp. 86-102

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

En el año 1998, Bent Halling-Sorensen, con otros profesores de la Royal Danish School of Pharmacy de Copenhagen publicaba el trabajo "Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment-A review" (*Chemosphere*, vol. 36, no. 2 : 357-393).. En él se presentaba por primera vez una amplia revisión sobre la presencia de productos farmacéuticos en el agua, sedimentos, suelos y los diferentes componentes de la cadena alimentaria, como consecuencia de actividades relacionadas con la sanidad humana y animal.

Los primeros trabajos considerados en la citada revisión fueron los relativos a los medicamentos veterinarios (antibióticos, farmacoquímicos, parasiticidas, aditivos alimentarios y promotores del crecimiento) y sobre alguno de los cuales Coats, JR et al. (1) ya habían realizado una primera evaluación sobre los factores que incidían sobre su bioacumulación. En esta primera serie de trabajos también habría que considerar los realizados sobre el parasiticida ivermectin (2, 3). Igualmente los medicamentos y aditivos empleados en acuicultura fueron

también objeto de consideración como posibles contaminantes de aguas y sedimentos, como los realizados en los países nórdicos por Jacobsen, P y Berghind, L. (4), Björklund, H. et al. (5), Ervik, A. et al (6) o la revisión de Schneider, J. (7).

En relación con los medicamentos de uso humano fue en la década de los ochenta cuando comenzaron a publicarse los primeros trabajos sobre su presencia en el agua o en los efluentes de las EDARs como los de Watts et al (8), sobre antibióticos, o los Aherne et al. (9) sobre antineoplásicos en aguas de ríos. La revisión de Richardson, ML y Bowron, JM (10) sobre la presencia de analgésicos, hipnóticos, estimulantes sicomotores y sobre el clofibrato y sus derivados, en aguas y efluentes, representó uno de los primeros análisis sobre un conjunto de medicamentos humanos. Asimismo los trabajos de Stumpf et al. (11) sobre analgésicos y ácido clofibrato en efluentes y, sobre todo, el de Gartiser, SL et al. (12) y de Guiliana F. et al. (13) sobre efluentes de centros hospitalarios completaron la información obtenida durante este período.

Halling-Sorensen, B. et al., en su revisión, señalan, de todas formas, que “se conoce muy poco sobre las rutas de exposición de los medicamentos” y en relación con los de uso humano “su conocimiento es prácticamente cero” por lo que, finalmente, concluyen, que “son necesarias nuevas investigaciones en este escasamente explorado campo para evaluar el riesgo ambiental que supone la exposición a las sustancias medicamentosas”.

Los últimos años del siglo XX fueron definitivos para situar a los medicamentos como un objetivo importante en los estudios sobre los riesgos ambientales. Además de la revisión citada, tuvieron gran trascendencia científica el trabajo del danés Christensen (14) con el estudio sobre los riesgos humanos de un estrógeno (EE2), un antibiótico (Pen V) y un antineoplásico (CP), de los que concluía que sus riesgos eran despreciables en cuanto a su repercusión sobre los seres humanos. En 1999 tiene lugar en Freiburg (Alemania), auspiciado por la European Science Foundation (ESF) un workshop sobre “Pharmaceuticals in the Environment” cuyas aportaciones darían lugar a una publicación con el mismo nombre coordinada por Klaus Krümmerer del Departamento de Ciencias Sanitarias ambientales de la Universidad Central Médica de Freiburg. Este libro, editado en el 2001, lleva ya dos reediciones, 2004 y 2008 (15) y es una de las publicaciones de referencia sobre esta problemática. La Environment Agency británica, en el año 2000, frente al creciente interés de esta problemática tanto de las instancias científicas como en la prensa popular, publica también una amplia revisión sobre esta temática (16).

La parte fundamental de todos estos estudios se había realizado en Europa, sobre todo en Alemania y en menor medida en Suiza y Dinamarca. En USA, de todas formas estas investigaciones y preocupaciones comenzarían a plantearse a partir del año 2001 en el que la American Chemical Society organiza un simposio sobre “Pharmaceutical and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues” cuyas aportaciones publicaría poco después (17). La inclusión también, tal como ocurría en este simposio, de los cosméticos, junto a los productos farmacéuticos de usos humano y animal, que definirían por las siglas PPCP, sería una de las características de los trabajos americanos.

Después de estos tres libros, serían publicados también en los años siguientes: *Hot Spots Pollutants: Pharmaceuticals in the Environment*, Dietrich, D.R. et al., 2005 (18), *Occurrence Survey of Pharmaceutically Active Compounds*, ANWA, 2005 (19), *Human Pharmaceuticals: Assessing Impacts on Aquatic Ecosystems*, Williams, R.T, ed., 2005 (20), *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances*, Ternes, Th.A. y Joss, A, 2006 (21), *Analysis, Fate and Removal of Pharmaceuticals in the Water Cycle*, Petrovic, M y Barceló, D. eds., 2013 (22), *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Plants*, Aga, D. 2008 (23), *An introduction to Environmental Pharmacology*, Rahman, S.Z. et al. 2008 (24), *Veterinary Medicines in the Environmental*, Crane, M. et al., 2009 (25), *Green and*

Sustainable Pharmacy, Kummerer, K. ed. 2010 (26), *Pharmaceuticals in the Environment: Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact*, Roig, B. ed. 2010 (27), *Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future Perspectives*, Brooks, Th.A y Huggett, DB, eds. 2012 (28) y *Study on the environmental risks of medicinal products*. BIO Intelligence Service, 2013 (29).

Se puede decir, a la vista de estas publicaciones en formato libro, y de otras muchas (que se acercan al millar) en revistas especializadas, que esta temática ha suscitado en muy pocos años un interés amplio y creciente en los medios científicos. También, la opinión pública, a través de los medios de comunicación de masas, se fue haciendo eco, y no siempre de la forma más acertada, de esta nueva problemática ambiental. Episodios como el envenenamiento masivo de buitres en Pakistán por diclofenaco presente en carroña procedente de animales tratados con este fármaco (30) fue posiblemente uno de los más comentados. También las alteraciones sexuales de peces e invertebrados acuáticos por la presencia de hormonas en el agua así como otras hipótesis, no suficientemente testadas, fueron objeto de activas campañas de difusión en los medios (31).

En España, los primeros estudios sobre esta temática fueron realizados por Damia Barceló y su equipo del CSIC de Barcelona sobre la estrogenicidad en aguas residuales y fluviales (32), seguido por la presencia de disruptores endocrinos en aguas residuales, fluviales y sedimentos (33), así como por la presencia y eliminación de sustancias farmacéuticas en aguas residuales y de bebida (34). En la actualidad, Barceló es director del Instituto de investigación del agua de Cataluña (ICRA) y recibió, entre otros, los premios Jaime I y el sueco Recipharm Environmental Award por sus estudios sobre métodos de análisis y presencia de medicamentos en aguas. Otros trabajos importantes realizados en España fueron los de Lema, J.M. y su equipo en la Universidad de Santiago de Compostela, desde el año 2004, sobre la presencia de productos farmacéuticos en aguas residuales y sus métodos de eliminación (35-37), Alonso, E. y su equipo en la Universidad de Sevilla, desde 2007, estudian también la presencia de medicamentos en aguas residuales pero considerando también sus consecuencias mediante el análisis de riesgos, como el realizado en Sevilla y Doñana (38, 39). Otros centros de estudios españoles, en general de ingeniería química o análisis químico, publicaron trabajos sobre esta temática, como Benítez, J et al. (40) en Extremadura, Ibáñez, M. et al. (41) en Castellón, Gil García, M.D. et al. (42) en Almería, Rosal, R. et al. (43) en Alcalá, o los catalanes Matamoros, V. et al. (44) del CSIC-Barcelona, Méndez-Arriaga, F. et al. (45) de la Universidad de Barcelona, Ventura, E. et al. (46) de AGBAR o Nieto, A. et al. (47) de la Universidad Rovira i Virgili.

Como consecuencia de estos estudios y preocupaciones la legislación ambiental también se ocupó de la regulación de estos productos. En la UE una norma específica sobre

los riesgos ambientales de los medicamentos comenzó con los de uso veterinario regulados, desde 1997, por la guía EMEA/CVMP/055/96 (48). Estos documentos aun cuando no suponen una obligación legal de cumplimiento, en general son seguidos por las partes implicadas. Esta guía, posteriormente fue reemplazada por un documento armonizado trilateralmente para UE, USA y Japón (49, 50) ampliado por un nuevo documento, en el año 2007 (51). Con relación a los medicamentos de uso humano, después de catorce años de trabajo y negociaciones con las partes, se publicó finalmente la correspondiente Guía en el 2006 (52). Una diferencia substancial que se establece en la UE entre los medicamentos de usos animal y humano en relación con su evaluación de impacto ambiental es que para los primeros, se precisa de forma taxativa una evaluación positiva para su comercialización, mientras que para los segundos los riesgos ambientales deben siempre evaluarse en comparación con los beneficios sanitarios esperados.

En USA, la FDA no comenzó a recomendarle a las compañías farmacéuticas evaluaciones ambientales hasta la década de los ochenta, pero hasta el año 1998 no publicó su primer documento de referencia, *Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biological Applications* (53). Esta guía, aunque recoge el pensamiento de la FDA sobre esta problemática, solo se debe considerar como un conjunto de sugerencias o recomendaciones que, en general, son aceptadas por las partes. Esta guía sigue vigente, aunque periódicamente se publiquen documentos complementarios como el relativo a la terapia génica del año 2006 o el, actualmente en discusión por las partes, sobre terapia génica, vacunas vectoriales y virus recombinantes. Para los medicamentos de uso veterinario se consideran las guías VICH, armonizadas internacionalmente, como los documentos de

referencia.

