

REVISIÓN / REVIEW

MANEJO DE RESIDUOS DE FÁRMACOS: UNA BREVE REVISIÓN

Drug waste management: A brief review

Marco Antonio GARCÍA-MORALES^{1,2}, Araceli CONTRERAS-RODRÍGUEZ³,
Ma. Guadalupe AGUILERA ARREOLA³, Enrico Alejandro RUIZ⁴
y María Rosario MORALES-GARCÍA^{1,3*}

¹ Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional, Unidad Querétaro, Cerro Blanco 141, Colonia Cimatario, 76090 Querétaro, Querétaro, México.

² Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Querétaro, Cerro de las Campanas s/n, Colonia Niños Héroes, 76000 Querétaro, Querétaro, México.

³ Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, 11340 Ciudad de México, México.

⁴ Departamento de Zoología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, 11340 Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: mdmoralesg@ipn.mx; mdrmorales1013@gmail.com

(Recibido: enero 2019; aceptado: agosto 2020)

Palabras clave: caducos, desechos, contaminación, tóxicos

RESUMEN

El agua es el vehículo por el cual se transportan diversos tipos de desechos provenientes de diferentes actividades productivas, de tal forma que ríos, canales, lagunas y mares se contaminan con éstos. Esta situación se ha presentado en México desde hace más de 200 años, y en la actualidad se están generando nuevos contaminantes no reglamentados en las aguas de reúso o tratadas. En el caso de residuos de fármacos, su persistencia y entrada continua a mantos acuíferos originan efectos negativos sobre la vida y el ambiente acuático, debido a que no se eliminan totalmente en los procesos de tratamiento de aguas residuales a causa de su estabilidad química. Este tipo de agua se reutiliza para la producción de agua potable o el riego de zonas agrícolas, de manera que la salud humana y animal se encuentran expuestas a los efectos toxicológicos de este tipo de sustancias químicas. Se realizó la búsqueda de reportes acerca de la contaminación de residuos farmacológicos en diferentes tipos de agua —residual o no— y suelos agrícolas, tanto internacionales como nacionales, de 1984 a 2018. Se concluyó que no hay hasta hoy una normatividad nacional ni internacional idónea sobre la forma en que debe realizarse la eliminación de este tipo de desechos para al medio ambiente en la menor medida posible.

Key words: expired, waste, pollution, toxic

ABSTRACT

Water is a vehicle through which different types of waste are transported. It comes from different productive activities, in such a way that rivers, canals, lagoons and seas

are contaminated with them. This has been a known situation in Mexico for the last 200 years. Nowadays we are generating new unregulated pollutants, present in reused or treated waters. The presence of drug residues represents a continuous entry into aquifers that causes health risks and negative effects on aquatic environments. Due to their chemical stability, these substances cannot be eliminated through the residual water treatment processes. This type of water is reused in the production of drinking water or irrigation water in agricultural areas, exposing human and animal health to toxicological effects by this type of chemical substances. A research was conducted for reports about the contamination of waste drugs in different types of water, residual, non-residual and agricultural soils, in an international and national scale, from 1984 to 2018. It was concluded that up to this moment there is no international or national norm, suitable for how the disposition of this type of waste should be made, in order to minimize adverse effects on the environment and human activities.

INTRODUCCIÓN

La fabricación de productos farmacéuticos en el mundo se mantiene con un crecimiento aproximado del 8.3 % anual. En 2015 sus ventas ascendieron a 1228 miles de millones de dólares (mmd). En ese año, los países con mayor consumo de medicamentos fueron China, Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Japón y Suiza. En 2020 se espera que las ventas de medicamentos sean de alrededor de 1831 mmd, y que el país que encabece el consumo de medicamentos sea China, seguido de Reino Unido y Estados Unidos (SE-ProMéxico 2013). Del 2018 al 2024 se proyecta un crecimiento del 6 % anual en las ventas mundiales de medicamentos. El tratamiento del cáncer encabezará dichas ventas, seguido por las vacunas y los medicamentos antidiabéticos, antirreumáticos, inmunodepresores, antibióticos, broncodilatadores, dermatológicos, organosensoriales, antihipertensivos, anticoagulantes, antifibrilíticos, antihiperlipidémicos, anticonceptivos y antianémicos, así como el tratamiento para esclerosis múltiple (Evaluate Pharma 2018).

La estimación del aumento en el consumo de medicamentos implica también su eliminación como desechos químicos en el medio ambiente (Pereira et al. 2017). Una vez que caducan los medicamentos que no se usan ya sea en los hogares, en el sistema de salud o en la industria farmacéutica se desechan directamente a los residuos municipales o al drenaje (Mansour et al. 2016, Verlicchi y Zambello 2016). Por otra parte, como cierta parte de los fármacos no son metabolizados, tanto en humanos como en animales de granja, son eliminados por la orina y las heces, lo cual contribuye también a la contaminación de las aguas del sistema de drenaje (Braund et al. 2009, Kusturica et al. 2016). Una vez en el agua, los metabolitos pueden reaccionar con otros residuos

generando nuevas sustancias químicas (Nagarajan et al. 2012, Zemmann et al. 2016).

Muchas de estas moléculas químicas son muy estables, por lo que es difícil removerlas en su totalidad (Stackelberg et al. 2004). Al mantenerse disueltas, son transportadas a través de las aguas tratadas cuyo destino final es el riego de jardines públicos o cultivos agrícolas; incluso llegan a incorporarse a las aguas receptoras de mantos acuíferos profundos, que se utilizan como agua potable (Wiegel et al. 2004). En estos reservorios de agua se han detectado varios residuos de medicamentos en concentraciones de 0.01 ppm (Tischler et al. 2013, Wang et al. 2015), y se ha reportado que a pesar de su baja concentración pueden ser tóxicos en los seres vivos.

Aún no se han investigado los efectos toxicológicos de cada uno de los residuos farmacológicos en humanos, pero es posible extrapolar los resultados de los estudios realizados en vertebrados inferiores (Saravanan et al. 2014). Por ejemplo, los efectos de toxicidad de desechos de hormonas esteroides, analgésicos y antiinflamatorios, antihipertensivos y antidepresivos se reportaron en dos diferentes especies de carpa, *Cyprinus carpio* y *Cirrhinus mrigala*, las cuales presentaron anemia, estrés oxidativo, alteraciones tanto en las enzimas hepáticas como en las de la tiroides, afectaciones en la expresión genética y desarrollo de embriones (Cleuvers 2004, Malarvizhi et al. 2012, Saravanan et al. 2014). Antibióticos como metronidazol, sulfadiazina y estreptomycin han provocado la muerte de especies marinas como *Daphnia magna* (Wollenberger et al. 2000). De esta manera, los alimentos acuáticos destinados a consumo humano pueden estar contaminados de forma involuntaria con diferentes tipos de residuos de fármacos (Cleuvers 2003).

