

CONTAMINANTES EMERGENTES EN AGUAS: METABOLITOS DE FÁRMACOS. UNA REVISIÓN.

Fecha de recepción: 15 de abril de 2014 • Fecha de aceptación: 19 de mayo de 2014

EMERGING CONTAMINANTS IN WATER: PHARMACEUTICAL RESIDUES. A REVIEW.

Candelaria Tejada^{1,4}, Edgar Quiñonez², Margaret Peña³.

RESUMEN

El medio ambiente acuático se ha visto afectado en gran medida por los residuos provenientes de compuestos farmacéuticos, estos no solo afectan los procesos biológicos utilizados para el tratamiento de aguas residuales municipales, sino que también sobrepasan los límites de la potabilización. El objetivo de este artículo es realizar una revisión acerca de los aspectos de consideración con respecto a esta problemática, además las características físico químicas, y su detección en el agua, refiriéndose a esto último no solo como la identificación de estos contaminantes sino también la proporción de ello. En este contexto se discuten las limitaciones que se llevan a cabo con el cuidado de los cuerpos de agua no solo en la disposición de aguas residuales sino también del consumo humano.

Palabras clave: Calidad del agua, compuestos farmacéuticos, medicamentos, disruptores endocrinos.

1. M.Sc. Educación; Esp. En Química Analítica; Candidata a M.Sc. Ingeniería Ambiental; BSc. Ingeniería Química. Universidad de Cartagena (Colombia). e-mail: ctejadatt@gmail.com
2. Ph.D. Ingeniería; BSc. Ingeniería civil. Universidad de Cartagena (Colombia), e-mail: equinonesb@unicartagena.edu.co.
3. M.Sc. Estudiante de Maestría en Ingeniería Ambiental; BSc. Ingeniería Química. Universidad de Cartagena (Colombia), e-mail: margaret.penac@gmail.com.
4. Autor Corresponsal

ABSTRACT

The aquatic environment has been greatly affected by residues from pharmaceuticals, these not only affect the biological processes used for the treatment of municipal wastewater but also beyond the limits of the purification. The aim of this article is to do a review about aspects of consideration with respect to this problem, besides the physical and chemical characteristics, and their detection in water referring to the latter not only the identification of these contaminants but also the proportion of it. In this context the limitations that are conducted with the care of the bodies of water not only in wastewater disposal but also human consumption are discussed.

Keywords: Key words: Drugs, endocrine disruptors, pharmaceuticals products, water quality.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un interés creciente por las repercusiones que tendrán los compuestos orgánicos de origen antropogénico en el ambiente. El agua es una fuente importante de estos compuestos para los seres vivos. La regulación de estos contaminantes es escasa, debido al desconocimiento de sus efectos, además de que no se tiene un inventario de "todas" las especies químicas presentes en una muestra ambiental, por limitaciones analíticas. Los contaminantes emergentes presentan altas tasas de transformación/remoción, que pueden compensar su introducción continua en el ambiente. Es necesario incrementar el conocimiento sobre el origen, la transformación y los efectos de esta nueva generación de contaminantes, para proponer los mecanismos de tratamiento del agua, con el fin de garantizar una calidad idónea y sin efectos para la salud humana y los organismos acuáticos (Becerril, 2012).

En los años más recientes, se reconoce (Ramos, 2005; Arslan-Alaton y Caglayan, 2006) que la

presencia y el destino de los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático constituye uno de los eventos emergentes en la química ambiental. Los aspectos más significativos son: la variación de la composición de los vertimientos, su identificación como fuentes de contaminación orgánica, y la afectación del óptimo funcionamiento de procesos biológicos de tratamiento por los antibióticos y desinfectantes (Ramos, 2006; Ramos 2005). Estos a su vez, generan efectos tóxicos crónicos tales como: estrogénicos, genotóxicos, cancerígenos y teratogénicos, así como resistencia antibiótica. Además, se detectan medicamentos y se cuantifican indicadores de contaminación en las corrientes de aguas residuales, ríos, aguas superficiales y subterráneas, donde descargan los efluentes, tratados o no. (Ternes, 1998; Heberer, 2002; Kummerer, 2001; Kummerer et al, 2000; Zuccato et al, 2006).

Muchos medicamentos, contaminantes emergentes, son constantemente detectados en las

Estos contaminantes corresponden, en la mayoría de los casos, a contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos a regulación futura, dependiendo de investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia (Becerril, 2012).

aguas subterráneas, plantas de tratamiento de aguas residuales y el suministro de agua (Molina et al, 2006), sin embargo la ineficiencia de los métodos convencionales utilizados en plantas de tratamiento de agua (PTA) para eliminar el contaminante, motiva el desarrollo de métodos eficaces para tratar la contaminación del efluente (Bila y Dezotti, 2007). De todos los contaminantes emergentes, los que probablemente suscitan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los fármacos y, en particular, los antibióticos. Según las propiedades físico-químicas de los fármacos, sus metabolitos, productos de degradación, y las características de los suelos, estas sustancias pueden llegar a alcanzar las aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o bien quedar retenidas en el suelo y acumularse pudiendo afectar al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica (Barceló y López, 2012).

Estos contaminantes corresponden, en la mayoría de los casos, a contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos a regulación futura, dependiendo de investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia (Becerril, 2012). La característica de este grupo de contaminantes es que no necesitan persistir en el ambiente para causar efectos negativos, puesto que sus altas tasas

de transformación/remoción se pueden compensar por su introducción continua en el ambiente. Para la mayoría de estos contaminantes emergentes, la incidencia, la contribución de riesgo y los datos ecotoxicológicos, no están disponibles. Así que es difícil predecir qué efectos de salud pueden tener en seres humanos y organismos acuáticos (Barceló, 2003).

El consumo de fármacos en muchos países se cifra en toneladas por año, y muchos de los más usados, entre ellos los antibióticos, se emplean en cantidades similares a la de los pesticidas (Jones et al, 2001). Los fármacos que se han detectado en el medio ambiente acuático, ya sea directamente o sus metabolitos, incluyen analgésicos/antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, β -bloqueantes, reguladores de lípidos, medios de contraste en rayos X, anticonceptivos orales, esteroides y otros, como broncodilatadores, tranquilizantes, etc. (Hernando et al, 2006). Lo que ha despertado una mayor preocupación ha sido el hallazgo de algunos de ellos (como el ibuprofeno, el diclofenaco, la carbamacepina, o el ácido clofíbrico) en aguas potables (Bedner y Maccrehan, 2006).

En general, el estudio de estos se ha enfocado en diversas perspectivas dentro de las que se incluyen características químicas (grupo funcional y estructura química; productos químicos con nuevas estructuras), tipos de uso (nuevos usos en los sectores

industriales o de consumo), tipo de efectos (redescubrimientos de efectos o interacciones totalmente nuevas), mecanismos de acción, fuente u origen (nuevos tipos de fuentes o de orígenes previamente desconocidos para los productos químicos existentes), y la ruta de exposición (vías que no habían sido consideradas). Cada perspectiva puede interceptarse con las otras en varios niveles (Becerril, 2012).