2. CONSUMO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO.

Aunque las estadísticas de utilización de medicamentos a nivel mundial presentan muchas deficiencias Kümmerer (2004) estima en torno a las 100.000 toneladas-año las utilizadas para uso humano con un promedio de 15 gr. cap⁻¹.año⁻¹. Para países industrializados como USA y Suiza, estos promedios se incrementan hasta los 50-150 g.cap⁻¹.año⁻¹, llegando incluso a los 450 g.cap⁻¹. año⁻¹ como es el caso de Alemania (54). Estas cifras sobre el consumo global de medicamentos se vinieron repitiendo en sucesivos estudios (55, 56) a pesar de que el volumen de ventas de los fabricantes casi se duplicó en el período (2002-2012), con un incremento del 88% en valores monetarios constantes (57). Si se tiene en cuenta que en dicho período apenas aumentó el precio global de los medicamentos como consecuencia de la comercialización masiva de genéricos, la producción, mundial probablemente, superaría, en realidad, las 150.000 toneladas-año. USA es el principal consumidor, con el 55%, seguido de la UE, con el 24% y Japón, con el 14% (58). El resto del mundo consumiría el restante 7%. Por otra parte, esta producción está diversificada entre una gran variedad de productos que se sitúa, a nivel mundial, en torno a los 4.000 (59).

Para determinados países europeos existen estadísticas parciales como las aportadas por el proyecto UE-POSEIDON (Assesment of technologies for removal of pharmaceuticals and personal care products in sewage and drinking water facilities), algunos de cuyos datos se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Consumo anual (en kg.) de algunos medicamentos en países europeos (Alder, AC. *et al.*, 2006).

	Francia (1998)	Alemania (2001)	España (2003)	Suecia (2005)
Población (millones)	8.0	58.5	43.2	9.0
Diclofenaco	14.900	49.000	32.300	3.383
Ibuprofeno	166.200	128.000	276.100	70.779
Bezafibrato	34.500	26.000	-- -- --	600
Diazepam	400	440	900	178
Carbamazepina	35.200	78.000	20.000	7.382
Roxitromicina	9.300	6.200	300	14
Sulfametoxazol	22.400	47.000	12.700	1.444
Iopromida	73.400	130.000	-- -- --	-- -- --

De los diferentes tipos de medicamentos, en la UE, los más consumidos son los antihipertensivos y analgésicos, seguidos por los psicoactivos, los hipolipemiantes y antidiabéticos. Finalmente vendrían los antibióticos. Francia sería el Estado Miembro con mayor consumo de estos diferentes tipos de medicamentos excepto en el caso de los antihipertensivos, donde sería UK el máximo

consumidor. (61).

Para España, el estudio de Simó Miñana, J., 2012 (62), utilizando como referencia las dosis diarias definidas (DDD) encuentra que el consumo español de los diferentes grupos terapéuticos se encuentra próximo a la media de los 22 países europeos considerados, exceptuando el caso de los antiulcerosos, ansiolíticos y vasodilatadores “que

superan notablemente el promedio del grupo". De todas formas, como señala Le Pen, C. et al., 2007 (63), las DDD recomendadas por la OMS para las estadísticas de consumo de medicamentos no tienen una equivalencia directa en relación con la cantidad en peso empleada, que sería la que tendría mayores implicaciones ambientales. Como señala el citado investigador las comparaciones entre países "son sensibles a la elección del indicador de medida" por lo que el uso de las DDD, desde el punto de vista de los efectos del uso de los medicamentos sobre el medio, tendrían solo un valor orientativo.

El uso veterinario de medicamentos, en general, es menos importante que en el caso de los humanos, sin embargo hay determinados grupos como los antimicrobianos, donde su utilización puede llegar a ser equivalente, como ocurría en la UE al comienzo de los 90. Posteriormente, con la disminución del uso de estos productos como promotores del crecimiento animal su porcentaje ha ido disminuyendo progresivamente. No ocurre lo mismo en USA, donde su utilización sigue estando entre el 50-70% del total (64). Para la UE, la ESVAC, proporciona desde el 2010 estadísticas detalladas, por países, sobre su uso. Para el año 2011 los 25 miembros producen un total de 8426 toneladas de antimicrobianos para uso veterinario, correspondiendo la máxima cantidad a Alemania con 1819 toneladas, seguida de España con 1779, Italia con 1663 y Francia con 896. Estas cantidades distribuidas por las unidades corregidas de población animal de cada país (PCU) nos indicarían que Italia es el país que utiliza dosis promedio más altas, con 370 mg./CPU, seguido de España con 249, Francia con 211 y Alemania con 117.

En acuicultura están también autorizados el uso de determinados medicamentos y, aunque las estadísticas son escasas, los datos de Noruega y el Reino Unido para el año 2006 (65) nos muestran valores significativos (antibióticos: 340 kg. Nw y 5.500 kg. UK, microbicidas y parasiticidas: 132 kg. Nw y 26.5 kg. UK).

3. ORIGEN Y VÍAS DE TRANSPORTE DE LOS MEDICAMENTOS AL MEDIO AMBIENTE

Las actividades que fueron detectadas como focos de emisión de estos posibles contaminantes fueron: la industria farmacéutica, el consumo y excreción por los seres humanos y los animales y los diferentes sistemas de tratamientos de residuos sólidos y aguas.

Los procesos de fabricación de medicamentos fueron considerados en general como focos menores de emisión como consecuencia de las rígidas medidas de control que presentan éstas actividades en regiones como la UE y USA, donde la implantación de las Buenas Prácticas de Fabricación limitó al mínimo las pérdidas de estos productos. Por otra parte, el alto valor económico de los APIs contribuyó también a que estas prácticas de control tuvieran una alta aceptación. Existen, sin embargo, algunos casos, citados por la bibliografía, de presencia de APIs con origen en la industria farmacéutica en ríos europeos como el Rhin (66) o en lagos, como el Lemán (67). Pero, sobre

todo, el caso más notorio ocurrió en la India, en donde un complejo industrial farmacéutico, próximo a Hyderabad, presentaba en sus aguas residuales diversos productos farmacéuticos en proporciones que llegaron a alcanzar, para el caso del ciprofloxacino, los 31 mg.l⁻¹ (68, 69), superiores a las dosis terapéuticas estimadas en los líquidos plasmáticos.

Para los seres humanos la vía fundamental de emisión de medicamentos se produce en la excreción por heces y orina. Aunque no se podría descartar el transporte de medicamentos de aplicación dérmica, como muchos antiinflamatorios, por las aguas residuales domésticas originadas por las actividades de higiene corporal (ducha y lavado). También Daughton, C.G. y Ruhoy, I.S., 2009 (70) consideran que el sudor puede ser otra vía significativa de eliminación. Entre los productos de excreción se encuentran las moléculas de los APIs, sin modificar, pero también un numeroso grupo de metabolitos, no siempre bien identificados, y que complica en extremo la valoración de los riesgos ambientales.

Las emisiones hospitalarias pueden representar una proporción significativa de estos productos. Para la UE se estiman en un 10% estas emisiones, si bien existen grandes variaciones según los países y tipos de productos, como ocurre p.e. en Dinamarca con los antibióticos, que representan el 24% del total. Por otra parte, hay un determinado tipo de medicamentos, como son los citostáticos y contrastes radiológicos que tienen prácticamente su uso restringido a los hospitales y cuyos porcentajes se sitúan sobre el 90% (71).

Los porcentajes de emisión del medicamento por las heces y orina son muy variables. Alder et al., 2006 (72) encuentra que la proporción emitida por heces y orina, incluidos los metabolitos, puede oscilar para un conjunto de 35 medicamentos desde casi el 100% de la claritromicina, gabapentina o ibuprofeno hasta el 5% del carisoprodol, o el 48% de la ranitidina. La mayor parte son excretados por la orina, aunque existen casos como la azitromicina, la eritromicina o el troglitazona, que lo hacen de forma mayoritaria por las heces.

En relación con la proporción de formas metabolizadas frente a las originales Lienert, 2007 (73), en un estudio sobre 212 APIs, encuentra que estas representan, en orina, el 42%, con una alta variabilidad que depende, en general, del producto considerado y, así, la amoxicilina es excretada por orina en su forma original en un 80-90%, mientras que la carbamazepina lo hace en un 3%. Como ocurre con otras toxinas que entran en el cuerpo humano, los medicamentos son metabolizados por una gran variedad de enzimas oxidativas y conjugativas que, en general, supone su transformación en moléculas más polares y solubles, que facilitan su eliminación (74). Este proceso ocurre en dos etapas: fase I, con oxidaciones, reducciones o hidrólisis, y fase II: con procesos de conjugación de los productos originales. Aunque se acepta, de forma genérica, que estos procesos metabólicos dan origen a una desactivación de los APIs, existe, sin embargo, una larga lista de metabolitos todavía

biológicamente activos como ocurre con los derivados de la carbamazepina y el diclofenaco (75). La norfluoxetina, un metabolito de la fluoxetina es 50% más ecotóxico que el producto original (76).

Los residuos de los medicamentos de uso humano se evacúan tradicionalmente por las aguas residuales (en las aguas “negras” para los de uso interno y, en las “grises”, para los de uso externo) o en los depósitos de residuos sólidos, a donde van a parar, tradicionalmente, los envases no usados o parcialmente utilizados, así como, en muchos casos, los lodos procedentes de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDARs). La eliminación de medicinas no utilizadas en los países industrializados muestran unos porcentajes alarmantes, que pueden alcanzar, p.e. en la UE, el 50% de los medicamentos vendidos (77).

Diferentes estudios demostraron que los sistemas habituales de tratamientos de aguas y de residuos sólidos (si exceptuamos el caso de la incineración) resultan insuficientes para la degradación, y consiguiente desactivación, de estos productos. Y, como consecuencia del proceso acumulativo que ocurre en estas estaciones o depósitos de tratamiento, sus efluentes pueden llegar a constituirse en los mayores focos de contaminación, por medicamentos, de las aguas subterráneas y superficiales y, secundariamente, de las aguas destinadas al consumo humano (78).

Los medicamentos utilizados para uso veterinario sufren un proceso de eliminación por heces y orina, semejante a los que ocurren en el ser humano. Los porcentajes de eliminación por una y otra vía, así como la presencia de numerosos metabolitos presentan proporciones similares, si bien en este caso hay que tener en cuenta como un nuevo factor de variabilidad, la especie animal considerada. A parte de los antibióticos y estrógenos, que pueden llegar a tener una especial incidencia en la medicina veterinaria, hay que considerar también el importante uso externo que se hace de sustancias parasiticidas o insecticidas, como es el caso de la piretrinas o piretroides para los animales de compañía.