En esta revisión bibliográfica se describen los diferentes temas de investigación relacionados con

eliminación de desechos farmacéuticos al ambiente durante el periodo 1984-2018, tanto de reportes de investigación internacionales como los relacionados con los problemas nacionales por este tipo de contaminación.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del periodo 1984-2018 por medio de la página del Consorcio Nacional de Recursos de Información Científica y Tecnológica (www.conricyt.mx) y del buscador Google Académico (Google Scholar). Para ello se utilizaron las siguientes palabras claves: *expired pharmaceutical, drug waste, medicine, landfill, landfill effects, groundwater, contamination, water, self-medication, cost, open dumps site, unused medication, Mexico*, las cuales se relacionaron con el uso de operadores booleanos AND y OR, y con criterios de búsqueda sobre el archivo completo, tema, palabras clave, resumen o título.

Reportes internacionales sobre el manejo de residuos farmacéuticos

Presencia de medicamentos en el agua

A principios de la década de 1990 no se prestaba atención a la manera de desechar medicamentos caducos o en desuso a nivel mundial, porque era más importante evitar el contagio de VIH a partir de los desechos de origen hospitalario. Se estimó, al menos en Estados Unidos, que el 0.3 % de los residuos sólidos urbanos correspondía a los desechos hospitalarios (Lichtveld et al. 1992). Años después se reportó que los medicamentos de todo tipo se consumían sin importar su destino final como desechos en el ambiente (Kane 1997). En el periodo 1999-2000 se llevó a cabo la detección de una amplia variedad de residuos químico-farmacéuticos en ríos y arroyos de ese país, los cuales podrían ser receptores del derrame directo de residuos generados en actividades residenciales, industriales y agrícolas. Los resultados indicaron que la ausencia de especificaciones sobre las cantidades permitidas para la incorporación de este tipo de residuos había originado un grave problema de contaminación (Kolpin et al. 2002). Se concluyó que 15 % de 24 tipos diferentes farmacéuticos se tiraban después de ser utilizados, principalmente en la basura doméstica y por ende terminaban en los vertederos municipales. Desde entonces se sabe que, por sus propiedades polares y no volátiles, los desechos farmacológicos se disuelven y pasan a formar parte de los lixiviados, que al filtrarse lentamente llegan a

depositarse en aguas no contaminadas subterráneas (Tischler et al. 2013).

Antes de 2000 se conocía poco acerca del efecto tóxico de los residuos farmacológicos en la salud pública. A partir de su detección en el agua de consumo humano, se inició la investigación acerca del grado de toxicidad que podían originar (Heberer 2002, Zuccato et al. 2005, Carlsson et al. 2006, Fent et al. 2006, Osorio et al. 2015). En áreas urbanas de Alemania y Francia se encontró contaminación del agua potable con varios tipos de disruptores endocrinos, así como compuestos orgánicos polares, que eran los componentes activos de algunos farmacéuticos y de sus metabolitos (Cargouët et al. 2004). A pesar de que su concentración fuera a nivel de trazas, diferentes tipos de estrógenos presentes en el agua tenían la capacidad de combinarse y potencializar su efecto en los tres niveles tróficos de organismos acuáticos (algas, dáfidos y peces), y la exposición prolongada a estos residuos era evidente (Thorpe et al. 2003). Al estudiar las aguas del Río Elba, se propuso que los residuos de diclofenaco, ibuprofeno y carbamazepina fueran indicadores indirectos de contaminación fecal de las aguas de este río (Wiegel et al. 2004). Por otra parte, se logró detectar trazas de residuos farmacológicos como antiinflamatorios, anticonvulsivos y controladores lipídicos en las aguas de los ríos Rin y Hölje en Suiza (Jux et al. 2002, Bendz et al. 2005). En los últimos años las sulfamidas, principalmente el sulfametoxazol, ha contaminado los ríos en Polonia (Adamek et al. 2016).

Por otro lado, se comprobó que no era posible remover la carbamazepina ni sus metabolitos de las aguas residuales, ya que sus estructuras les confieren estabilidad química, lo cual dificulta su biodegradación a pesar de que se encuentran en concentraciones de partes por billón. Lo anterior dificulta su remoción, sobre todo con la técnica de lodos activados aplicada en el tratamiento de aguas de drenaje (Ferrari 2003, Clara et al. 2005, Miao et al. 2005, Zhang et al. 2008). Se demostró que en climas áridos la rápida evaporación del agua de los lixiviados favorece la acumulación de carbamazepina y bezafibrato en el suelo, lo cual ocasiona mayor resistencia a su biodegradación.

Asimismo, se reportó que la carbamazepina se bioacumula en peces —como es el caso de la carpa *C. carpio*—, provocándoles alteraciones en los niveles enzimáticos de TGO (transaminasa glutámico oxaloacética), TGP (transaminasa glutámico pirúvica) y LDH (deshidrogenasa láctica). Estas mediciones fueron propuestas como biomarcadores para determinar los niveles de bioconcentración de fármacos en esta especie de consumo (Malarvizhi et al. 2012, Valdés et al. 2016, Zemmann et al. 2016). Se ha demostrado

que los humanos que ingieren de forma continua este anticonvulsivo padecen efectos secundarios tales como disminución en la fluidez del lenguaje, debido a las alteraciones que provoca en la actividad del glóbulo cerebral (Tully 2018). En 2018 se reportó que las raíces de *Armoracia rusticana*, mejor conocida como rábano picante en Rusia y suroeste de Asia, junto con bacterias endofitas como *Rhizobium radiobacter* y *Diaphorobacter nitroreducens*, metabolizan la carbamezepina, dando origen a cuatro diferentes metabolitos que se eliminaron con mayor facilidad de aguas residuales (Sauvêtre et al. 2018). Por otro lado, la frecuencia de la presencia de diclofenaco, así como de gemfibrozil y otros residuos farmacéuticos, tanto en arroyos como en lagunas (Stackelberg et al. 2004), demostró que las aguas tratadas se descargaban directamente a este tipo de receptores que tenían como finalidad la producción de agua potable (Fent et al. 2006).

Se encontró que los residuos de diazepam, ácido clofibrico y clofibrato utilizados en la profilaxis de humanos provocaban, a concentraciones potencialmente tóxicas, la muerte de tres diferentes especies marinas (Nunes et al. 2005). La exposición del pez cebra adulto (*Danio rerio*) a concentraciones de 1 ppm de naproxeno le indujo alteraciones enzimáticas principalmente en el intestino, lo que se asemeja a los efectos secundarios que este medicamento provoca en el organismo humano (Stancová et al. 2015). En el monitoreo de las concentraciones de ácido clofibrico y diclofenaco en el agua para la crianza de la carpa *C. mrigala*, se propuso utilizar los niveles de hormonas tiroideas como biomarcadores, ya que a concentraciones de 1 a 100 ppm estos fármacos originan alteraciones significativas en los niveles de dichas hormonas (Cleuvers 2004, Saravanan et al. 2014). De esta forma, sin importar que se encuentren a bajas concentraciones, de estos fármacos producen efectos tóxicos en la fauna acuática.