BREVE MARCO REFERENCIAL

Los grupos de fármacos que en la actualidad se consideran más peligrosos y demandan investigación son:

- Los antibióticos, por la posibilidad de que se desarrollen cepas bacterianas resistentes que hagan que estos compuestos resulten ineficaces para el fin para el que fueron diseñados (Petrov et al, 2005), los antibióticos ocupan el tercer puesto en volumen de uso de todos los fármacos empleados en medicina humana, y el 70% de los empleados en medicina veterinaria.
- Los medios de contraste en rayos X, porque son muy persistentes, no resultan eliminados en las plantas de tratamiento, y alcanzan fácilmente las aguas subterráneas por percolación a través de suelos (Barceló y López, 2012).
- Los citostáticos, porque debido a su gran potencia farmacológica, exhiben con frecuencia propiedades carcinogénicas, mutagénicas o embriogénicas, y, al igual que los anteriores, parecen presentar una eliminación negligible en los procesos de depuración, y los estrógenos, utilizados fundamentalmente como anticonceptivos y para el tratamiento de desórdenes hormonales tan frecuentes como la menopausia, que son los responsables en muchos casos de la aparición de fenómenos de feminización, hermafroditismo, y disminución de la fertilidad (Barceló y López, 2012).

Dentro de los contaminantes más perjudiciales se encuentra el paracetamol, un analgésico ampliamente utilizado, que está presente comúnmente en los ambientes acuáticos, y en seres humanos puede causar lesión hepática, nefrotoxicidad, complicaciones gastrointestinales y hepatitis (Olaleye y Rocha, 2008). El uso de bioadsorbentes se muestra como un método económico y eficiente en la eliminación de diversos contaminantes en el medio acuático (Silva et al, 2007), principalmente por el fomento de la reutilización de los residuos y, por lo tanto, reduciendo el impacto ambiental previsto por ellos. Entre los cultivos destacados para tal fin en Brasil, se destacan la caña de azúcar y la esponja vegetal (Belisario, 2007).

Los contaminante emergentes han repercutido de manera severa en los seres humanos; un ejemplo claro es que por su contaminación en las fuentes de abastecimiento han provocado un aumento en muchas enfermedades dentro de las que se encuentra la renal crónica (ERC), la cual afecta a la mayoría de los países del mundo, con una prevalencia de alrededor del 10%. La hemodiálisis, como modalidad de la terapia renal sustitutiva, es un procedimiento muy costoso, que presenta el enorme reto de producir grandes cantidades de agua de alta pureza con un costo de efectividad aceptable, siendo el agua uno de los parámetros que determinan la calidad de la hemodiálisis, ya que la sangre de un paciente con este tratamiento está en contacto con 20.000 a 25.000 litros de agua por año a través de una membrana. El objetivo central de someter a tratamiento el agua que se utilizará en hemodiálisis es remover los contaminantes químicos y microbiológicos, elementos que se encuentran presentes en forma permanente en el agua potable y en diferentes concentraciones, los cuales al pasar al torrente sanguíneo de un paciente pueden producir reacciones adversas en forma aguda e inmediata o a largo plazo (Melian y García, 2011).

ORIGEN DE LOS DIVERSOS CONTAMINANTES

Los productos químicos presentes en aguas tanto superficiales (ríos, lagunas, etc.) como residuales abarcan un amplio rango de productos químicos antropogénicos, es decir, aquellos sintetizados o indirectamente producidos por las actividades humanas. Como consecuencia de diferentes actividades especialmente restos de medicinas que no son totalmente asimilados por el organismo, medicamentos tirados a la basura o al inodoro, o sustancias químicas administradas a los animales y arrastradas por la lluvia, estos químicos terminan en las aguas residuales, incluso luego de los tratamientos que se les hacen al agua para diferentes usos (consumo humano, aseo personal, entre otras actividades diarias) todavía siguen presentes, pues muchos de los sistemas de depuración son ineficientes para este tipo de contaminantes. Una importante fracción de fármacos que son consumidos en grandes cantidades y variedad luego de su ingesta se excretan por el individuo a través de orina y heces, ingresando de manera continua y persistentes a las aguas residuales (Elorriaga et al, 2012).

Estos fármacos no son detectados por las depuradoras o plantas de tratamiento, incluso en la mayoría de los casos no existen procesos para tratarlos, pero su variedad y presencia en los ríos puede ocasionar daños graves en la salud humana y en el medio ambiente.

Las primeras evidencias de la presencia de fármacos en el medio acuático se produjeron en los años 70 con la identificación en aguas residuales en EEUU del ácido clofibrico, que es el metabolito activo de varios reguladores de lípidos en sangre (clofibrato, etofilin y etofibrato). Sin embargo, no fue sino hasta principios de la década de los 90 que el tema de los fármacos en el medio ambiente empezó a surgir con más fuerza, como lo demuestran los numerosos artículos publicados desde entonces (Barceló y López, 2012).

La presencia de diversos contaminantes de este tipo en las aguas residuales de los hospitales es algo lógico por la gran cantidad de fármacos que se utilizan, pero a pesar de la naturaleza específica, pocos efluentes de hospitales se consideran en forma diferente a las aguas residuales urbanas y se descargan a los sistemas de alcantarillado público, en algunos casos, sin ninguna clase de tratamiento. Un estudio realizado en un hospital en Barranquilla, Colombia en el que se analizaron el acetaminofén y la cafeína mostró que las dos sustancias están presentes en el agua después de los tratamientos realizados, indicativo de que estas sustancias sobrepasan las barreras de los mismos. Se escogieron estos dos compuestos por que el uso de la cafeína y del acetaminofén son los de mayor uso en el Hospital (Arias y Escudero, 2011). En argentina, estudios realizados en el río de la plata confirman la presencia de cafeína, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol y diclofenaco (Elorriaga et al, 2012).

En cuanto a las drogas ilícitas, el desarrollo de investigaciones tiene un doble objetivo: por un lado, determinar la presencia, el destino y los posibles efectos de las drogas más consumidas y sus principales metabolitos en el medio ambiente acuático, pues al igual que con los fármacos las consecuencias en los seres humanos y ecosistemas no están totalmente claras, y, por otro, estimar a partir de los datos ambientales obtenidos en aguas superficiales o residuales el consumo de drogas en las áreas investigadas, dato importante para los sistemas de prevención manejado por los gobiernos en cuanto al consumo de las mismas. A pesar que las drogas de abuso y sus metabolitos se encuentran presentes en las aguas desde hace décadas; pues llevan años usándose en la humanidad es ahora cuando se han empezado a cuantificar sus niveles en el medioambiente, reconociéndose como contaminantes potencialmente peligrosos, que pueden ocasionar daños en los ecosistemas.