En el caso de granjas con una gran concentración de animales pueden existir estaciones de tratamiento de efluentes a las que se les puede atribuir las mismas consideraciones que las utilizadas para los humanos. Sin embargo, en el caso de la ganadería productiva, la aplicación de los efluentes directamente al suelo o bien, indirectamente, a partir de los abonos orgánicos de origen ganadero, le confieren una particular singularidad. En estos casos es el suelo el receptor directo de estos residuos y, serán los procesos de degradación de sustancias orgánicas propios del sistema edáfico, los responsables de la inactivación, o no, de estos productos (79).

Finalmente, los productos medicinales utilizados en acuicultura, suponen una fuente directa y significativa de contaminación de las aguas superficiales y de los

sedimentos fluviales. Son sobre todo las granjas de salmónidos, por la intensidad de sus sistemas productivos, las que dieron lugar en Europa a los episodios de contaminación de aguas y sedimentos más señalados (80) Recientemente (81), también fueron detectados, en Escocia, medicamentos en sedimentos, procedentes de granjas marinas.

4. LA CONTAMINACIÓN DE AGUAS, SUELOS Y SEDIMENTOS CON MEDICAMENTOS

Una de las recopilaciones más completas sobre la presencia de fármacos en las aguas es la realizada por Sadezky, A. *et al.*, 2010 (82). En ella, utilizando diferentes fuentes de información, recoge 58400 datos, de todo el mundo. La región que tiene una mayor presencia es la UE con el 74% de los datos, el continente americano, con USA y Canadá principalmente, el 22,7% y, el resto, correspondiente a China, Japón y Australia. De los estados, el que tiene un mayor conocimiento de este problema, con el 58% de las muestras totales, es Alemania. España presenta una situación intermedia, con 1434 muestras (el 2,4%) similar a la de UK, inferior a la de Francia, pero superior a la de Italia. En la Tabla 2, se presenta un resumen de esta información, representando solo el valor máximo encontrado en los diferentes análisis para cada fármaco. Esto nos daría una primera impresión sobre el peor horizonte posible en cuanto a la contaminación por fármacos de las aguas, que es un procedimiento habitual en la evaluación de riesgos sanitarios.

En esta recopilación no se tuvieron en cuenta los productos estrogénicos por entender sus autores que era muy difícil separarlos de los que tenían un origen natural. De todas formas revisiones posteriores como la de Aris, AZ *et al.*, 2014 (83) muestran que sus concentraciones máximas en aguas naturales, del orden de los 20-30 ng.l⁻¹ deberían dar origen a medidas de control de estos productos, como consecuencia de que, aún a esas bajas concentraciones, pueda existir la posibilidad de que se generen efectos ecotóxicos.

De los diferentes tipos de aguas consideradas, son las superficiales, con el 48,3% de los datos, las más analizadas, seguidas por los efluentes (25,7%) e influentes (7,4%) de las EDARs. El conocimiento sobre la presencia de fármacos en las aguas subterráneas, con el 11,7% de los datos, y sobre todo con las de bebida, con el 2,2%, y las marinas, con 1,9%, es muy inferior. Como era previsible son los influentes y efluentes de las EDARs los que presentan las cantidades más elevadas, con pocas diferencias entre ellos, lo que viene a confirmar la baja eficiencia de depuración de los procedimientos habituales de tratamiento de aguas residuales con relación a estos compuestos (84). Las aguas superficiales presentan valores inferiores, como consecuencia de los procesos.

Problems associated with the emission of pharmaceutical products to the environment

Tabla 2. Concentraciones máximas determinadas de productos farmacéuticos (en $\mu\text{g. l}^{-1}$) en el influente (EDAR_i) y el efluente (EDAR_e) de plantas depuradoras de agua residual, en aguas superficiales (AS), en aguas subterráneas (AP), en aguas de bebida (AB) y en aguas marinas (AM). (El número de muestras consideradas figura entre paréntesis. El número de países de los que se conocen datos corresponde a las tres primeras columnas) (85).

Fármaco	n° países	EDAR _i	EDAR _e	AS	AP	AB	AM
---------	-----------	-------------------	-------------------	----	----	----	----

Analgésicos

Ac. acetilsalicílico	4	(8)5.0	(129)1.51	(129)0.34	----	(62)0.001	---
Codeína	5	(34)3.37	(62)8.1	(110)0.094	(1)0.0	---	---
Diclofenaco	15	(249)28	(822)10.96	(1020)1.80	(154)0.93	(86)0.02	(44)0.101
Dimetilaminofenazona	3	(14)0.96	(92)1.0	(168)0.34	(33)0.4	(73)0.006	---
Fenopropeno	4	----	(147)5.4	(83)0.02	(7)0.0	----	----
Hidrocodona	3	(7)0.07	(46)0.40	(53)4.15	(1)0.0	----	----
Ibuprofeno	15	(217)1.68	(531)95	(1044)6.4	(112)0.0	(99)0.2	(60)0.025
Indometacina	7	(54)0.211	(300)0.6	(587)0.22	(88)0.0	(55)0.0	----
Ketoprofeno	9	(111)10.8	(435)2.10	(599)0.144	(96)0.0	(87)0.0	(46)0.0
Naproxeno	12	(154)611	(490)33.9	(712)4.5	(79)0.14	(23)0.0	(8)0.0
Paracetamol	9	(99)246	(162)11.3	(257)3.6	(44)0.0	(17)0.211	(8)0.214
Fenazona	5	(50)0.171	(303)0.9	(518)2.5	(159)3.95	(24)0.4	(44)0.188
Propifenazona	5	(34)0.85	(108)0.99	(345)0.88	(75)1.33	(8)0.12	----

Antibióticos

amoxicilina	6	(19)0.0	(95)0.147	(122)0.245	(16)0.1	----	(20)0.0
azitromicina	5	(19)0.45	(95)0.4	(52)0.14	(10)0.0	----	----
Cloranfenicol	5	(27)0.19	(90)0.56	(387)1.3	(98)0.0	----	(20)0.0
clortetraciclina	5	(5)171	(80)90.9	(420)0.69	(156)0.0	----	----
Ciprofloxacino	7	(7)4.23	(193)5.6	(215)0.36	(10)0.0	(6)0.0	----
Claritromicina	5	(123)1.47	(333)4.5	(293)0.95	(152)0.0	----	----
Doxiciclina	6	(34)10	(101)10.9	(328)0.073	(37)0.0	----	----
Eritromicina	11	(114)1.51	(325)6.0	(599)1.7	(152)0.0	(8)0.005	(20)0.005
Norfloxacin	7	(71)0.96	(86)0.33	(186)0.251	----	(12)0.0	(20)0.028
Ofloxacin	10	(10)0.67	(161)1.081	(110)0.306	----	(12)0.0	(20)0.016
Oxitetraciclina	6	(30)47.0	(91)6.53	(423)0.34	(48)0.0	(6)0.0	----
Roxitromicina	7	(155)1.5	(353)1.7	(617)0.56	(159)0.01	(2)0.0	(20)0.031
Sulfametacina	7	(32)97.23	(121)0.363	(654)0.408	(142)0.24	(9)0.0	(20)0.0
sulfametoxazol	13	(117)9.0	(268)4.7	(851)4.9	(166)0.47	(24)0.08	(44)0.081
Sulfatiazol	5	(5)1158.68	(29)4.27	(178)0.52	(11)0.02	(3)0.0	----
Tetraciclina	5	(32)48	(107)3.6	(422)0.11	(48)0.0	----	----
Trimetoprim	12	(119)7.9	(379)2.4	(877)0.8	(164)0.04	(14)0.0	(44)0.125
Trilosina	5	(124)1.5	(272)0.72	(450)0.28	(59)0.0	(6)0.04	----

Anticoagulantes

Fluoxetina	8	(27)1.236	(53)0.56	(78)0.034	----	----	----
------------	---	-----------	----------	-----------	------	------	------

Antiepilépticos

carbamazepina	14	(234)9.42	(652)22	(1103)2.5	(226)1.1	(37)0.043	(44)0.997
---------------	----	-----------	---------	-----------	----------	-----------	-----------

Antiulcerosos

Ranitidina	5	(16)1.7	(28)0.61	(128)0.142	----	----	(44)0.0
------------	---	---------	----------	------------	------	------	---------

Betabloqueantes

Atenolol	10	(68)122	(223)1.68	(325)0.465	(105)0.0	----	(8)0.245
Metoprolol	10	(81)7.2	(374)9.12	(427)2.2	(128)0.065	----	(8)0.118
Propranolol	8	(83)10	(336)1.111	(400)0.59	(143)0.096	----	(8)0.224
Sotalol	6	(51)3.526	(171)6.5	(252)0.95	(102)0.56	----	----

Bronquiolíticos

Salbutamol	6	(31)3.3	(250)15.8	(417)0.471	(93)0.0	(7)0.0	----
------------	---	---------	-----------	------------	---------	--------	------

Citostáticos

ciclofosfamida	6	(43)0.011	(210)0.003	(284)0.1	(85)0.0	(12)0.0	----
----------------	---	-----------	------------	----------	---------	---------	------

Medios de contraste

Iopromida	5	(28)72	(108)22	(627)4	(103)0.21	(19)0.086	----
-----------	---	--------	---------	--------	-----------	-----------	------

Metabolitos

ac.clorofibrico	14	(190)4.38	(512)3.29	(611)0.63	(181)11	(171)0.17	(15)0.019
ac. salicílico	6	(104)88.99	(168)35	(123)17	(2)0.043	(3)0.04	----

Reguladores de lípidos

Bezafibrato	8	(79)9.43	(380)4.8	(581)3.1	(77)0.19	(67)0.027	(8)0.027
Fenofibrato	5	(41)0.0	(73)0.31	(154)0.025	(35)0.0	(12)0.0	(38)0.0
Gemfibrozilo	9	(91)36.53	(288)4.76	(623)58	(26)0.0	(79)0.002	(8)0.018
simvastatina	5	(9)0.004	(19)0.001	(78)0.001	(6)0.0	(6)0.0	----

Tranquilizantes

Diazepam	7	(43)5	(263)0.66	(401)0.034	(97)0.0	(20)0.0	(8)0.004
----------	---	-------	-----------	------------	---------	---------	----------

Vasodilatadores

Pentoxifilina	5	(2)0.0	(47)0.045	(139)0.299	(13)0.0	(2)0.0	-----
---------------	---	--------	-----------	------------	---------	--------	-------

Tabla 3. Medicamentos en aguas residuales y superficiales españolas (valores máximos, n µg. l⁻¹. Entre paréntesis, el número de muestras considerado) (86).