Técnicas de laboratorio para la detección y cuantificación de residuos farmacológicos

En los últimos años las metodologías analíticas para la detección residuos farmacológicos en matriz de agua residual, ha alcanzado una alta sensibilidad. El uso de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), y la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) fueron las técnicas de laboratorio, que más se utilizaban en los años 2000, ya que con ellas se detectaban concentraciones de microgramos, actualmente los detectores son más sensibles y se pueden reportar concentraciones de 10^{-3} ppm, de toda clase de residuos farmacéuticos, así como de sus metabolitos,

presentes en cualquier tipo de agua. Comparando los requerimientos de insumos y de condiciones de preparación de las muestras, entre ambas técnicas, la GC-MS sigue siendo más accesible para realizar en una sola corrida la medición de varios tipos de residuos a partir de una muestra, sus insumos son más económicos, aunque los equipos, como es el caso de, los cromatógrafos de líquidos con detectores de espectrometría de masas de tiempo de vuelo cuadrupolar de ultra alta resolución (LC-UHR-QTOF-MS) sean los más utilizados en los últimos dos años, debido a que tienen una mayor sensibilidad para detección de los residuos y sus metabolitos (Sacher et al. 2001, Togola y Budzinski 2007, Naing et al. 2015, García-Galán et al. 2016, Tsikas 2017, Sauvêtre et al. 2018).

Manejo de los desechos de residuos farmacológicos

En 2010 muy pocos países había establecido una legislación o procedimiento para el desecho de residuos farmacológicos que, además, se cumpliera. Éste era el caso de España, Nueva Zelanda, el Reino Unido e Irlanda, países que habían logrado un cambio en la forma de manejar este tipo de desechos (Bound y Voulvoulis 2005, Bound et al. 2006, Coma et al. 2008, Braund et al. 2009, Tong et al., 2011, Vellinga et al. 2014, Tahar et al. 2017). En esos países se planteaba la posibilidad de obtener un beneficio económico con el reúso de los fármacos, de tal forma que pudieran ser nuevamente procesados por la industria farmacéutica. Incluso se proponía aplicar un impuesto adicional a las recetas médicas para apoyar programas de eliminación de medicamentos en desuso, con la intención de presionar al público a seguir los protocolos establecidos para la eliminación correcta de estos desechos (Mackridge y Marriotty 2007, Coma et al. 2008, Kotchen et al. 2009, Pereira et al. 2017). En Brasil se propone establecer un programa de educación con la finalidad de que la población consiga conciencia ambiental (Diniz et al. 2015).

En China, en los lixiviados de los rellenos sanitarios, tanto de los que se encontraban en ciudades como en zonas rurales, se detectaron cinco genes de resistencia a antibióticos en las bacterias aisladas de estos ambientes. Se concluyó que la abundancia de estos microorganismos era un riesgo potencial para la población debido a que podrían propagarse fuera de los tiraderos de basura, por lo que se requería establecer un buen sistema de manejo de residuos sólidos urbanos (Messi et al. 2015, Wang et al. 2015, He et al. 2016). El gobierno chino propuso un plan que incluía centros de acopio para reciclar medicamentos en desuso, con lo que se deseaba contrarrestar

su desperdicio y disminuir los costos en la fabricación de fármacos. Implementó un simulador de red de logística, siendo esta herramienta una alternativa para el manejo integral de este tipo de residuos. En esta propuesta se involucró a la industria farmacéutica como la principal responsable del manejo de los residuos de fármacos (Huang et al. 2015, He et al. 2016, Sui et al. 2016).

Países como Turquía, Rumania, Uganda, Kuwait, Palestina, India, Irán, República de Serbia y Pakistán coinciden en cuanto a las formas en que sus pobladores realizan la eliminación de desechos farmacéuticos después de almacenarlos. Una práctica común fue mantener disponibles los sobrantes de tratamientos médicos en caso de necesitarlos más adelante, hasta su fecha de caducidad o incluso más allá, con un alto riesgo de que los niños sufrieran autointoxicación no intencionada. Los residuos líquidos fueron eliminados en el lavabo o el inodoro, de tal forma que estas sustancias llegan directamente y en forma continua a ambientes acuáticos como mares, ríos y lagos. En el caso de Kuwait, el gobierno recolectó de la población los medicamentos desechados, que se almacenaban en el hogar sin ningún protocolo adecuado de manejo o eliminación. En Uganda se propuso el reciclaje de aquellos medicamentos que la población desechaba y el sector salud de ese país podía ocupar (Uysal y Tinmaz 2004, Moldovan 2006, Abahussain y Ball 2007, Nakyanzi et al. 2010, Sawalha 2010, Sweileh et al. 2010, Nagarajan et al. 2012, Manojlović et al. 2015, Hafeez et al. 2016, Sartaj y Arabgol 2015).

Tratamiento de aguas residuales

Para tratar las aguas residuales se utilizó un pretratamiento de ozono con hidrólisis térmica antes de la técnica de lodos activados. De esta forma se aumentó la eficacia de la biodegradación aeróbica de los químicos y disminuyó la resistencia de la microbiota a antibióticos (Pei et al. 2016). Entre 2000 y 2010 se reportó que la tasa máxima de remoción de estos contaminantes era del 40 %, ya que las plantas de tratamiento no fueron diseñadas para eliminarlos (Estrada-Arriaga et al. 2013, CONAGUA 2018). La mezcla de residuos fármacos en las aguas residuales sufre transformación química debido a las condiciones ambientales naturales como la fotólisis y la biodegradación aeróbica y anaeróbica, dando origen a nuevos productos de transformación, además de las interacciones químicas con aguas residuales industriales que contienen gran variedad de sustancias químicas, incluyendo metales pesados (Kümmerer 2009, Nagarajan et al. 2012, Adamek et al. 2016, Poirier-Larabie et al. 2016). Por lo anterior se propuso

que se eliminaran los residuos farmacológicos por grupos terapéuticos de acuerdo con la frecuencia de su uso, de tal forma que se siguiera el siguiente orden: sistema nervioso, aparato digestivo y el metabolismo de antibióticos, músculo esquelético, genitourinario, respiratorio y cardiovascular (Mansour et al. 2016). Se aplicaron nuevas técnicas para el tratamiento de aguas residuales como la fotodegradación con gas xenón para todos los tipos de contaminantes (Lin y Reinhard 2005), la oxidación, sistemas fotolíticos, filtración y retención física en carbón activado u ósmosis inversa (Castiglioni et al. 2006, Jones et al. 2006, Kümmerer 2009). Con este último pretratamiento en aguas residuales se lograron eliminar totalmente el ibuprofeno y el benzafrato, en tanto que otras sustancias como el naproxeno, diclofenaco y cetoprofeno se degradaron en un 90 % (Heath et al. 2006, Vieno y Sillanpää, 2014).