El desarrollo de nuevas técnicas analíticas (como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, LC-MS), ha permitido determinar concentraciones muy bajas de estos compuestos ($\mu\text{g-ng/L}$). Mediante las técnicas analíticas se ha podido determinar la presencia de drogas de abuso y sus metabolitos en cuencas internacionales, como en Italia, Alemania, Bélgica, Gran Bretaña, Croacia y España. Debido a la elevada producción y consumo, y a la continua introducción de estos compuestos, no necesitan ser persistentes para ocasionar efectos negativos. La UNODC (United Nation Office of Drugs and Crime) en su Informe Mundial de Drogas de 2012, ha indicado que en 2010, alrededor de 230 millones de personas por todo el mundo (5% de la población comprendida entre los 15 y 64 años de edad) han consumido drogas de forma ilícita al menos una vez en 2010, lo que genera grandes vertimientos a las aguas residuales por medio de las heces y orina de este tipo de contaminantes (Iagua, 2013).

Tanto los fármacos como las drogas de abuso pueden llegar al agua residual en su forma original y/o en su forma metabolizada. Existen estudios que han analizado las rutas de excreción de 212 fármacos llegando a la conclusión de que un 64% de cada fármaco se excreta vía orina y un 35% vía heces. A su vez, dentro de la orina, un 42% se excreta en su

forma metabolizada. También se han estudiado drogas de abuso de diferentes familias como: opiáceos, cannabinoides, cocaínicos, anfetamínicos y drogas de diseño (Iagua, 2013).

El consumo de drogas además de ser un problema social, también afecta el medio ambiente. Además del daño a que genera a las personas que las consume puede generar efectos en las personas que utilizan aguas contaminadas con ellas o sus metabolitos. En general, los fármacos y las drogas ilícitas como contaminantes emergentes son un problema que lleva años afectando a la humanidad, pero que todavía no se ha estudiado con profundidad o no se le ha dado la importancia que merece, se necesitan técnicas para su detención en cuerpos de agua pero también técnicas para su eliminación pues los sistemas de tratamiento de aguas actuales en diversos países ni siquiera consideran estas sustancias como contaminantes (Ramos et al, 2005; Ramos, 2006).

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN EL AGUA

A continuación se recopilan investigaciones de los últimos años acerca de la presencia de algunos fármacos en los cuerpos de agua, al igual que el impacto de la actividad farmacéutica sobre el ambiente.

El consumo de drogas además de ser un problema social, también afecta el medio ambiente. Además del daño a que genera a las personas que las consume puede generar efectos en las personas que utilizan aguas contaminadas con ellas o sus metabolitos.

De todos los contaminantes emergentes, los que probablemente suscitan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los fármacos y, en particular, los antibióticos. El consumo de fármacos en los países de la UE se cifra en toneladas por año, y muchos de los más usados, entre ellos los antibióticos, se emplean en cantidades similares a las de los pesticidas.

Analgésicos

Son fármacos de gran consumo mundial, considerados los de mayor automedicación (Lee et al, 2007; el diclofenaco y el ASA se reportaron presentes en aguas residuales (Richardson, 2009), el naproxeno, el ibuprofeno y el acetaminofén se reportaron en aguas residuales hospitalarias (Gómez, 2006). De igual forma, se ha reportado la presencia de metabolitos del ibuprofeno (Buser et al, 1999); lo anterior es indicador importante de la necesidad de conocer las rutas metabólicas de cada uno de los compuestos, para determinar o descartar el origen de su toxicidad (Jiménez, 2011).

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas actúan por inhibición, reversible o irreversible, de una o ambas de las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la cual cataliza la síntesis de diferentes prostaglandinas. Estas drogas son comúnmente utilizadas en el tratamiento de inflamaciones y dolor y para aliviar la fiebre, y algunas veces son utilizadas para el tratamiento de largo plazo de enfermedades reumáticas (Fent et al, 2006).

Antihipertensivos

Constituyen un grupo muy amplio dentro de los cuales se destacan el calcio-antagonista, los

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los beta bloqueadores, entre otros. Algunos β -bloqueadores como el atenolol, el metoprolol y el propranolol han alcanzado niveles superiores a los 0.017 μ g/L en efluentes de aguas municipales (Ternes, 1998) tomado de Jiménez (2011).

Antibióticos

De todos los contaminantes emergentes, los que probablemente suscitan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los fármacos y, en particular, los antibióticos. El consumo de fármacos en los países de la UE se cifra en toneladas por año, y muchos de los más usados, entre ellos los antibióticos, se emplean en cantidades similares a las de los pesticidas (Jones et al, 2001) Tomado de (Barceló y López, 2012). Entre los fármacos más prescritos en medicina humana destacan los antibióticos como la amoxicilina y el sulfametoxazol, y entre los antibióticos con mayor reporte en los cuerpos de agua están las tetraciclinas (Dang, 2007), los aminoglicósidos (Shakil et al, 2008), los macrólidos, los betalactámicos y la vancomicina (Roberts, 1999) tomado de (Gilet et al, 2012), entre otros (Akinbowale et al., 2007) como resultado de las investigaciones llevadas a cabo hasta ahora,

algunos fármacos están siendo considerados por la US EPA como posibles candidatos a ser incluidos en la lista de los contaminantes orgánicos prioritarios en el agua potable, como es el caso del clorfenicol (Hernando et al, 2006).

Su efecto contra microorganismos patógenos en animales y humanos, así como su uso para la preservación de alimentos, han incrementado su producción y consumo, permitiendo grandes descargas sobre los cuerpos de agua con manifestaciones de resistencia microbiana en las zonas de estudio. Hay evidencia de la presencia de residuos de antibióticos en el ambiente y su implicación en los mecanismos de defensa propios de los organismos vivos (Jimenez, 2011).

Reguladores de lípidos y Beta-bloqueadores

Los betabloqueadores bloquean los receptores beta que existen en el corazón, con lo que se logra disminuir la necesidad de oxígeno del corazón, reducir el ritmo cardíaco, disminuir la fuerza de contracción del corazón, y reducir la contracción de los vasos sanguíneos. Están indicados para combatir la hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardíacas, etc. Los más utilizados son el Atenolol, Propanolol, Metoprolol, entre otros.

Los antilipídicos se aplican fundamentalmente para bajar los niveles de colesterol en la sangre de personas con arterioesclerosis. Los fármacos más frecuentes utilizados son los derivados del ácido fibrótico como los fibratos, que permiten reducir los niveles de triglicéridos y aumentan los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad, High Density Lipoprotein HDL, por sus siglas en inglés); y estatinas las que actúan más efectivamente sobre el LDL (lipoproteína de baja densidad, Low Density Lipoprotein LDL, por sus siglas en inglés) (Colerangle y Deodutta, 1997).