Fármaco	EDARi	EDARe	AS
Diclofenaco	(56)3.6	(47)2.2	(20)0.06
Ibuprofeno	(58)168	(49)28	(20)0.3
Indometacina	----	-----	(10)0.01
Ketoprofeno	(5)0.96	(5)0.75	(17)0.144
Naproxen	(39)8.62	(39)0.45	(27)0.247
Paracetamol	(56)246	(47)6.2	(13)0.25
Propifenazona	(5)0.85	(5)0.45	(17)0.059
Azitromicina	(5)0.45	(5)0.3	(17)0.068
Eritromicina	(11)0.25	(5)0.28	(21)0.2
Ofloxacina	----	----	(17)0.146
Sulfametoxazol	(5)0.96	(5)0.8	(17)0.169
Trimetoprim	(11)0.65	(5)0.23	(17)0.069
Fluoxetina	----	----	(10)0.0
Carbamazepina	(58)0.95	(49)0.168	(22)0.279
Ranitidina	(6)1.7	----	(17)0.142
Atenolol	(11)122	(5)1.2	(17)0.465
Propranolol	(41)6.5	(35)0.52	(20)0.063
Sotalol	----	----	(10)0.07
Bezafibrato	----	(30)0.0	(30)0.0
Gemfibrosil	----	----	(17)0.497
ac.clorofibrico	(30)2.02	(30)0.12	(20)0.02
ac. salicílico	(30)0.0	(30)0.19	(3)0.013

De la misma recopilación se desagregaron en la Tabla 3 los datos correspondientes a España, que afectan a 22 fármacos. En este caso, los valores se refieren exclusivamente a las aguas procedentes de las EDARs y a

las superficiales. De las subterráneas, de bebida y marinas, no existe información. En su conjunto, estos valores no difieren de forma significativa, de los totales, si bien habría que señalar que existen algunos fármacos que presentan

los valores máximos de todo el conjunto analizado como ocurre con el ibuprofeno, paracetamol, propifenazona, azitromicina, ranitidina, atenolol y propranolol.

De todas formas el estudio de Saderzsky et al., 2010 (86) que contiene datos hasta el año 2009 no consideró el caso de la planta depuradora de Patancheru Enviro Tech Ltd. en la India, que recibe 1500 m³ al día de aguas residuales procedentes de un complejo de 90 industrias farmacéuticas (87). Hasta la actualidad se considera que es el caso, recogido por la bibliografía, en la que la contaminación por productos farmacéuticos alcanza los niveles más elevados (de 100.000 a un millón de veces superior a los valores determinados en USA y China para los mismos productos). Los efluentes de la depuradora contenían 14 mg.l⁻¹ de ciprofloxacino, 2.1 mg.l⁻¹ de cetirizina y, del orden de los microgramos litro, un conjunto importante de otros APIs. Los cursos fluviales aguas abajo de la depuradora tenían valores de 2.500 a 10 μ- l⁻¹ de ciprofloxacino y de 530 a 97 μ.l⁻¹ de ceterizina. Varios lagos próximos estaban igualmente contaminados por estos productos y hasta las aguas subterráneas tenían valores del orden de los nanogramos por litro.

Los sedimentos, fluviales y marinos, pueden también ser puntos de localización de medicamentos, pero la información sobre estos casos es mucho menor. Savci, S, 2013 (88), en una revisión sobre este problema, considera, en primer lugar, que es un medio mal estudiado, pero que de acuerdo con la bibliografía presentan niveles de contaminación por fármacos que deberían ser considerados en las evaluaciones de riesgos. Cita casos, como los del río Danubio, en cuyos sedimentos Varga et al., 2010 (89) encuentran niveles de naproxeno de 2 a 20 ng.g⁻¹ y de 5 a 38 ng.g⁻¹ de diclofenaco, Lei et al., 2009 (90), en China, con niveles de estrógenos de 0.98 a 51.6 ng.g⁻¹, de Yang et al., 2010 (91) que encuentran diferentes antibióticos, con valores máximos de 1.56 μ.g⁻¹ para el antibiótico ofloxacino, o los de Zhou et al., 2011 (92), que en varios ríos del norte de China encuentra antibióticos en cantidades de hasta 5770, 1290, 653 y 652 ng.g⁻¹ de norfloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino y oxitetraciclina. Por otra parte, destaca los estudios españoles sobre sedimentos en el río Ebro, de Silva et al., 2011(93), donde se localizan productos como el paracetamol (con valores máximos de 222 ng.g⁻¹), la mevastatina (99.4 ng.g⁻¹) y la tilosina A (71 ng.g⁻¹), entre otros. En el mismo sentido habría que citar los estudios de Vázquez-Roig et al., 2011 (94) sobre sedimentos semiterrestres (el marsh de Pego-Oliva, en Valencia) con valores de hasta 15.1 ng.g⁻¹ de productos farmacéuticos, sobre todo de carbamacepina y paracetamol.

Los medicamentos de uso veterinario se vierten de forma prioritaria sobre el suelo dando origen a lo que se conoce como contaminación “difusa” por estar generada por numerosos puntos de emisión difícilmente localizables, tanto en el espacio como en el tiempo. Las dos formas fundamentales de vertido son: o bien directamente, por el ganado en régimen de pastoreo, o bien por esparcimiento de abonado orgánico, que normalmente

experimenta un proceso de maduración en fosas o de enriquecimiento con otros productos como pueden ser los restos vegetales. Los medicamentos aportados por alguna de estas vías sufren un proceso de degradación, que en general es bastante eficaz (95) y solo los muy persistentes son los que se pueden detectar en el suelo. Este es el caso de las tetraciclinas, que fueron encontradas en cantidades muy significativas, como ocurre con la tetraciclina, con valores de 86 a 172 μg.kg⁻¹ (96), 400 μg.kg⁻¹ (97), 450 a 900 μg.kg⁻¹ (98), la oxitetraciclina, con valores de 27 μg.kg⁻¹ (99), o de 1691 μg.kg⁻¹ (100), o la clortetraciclina, con valores de 7.3 μg.kg⁻¹ (101) o de 93 μg.kg⁻¹ (102). Otros antibióticos encontrados en el suelo en cantidades significativas fueron la sulfocloropiridacina, con valores de 365 μg.kg⁻¹(103) y la doxiciclina, con 1331 μg.kg⁻¹ (104).

Otros medicamentos que se usan en grandes cantidades en las actividades ganaderas como son las hormonas, al ser fácilmente degradables en el suelo, solo aparecen, cuando se detectan, en cantidades del orden de los nanogramos por kg.

5. EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS EMITIDOS AL MEDIO AMBIENTE

Hasta el momento no existe ningún estudio convincente que demuestre la existencia de efectos sobre la salud humana de los residuos de medicamentos detectados en alimentos, suelos, sedimentos o aguas. Y, en general, se admite que su presencia en el medio no constituye ningún problema aunque “no es deseable que sustancias biológicamente activas como las medicinas de uso humano entren en el medio ambiente” (105). Webb et al, 2003 (106), en un estudio en Alemania sobre la presencia en el agua de bebida de 60 medicamentos, concluye que, en la mayoría de los casos, la diferencia entre la posible ingesta diaria y la dosis terapéutica es, como mínimo de 150.000. Otros estudios (107, 108) coinciden en que la mayoría de las sustancias se encuentran en concentraciones que ofrecen un amplio margen de seguridad frente a sus posibles efectos adversos, pero que, sin embargo, la “incertidumbre permanece”, en particular, en relación con los efectos de las mezclas de medicamentos, los efectos crónicos a dosis bajas y sus efectos sobre los grupos de población más sensibles. Sumpster, JP., 2010 (109) considera que el único problema de salud pública que debería ser considerado es el de los posibles efectos sobre el feto de las sustancias citotóxicas ingeridas por las madres gestantes.

No ocurre lo mismo, en relación con los efectos de los medicamentos sobre diferentes grupos biológicos. En estos casos existen ya un número bastante amplio de trabajos que demuestran los efectos ecotoxicológicos de los medicamentos (110). Es tradicional, el caso del envenenamiento por diclofenaco de una población de buitres en el Sudeste de Asia. Tres especies de buitres vieron disminuidas sus poblaciones en un 97%, llegando casi a la extinción de alguna de ellas, por la ingestión de este medicamento antiinflamatorio de uso veterinario (111)

utilizado sobre todo en el ganado bovino. El envenenamiento se produjo cuando los buitres se alimentaron de las carcasas del ganado muerto y abandonado que había sido tratado previamente con diclofenaco. Los buitres y en general las especies del género *Gypsus* son extremadamente sensibles a este fármaco (la dosis letal es del orden de 0.1 a 0.2 mg.kg⁻¹) y la concentración de este producto en las carcasas de bovinos se mostró suficiente para justificar una apreciable mortalidad en las poblaciones de buitres. Están citados otros casos de la influencia letal del diclofenaco en las poblaciones del género *Gypsus* en otros países (112).

En la actualidad existe también una alta evidencia de procesos de feminización en peces inducidos por la emisión de medicamentos hormonales al medio. Varios estudios de campo en los ríos británicos mostraron la existencia de peces intersexuados (113) así como en otros países (114), que en la mayoría de los casos presentaban elevadas concentraciones en plasma de vitelogenina, lo que sugería la exposición a productos estrogénicos. En la mayor parte de los casos estos efectos estaban asociados a la presencia de efluentes de las EDARs, donde se encontraban cantidades importantes de esteroides naturales (como el estradiol) o sintéticos (como la EE2). No está claro, si estos últimos juegan un papel predominante en el proceso de feminización de peces, sin embargo estudios de laboratorio demostraron una alta sensibilidad de los organismos acuáticos a este producto, con valores tan bajos de PNEC (concentración prevista sin efecto feminizante) inferiores a 1 ng.l⁻¹ (115). Otros estudios, muestran que concentraciones de 4 ng.l⁻¹ de EE2 causan una severa feminización en peces y reducen su potencial reproductor (116).

Existen otros trabajos de toxicología, crónica y aguda, que muestran efectos adversos sobre el metabolismo y crecimiento de peces (pez cebra, medaka, salmónidos, etc.) de medicamentos como el diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol, propranolol, carbamazepina, clofibrato, etc. (117).