Por otra parte, se reportó que los biorreactores de membrana son una técnica alternativa al uso común de lodos activados, misma que demostró ser eficiente para la remoción total de carbamazepina (Clara et al. 2005). De igual forma, se propuso la aplicación de sonofotólisis y fotólisis para degradar la estructura química de la carbamazepina, ya que éste es uno de los químicos que no es posible remover totalmente de las aguas tratadas; con las técnicas mencionadas se lograron remover con mayor facilidad sus 21 intermediarios (Eskandarian et al. 2016, Rao et al. 2016). En el caso del diclofenaco y el sulfametoxazol se aplicó fotólisis como mecanismo previo de degradación de su estructura química antes de los tratamientos microbiológicos en el proceso de limpieza de aguas residuales. Se observó que, con este pretratamiento, la concentración final de ambos fármacos en las aguas tratadas disminuyó de manera significativa (Poirier-Larabie et al. 2016). La oxidación Fenton se reportó como un método seguro para remover tanto químicos como patógenos de las aguas residuales de hospitales (Muñoz et al. 2016). Se reportó la eliminación total de residuos de ácido acetilsalicílico en solución cuando se utilizaron polímeros de impresión molecular, técnica que también se aplicó a la remoción de naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, pero sin tanto éxito (Madi-kizela y Chimuka 2016, Meischl et al. 2016).

Reuso de aguas tratadas

Por otro lado, la reutilización de aguas tratadas que contienen residuos de toda clase de químicos, como agua de riego en jardines y cultivos agrícolas, ha sido una práctica muy común en varias partes del mundo. Lo anterior ha ocasionado que la microbiota nativa de estos suelos esté perdiendo su capacidad

metabólica, debido a que no tiene capacidad de utilizar las nuevas fuentes de carbono que ahora contienen los suelos. Los ciclos del nitrógeno y del carbono son los que se reportan más alterados (Oppel et al. 2004, Jjemba 2006, Yu et al. 2006, Jaramillo y Restrepo 2017, Pino-Otín et al. 2017). Los primeros seres vivos que deben adaptarse a la presencia de estos químicos son las plantas. Se determinó que la mezcla de diclofenaco, sulfametoxazol, trimetoprim y 17a-etinilestradiol ocasionaron efectos fitotóxicos en los cultivos de alfalfa, como consecuencia de su acelerada respuesta de desintoxicación, tanto en raíces como en hojas, siendo esto la causa del bajo rendimiento del cultivo (Christou et al. 2016).

Tanto la OMS como la FAO han presentado procedimientos relacionados con el agua residual que se reutiliza en los cultivos y las características de calidad que ésta debe cumplir. Esta práctica ancestral tenía como fin utilizar las excretas como abono natural en los cultivos y disminuir los grandes volúmenes de agua residual de las ciudades. Actualmente la normatividad de este tipo de agua aborda únicamente los aspectos microbiológicos y epidemiológicos; no considera el potencial tóxico de los residuos farmacéuticos que también se encuentran en ella. Los resultados de la investigación del efecto de los antibióticos utilizados en medicina veterinaria, en *D. magna* y en la trucha arcoíris *Oncorhynchus mykiss*, fueron la disminución de la tasa de reproducción y alteraciones hepáticas. (Wollenberger et al. 2000, Cleuvers 2003, Gagné et al. 2006). La detección de residuos farmacéuticos como antibióticos (sulfametoxazol, trimetoprim, ciprofloxacino, tetraciclina, y clindamicina), estrógenos sintéticos, estrógenos naturales, analgésicos (paracetamol), antiinflamatorios (naproxeno y diclofenaco), esteroides, antiepilépticos (carbamazepina), antitumorales y reguladores lipídicos fue señal de que los tratamientos físicos y químicos en las plantas tratadoras de aguas residuales

no eliminaron completamente este tipo de contaminantes (Batt et al. 2006, Zhang et al. 2008, Wang et al. 2015, Lu et al. 2016).

Reportes nacionales acerca del manejo de residuos farmacéuticos

Contaminación en agua por residuos farmacéuticos

En 2013 se reportó que las principales fuentes de abastecimiento de agua potable de la Ciudad de México contenían microcontaminantes de origen farmacéutico en concentraciones relativamente bajas, tales como estrógenos, ibuprofeno, gemfibrozil, ketoprofeno, ácido salicílico, diclofenaco, di-2-etilhexilftalato (DEHP), butilbencilftalato (BBP), triclosán, bisfenol A (BPA) y 4-nonilfenol (4-NP). Se sugirió incluir en la normatividad parámetros de máxima concentración de este tipo de residuos en el agua para uso y consumo humano (Gibson et al. 2010, Estrada-Arriaga et al. 2013, Félix-Cañedo et al. 2013).

En 2017, de la demanda nacional total de agua, el sector agropecuario ocupó el 76 %. De este porcentaje, 43 % correspondió a agua superficial que, en el caso de los ríos, se encuentra contaminada por los drenajes de las ciudades y zonas industriales (**Cuadro I**). De esta forma, en la mayoría de las zonas agrícolas el agua de riego agrícola es suministrada a partir de ríos que actualmente contienen aguas residuales. No se han determinado ni la calidad física y química ni la microbiológica para este uso (Landa-Cansigno et al. 2013, Hernández-Martínez et al. 2014, Moeder et al. 2017), por lo que este tipo de agua se filtra en la tierra de cultivo hasta llegar a aguas profundas no contaminadas, de tal forma que residuos como de la carbamazepina llegan a detectarse en aguas dulces subterráneas (Moreno-Ortiz et al. 2013).

En México, las investigaciones del efecto tóxico de los residuos farmacológicos en el agua han mostrado que estas sustancias llegan a los humanos a través de la piscicultura de algunas especies de

CUADRO I. VOLUMEN DE AGUA UTILIZADA EN MÉXICO POR USO AGRUPADO Y TIPO DE FUENTE (2017).