Antiepilépticos y antidepresivos

Los antidepresivos más frecuentemente utilizados son las benzodiazepinas, fármacos que permiten aumentar la actividad de ciertos neurotransmisores, reduciendo así el funcionamiento de ciertas áreas del cerebro, razón por la cual producen somnolencia, descenso de la ansiedad y relajación muscular (Colerangle y Deodutta, 1997).

PERSISTENCIA DE PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACÉUTICOS EN EL AGUA

Para comprender cómo los fármacos llegan finalmente al medio ambiente, cuando son excretados por el ser humano, es necesario conocer los mecanismos que regulan su comportamiento dentro del organismo. Los fármacos ingresan al organismo generalmente vía oral, y el o los principios activos que contiene el fármaco, es o son expuesto(s) para su absorción en el intestino delgado, a través de las vellosidades que éste posee, después que los jugos gástricos del estómago han realizado su trabajo de liberarlos. Cuando el medicamento ya se encuentra en el torrente sanguíneo, éste se distribuye, metaboliza y elimina (Miteva et al, 2006).

En general se tiene que en el medio ambiente las reacciones de descomposición son desarrolladas por los "agentes inertes del medio ambiente", es decir: el agua, el oxígeno o la luz; llevándose a cabo en períodos de tiempo de meses o años. En este contexto puede señalarse que los tipos de degradación más importantes que los fármacos sufren en el medio ambiente son: hidrólisis, oxidación y fotólisis (la luz se considera un iniciador de reacciones como la oxidación, aunque cabe hacer presente que no se restringen a las de oxidación).

A continuación se muestran algunos fármacos con sus respectivos metabolitos:

Tabla 1. Fármacos y metabolitos

Antibióticos	
Nombre	Presencia ambiental/ Nombre comercial
Fluoroquinolona Ácido carboxílico	<p>Su presencia en el medio ambiente se propone como una de las principales causa del aumento en la resistencia entre las bacterias patógenas.</p> <p>Fuertemente sorbido en el suelo. Altamente activo en aguas residuales provenientes de hospitales.</p> <p>Inhibidor de la ADN-Girasa (enzima necesaria para la replicación del ADN en las bacterias).</p> <p>Excretado principalmente como compuesto original LEVOFLOXACINA</p>
Sulfonamidas	<p>Concentraciones encontradas en percolados del landfill de Grinsted (Dinamarca): 0,04-6,47 mg/L directamente abajo del relleno y disminuyendo, dependiendo de la profundidad y el largo de la pluma.</p> <p>ECTAPRIM</p>
Antiflamatorios	
Acetaminofeno Paracetamol	<p>Es eficientemente removido por las plantas de tratamiento de aguas servidas.</p> <p>PARACETAMOL</p>
Ácido acetil-salicílico	<p>Uno de los primeros fármacos identificados en los afluentes/efluentes de sistemas de tratamiento de aguas servidas. Es eficientemente removido por las plantas de tratamiento de aguas servidas.</p> <p>ASPIRINA.</p>
Diclofenaco de sodio	<p>Se han encontrado cargas de aproximadamente 100 g/día en Alemania. Datos de laboratorio muestran una rápida y extensa fotodegradación a múltiples productos (Buseret al., 1999).</p> <p>VOLTAREN</p>
Ibuprofeno	<p>Cargas sobre 200g/día en Alemania (Ternes, 1998)</p> <p>Excretado principalmente por los humanos en forma libre o conjugada (Buser et al., 1999).</p> <p>ADVIL</p>

Psiquiátricos

Diazepam	<p>En España se han detectado, en el efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas; concentraciones medias de 16 ng L-1, con un máximo de 87 ng L-1, siendo el porcentaje de eliminación informado de un 4%. En Alemania las concentraciones detectadas, en el efluente de las plantas de tratamiento de aguas servidas, alcanza valores medio de 30 ng L-1, con una concentración máxima de 40 ng L-1.</p> <p style="text-align: center;">VALIUM</p>
----------	--

Carbamazepina	<p>En Alemania se han detectado concentraciones de carbamazepina en aguas superficiales de hasta 1075 ng L-1, particularmente en el río Ebro el valor medido corresponde a 30 ng L-1. Diversos investigadores han determinado que a su paso por sistemas de tratamiento de aguas servidas, no es eliminado en forma significativa.</p> <p style="text-align: center;">TEGRETOL</p>
---------------	--

Fluoxetina	<p>En España se han detectado, en el efluente de plantas de tratamiento de aguas servidas; concentraciones medias de 398 ng L-1, con un máximo de 929 ng L-1, siendo el porcentaje de eliminación informado de un 90%. En Canadá las concentraciones detectadas, en el efluente de las plantas de tratamiento de aguas servidas, alcanzan valores medios de 50 ng L-1, con una concentración máxima de 140 ng L-1.</p> <p style="text-align: center;">PROZAC.</p>
------------	---

Reguladores de lípidos

Bezafibrato	<p>Se han encontrado cargas de aproximadamente 300 g/día, en plantas de tratamiento de aguas servidas particulares de Alemania (Ternes, 1998)</p> <p style="text-align: center;">BEFIZAL</p>
-------------	--

Clofibrato	<p>Este medicamento es rápidamente hidrolizado luego de la ingestión. Reguladores de lípidos en la sangre tales como clofibrato, etofilinclofibrato, etofibrato se metabolizan a ácido clofírico, metabolito activo que resulta ser el más frecuentemente encontrado y reportado en estudios de monitoreo.</p> <p style="text-align: center;">BIOCLERAN.</p>
------------	--

Fenofibrato	<p>Este medicamento es rápidamente hidrolizado luego de la ingestión</p> <p style="text-align: center;">LIPIDIL</p>
-------------	---

Fuente: Tomado de (Henriquez, 2012).

METABOLISMO DE FÁRMACOS

Una de las principales fuentes de contaminantes emergentes son las aguas residuales que no reciben ningún tratamiento y los efluentes de plantas tratadoras de aguas, las cuales no están diseñadas para tratar este tipo de sustancias, por lo que una alta proporción de estos compuestos y sus metabolitos no sufren ningún cambio y entran con una gran toxicidad al medio acuático, como acuíferos y sistemas marinos entre otros (Dougherty et al, 2010).

La transformación de los xenobióticos (fármacos y otros) en subproductos de eliminación a través de los sistemas enzimáticos, se da por la exposición de estos a reacciones de oxidorreducción e hidrólisis, y posteriormente son conjugados para aumentar la solubilidad y facilitar su excreción. Estos subproductos de eliminación son de difícil identificación analítica, debido a escasez de patrones primarios o de técnicas de identificación, lo que hace necesario disponer de protocolos de tamizaje que permitan su identificación y determinar su ecofarmacotoxicidad (Rahman, 2007; Belisario, 2007).

Composición química de los fármacos. Propiedades Físicoquímicas

A diferencia de otros contaminantes en el agua, los fármacos son moléculas con actividad biológica sobre diferentes organismos, y sus propiedades físicoquímicas determinan su persistencia en el ambiente y facilitan su bioacumulación. Estos compuestos se encuentran en bajas concentraciones (generalmente en partes por millón o partes por trillón) y la mayoría siguen sin estar regulados o reglamentados por la mayoría de los países (Kuster et al, 2008).