Otros estudios toxicológicos de laboratorio, y algunos de campo, muestran también efectos adversos de diversos medicamentos sobre algas e invertebrados. En el amplio estudio de revisión de Santos, L.H. et al., 2010 (118) se citan casos de antiinflamatorios no esteroides, reductores de lípidos en sangre, antibióticos, antidepresivos y antineoplásicos que tienen efectos adversos sobre el desarrollo y metabolismo de los géneros *Gammarus*, *Dafnia*, *Lemna*, *Hydra*, etc., así como diversas especies de algas.

De todas formas, estos estudios toxicológicos de laboratorio se realizan en muchos casos con concentraciones que exceden, normalmente, las que se dan habitualmente en el medio, por lo que su extrapolación a la realidad no se puede realizar tan fácilmente. Boxwall, A y Greenwood, R, 2010 (119) en un estudio sobre 38 medicamentos, de los más citados en los estudios ambientales, comparan las dosis máximas encontradas en el medio con la dosis más baja que produce efectos

toxicológicos y concluyen que la mayoría se encuentran muy por debajo de este umbral, por lo que su riesgo ambiental, es mínimo. Solo algunos, como el 17-alfa etilenestradiol, paracetamol, ácido salicílico, 17 alfa/beta-estradiol e ibuprofeno, supondrían un riesgo ambiental.

Estas apreciaciones, que minimizarían el riesgo de la presencia de los medicamentos en el medio por sus consecuencias ecotoxicológicas, habría que matizarlas también con el hecho de que en estos estudios no se consideran, normalmente, los riesgos derivados de las mezclas de medicamentos y de que en general, los estudios de toxicidad crónica se realizan en períodos de tiempo demasiado cortos. Santos, LH et al., 2010 (120) en su revisión de 216 trabajos señalan que solo en uno la duración del estudio, con siete años, podría considerarse como de suficiente garantía.

No se puede ignorar, finalmente, que aunque las moléculas de los APIs presentes en el medio ambiente tienen, en general, una vida media inferior a la de los contaminantes tradicionales (DDT, PCBs, etc.) el hecho de que su emisión se produzca de forma más o menos continua, les confiere un comportamiento similar a la de los productos persistentes, efecto conocido como "pseudopersistencia" (121), por lo que sus efectos se deberán considerar, en la mayor parte de los casos, como de toxicidad crónica.

6. EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL (GUÍA UE-2006)

El 1 de diciembre del año 2006 la UE después de un largo proceso de gestación de más de seis años aprobó la *Guía para la Evaluación del Riesgo Ambiental de Productos Medicinales para Uso Humano* que fue requerida para todos los procesos de autorización de comercialización en el territorio comunitario de nuevos productos de uso medicinal. Aunque una se exige evaluación positiva, en general, para la circulación de estos productos, no siempre será motivo de rechazo por que en el caso de los medicamentos de uso humano, debe analizarse, caso por caso, sopesando tanto los riesgos como los beneficios potenciales del nuevo producto.

En España esta Guía (UE-2006) fue incorporada como procedimiento de evaluación de riesgos ambientales en el año 2007 en el RD 1345/2007 de autorización de registro y condiciones de comercialización de medicamentos de uso humano (BOE 267-07.11.2007).

En esencia esta Guía utiliza un proceso secuencial de tres etapas: FASE I (Estimación de la Exposición), FASE II. (Ruta ambiental y análisis de efectos), con los tramos A y B, que suponen dos grados crecientes de refinamiento en la evaluación.

FASE I. La exposición al fármaco se determinará a partir de las concentraciones del producto en los distintos compartimientos del medio (aguas superficiales, aguas subterráneas, sedimentos y suelos). Aunque existe, como ya se vio, una abundante literatura a este respecto, en la práctica solo se considerarán las aguas superficiales, por estar disponibles más datos sobre ellas y, porque las rutas

de transporte al ser humano a través del agua de bebida, son más fáciles de definir. De todas formas, dada la gran variedad de métodos analíticos y estadísticos utilizados, estos datos precisarían de una cierta armonización, algo que solo en ciertos países se comenzó a realizar. En la práctica se utilizan procedimientos de predicción de las concentraciones ambientales (CAPs) bien mediante modelos como EUSES v 2.0 (Lijzen, J.P. y Rikken, M.G., 2004) o, en la mayor parte de los casos, por el sencillo procedimiento que recomienda la propia Guía:

$$CAP_{as} (\text{mg.l}^{-1}) = \text{DOSIS}_{ai} \cdot F_{pen} / \text{AR} \cdot D.$$

En la que DOSIS_{ai} es la máxima dosis consumida por habitante y día. F_{pen} , corresponde a la fracción de penetración en el mercado, que normalmente se define, por defecto, como 0.01. AR; sería la cantidad de agua residual generada por habitante y día, que también se puede definir por defecto igual a $200 \text{ l.hab}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$. Y D, sería la dilución estimada para el AR en el curso de agua, que se estima en 10. Si los valores de PEC son iguales o superiores a $0.01 \mu\text{g.l}^{-1}$ se pasaría a la FASE II. Si no, se da por concluida la evaluación. Pueden existir algunos casos (p.e. con los disruptores endocrinos) en los que aunque los valores sean inferiores a ese umbral, se siga igualmente a la FASE II.

En la FASE II. Tramo A, se va a realizar una evaluación más refinada de las CAPs, con nuevos datos y se van a comparar sus valores con la concentración en la que no se observan efectos (CNOE) multiplicada por un factor de incertidumbre de 10, la que se denominaría concentración predicha en la que no se observan efectos (CPNOE). Si la relación CAP: CPNOE es inferior a 1, se considera que no existe riesgo ambiental y se concluye la evaluación. Si es superior a 1 se pasaría a la FASE II. Tramo B. También se pasaría a este tramo, independientemente de la relación anterior, si las propiedades físico-químicas del producto u otras consideraciones hacen previsible la acumulación del fármaco en lodos de depuradora ($K_{co} > 10.000 \text{ l.kg}^{-1}$), en los seres vivos por bioacumulación ($K_{ow} > 1000$) o, en sedimentos (> 10% en este compartimiento). En este tramo A se realizaría también una evaluación del riesgo en aguas subterráneas, considerando que el CAP_{asub} es equivalente a $0.25 \cdot CAP_{asup}$.

FASE II. Tramo B. Se realizaría una nueva evaluación, todavía más refinada, de las CAPs y se efectuaría la misma comparación con las CPNOE, con los mismos criterios de evaluación (CAP: CPNOE < 1, no hay riesgo). Simultáneamente, se realizaría por protocolos de evaluación específicos evaluaciones de riesgos para lodos, bioacumulación y sedimentos.

Para los medicamentos de uso veterinario la UE (EMA, 2007) publicó una Guía revisada redactada con los mismos principios pero que presentaba algunas particularidades, como en la FASE I, donde, además de incluir la relación con las CNOE, para especies acuáticas (sin riesgo, CAP: CNOE < $1 \mu\text{g.l}^{-1}$) incorporaba otra para especies terrestres con el CPA del suelo, siendo ahora la relación sin riesgo (CAP_s: CNOE < $100 \mu\text{g.Kg}^{-1}$). En la FASE II. Tramo A, distingue además tres posibilidades: acuicultura, ganadería

intensiva, estabulada y ganadería extensiva, en pastoreo.

Con criterios semejantes, que toman como punto de partida la determinación de los CAPs en el agua u otros compartimientos del medio, se establecieron en diferentes países (Dinamarca, Suecia, Alemania, UK, Suiza, USA, Japón, etc.) protocolos de evaluación de riesgos por la presencia de medicamentos en el medio. En España, el grupo de Damiá Barceló realizó algunos estudios en este sentido (122), así como el de Esteban Alonso, para Sevilla (123) o Doñana (124) o el de Vazquez-Roig, P et al. (125) sobre las marismas de Pego-Oliva (Valencia).

Uno de los objetivos fundamentales que se persiguen con la aplicación de estos protocolos de evaluación de riesgos es la de seleccionar aquellos medicamentos que puedan suponer un mayor peligro para la salud pública o de los ecosistemas, bien por las características de su molécula o por las circunstancias de su consumo y eliminación. El poder establecer estas prioridades, es fundamental para concentrar los recursos en el estudio de aquellos casos que presuponen un mayor riesgo, ya que resultaría totalmente inabordable hacerlo sobre la totalidad de los medicamentos utilizados, así como sobre la multiplicidad de circunstancias que afectan a su uso.

7. PREVENCIÓN Y ATENUACIÓN DE LOS RIESGOS. FARMACOVIGILANCIA

Klaus Kümmerer (126), del Departamento de Environmental Health Sciences de la Universidad de Friburgo, y uno de los más reconocidos investigadores actuales en el estudio de los problemas ambientales de los medicamentos, clasifica las estrategias para reducir la entrada de los fármacos en el medio, en tres niveles:

Corto y medio plazo. Medidas tecnológicas de tratamiento de efluentes de las EDARs.

Medio plazo. Medidas de control ambiental en los procesos de fabricación y medidas preventivas en la prescripción, consumo y eliminación de medicamentos.

Largo plazo. Diseño de nuevos productos en los que se tenga en cuenta sus comportamiento ambiental ("Farmacia verde").

Los efluentes de las EDARs son una de las principales vías de entrada de los medicamentos en las aguas superficiales, por lo que fue uno de los primeros problemas que se abordaron en lo relativo a la prevención y atenuación de sus riesgos. Se constató, que así como los compuestos polares se eliminan con bastante eficacia con los sistemas biológicos convencionales, no ocurría lo mismo con los hidrófobos, que quedaban retenidos en altas proporciones en los lodos de depuradora (127). De todas formas, un estudio de Zabczynski, S et al. (128) muestra que los tratamientos biológicos convencionales pueden mejorar sensiblemente su eficacia regulando el tiempo de retención de lodos y el de retención hidráulica. De los diferentes tratamientos avanzados propuestos se encuentra que la ozonación y el carbón activo incrementan de forma significativa la eliminación en las EDARs de estos compuestos recalcitrantes (129).

En relación con las medidas que pueden adoptar las compañías farmacéuticas, con la aplicación de los Códigos de Buenas Prácticas de Fabricación que se fueron incorporando en los últimos años se apreció una sensible mejora en cuanto a la utilización de materias primas ambientalmente compatibles, así como en una gestión bastante más eficaz de los residuos.