Uso agrupado	Origen		Volumen concesionado (hm ³)	Proporción del volumen concesionado total (%)
	Superficial de extracción (miles de hm ³)	Subterráneo (miles de hm ³)		
Abastecimiento público	5.25	7.38	12.63	14.4
Agrícola	42.47	24.32	66.80	76.0
Industria, comercio y servicios	2.04	2.23	4.27	4.9
Termoeléctrica	3.70	0.45	4.15	4.7
Total	53.46	34.39	87.84	100.0

Fuente: SEMARNAT 2018.

consumo como *C. carpio*, que se crían con aguas tratadas. Los resultados de un estudio realizado en el río Tlalnepantla del Estado de México, México, indicaron que los músculos de *C. carpio* tenían residuos de diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno, a concentraciones de 0.08 a 0.21 ppm, lo que les ocasionó estrés oxidativo y alteraciones genéticas; asimismo, la presencia de ketorolaco a concentraciones de 1 a 60 ppm produjo estrés oxidativo y genotoxicidad como respuesta adaptativa a la presencia de este fármaco en su medio acuático (Morachis-Valdez et al. 2015, Galar-Martínez et al. 2016). Se ha propuesto a *C. carpio* como bioindicador para ensayos sobre los efectos toxicológicos de residuos farmacológicos, debido a que requiere de una sencilla alimentación y presenta una alta resistencia a los dichos residuos (Islas-Flores et al., 2013). También se ha estudiado la respuesta de *Hyalella azteca*, otra especie de consumo, a los efectos tóxicos del naproxeno. En este crustáceo se detectaron daños en branquias, cerebro y células de la hemolinfa, así como alteraciones en el desarrollo reproductivo (García-Medina et al. 2015). A concentraciones de 0.467 mg/kg de diclofenaco, los efectos tóxicos en dicha especie acuática consistieron en alteraciones metabólicas como peroxidación de lípidos, variación en el contenido de proteínas y disminución de la actividad enzimática (Oviedo-Gómez et al. 2010). En el crustáceo *D. magna* se reportaron los efectos de tóxicos de diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno, consistentes principalmente en estrés oxidativo y alteraciones genéticas (Gómez-Oliván et al. 2014). Por otro lado, en 2015 se estudiaron los daños ocasionados a *C. carpio* por el agua de drenaje que contenía desechos farmacológicos derivados de las actividades de un hospital del sector público; el resultado fue que provocaron estrés oxidativo en esta especie, siendo branquias, cerebro e hígado los órganos más afectados (Neri-Cruz et al. 2015).

Contaminación en suelos agrícolas por residuos farmacéuticos

En 2009 se llevó a cabo la detección de fármacos ácidos como ácido clofibrico, ibuprofeno, gemfibrozil, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco y carbamazepina, así como estrona y 17-estradiol en los suelos agrícolas del Valle de Tula, Hidalgo, los cuales han sido regados por más de 80 años con el agua de drenaje que llega de la Ciudad de México por el Río Tula. Debido a las bajas concentraciones detectadas de los seis primeros fármacos ($< 10^{-3}$ ppm) se sugiere que los microorganismos del suelo realizan una biodegradación de estas sustancias, que

sumada al efecto de los rayos solares les ocasionó una fotodegradación química, de tal forma que esto provocó su casi total degradación. Sin embargo, en el caso de la carbamazepina se detectaron concentraciones de 5.14 a 6.48 ppb, por lo que se concluyó que este fármaco permanece sin cambio químico alguno, depositándose y acumulándose a través de los años en los suelos (Durán-Álvarez et al. 2009). En 2010 se confirmó que existía una mínima evidencia del movimiento de estos fármacos a través de los perfiles de suelos, resultando concentraciones de 0.61 ppm para residuos ácidos y de 2.6 a 7.5 ppm para carbamazepina (Gibson et al. 2010). En 2012 se volvió a investigar si la carbamazepina se había movido a profundidades de 40 cm en el mismo suelo agrícola. Los resultados indicaron que este fármaco aún se encontraba a concentraciones de 1.4 a 6.2 ppb. Se concluyó que este residuo tiene una baja biodegradación y se encuentra retenido en los suelos agrícolas, de manera que puede contaminar los cultivos o llegar hasta aguas subterráneas que se utilizan para el consumo humano, lo cual depende de la cantidad de fármaco que estos suelos pueden retener (Durán-Álvarez et al. 2012, 2014). Se demostró que el naproxeno sufrió una degradación total tanto en suelo agrícola como en el Río Tula, debido a la degradación a la que es sometido por la fotólisis cuando se encuentra en las aguas residuales (Durán-Álvarez et al. 2015).

Contaminación en rellenos sanitarios por residuos farmacéuticos

En el caso de los rellenos sanitarios no se han realizado investigaciones para determinar si los residuos de sustancias farmacéuticas están llegando a aguas subterráneas. No obstante, existe la certeza de que sí se encuentran en estos lugares, debido a la práctica común de desecharlos como residuos domésticos.

Desecho de medicamentos caducos

A pesar de que en el país existen contenedores de la compañía Singrem, esta empresa sólo se hace cargo de los medicamentos sólidos. En su página de internet indica que la disposición final de este tipo de desechos debe realizarse mediante incineración en las calderas de hornos cementeros, fundidoras o plantas generadoras de electricidad. Este método de eliminación se utiliza no sólo para residuos farmacológicos, sino también para otro tipo de desechos químicos (por ejemplo, neumáticos). En 1999 la OMS lo señaló como una manera de destrucción total de este tipo de residuos debido a las temperaturas de más de 800 °C que se necesitan para el

funcionamiento de dichas plantas. Una desventaja de este tipo de procedimiento es el control de las emisiones de gases generados, los cuales contienen contaminantes como óxido de nitrógeno, dióxido de azufre, dioxinas, furanos y cenizas residuales, entre otros. Estos contaminantes provocan daños graves a la salud humana, como reducción del funcionamiento pulmonar, asma, alteraciones cutáneas y cáncer (OMS 1999). En Bélgica la obtención de combustible para hornos cementeros se realiza de forma rutinaria a partir de la incineración de residuos sólidos urbanos entre los cuales seguramente se encuentran desechos de medicamentos (Joseph et al. 2018).

Almacenamiento de medicamentos en los hogares mexicanos

La mayoría de la población mexicana carece de asistencia médica en las diferentes instituciones públicas de salud, por lo que la automedicación es una práctica común (Gómez-Oliván et al. 2009). Esto favorece la tendencia a guardar los medicamentos sobrantes de los tratamientos, lo cual constituye una manera muy común de dejarlos caducar. Un estudio de 2014, realizado en una zona urbana de Nuevo León, concluyó que los medicamentos superaron la fecha de caducidad porque se almacenaron en los hogares. Para dicho trabajo se recolectaron más de 50 mil medicamentos caducos durante dos años; sólo el 30 % se pudo clasificar, el resto había perdido la información que ayudara para este fin (Gracia-Vásquez et al. 2014). En 2013 se reportaron los resultados de la aplicación de un programa piloto de manejo de medicamentos en desuso en un hospital del sector público; se demostró que sí es posible optimizar el manejo y la eliminación de los medicamentos al ambientes (Sánchez et al. 2013).