Dentro de las propiedades físicoquímicas de los fármacos se encuentra la solubilidad en el agua, presión de vapor, detección del efluente, coeficiente octanol-agua, Log P, reacciones de biodegradación,

adsorción, hidrólisis y foto oxidación. Estas propiedades determinan su persistencia en el ambiente y facilitan su bioacumulación. La complejidad y heterogeneidad molecular de estos permite que sus propiedades dependan del ambiente. Parámetros físicoquímicos como el coeficiente de distribución octanol /agua (Dow), constante de Henry y la constante de disociación permiten describir su equilibrio químico y dinámico, y proporcionan información sobre el procedimiento analítico ideal para su identificación (Jimenez, 2011).

La gran mayoría de fármacos son ácidos y bases débiles, por lo que su distribución depende del pH del medio y la constante de acidez (Ka). Lo anterior indica que la bilis de algunos peces, por su naturaleza lipofílica, constituye una buena matriz para el análisis y biomagnificación de fármacos en ecosistemas acuáticos (Jimenez, 2011); asimismo, evidencia que las propiedades físicoquímicas de los fármacos condicionan su distribución, su bioacumulación y su biomagnificación.

EFFECTOS DE LOS CONTAMINANTES EMERGENTES

Los compuestos emergentes presentan efectos significativos alterando al sistema endocrino y bloqueando o perturbando las funciones hormonales, afectan a la salud de los seres humanos y de especies animales aun cuando se encuentran en tan bajas concentraciones. Para el caso del compuesto bisfenol A, el cual es utilizado en la fabricación de resinas epoxicas y plásticos policarbonatos (para empaques de alimentos y agua) ha manifestado efectos estrogénicos en ratas (García-Gómez et al, 2011) y hormonales que aumentan el riesgo de cáncer de mama en humanos, además se ha reportado que actúa como un antiandrógeno causando efectos secundarios feminizadores en hombres (Sohoni y Sumpter, 1998;

La gran mayoría de fármacos son ácidos y bases débiles, por lo que su distribución depende del pH del medio y la constante de acidez (K_a). Lo anterior indica que la bilis de algunos peces, por su naturaleza lipofílica, constituye una buena matriz para el análisis y biomagnificación de fármacos en ecosistemas acuáticos (Jimenez, 2011); asimismo, evidencia que las propiedades fisicoquímicas de los fármacos condicionan su distribución, su bioacumulación y su biomagnificación.

García-Gómez et al, 2011). Los ftalatos o ésteres de ftalato utilizados como plastificantes en plásticos como PVC, han provocado complicaciones en embarazos (Harrison, 1995). De igual manera se ha reportado que el diclofenaco afecta a los tejidos de las branquias y de riñones en peces de agua dulce, lo que sugiere un posible riesgo para este tipo de poblaciones (Hoeger et al, 2005). Asimismo, pesticidas como el Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) ha causado efectos hormonales provocando adelgazamiento en la cascara de huevo de diferentes especies, daños en la función reproductiva en el hombre y cambios de comportamiento en humanos (Colborn, 2002). Otro pesticida como el Penconazol es un fungicida que puede afectar la tiroides, próstata y tamaño de testículos (McKinney y Waller, 1994). También la exposición a compuestos organoclorados como DDT y bifenilospoliclorados (PCBs) ha impactado en la reproducción y la función inmune de focas causando disminución de la población (Damstra et al, 2005). Por su lado, antibióticos como penicilina, sulfonamidas y tetraciclinas causan resistencia en patógenos bacterianos (García-Gómez et al, 2011). Aunque estos contaminantes son encontrados en muy bajas concentraciones sus efectos son significativos, por lo que es necesario implementar adecuados diseños de tratamientos de aguas para su eficiente remoción.

Fármacos asociados a interrupción o alteración de funciones endocrinas: EDCs

El sistema hormonal o endocrino interviene en el control y regulación de diferentes procesos que tienen lugar en el organismo, mediante señales químicas que llegan a través del torrente circulatorio. Se han realizado diversos estudios que han permitido relacionar patologías, tanto en animales como en los seres humanos, con la exposición a contaminantes medioambientales que podría afectar a su sistema endocrino. Estos contaminantes, capaces de actuar

sobre el sistema endocrino, reciben el nombre de alteradores endocrinos. El Programa Internacional de Protección a los Productos Químicos, con la participación de la OMS, PNUMA y OIT, ha acordado definir como alteradores endocrinos las sustancias exógenas, o combinaciones de ellas, que alteran las funciones del sistema endocrino y, por tanto, tienen efectos perjudiciales para la salud de organismos intactos, su prole o partes de su población.

Estos pueden ser encontrados en muchos productos de uso común, como fármacos, resinas, plásticos, pesticidas, detergentes, cosméticos, fragancias y también en la actividad laboral. Los disruptores endocrinos presentan en común la propiedad de alterar el equilibrio hormonal del sistema endocrino de los organismos. Esta alteración puede generarse mediante bloqueo de la acción hormonal por competición con el receptor hormonal, suplantación o mimesis de las hormonas endógenas, o mediante aumento o disminución de los niveles de actividad hormonal. Dicho desequilibrio del sistema endocrino puede tener consecuencias neurológicas o reproductivas en los seres vivos, ya que las hormonas están implicadas en el control de la reproducción, la diferenciación sexual, la coordinación de órganos, la organización del cerebro, y el metabolismo, entre otras, representando un especial peligro durante la fase de gestación y en las etapas iniciales de la vida (Márquez y Nuñez, 2012). En general, las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre.

Sustancias disruptoras

En la sociedad actual se puede encontrar una gran diversidad y abundancia de disruptores endocrinos, producidos tanto de forma natural, como procedentes de los distintos procesos y productos industriales. Los disruptores endocrinos pueden ser:

- Productos químicos sintéticos desarrollados y utilizados con diversas finalidades, tales como biocidas, fitosanitarios, cosméticos, aditivos para dentífricos, componentes de polímeros plásticos, componentes de artículos de consumo tales como recubrimientos de superficies, pinturas, y detergentes industriales.
- Medicamentos sintéticos con una alta actividad hormonal intencionada, como los anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal sustitutiva en menopausia, cuyos residuos pueden alcanzar el medio natural.
- Productos químicos naturales incluyendo toxinas, producidas por algunos hongos y plantas, como es el caso de fitoestrógenos como la genisteína, el cumestrol o las isoflavonas.
- Hormonas naturales animales o humanas liberadas al medio ambiente, producidas por una especie determinada y que tienen un efecto disruptor para otras.