También se dieron pasos importantes en cuanto a la prescripción de medicamentos, al utilizarse productos cada vez más específicos así como la progresiva generalización de las dosis individualizadas. De todas formas, en determinados países como Suecia, se dieron pasos todavía más innovadores al incluir entre las características a considerar en relación con el medicamento, su previsible comportamiento ambiental, publicando bases de datos con sus relaciones CAP:CENOE, así como su degradabilidad y biodisponibilidad (130).

La educación del consumidor en relación con la utilización racional de los fármacos es una cuestión fundamental, pues la eliminación de los productos no utilizados o caducados debería de realizarse siempre mediante los mecanismos establecidos en los diferentes países para la eliminación de los residuos farmacéuticos (131). Cuestión que todavía deja mucho por desear.

Finalmente, en el diseño de nuevos fármacos, Kummerer, K. (132) así como antes lo hiciera Daugton, G.C. (133), proponen la aplicación de los principios de la “química verde” en el sentido de incluir entre los objetivos a desarrollar, el de un comportamiento más ambientalmente compatible de los nuevos productos. Kummerer muestra diversos ejemplos en los que la búsqueda de determinadas dianas farmacológicas fue compatible con un mejor comportamiento ambiental del nuevo producto, proponiendo como la mejor opción de futuro una farmacia “verde y sostenible” (134).

La farmacovigilancia según la OMS se ocupa de la “detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos” (135). Tradicionalmente se orientó hacia los efectos adversos derivados del uso de medicamentos humanos o veterinarios, pero en la actualidad, se pretende también que este concepto se amplíe hacia los efectos adversos sobre el medio ambiente definiendo una nueva denominación, como “ecofarmacología” (136) o “farmaEcovigilancia” (137). En cualquier caso, esta concepción holística y ampliada de la farmacovigilancia estaría orientada, también, a estudiar y controlar los aspectos relacionados con la distribución y consumo de medicamentos identificando aquellas áreas donde determinados cambios podrían reducir la emisión de APIs al medio ambiente (138).

Realizaría actividades orientadas hacia el conocimiento del consumo y ciclo de vida de los medicamentos, así como de su aparición en los diferentes compartimientos del medio. Dado el elevado número de fármacos en el mercado, se centraría la farmacovigilancia en un número muy reducido de ellos, priorizados en relación con su alto riesgo ambiental. Estos fármacos-testigo podrían

variar con la época o la zona, por lo que habría que diseñar un proceso de monitorización flexible y adaptable a las circunstancias tanto del consumo como de la emisión al medio de los medicamentos.

La legislación europea, recoge ya estas implicaciones ambientales en su Guía sobre farmacovigilancia de medicamentos veterinarios (139), así como, implícitamente, en su Regulación sobre Registro, Evaluación, Autorización y Restricciones sobre Productos Químicos (140) en la que se obliga a “minimizar el impacto ambiental de nuevos productos sobre el ser humano y el medio ambiente a lo largo de su ciclo de vida”. Finalmente, en un documento remitido para consulta a los estados miembros sobre los fármacos contaminantes ambientalmente persistentes (EPPPs) recomienda que en el año 2015 se desarrolle una estrategia en relación con la contaminación del agua por productos farmacéuticos y que en el 2017 se adopten las medidas de mitigación oportunas, recomendando “la monitorización de los medicamentos humanos y veterinarios en el medio ambiente”.

En España, aunque todavía no se adoptaron resoluciones concretas en relación con esta temática (salvo alguna medida para la recogida y tratamiento de residuos farmacéuticos, como el Plan SIGRE) el Real Decreto 1345/2007 que regula las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos, implícitamente, ampara este tipo de medidas de control y monitorización ambiental en su artículo 6.h al exigir a los nuevos productos: “Indicaciones sobre las medidas de precaución y seguridad que han de adoptarse al almacenar el medicamento, al administrarlo al paciente y al eliminar los productos residuales, junto con la indicación de cualquier riesgo potencial que el medicamento pudiera presentar para el medio ambiente”.

8. CONCLUSIÓN

Un buen y actualizado resumen de la problemática que se acaba de analizarse puede encontrar en la documentación presentada el pasado diciembre (14-17,12.2014) por la SAICM (Strategic Approach to International Chemical Management), organización de la OMS y UNEP, en el Workshop celebrado en Ginebra, “Unwelt Bundesant”, 2014 (141). En ella se señalaba que los medicamentos se encuentran en el medio ambiente en todo tipo de países (en desarrollo, emergentes e industrializados) y que los casos estudiados demuestran que se pueden producir daños sobre los ecosistemas, mientras que en lo relativo a la salud humana, de acuerdo con los conocimientos actuales, no se esperan efectos adversos. Consideran, de todas formas, que la escasez de suficientes programas de monitorización supone un gran reto para el futuro para poder dilucidar en qué medida las bajas concentraciones de los medicamentos encontrados en el medio pueden suponer un riesgo sanitario. Proponen, finalmente, acciones globales adecuadas “para reducir la entrada de los productos farmacéuticos en el medio ambiente sin comprometer la efectividad, disponibilidad o

viabilidad del tratamiento médico, especialmente en los países en los que el acceso a los cuidados sanitarios es todavía limitado”.

9. AGRADECIMIENTOS

Al Profesor D. Ángel Concheiro Nine, catedrático de la Facultade de Farmacia de la USC, por las sugerencias y recomendaciones aportadas al original de este trabajo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Coats JR, Metcalf RL, Lu P-Y, Brown DD., Williams JF, Hansen LG.. Model Ecosystem Evaluation of the Environmental Impacts of the Veterinary Drugs Phenothiazine, Sulfametazina, Clopidor and Diethylstilbestrol. *Envir. Health Perspect* 1976; 18: 167-79.
2. Chiu S-H., Green ML. Baylis FP. Eline D. Rosegay A, Meriwether H. and Jacob TA. Absortion, Tissue Distribution and Excrepcion of Tritium-Lavelled Ivermectin in Cattle, Sheep and Rat. *J. Agric.Food. Chem.* 1990; 38: 2072-2078.
3. Holter PC,Sommer,J., Gronvold J and Madsen M . Effects of ivermectin treatment on the atention of dung beetles to cow pats. *Bull. Entomol. Research* 1993; 83: 53-58.
4. Jacobsen P. and Berglind L. Persistence of Oxytetracycline in Sediments from Fish Farms. *Aquaculture*, 1988 ; 70: 365-370
5. Björklund H, Bondestam J and Bylund G. Residues of oxolinic acid andoxytetracycline in fish and sediments from fish farms. Thesis. Departament of Biology. Abo Akademi University. Finland.1991
6. Ervik A. Thorsen B, Eriksen V, Lunestad BT and Samuelsen OB. Impact of administering antibacterial agents on wild fish and blue mussels *Mytilus edulis* in the vicinity of fish farms. *Dis. Aqual. Org.* 1994; 18: 45-51.
7. Schneider J. Problems related to the usage of veterinary drugs in aquaculture – a review. *Química Analítica.* 1994; 13 (supp.1): S34 – S42.
- 8 . Watts CD, Craythorne M ,Fielding and Steel CP. Identification of Non-volatile Organics in Water Using Field Desorption Mass Spectrometry and High Performance Liquid Chromatography. 3e d. European Symposium on organic Micopollutents in Water (ed.) Angeletti, A and Bjorseth DD. (pags. 120-131). Reidel Pub C. Dordrech.1993.
9. Aerne GW, English J and Marks V. The role of immunopassay in the analysis of microcontaminants in river samples. *Ecotoxology and Environm Safey.* 1985; 9: 79-83.
10. Richardson ML and Bowron JM. The fate of Pharmaceuticals chemicals in the aquatic environment- A review. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985; 37: 1-12.
11. Stumpf M, Ternes, TA., Haberer,K, Seel, P and Baumann W. Nachweis von Arzneimittelrückständen in Klärungen und Flicssgewässern. *Von Wasser*, 1996; 86: 291-303.
12. Gartiser SL, Brinker, A, Uhl, R, Willmund M, Krümmerer K. and Daschner F. Investigation of hospital effluents – the example of the Friburg university hospital. *Industrialwässer.* 1994; 9: 1618-1624.
13. Giuliana F, Koller T, Würgler FE. and Widmer RM. Detection of genotoxic activity in native hospital water by the umuC test. *Mutation Res.* 1996; 368: 49-57.
14. Christensen FM. Pharmaceuticals in the Environment - A Human Risk? *Regulat. Toxicol. Pharmacology*, 1998; 28, 3:212-221.
15. Kümmerer K. (Ed.) *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks.* 3rd ed. Springer-Verlag. Berlin., 2008.
16. Environmental Agency. *Res. Develop. Tech. Rep. P390. Review of Human Pharmaceuticals in the Environment.* WRc , Swindon, Wilts, UK. 2000.
17. Daughton CG. y Jones-Lepp, TL (Eds.) *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues.* ACS/Oxford Univ. Press. Washington DC 2001.
18. Dietrich DR , Webb SF. y Petry T. (Eds.) *Spots Pollutants: Pharmaceuticals in the Environment* Elsevier Academic Press. New York, 2005.
19. AWWA Ocurrance Survey of Pharmaceutically Active Compounds. *AWWA Res. Found. USA.* 2005
20. Williams R T. (Ed.) *Assessing Impacts on Aquatic Ecosystems.* SETAC (Soc. Env. Tox. And Chem.). Pensacola, FL., 2005.
21. Ternes TA. y Joss A. (Eds.) *Human Pharmaceuticals, hormones and Fragances. The challenge of micropollutants in urban water management.* IWA Pub. Londres 2006
22. Petrovic M, Pérez S. y Barceló D. (Eds.) *Analysis, Removal, Effects and Risks of Pharmaceuticals in the Water Cycle.* 2007, 2nd ed. 2013
23. Aga D. *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and the Water Treatments Plants.* CRC Press. Boca Raton. Fl. 2008
24. Rahman SZ , Shahid M. y Gupta V. (Eds.) *An Introduction to Environmental Pharmacology.* Ibn Sina Academia, India 2008
25. Crane M, Boxall AB y Berrett K. (Eds.) *Veterinary Medicines in the Environment* SETAC Press. Pensacola (FI). 2009
26. Kümmerer K y Hempel M. (Eds.) *Green and Sustainable Pharmacy.* Springer-Verlag. Berlin 2010.
27. Roig B. (Ed.) *Pharmaceuticals in the Environment. Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact.* IWA Pub. Londres 2010.
28. Brooks TA, Huggett DB. (Eds.) *Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future perspectives.* Springer. New York 2012.
29. BIO Intelligence Service. *Study on the Environmental risks of medicinal products.* Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.
30. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson, RT, Meteyer, CU, Ridetout, BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudrhry MJ, Arshad M, Madmood S, y Khan AA . Diclofenac in

residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004; 427: 630-633.