Normatividad en México relativa al manejo de residuos farmacéuticos

La normatividad para preservar el medio ambiente se estableció en 1988 con la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos y su respectivo reglamento (SEMARNAT 2014, 2018), donde se aplicaron los principios de valorización, responsabilidad y manejo integral de residuos con criterios de eficiencia ambiental. Sin embargo, en éstos no se consideraron lineamientos operativos para el manejo de residuos de medicamentos. La falta de difusión de estas leyes ha ocasionado hasta hoy malas prácticas en la eliminación de medicamentos caducos. En la década de 1990 México adquirió compromisos en el ámbito ambiental (plasmados en el Acuerdo de Cooperación Ambiental) mediante

la firma del Tratado de Libre Comercio de América del Norte en 1992 con Estados Unidos y Canadá, al tiempo que debía cumplir con sus obligaciones en el cuidado del medio ambiente por ser miembro de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. De esta forma, a partir de 1994 y hasta 2006 en México se implementaron nuevas leyes y mejoras a los reglamentos existentes, pero no se reglamentó claramente el manejo de medicamentos caducos o en desecho. Llama la atención que, en 1995, la Facultad de Ingeniería de la UNAM participara en la elaboración del Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos, el cual tuvo muy escasa difusión y de cuya aplicación no existen indicios en ninguno de los sectores involucrados en la eliminación de fármacos, como la industria farmacéutica, el sector salud y el público en general (Hernández 1995, Hernández y Fernández 1995).

Por otro lado, la normatividad vigente para el manejo de agua residual data de 1996, y está asentada en las siguientes Normas Oficiales Mexicanas: NOM-001-ECOL-1996, NOM-002-ECOL-1996 y NOM-003-ECOL-1996 (SEMARNAT 1996a, b, c), en las que se establece el marco jurídico para controlar en forma gradual la contaminación del agua residual de diferentes sectores productivos y establecer metas de tratamiento en función del reúso como agua tratada o de disposición final. En el periodo 1999-2009 se alcanzó un tratamiento del 19.3 % de las aguas residuales recolectadas en todo el país, con la técnica de lodos activados. Su reúso se dirigió al abastecimiento de la demanda de agua en sectores como el agrícola y el industrial, con la idea de abastecer, en lo más posible, el agua de primer uso sólo para consumo de la población (Estrada-Arriaga et al. 2013). En 2012 resultaba primordial tratar las aguas residuales e industriales para su reúso en la parte norte del país, que es el área con mayor escasez de agua, además de que en esas entidades existe una alta demanda del líquido, de tal forma que en los estados de Aguascalientes, Baja California y Nuevo León se realizaba el tratamiento de aguas residuales al 100 %. Los estados con menor cobertura fueron Yucatán y Campeche, con sólo el 3 y el 7 %, respectivamente (de la Peña et al. 2013).

En el caso del agua para consumo humano, debe cumplir con más de 40 parámetros de calidad química, física y biológica. La normatividad mexicana no incluye las concentraciones permitidas de microcontaminantes, como es el caso de las sustancias activas de fármacos o productos de cuidado personal y sus subproductos de degradación, disueltos en ella. A este tipo de contaminantes se les designa como emergentes

porque son compuestos químicos no regulados difíciles de degradar, ya que se encuentran en sistemas acuáticos, dando origen a un alto riesgo de toxicidad.

En 2013-2014 la SEMARNAT reportó que en el 55.4 % de las plantas tratadoras de agua residuales municipales del país se utilizó la tecnología de lagunas estabilizadoras, y que en el 14 % de los casos se ocuparon lodos activados (**Fig. 1**). Ninguna de estas dos metodologías favorece la completa eliminación de estos nuevos residuos, porque la prioridad ha sido el suministro de agua potable a la mayor parte de la población sin importar la calidad de ésta (SEMARNAT 2013-2014). Del año 2000 a la actualidad se ha llevado a cabo una serie de actualizaciones a todas las normas ambientales, pero ninguna de ellas ha tenido la difusión necesaria para lograr que toda la población adquiera sus obligaciones como generadores de desecho. Ello, a pesar de que en el año 2013 se promulgó la Ley Federal de Responsabilidad Ambiental, la cual establece los lineamientos para hacer responsable a toda aquella persona o empresa que genere daño ambiental (SEMARNAT 2013)

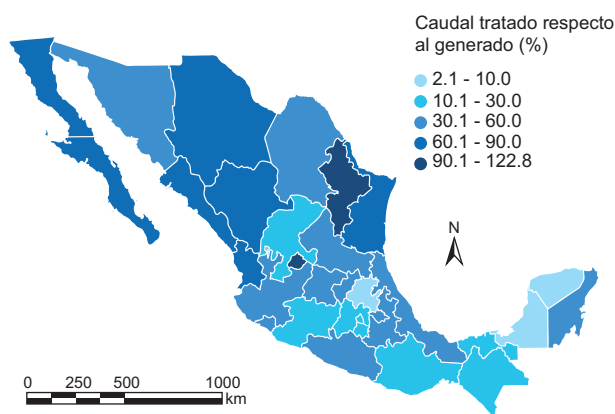


Fig. 1. Aguas residuales municipales que reciben tratamiento por entidad federativa (2012). El caudal generado fue estimado en función de los parámetros población, suministro de agua, aportación y cobertura. El caudal excedente de agua residual tratada se debe a que existen usuarios con fuentes de abastecimiento propias que descargan al alcantarillado municipal. Fuente: SEMARNAT 2013-2014.

En el caso específico de la fabricación de fármacos, en 2015 la Secretaría de Salud publicó la NOM-059-SSA1-2015 (SSA 2015), que establece las buenas prácticas de fabricación de medicamentos, pero no tomó en cuenta la disposición final de éstos como desechos o subproductos de fabricación. De

esta forma, las industrias farmacéuticas que cumplen con la legislación vigente no están obligadas a eliminar los residuos farmacológicos de una manera amigable con el ambiente. No hay, hasta este momento, un procedimiento para la correcta eliminación de residuos farmacológicos por parte de las empresas farmacéuticas, hospitales o casas-habitación de nuestro país (Gracia-Vásquez et al. 2014).