En esta materia, la Unión Europea ha elaborado una lista de 553 sustancias objeto de evaluación de la estrategia comunitaria sobre disruptores endocrinos COM (2001) 262, que las clasifica según una serie de categorías basadas en la capacidad de alteración del sistema endocrino en los seres vivos. Resultado de la evaluación de dichas sustancias, se incluyeron 194 en la categoría 1 (Evidencia clara de actividad disruptora en al menos un ensayo in vivo en una especie intacta) y 125 sustancias en la categoría 2 (Evidencia in vitro o actividad biológica en organismos intactos que indique potencial para la disrupción endocrina).

Las principales familias de sustancias con actividad hormonal derivadas de la actividad humana se presentan en la Tabla 2.

En primer lugar, los efectos de estas sustancias químicas dependen del sistema hormonal al que afecten (estrogénico, tiroideo, etc.), del momento de la exposición (durante el desarrollo fetal, niñez,

Tabla 2. Uso de contaminantes emergentes

Contaminante	Uso
FTALATOS (BBP, DBP, DEHP)	Plastificantes de PVC principalmente, aunque también de celulosa, acetato de polivinilo y poliuretano. Componente de recubrimientos; insecticidas y repelentes; perfumes, esmalte de uñas, laca de pelo y otros cosméticos. Agente lubricante en textiles.
BISFENOL-A	Aglutinante, estabilizante, plastificante y endurecedor de productos plásticos, lacas, pinturas, colas, y materiales de relleno. Constituye la materia prima para la fabricación de pinturas y plásticos con resinas epoxi (presentes en las latas de conserva) y policarbonatos. Producto intermedio en la fabricación de fungicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster. Pirorretardantes.
P-NONIFENOL	Detergentes industriales. Espermicidas incorporados en los preservativos.
ESTIRENO	Fabricación de poliestireno y copolímeros de estireno. Fabricación de pinturas, lacas y barnices; Industria de papel, pasta de papel y tableros. Industria de polímeros.
AGROQUÍMICOS Chlordanos, Chlordecone, mirex, Trifenilestano, Toxafeno. Lindano, HCB. Linurón. Acetoclor y Alaclor. Maneb, Thiram, Metam y Zineb. Vinclocin. Atrazina. DDT. Tributilestaño	Fungicidas, insecticidas, moluscocidas, herbicidas, desinfectantes. Moluscocida utilizado como agente antiincrustante en barcos, boyas, muelles, etc. Biocidas en albañilería. Desinfectante. Biocida de sistemas de refrigeración, torres de refrigeración de plantas eléctricas, fábricas de papel y pasta, cerveceras, curtidos y fábricas textiles.
PCBs	Dieléctricos de transformadores y condensadores eléctricos. Fluidos hidráulicos de maquinaria. Líquidos de corte. Plastificante de pinturas, plásticos, selladores y papel Autocopiativo. También se forman como subproductos indeseados en varios procesos industriales y la incineración de residuos es una fuente importante.

(Fuente: Moreno y Núñez, 2012, adaptación propia).

pubertad, etc.) y según el sexo al que afecten. Son de especial importancia los efectos en los hijos de personas expuestas.

Los efectos de estas sustancias varían de una especie a otra pero se observan algunos puntos en común como el hecho de que los efectos son mayores en recién nacidos e individuos jóvenes que en adultos, si la exposición se produce sobre individuos jóvenes, los efectos a largo plazo son mayores, aunque pueden demorar su aparición hasta la madurez.

De manera general, los efectos producidos por los disruptores endocrinos son entre otros la alteraciones de niveles hormonales en sangre, reducción de la fertilidad, alteración del comportamiento sexual, modificación del sistema inmunológico, masculinización de hembras, feminización de machos (reducción del tamaño de testículos y pene), criptorquidia (no descenso testicular), cánceres en órganos reproductores femeninos y masculinos, malformaciones de trompas de Falopio, útero y cérvix, alteraciones de la densidad y estructura ósea.

La exposición de los seres vivos a los disruptores endocrinos es universal, ya que se encuentran repartidos por todo el mundo como consecuencia de un empleo generalizado. Los disruptores endocrinos no persistentes pueden actuar durante cortos periodos de tiempo, en momentos críticos del desarrollo, desapareciendo del organismo con facilidad. Los disruptores endocrinos persistentes se acumulan en el organismo y pueden actuar a pesar de que la exposición no haya tenido lugar en el momento crítico. Contribuye a ello: su baja biodegradabilidad, el transporte a otros lugares por el aire y el agua y su bioacumulación en la cadena trófica. Además, los compuestos acumulados en la grasa son transmitidos a la descendencia a través de la madre durante la gestación y después por la lactancia.

Las formas de exposición y las vías de entrada de los contaminantes hormonales son muy

diversas, pero debido a su acumulación en la cadena alimentaria, la vía digestiva es la principal ruta de exposición para el hombre. Para la mayoría de los productos químicos descritos hay un patrón de incremento de la carga corporal con la edad. Lo más importante, sin embargo, son los periodos críticos frente a la exposición.

Los disruptores endocrinos presentan una particularidad toxicológica que escapan a las hipótesis del proceso tradicional de evaluación de riesgo y hacen necesario enfocar los riesgos que ocasionan desde una nueva perspectiva, aplicando el principio de precaución. Debemos aplicar el principio de precaución de forma que las incertidumbres que rodean los riesgos ocasionados por estas sustancias nos animen a buscar activamente alternativas más seguras.

Con 100.000 sustancias químicas sintéticas en el mercado en todo el mundo y 1.000 nuevas sustancias más cada año, hay poca esperanza de descubrir su suerte en los ecosistemas o sus efectos para los seres humanos y otros seres vivos hasta que el daño está hecho. Es necesario reducir el número de sustancias químicas que se usan en un producto determinado y fabricar y comercializar sólo las sustancias químicas que puedan detectarse fácilmente con la tecnología actual y cuya degradación en el medio ambiente se conozca (Rivas et al, 2004).

Para hacer frente a este riesgo se debe incidir en el primer principio de acción preventiva y evitar el riesgo eliminando o disminuyendo el uso de tales sustancias. Por otra parte, la dispersión de estos contaminantes en el medio ambiente a través de vertidos y emisiones industriales, utilización de productos que los contienen (detergentes, plásticos, pinturas, cosméticos, etc.) está ocasionando ya problemas de salud en la fauna y deja una herencia tóxica a las generaciones venideras.

Para proteger la salud pública y el medio ambiente es necesario eliminar estas sustancias, ya sea sustituyéndoles por otras menos tóxicas,

cambiando los procesos que las utilizan o incluso replanteando la necesidad de algunos de los productos que se fabrican con ellas.

TÉCNICAS INSTRUMENTALES PARA SU IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Para el análisis de fármacos se han empleado fundamentalmente la cromatografía de gases y la de líquidos con espectrometría de masas, pero la tendencia es a emplear, tanto en una como en otra, la espectrometría de masas en tándem para poder diferenciar entre posibles isómeros (Díaz-Cruz et al, 2003; Petrovic et al, 2005; Petrovic et al, 2002).