31. Sumpter JP. Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution. En: Kümmerer, K. and Hempel, M. Eds. *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag. Berlin 2010.

32. Solé M, López de Alda, MJ, Castillo M, Porte C, Ladegaard-Pedersen K, Barceló D. Estrogenicity determination in sewage treatment plants and surface waters from Catalanian area (NE Spain). *Environm. Sci. Technol.* 2000; 34: 5076-5083.

33. Petrovic M., Solé M., López de Alda MJ., Barceló D. Endocrine disruptors in sewage treatment plants, receiving waters and sediments: Integration of chemical analysis and biological effects on feral carp. *Environm. Toxicol. Chem.*, 2002; 21: 2146-2156.

34. Farré M, Ferrer I, Ginebreda A, Figueras M, Olivella L., Tirapu Ll. Vilanova M. Barceló D. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry. Methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *J. Chromatogr. A*, 2001; 938: 187-197.

35. Carballa M, Oimil F, Lema JM, Llompart M., Jarcia-Jares C, Rodríguez I, Gomez, M. y Ternes T. Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res.* 2004; 38: 2918-2926.

36. Carballa M, Oimil F y Lema JM. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatments. *Water Res.* 2005; 39: 4790-4796.

37. Suárez S, Carballa M, Oimil F y Lema JM. How are pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) removal from urban wastewater? *Rev. Environm. Sci. Biotechnol.* 2008; 7: 125-138.

38. Santos JL, Aparicio I. y Alonso E. Occurrence and risk assessment of pharmaceutally active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Sevilla city (Spain). *Environm. International.* 2007; 33: 596-601.

39. Camacho-Muñoz D, Martín J, Santos JL, Aparicio I y Alonso E. Occurrence, temporal evolution and risk assessment of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain). *Jour. Hazardous Materials*, 2010; 183: 602-608.

40. Benitez FJ, Real FJ, Acero JL, y Roldan G. Removal of selected pharmaceuticals in waters by photochemical processes. *Jour. Chem. Tech. Biotechnol.* 2009; 84,8: 1186-1195.

41. Ibañez M, Guerrero C, Sancho JV. y Hernández F. Screening of antibiotics in surface and wastewaters samples by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Jour. Chromatogr.* 2009; 1216, 12: 2529-2539.

42. Gil García, MD, Cañada F, Calzoni, MJ, Vera-Candioti L, Siano GG., Goicochea HC. y Martínez-Galera M. Chemometric tools improving the determination of anti-inflammatory and antiepileptic drugs in river and wastewater by solid-phase microextraction and liquid

chromatography diode array detection. *Jour. Chromatogr.* 2009; 1216, 29: 5489-5496.

43. Rosal R, Rodríguez A, Perdigon-Melón JA, Petre A. García-Calvo E, Gómez MJ, Agüera A y Fernández-Alba AR. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water. Res.* 2010; 44, 2: 578-588.

44. Matamoros V, García J. y Bayona JM. Behaviour of selected pharmaceuticals in subsurface flow constructed wetlands: a pilot-scale study. *Env. Sci. Technol.* 2005; 39,14: 5449-5454.

45. Mendez-Arriaga F, Gimenez J y Esplugas S. Photocatalytic degradation of non-steroidal antiinflammatory drugs with TiO₂ and simulated solar irradiation. *Water Res.* 2008; 42,3: 585-594.

46. Ventura F, Huerta-Fontenla M. y Galcerán MT. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 2011; 45,3: 1432-1442.

47. Nieto A, Borull F, Pocurull E. y Marcé RM. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in sewage sludge. *Env. Toxicol. Chem.* 2010; 29,7: 1448-1489.

48. EMA. Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO containing and immunological products (EMEA/CVMP/055/96) 1997.

49. VICH. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products. Environmental Impact Assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs). Phase II. VICH GL 38. U.S. Dept. Health and Human Services 2006.

50. VICH. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products. Guidance for Industry. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs: General Approach to Testing. VICH GL 33. U.S. Health and Human Services 2009.

51. European Medicines Agency (EMA). Revised Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Pharmaceuticals in support of the VICH Guidelines GL6 and GL38 (VICH-TGD), (EMEA/CVPM/ERA/418282/2005-Rev.1. Londres, 1 Nov., 2007.

52. EMA Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products (CHMP/SWP/00) 2006.

53. U.S. Dept. Health and Human Services. Guidance for Industry. 1998.

54. Kümmerer K. (Eds.) *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks.* Springer-Verlag. Berlin 2nd ed. 2004, 3rd ed. 2008.

55. KNAPPE project. Knowledge and Need Assessment on Pharmaceuticals Products in Environmental Waters. Final report. 2008.

56. BIO Intelligence Service. Study on the Environmental risks of medicinal products. Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.

57. Grenier, J-F. Maturity of Global Pharma Market confirmed. PharmaExpand Exchange. Disponible en: (pharmaexpand.com/wordpress/?p=223) 2013.
58. KNAPPE project. Knowledge and Need Assessment on Pharmaceuticals Products in Environmental Waters. Final report. 2008.
59. Boxall, AB. *et al.* Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environm, Health Perspectives*, 2012; 120, 9: 1221-1229.
60. Alder A, Bruchet A, Carballa M., Clara M, Joss A, Löffler D, McArdell C., Miksch K, Oimil F, Tuhkanen T y Ternes N. Consumption and Occurrence. Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragances. In: Ternes T. y Joss A., Eds. The challenge of micropollutants in urban water management IWA Pub. Londres 2006.
61. BIO Intelligence Service. Study on the Environmental risks of medicinal products. Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.
62. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y Europa. *Atención Primaria*, 2012; 44, 6: 335-347.
63. Le Pen C, Lemasson H. y Roulliere-Lelilec C. La consommation medicamenteuse dans 5 pays europeén: une réévaluation. *LEE (Les entreprises du médicament)*. Paris 2007.
64. Kümmerer K. Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks. Springer-Verlag. Berlin. 2nd. ed. 2004, 3rd ed. 2008.
65. BIO Intelligence Service. Study on the Environmental risks of medicinal products. Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.
66. Sacher F, Ehmann M, Gabriel S. Graf C. y Brauch HJ. Pharmaceutical residues in the river Rhine-results of a one-decade monitoring programme. *J. Environm. Monit.* 2008; 10: 664-670.
67. Bernard M, Arnols M, Edder P y Orтели D. Micropollutants in the wáter of the river Rhône-2006 Campaign. *Rapp. Comm. Int. prot. Eaux Léman contre pollut. Campagne 2006*: 163-172. 2007.
68. Larsson JD, de Pedro C y Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high level of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 2007; 148: 751-755.
69. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M. y Larsson JD. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28: 2522-2527.
70. Daughton CG y Ruhoy IS. Environmental Footprint of Pharmaceuticals- The Significance of Factors Beyond Direct Excretion to Sewers. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28, 12: 2495-2521.
71. BIO Intelligence Service. Study on the Environmental risks of medicinal products. Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.
72. Alder A, Bruchet A, Carballa M, Clara M, Joss A., Löffler D, McArdell C, Miksch K, Oimil F, Tuhkanen T y Ternes N. Consumption and Occurrence. Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragances. In: Ternes T. y Joss A., Eds. The challenge of micropollutants in urban water management IWA Pub. Londres 2006.
73. Lienert J, Bürki T, y Escher BL. Reducing micropollutants with source control: substance flow analysis of 212 pharmaceuticals in faeces and urine. *Water Sci. Technol.* 2007; 56: 87-96.
74. Celiz M D, Tso J. y Aga DS. Pharmaceutical metabolites in the environment: Analytical challenges and ecological risks. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28, 12: 2473-2484.
75. Walgren, JL Mitchell MD y Thompson DC. Role of metabolism in drug induced idiosyncratic hepatotoxicity. *Cri. Rev. Toxicol.* 2005; 35: 325-361.
76. Nalec-Jawecki, G. Evaluation of the in vitro biotransformation of fluoxetine with HPLC, mass spectrometry and ecotoxicological tests. *Chemosphere*, 2007; 70: 29-35.
77. European Environmental Agency. (EEA). Pharmaceuticals in the Environment. Results of an EEA workshop. Copenhagen. 2010.
78. Roig B. Ed. Pharmaceuticals in the Environment. Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact. IWA Pub. Londres 2010.
79. Boxall AB. Fate of veterinary Medicines Applied to Soils. En: Kümmerer K. Ed. Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, Effects and Risks. Springer-Verlag. Berlin, 2008.
80. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for environment. *Environ. Microbiol.* 2006; 8: 1137-1144.
81. Scottish Environment Protection Agency (SEPA). The occurrence of chemical residues in sediments in Loch Erisort, Loch Roag and Loch a Chain Baihn. Sea Loch Survey, 2012.
82. Sadezky A, Löffler D, Schlüsener M., Roig B. y Ternes T. Real situation: Occurrence on the main investigated PPs in water bodies. En: Roig B, Ed. Pharmaceuticals in the Environment. IWA Pub. Londres, 2010.
83. Airis AZ , Shamsuddin AS y Praveena SM. Occurrence of 17 α -ethynylstradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Env. Int.* 2014; 69: 104-119.
84. Zabczynski S, Buntner D, Miksc K. y Roig B. Performance of conventional treatment processes of the most resistant PPs. En: Roig B, Ed. Pharmaceuticals in the Environment . AGA Pub. Londres, 2010.
85. Sadezky A, Löffler D, Schlüsener M, Roig B. y Ternes T. Real situation: Occurrence on the main investigated PPs in water bodies. En: Roig B. Ed. Pharmaceuticals in the Environment. IWA Pub. Londres, 2010.
86. Sadezky, A., Löffler, D., Schlüsener, M., Roig, B. y Ternes, T. Real situation: Occurrence on the main