CONCLUSIÓN

La presencia de residuos farmacológicos en diferentes reservorios del suelo y acuíferos es un peligro latente para la salud tanto de los seres humanos como de la flora y fauna de todo el planeta. Los esfuerzos de varios países —no sólo desarrollados sino también aquellos en vías de desarrollo— por establecer los límites para las concentraciones de cada uno de los residuos farmacológicos en esos reservorios han sido poco exitosos, ya que la comercialización de nuevas fórmulas químicas como medicamentos va en aumento. A pesar de la gran cantidad de reportes internacionales, no se tiene un inventario mundial completo de los niveles de exposición, bioacumulación, persistencia o toxicidad de los productos farmacéuticos en agua, suelo y aire alrededor del mundo. Se han realizado esfuerzos para establecer legislaciones que promuevan un mejor manejo de los desechos de medicamentos. Se trata de una tarea complicada, ya que cada país se rige por su propia legislación.

En el caso de México, los reportes de investigación de estos contaminantes son principalmente de zonas agrícolas. Hasta este momento no existe ni el diseño ni la aplicación de normas para el manejo de este tipo de residuos, a pesar de que sería una buena estrategia para hacer responsables a todos los involucrados en su uso y manejo, como son las múltiples dependencias gubernamentales de los tres órdenes de gobierno que, de una forma u otra, no han obligado a la industria farmacéutica a responsabilizarse del manejo de este tipo de residuos químicos. México cuenta con leyes que regulan la presencia de los residuos de fármacos que se liberan al medio ambiente, lo cual garantiza el derecho de los ciudadanos a vivir en un ambiente sano; desafortunadamente el cumplimiento de las leyes aún muestra vacíos legales que dificultan su implementación. Para avanzar en el cumplimiento de estas leyes, es necesario que la ciudadanía, el sector industrial y el gobierno reconozcan la importancia de la protección del ambiente como un eje central

del desarrollo del país. Otro rubro importante es el desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento, reutilización y eliminación de este tipo de residuos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por los proyectos IPN-SIP 20180432, IPN-SIP 20195739 e IPN-SIP 20200592. El primer autor recibió el apoyo de una beca CONACYT, en tanto que los coautores fueron apoyados por becas de COFAA-IPN, SIP-EDI y SNI-CONACYT.

REFERENCIAS

- Abahussain E.A. y Ball D.E. (2007). Disposal of unwanted medicines from households in Kuwait. *Pharm. World Sci.* 29, 368-373. <https://doi.org/10.1007/s11096-006-9082-y>
- Adamek E., Baran W. y Sobczak A. (2016). Assessment of the biodegradability of selected sulfa drugs in two polluted rivers in Poland: Effects of seasonal variations, accidental contamination, turbidity and salinity. *J. Hazard Mater.* 313, 147-158. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.03.064>
- Batt A.L., Bruce I.B. y Aga D.S. (2006). Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environ. Pollut.* 142 (2), 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.010>
- Bendz D., Paxéus N.A., Ginn T.R. y Loge F.J. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden. *J. Hazard Mater.* 122(3), 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.012>
- Bound J.P. y Voulvoulis N. (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Persp.* 113 (12), 1705-1711. <https://doi.org/10.1289/ehp.8315>
- Bound J. P., Kitsou K. y Voulvoulis, N. (2006). Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environ. Toxicol. Phar.* 21 (3), 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.09.006>
- Braund R., Gn G. y Matthews R. (2009). Investigating unused medications in New Zealand. *Pharm. World Sci.* 31 (6), 664-669. <https://doi.org/10.1007/s11096-009-9325-9>
- Cargouët M., Perdiz D., Mouatassim-Souali A., Tamisier-Karolak S. y Levi Y. (2004). Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area (France). *Sci. Total Environ.* 324 (1-3), 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2003.10.035>
- Carlsson C., Johansson A.K., Alvan G., Bergman K. y Kühler T. (2006). Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part II: Environmental risk assessments of selected pharmaceutical excipients. *Sci. Total Environ.* 364 (1-3), 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.036>
- Castiglioni S., Bagnati R., Fanelli R., Pomati F., Calamari D. y Zuccato E. (2006). Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.* 40 (1), 357-363. <https://doi.org/10.1021/es050991m>
- Christou A., Antoniou C., Christodoulou C., Hapeshi E., Stavrou I., Michael C., Fatta-Kassinos D. y Fotopoulos V. (2016). Stress-related phenomena and detoxification mechanisms induced by common pharmaceuticals in alfalfa (*Medicago sativa* L.) plants. *Sci. Total Environ.* (557-558), 652-664. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.054>
- Clara M. Strenn B., Gans O., Martínez E., Kreuzinger N. y Kroiss H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Res.* 39 (19), 4797-4807. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.09.015>
- Cleuvers M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142 (3), 185-194. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00068-7)
- Cleuvers M. (2004). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotox. Environ. Safe.* 59 (3), 309-315. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(03\)00141-6](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(03)00141-6)
- Coma A., Bouvy M.L. y Mariño E.L. (2008). Returned medicines in community pharmacies of Barcelona, Spain. *Pharma. World Sci.* 30 (3), 272-277. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9177-0>
- CONAGUA (2018) Estadísticas del agua en México 2018. Comisión Nacional del Agua/Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales [en línea]. http://sina.conagua.gob.mx/publicaciones/EAM_2018.pdf 8/18/2020.
- De la Peña M.E., Ducci J. y Plascencia V.Z. (2013). Tratamiento de aguas residuales en México. Banco Interamericano de Desarrollo [en línea]. <https://publications.iadb.org/bitstream/handle/11319/5931/Tratamiento%20de%20aguas%20residuales%20en%20M%C3%A9xico.pdf?sequence=4> 11/08/2020.
- Diniz C.G de L., Balista C.W., Sales R. y Oliveira L.L. (2015). Disposal of expired and unused medications: A consumer behavior survey in São Mateus/ES. *REGET/UFES* 19 (2), 1083-1096. <https://doi.org/10.5902/2236117016793>
- Durán-Álvarez J.C., Becerril-Bravo E., Castro V.S., Jiménez, B. y Gibson R. (2009). The analysis of a group of