De igual forma se han llevado a cabo ensayos de ecotoxicidad *in vitro* e *in vivo* los cuales han demostrado el efecto tóxico de estos sobre las cadenas tróficas, y su identificación y cuantificación constituyen la primera etapa dentro de la toma de decisiones para la preservación del recurso, la cual es posible, gracias al desarrollo de técnicas de tratamiento de muestra y de sistemas cromatográficos que permitan alcanzar niveles de partes por billón e, incluso, partes por trillón (Jiménez, 2011).

Los tratamientos de aguas residuales empleando métodos convencionales no son del todo satisfactorios, al punto que se ha detectado que muchos compuestos persisten sin alteración alguna aún después de aplicar tratamientos terciarios (Teijon, 2004). Por tal razón, es importante identificar y evaluar la eficiencia de otras tecnologías para el tratamiento de aguas, con el fin de proponer alternativas que permitan minimizar la presencia de contaminantes emergentes un bajo costo económico, energético y ambiental (Barceló y López, 2012). Los métodos de tratamientos para la eliminación de contaminantes emergentes se pueden clasificar en tres categorías: fisicoquímicos, biológicos y avanzados (Bolong et al, 2009); dentro de los tratamientos descritos

anteriormente se encuentran: Tratamientos fisicoquímicos, ultrafiltración, oxidación, empleo de adsorbentes, tratamientos biológicos, tratamiento con membranas, tratamientos combinados, tratamientos avanzados, y nanofiltración con membranas.

La adsorción en carbón activado depende del carácter no-polar de las sustancias. A nivel experimental (Ternes et al, 1999) se utilizó el coeficiente de partición octanol-agua (Kow) para predecir las eficiencias de remoción de algunos fármacos. Por otro lado la osmosis reversa (OR) y la nanofiltración corresponden a medios físicos de remoción efectiva de fármacos desde el agua. Debido a la baja presión de operación que se requiere la nanofiltración es la opción más económica de las dos. Para fármacos con cargas negativas las eficiencias de remoción fueron mayores que para los compuestos neutros (Henriquez, 2012).

CONCLUSIONES

Se encuentra que el tratamiento actual de aguas para el consumo humano no contempla un adecuado tratamiento para la remoción de contaminantes emergentes, teniendo en cuenta que tanto los fármacos como las drogas de abuso pueden llegar al agua residual en su forma original y/o en su forma metabolizada.

Se establece que de los contaminantes emergentes, los fármacos, especialmente los antibióticos son los que probablemente suscitan mayor preocupación pues el consumo de estos se cifra en toneladas por año, y muchos de los más usados, se emplean en cantidades similares a las de los pesticidas.

Los compuestos emergentes presentan efectos significativos alterando al sistema endocrino y bloqueando o perturbando las funciones hormonales, afectan a la salud de los seres humanos y de especies animales aun cuando se encuentran a bajas

concentraciones. Además, antibióticos como penicilina, sulfonamidas y tetraciclinas causan resistencia en patógenos bacterianos siendo sus efectos altamente significativos, por lo que es necesario implementar adecuados diseños de tratamientos de aguas para su eficiente remoción.

RECOMENDACIONES

Dentro de las recomendaciones que se sugieren luego de la revisión bibliográfica llevada a cabo se establece:

- a. Utilizar técnicas complementarias de tratamiento de afluentes y efluentes como las tecnologías avanzadas de oxidación (TAO) y lodos activados para la reducción de contaminantes.
- b. Aumentar la atención que deben prestar los directivos y científicos, al impacto real de los productos farmacéuticos sobre el medio ambiente, intercambiar experiencias y difundir los resultados de las investigaciones.
- c. Comunicar los nuevos conocimientos sobre la toxicidad de los diferentes productos, así como de la analítica que se desarrolle.
- d. Completar el estudio con otros compuestos químicos como los excipientes y la mezcla de varios medicamentos.
- e. Profundizar en aquellos compuestos que se han detectado en el agua para el consumo humano con mayor persistencia (Ramos, 2009).
- f. Se recomienda realizar un estudio más acabado respecto a la presencia de fármacos en las aguas que ingresan y salen de las plantas de tratamiento de agua, tanto servidas como de agua potable, que considere un Programa de Monitoreo al menos estacional, que permita observar de mejor forma el comportamiento de los distintos sistemas (de tratamiento, de los cuerpos receptores) ante la presencia de fármacos.

REFERENCIAS

1. Akinbowale O, Peng H, Grant P, y Barton M. 2007. Antibiotic resistance in *Aeromonas* spp. from rainbow trout farms in Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30:177-182.
2. Arias V. y Escudero D. 2011. Estudio preliminar de la presencia de compuestos emergentes en las aguas residuales del Hospital Universidad del Norte. Hacia la sustentabilidad: Los residuos sólidos como fuente de energía y materia prima. 275-280 ISBN 978-607-607-015-4
3. Arslan-Alaton I. y Caglayan A. 2006. Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63:131-40.
4. Barceló D. 2003. Emerging pollutants in water analysis. *Trends in Analytical Chemistry*. 22:XIV-XVI.
5. Barceló D. y López M. 2012. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. Disponible desde internet en <http://www.unizar.es/fnca/varios/panel/15.pdf>. Consultado el 1 de mayo de 2014.
6. Becerril J. 2012. Optimización de metodologías analíticas para la determinación de contaminantes emergentes en aguas de abastecimiento y residuales. Universidad de Santiago de Compostela. Disponible desde internet en: <http://minerva.usc.es/handle/10347/6150>. Consultado el 1 de mayo de 2014.

7. Bedner M. y Mac Crehan W. 2006. Transformation of Acetaminophen by Chlorination Produces the Toxicants 1,4-Benzoquinone and N-Acetyl-p-benzoquinone Imine. *Environ. Sci. Technol*, 40:516–52240.
8. Belisário M. 2007. Estudio comparativo de la eficiencia de adsorción del bagazo de caña de azúcar, carbón activado y esponja vegetal en la remoción del Paracetamol en el suministro de agua. XVII Congreso Chileno de Ingeniería Química Viña del Mar, Valparaíso, Chile 25 al 28 de Octubre 2009. Disponible desde internet en: <http://www.eiq.cl/cchiq2009/pags/t-oral.html>
9. Bila D. y Dezotti M. 2007. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, 30:651-666.
10. Bolong N, Ismail A, Salim M, y Matsuura T. 2009. A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239:229-246.
11. Buser H, Poiger T, y Muller M. 1999. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science & Technology*, 33:2529-2535.
12. Colborn T. 2002. Pesticides-how research has succeeded and failed to translate science into policy: endocrinological effects of wildlife. *Health Perspective*, 103:81-86.
13. Colerangle J. y Deodutta R. 1997. Profound effects of the weak environmental estrogen-like chemical bisphenol A on the growth of the mammary gland of Noble rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 60:153–160.
14. Damstra T. 2005. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, An assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme, International .
15. ang H. 2007. Molecular determination of oxytetracycline-resistant bacteria and their resistance genes from mariculture environments of China. *Journal of applied microbiology*, 103:2580-2592.
16. Díaz-Cruz M. 2003. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends in Analytical Chemistry*, 22: 340–351.
17. Dougherty J, Swarzenski P, Dinicola R, y Reinhard M. 2010. Occurrence of herbicides and pharmaceutical and personal care products in surface water and groundwater around Liberty Bay, Puget Sound, Washington. *Journal of Environmental Quality*, 39:1173-80.
18. Elorriaga Y, Marino D, Carriquiriborde P, y Ronco A. 2012. Contaminantes Emergentes: Productos farmaceuticos en el medio ambiente. VII Congreso de medio Ambiente. La Plata, Argentina. Disponible desde internet en: <http://congresos.unlp.edu.ar/index.php/CCMA/7CCMA/paper/view/932>
19. Fent K, Weston A, y Caminada D. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76:122-159.
20. García-Gómez C, Gortáres-Moroyoqui P, y Droguí P. 2011. Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción. *Química Viva*, 10:96-105.