- investiged PPs in water bodies. En: Roig B. Ed. *Pharmaceuticals in the Environment*. IWA Pub. Londres, 2010.
87. Fick J, Söderström H., Lindberg RH, Phan C, Tysklind M. y Larsson JD. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28: 2522-2527.
88. Savci S. A review of occurrence of pharmaceuticals in sediments. *African Jour. Biotechnol.* 2013; 12, 29: 4539-4541.
89. Varga M, Dobor J, Helenkár A, Jurecska L, Yao J. y Záray G. Investigation of acidic pharmaceuticals in river water and sediment by microwave-assisted extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Microchemical Jour.* 2010; 95: 353-358.
90. Lei B, Huang S, Zhou Y, Wang D y Wang Z. Levels of six estrogens in water and sediment from three rivers in Tianjin area. China. *Chemosphere*, 2009; 76, 1: 36-42.
91. Yang. JF, Ying G-G, Zhao J-L, Tao R. Su, H-C. y Chen F. Simultaneous determination of four classes of antibiotics in sediments of the Pearl River using RRLC-MS/MS. *Sci. Total Environm.* 2010; 408: 424-3432.
92. Zhou L-J, Ying G-G, Zhao J-L. Yang J-F, Yang B. y Liu S. Trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in the sediments of the Yellow River, Hai River and Liao River in northern China. *Environm. Pollut.* 2011; 159: 1877-1885.
93. da Silva BF, Jleic A, López-Lerma R. Muzeto AA, Petrovic M. y Barceló D. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 2011; 85, 8: 1331-1339.
94. Vazquez-Roig P. Andreu V, Blasco C. y Picó Y. Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Sci. Total Environm.* 2012; 440: 24-32.
95. Monteiro SC, Alistair BA y Boxall BA. Factors affecting the degradation of pharmaceuticals in agricultural soils. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28, 12: 2546-2554.
96. Hamscher G, Sczesny S, Höper H, y Nau H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2002; 74: 1509-1518.
97. Pawelzick HT, Höper H, Nau H y Hamscher G. A survey the occurrence of various tetracyclines and sulphamethazine in sandy soils in northwestern Germany fertilized with liquid manure. SETAC Euro 14th Ann. Meeting: Praga, 2004.
98. Winckler C y Grafe A. Use of Veterinary Drugs in Intensive Animal Production. Evidence for Persistence of Tetracycline in Pig Slurry. *Jour. Soils Sedim.* 2001; 1,2: 66-70.
99. Pawelzick HT, Höper H, Nau H y Hamscher G. A Survey the occurrence of various tetracyclines and sulphamethazine in sandy soils in northwestern Germany fertilized with liquid manure. SETAC Euro 14th Ann. Meeting: Praga, 2004.
100. Kay P, Blackwell PA y Boxall AB. Fate the veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environm. Toxicol. Chem.* 2004; 23, 5: 1136-1144.
101. Hamscher G, Sczesny S, Höper H, y Nau H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2002; 74: 1509-1518.
102. Pawelzick HT, Höper H, Nau H y Hamscher G. A survey the occurrence of various tetracyclines and sulphamethazine in sandy soils in northwestern Germany fertilized with liquid manure. SETAC Euro 14th Ann. Meeting: Praga, 2004.
103. Kay P, Blackwell PA y Boxall AB. Fate the veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environm. Toxicol. Chem.* 2004; 23, 5: 1136-1144.
104. Ho YB, Zakaria MP, Latif, PA, y Saari N. Occurrence of veterinary antibiotics and progesterone in broiler manure and agriculture soil in Malaysia. *Sci. Total Environm.* 2014; 488-489: 261-267.
105. Sumpter, J.P. *Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution*. En: Kümmerer K. and Hempel M. Eds. *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag. Berlin 2010.
106. Webb SF, Ternes T, Gibert M. y Olejniczak K. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.* 2003; 142: 157-167.
107. WHO. *Pharmaceuticals in drinking water*. Geneva 2011, Disponible en: (www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_2011601.pdf).
108. Boxall AB, Monteiro SC, Fussell R, Williams RJ, Bruemer J, Greenwood R. y Bersuder P. Targeted monitoring for human pharmaceuticals in vulnerable source and final waters. *Drinking water Inspectorate Project No WDo805 (Ref DWI 70/2/231)*. 2011.
109. Sumpter JP. *Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution*. En: Kümmerer K and Hempel M. Eds. *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag. Berlin 2010.
110. Santos, LH, Araújo, AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Martos C. y Montenegro, MC. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Jour. Hazard. Material.* 2010; 175: 45-95.
111. Oaks, JL, Gilbert M, Virani, MZ, Watson, RT, Meteyer, CU, Ridetout, BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Madmood S y Khan AA. Diclofenac in residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 2004; 427: 630-633.
112. Sumpter, J.P. *Pharmaceuticals in the Environment: Moving from a Problem to a Solution*. En: Kümmerer K. and Hempel M. Eds. *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag. Berlin 2010
113. Jobling S, Williams R, Jhonson A, Taylor A, Gross-

- Sorokin M., Nolan M, Tyler CR, van Aerle R., Santos, EM y Brighty G. Predicted exposures to steroid oestrogens in UK rivers correlate with widespread sexual disruption in wild roach populations. *Environm. Health Perspect*, 2006; 114 (suppl. 1): 32-39.
114. Tyler CR y Jobling S. Roach, sex, and gender-bending chemicals: the feminization of wild fish in English rivers. *Bioscience*. 2008; 58: 1051-1059.
115. Caldwell DJ *et al.* Derivation of an aquatic predicted no-effect concentration for the synthetic hormone 17 α -ethilynstradiol. *Env. Sci. Technol.* 2008; 42,19:7046-7054.
116. Nash JP, Kime DE, van der Ven LT, Wester PW, Brion F, Maack G, Stahlschmidt-Allner P. y Tyler CR. Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethinylloestradiol cause reproductive failure in fish. *Environm. Health Perspect.* 2004; 112: 1725-1733.
117. Santos LH, Araújo AN, Fachini A, Pena A., Delerue-Martos C. y Montenegro MC Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Jour. Harzard.Material.* 2010; 175: 45-95.
118. Santos, LH, Araújo AN, Fachini A, Pena A., Delerue-Martos C. y Montenegro MC Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Jour. Harzard.Material.* 2010; 175: 45-95.
119. Boxall A. y Greenwood R. Biological monitoring and endpoints. En: Roig B. Ed. *Pharmaceuticals in the Environment*. AWA Pub. Londres, 2010.
120. Santos LH, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Martos C. y Montenegro MC. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Jour. Harzard.Material.* 2010; 175: 45-95.
121. Ankley GT, Brooks BW, Huggett DB y Sumpter JP. Repeating History: Pharmaceuticals in the Environment. *Environm. Sci. Technol.* Dec. 15, 2007: 8211-8217.
122. Garcia Galan J, Díaz-Cruz MS y Barceló, D. Combining chemical analysis and ecotoxicity to determine environmental exposure and to assess risk from sulfonamides. *Trends Anal. Chem.* 2009 ;28, 6: 804-819.
123. Santos JL, Aparicio I y Alonso E. Occurrence and risk assessment of pharmacutally active compounds in wasterwater treatment plants. A case study: Sevilla city (Spain). *Environm. International*, 2007; 33: 596-601.
124. Camacho-Muñoz D, Martin J, Santos JL, Aparicio I y Alonso E. Occurrence, temporal evolution and risk assessment of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain). *Jour. Hazardous Materials* 2010; 183: 602-608.
125. Vazquez-Roig P. Andreu V., Blasco C y Picó, Y. Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Sci. Total Environm.* 2012; 440: 24-32.
126. Kümmerer K. Sustainable from the very beginning: rational design of molecules by life cycle for green engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chem.* 2007; 9: 899-907.
127. Carballa M, Oimil F, Lema JM, Llombart M., Jarcia-Jares C, Rodriguez I, Gomez M y Ternes T. Behaviour of pharmaceuticals , cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res.* 2004; 38: 2918-2926.
128. Zabczynski S, Buntner D, Miksch K y Roig B. Performance of conventional treatment processes of the most resistant PPs. En: Roig B, Ed. *Pharmaceuticals in the Environment* . AGA Pub. Londres, 2010.
129. BIO Intelligence Service. Study on the Environmental risks of medicinal products. . Executive Agency for Health and Consumers. Paris 2013.
130. FASS (Sewdish Medicines Compendium). Environmental classification of pharmaceuticals. Disponible en: (www.fass.se Guidance for pharmaceuticals companies. 2007).
131. Cabrejas JM y González D. Los residuos farmacéuticos. En: *Los residuos y sus riesgos para la salud*. Madrid: Real Academia de Farmacia 2009; pp. 229-240.
132. Kümmerer K. Sustainable from the very beginning: rational design of molecules by life cycle for green engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chem.* 2007; 9: 899-907.
133. Daughton CG. “Cradle-to-cradle” Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental Disposition while Promoting Human Health. I. Rationales for and Avenues toward a Green Pharmacy. *Environm. Health Perspect.* 2003; 111: 757-774.
134. Kümmerer K y Hempel M. (eds.) *Green and Sustainable Pharmacy*. Springer-Verlag. Berlin 2010.
135. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Ginebra, 2004.
136. Kummerer K. y Velo G. Ecopharmacology: A New Topic of Importance in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2006; 29, 5: 371-373.
137. Daughton CG y Ruhoy IS. Environmental Footprint of Pharmaceuticals- The Significance of Factors Beyond Direct Excretion to Sewers. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009; 28, 12: 2495-2521.
138. Daughton CG y Ruhoy IS. Environmental Footprint of Pharmaceuticals- The Significance of Factors Beyond Direct Excretion to Sewers. *Environm. Toxicol. Chem.* 2009;28, 12: 2495-2521.
139. European Medicines Agency (EMA). VICH GL 38 (Ecotoxicity Phase II), Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Pharmaceuticals-Phase II (CVMP/VICH/790/03-Final. Londres, 2004.
140. Union Europea. Regulation (CE) No. 1907/2006 of the European Parliament and the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). Luxemburgo. 2006.
141. Umwelt Bundesamt, (version española) *Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global*. Incidencia, efectos y acción cooperativa potencial bajo el SAICM.

IWW (Instituto para el agua de Renania-Westfalia).
Muelheim an der Ruhr. Alemania . Diciembre 2014.