21. Gil M, Soto A, Usma J, y Gutiérrez O. 2012. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*, 7:52-73.
22. Gomez M. 2006. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *Journal of Chromatography A*, 1114:224-233.
23. Harrison P, Humfrey C, Litchfield M, Peakall D, y Shuker L. 1995. IEH assessment on environmental oestrogens: Consequences to human health and wildlife. MRC Institute for Environment and Health. Leicester, UK.
24. Heberer T. 2002. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*, 131: 5-7.
25. Henriquez D. 2012. Presencia de contaminantes emergentes en aguas y su impacto en el ecosistema. Estudio de caso: productos farmacéuticos en la cuenca del río Biobío, región del Biobío, Chile. Tesis para optar al grado de magister en ciencias de la ingeniería: Mención recursos y medio ambiente hidrico. Universidad de Chile, Santiago de Chile.
26. Hernando M, Heath E, Petrovic M, y Barcelo D. 2006. Trace-level determination of pharmaceutical residues by LC-MS/MS in natural and treated waters. A pilot-survey study. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385:985-991
27. Hernando M, Mezcua M, Fernández-Alba A, y Barceló D. (2006a). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69:334-342.
28. Hoeger B, Kollner B, Dietrich D, y Hitzfeld B. 2005. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). *Aquatic Toxicology*, 75:53-64.
29. Iagua. 2013. Recuperado el 20 de Noviembre de 2013, de <http://www.iagua.es/blogs/gaiaema/la-contaminacion-emergente-del-medio-fluvial>
30. Jimenez C. 2011. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación*, 8:143-153.
31. Jones O, Voulvoulis N, y Lester J. 2001. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review. *Environmental Technology*. 22:1383-1394
32. Kummerer K. 2001. Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources. A review. *Chemosphere*, 45:957-69.

33. Kümmerer K, Al-Ahmad A, y Mersch-Sundermann V. 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and effect of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*, 40:767-73.
34. Kuster M, López de Alda M, Hernando M, Petrovic M, Martin J, y Barcelo D. 2008. Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *Journal of Hydrology*, 358:112-23.
35. Lee H, Shin S, y Jang H. 2007. The combined antiallodynic effect of gabapentin and milnacipran in a rat neuropathic pain model. *Korean Journal of Pain*. 20:8-14.
36. McKinney J. y Waller C. 1994. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Health Perspective*, 102:290-297.
37. Melian D. 2011. Calidad del ambiente en los servicios de hemodiálisis. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología.*, 49:1-3.
38. Miteva M, Violas S, Montes M, Gomez D, Tu ffery P, y Villoutreix B. 2006. FAF-Drugs: free ADME/tox filtering of compound collections. *Oxford Journals Life Sciences Nucleic Acids Research*, 34:738-744.
39. Molina J, Aubry M, Midthun D, Yang P, Lewis J, Wampfler J, Williams B, Midthun D, y Cassivi, S. 2007. Primary salivary gland-type lung cancer: spectrum of clinical presentation, histopathologic and prognostic factors. *Cancer*, 110:2253-2259.
40. Moreno E. y Núñez A. 2012. Disruptores Endocrinos. *Revista de la UHU*, 1 (1). Disponible desde internet en <http://www.istas.net/ma/decps/de.doc>. Consultado el 1 de mayo de 2014.
41. Olaleye M. y Rocha B. 2008. Acetaminophen-induced liver damage in mice: effects of some medicinal plants on the oxidative defense system. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59:319-327.
42. Petrovic M, Hernando M, Díaz-Cruz M, y Barceló D. 2005. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *Journal of Chromatography A*. 1067:1-14.
43. Petrovic M, Solé M, López M, y Barceló D. 2002. Endocrine disruptors in sewage treatment plants, receiving river waters, and sediments: integration of chemical analysis and biological effects on feral carp. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21:2146-2156.
44. Rahman S. 2007. Pharmacoenvironmentology a component of pharmacovigilance. *Environmental Health*, 6, Suppl 1. p. 20.

45. Ramos C, Espinosa M, Lloréns M, López M, y Pellón A. 2005. Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la industria de medicamentos. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 36:39-44.
46. Ramos C. 2006. Los residuos en la industria farmacéutica. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 37:25-31.
47. Ramos C. 2009. Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas. *Physic-chemical properties of human consumption drugs in water. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 47:1-18.
48. Richardson S. 2009. Water analysis: emerging contaminants and current issues. *Analytical Chemistry*, 81:4645-4677.
49. Rivas A, Granada A, Jiménez, Olaf Y, y Olean N. 2004. Exposición humana a disruptores endocrinos. *Ecosistemas*, 13:7-12.
50. Roberts M. 1999. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 43:2823-2830.
51. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, y Khan A. 2008. Aminoglycosides versus bacteria-a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *Journal of Biomedical Science*, 15:5-14.
52. Silva V, Gomes W, y Alsina O. 2007. Utilização do bagaço de cana de açúcar como biomassa adsorvente na adsorção de poluentes orgânicos. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, 2:27-32.
53. Sohoni P. y Sumpter J. 1998. Several environmental estrogen are also endrogens. *Journal of Endocrinology*, 158:327-339.
54. Teijon G. 2004. Occurrence of emerging contaminants, priority substances (2008/105/CE) and heavy metals in treated wastewater and groundwater at Depurbaix facility. *Science of the Total Environment*, 408:3584-3595.
55. Ternes T. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water research*, 32:3245-3260.
56. Ternes T, Stumpf M, Mueller J, Haberer K, Wilken R, Servos M. 1999. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants-I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment*, 225:81-90.
57. Witte W. 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science*, 279:966-997.
58. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Reitano G, Bagnati R, Chiabrando C, Pomati F, Rossetti C, y Calamari D. 2006. Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, occurrence, effects and control. *Environmental Science and Pollution Research*, 13:15-21.