- acidic pharmaceuticals, carbamazepine, and potential endocrine disrupting compounds in wastewater irrigated soils by gas chromatography-mass spectrometry. *Talanta* 78 (3), 1159-1166. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.01.035>
- Durán-Álvarez J.C., Prado-Pano B. y Jiménez-Cisneros B. (2012). Sorption and desorption of carbamazepine, naproxen and triclosan in a soil irrigated with raw wastewater: Estimation of the sorption parameters by considering the initial mass of the compounds in the soil. *Chemosphere* 88 (1), 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.02.067>
- Durán-Álvarez J.C., Sánchez Y., Prado B. y Jiménez B. (2014). The transport of three emerging pollutants through an agricultural soil irrigated with untreated wastewater. *J. Water Reuse Desal.* 4 (1), 9-17. <https://doi.org/10.2166/wrd.2013.003>
- Durán-Álvarez J.C., Prado B., González D., Sánchez Y. y Jiménez-Cisneros B. (2015). Environmental fate of naproxen, carbamazepine and triclosan in wastewater, surface water and wastewater irrigated soil – Results of laboratory scale experiments. *Sci. Total Environ.* 538, 350-362. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.028>
- Eskandarian M.R., Choi H., Fazli M. y Rasoulifard M.H. (2016). Effect of UV-LED wavelengths on direct photolytic and TiO₂ photocatalytic degradation of emerging contaminants in water. *Chem. Eng. J.* 300, 414-422. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.05.049>
- Estrada-Arriaga E.B., Petia M.-N., Moeller-Chávez G., Mantilla-Morales G., Ramírez-Salinas N y Sánchez-Zarza M. (2013). Presencia y tratamiento de compuestos disruptores endócrinos en aguas residuales de la Ciudad de México empleando un biorreactor con membranas sumergidas. *Ingeniería, Investigación y Tecnología* 14 (2), 275-284. [https://doi.org/10.1016/S1405-7743\(13\)72242-X](https://doi.org/10.1016/S1405-7743(13)72242-X)
- Evaluate Pharma (2018). Evaluate Pharma world preview 2018, outlook to 2024 [en línea]. <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2018-outlook-2024> 11/08/2020
- Félix-Cañedo T.E., Durán-Álvarez J.C. y Jiménez-Cisneros B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Sci. Total Environ.* 454-455, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.088>
- Fent K., Weston A.A. y Caminada D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76 (2), 122-159. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>
- Ferrari B. (2003). Erratum to "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrilic acid, and diclofenac". *Ecotox. Environ. Safe.* 55 (3), 359-370. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(03\)00111-8](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(03)00111-8)
- Gagné F., Blaise C. y André C. (2006). Occurrence of pharmaceutical products in a municipal effluent and toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Ecotox. Environ. Safe.* 64 (3), 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.04.004>
- Galar-Martínez M., García-Medina S., Gómez-Oliván L.M., Pérez-Coyotl I., Mendoza-Monroy D.J., Arrazola-Morgáin R.E. Oxidative stress and genotoxicity induced by ketorolac on the common carp *Cyprinus carpio*. *Environ. Toxicol.* 31 (9), 35-43. <https://doi.org/10.1002/tox.22113>
- García-Galán M.J., Rodríguez-Mozaz S., Petrovic M. y Barceló D. (2016). Multiresidue trace analysis of 14 PhCs, their human metabolites and transformation products by fully automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 158, 330-341 <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.05.061>
- García-Medina A.L., Galar-Martínez M., García-Medina S., Gómez-Oliván M.L. y Razo-Estrada C. (2015). Naproxen-enriched artificial sediment induces oxidative stress and genotoxicity in *Hyalella azteca*. *Water Air Soil Poll.* 226 (6). <https://doi.org/10.1007/s11270-015-2454-y>
- Gibson R., Durán-Álvarez J.C., Estrada K.L., Chávez A. y Jiménez Cisneros B. (2010). Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere* 81 (11), 1437-1445. <https://doi.org/j.chemosphere.2010.09.006>
- Gómez-Oliván L.M., Galar M.M., Téllez L.A.M., Carmona Z.F.A. y Amaya C.A. (2009). Estudio de automedicación en una farmacia comunitaria de la Ciudad de Toluca. *Rev. Mex. Cien. Farm.* 40 (1), 5-11.
- Gómez-Oliván L.M., Galar-Martínez M., García-Medina S., Valdés-Alanís A., Islas-Flores H. y Neri-Cruz N. (2014). Genotoxic response and oxidative stress induced by diclofenac, ibuprofen and naproxen in *Daphnia magna*. *Drug Chem. Toxicol.* 37 (4), 391-399. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.870191>
- Gracia-Vásquez S.L., Ramírez-Lara E., Camacho-Mora I.A., Cantú-Cárdenas L.G., Gracia-Vásquez Y.A., Esquivel-Ferriño P.C. y González-Barranco P. (2014). An analysis of unused and expired medications in Mexican households. *Int. J. Clin. Pharm-net* 37 (1), 121-126. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0048-1>
- Hafeez S., Mahmood A., Syed J.H., Li J., Ali U., Malik R.N. y Zhang G. (2016). Waste dumping sites as a potential source of POPs and associated health risks in perspective of current waste management practices

- in Lahore city, Pakistan. *Sci. Total Environ.* 562, 953-961. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.01.120>
- Heath E., Kosjek T., Cuderman P. y Kompare B. (2006). Pharmaceuticals and personal care product residues in the environment: Identification and remediation. *WIT Tr. Biomed. Health* 10, 131-138. <https://doi.org/10.2495/ETOX060131>
- He Z., Li Q. y Fang J. (2016). The solutions and recommendations for logistics problems in the collection of medical waste in China. *Procedia. Environ. Sci.* 31, 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2016.02.099>
- Heberer T. (2002). Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.* 266 (3), 175-189. [https://doi.org/10.1016/S0022-1694\(02\)00165-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1694(02)00165-8)
- Hernández B.C.P. (1995). Tratamiento y disposición de medicamentos caducos y residuos de la industria farmacéutica. Tesis de Maestría. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 175 pp.
- Hernández B.C.P. y Fernández G. (1995). Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos. 1a ed. Instituto Nacional de Ecología/Centro Nacional de Prevención de Desastres, México, 81 pp.
- Hernández-Martínez J.L., Prado B., Durán-Álvarez J.C., Bischoff W.A. y Siebe C. (2014). Movement of water and solutes in a wastewater irrigated Piedmont. *Procedia. Earth. Planet. Sci.* 10, 365-369. <https://doi.org/10.1016/j.proeps.2014.08.060>
- Huang H., Li Y., Huang B. y Pi X. (2015). An optimization model for expired drug recycling logistics networks and government subsidy policy design based on tri-level programming. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 12 (7), 7738-7751. <https://doi.org/10.3390/ijerph120707738>
- Islas-Flores H., Gómez-Oliván L.M., Galar-Martínez M., Colín-Cruz A., Neri-Cruz N. y García-Medina S. (2013). Diclofenac-induced oxidative stress in brain, liver, gill and blood of common carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicol. Environmen. Saf.* 92, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.025>
- Jaramillo M.F. y Restrepo I. (2017). Wastewater reuse in agriculture: A review about its limitations and benefits. *Sustainability (Switzerland)* 9 (10), 1734. <https://doi.org/10.3390/su9101734>
- Jjemba P.K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicol. Environmen. Saf.* 63 (1), 113-130. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2004.11.011>
- Jones O.A.H., Voulvoulis N. y Lester J.N. (2006). Partitioning behavior of five pharmaceutical compounds to activated sludge and river sediment. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 50 (3), 297-305. <https://doi.org/10.1007/s00244-005-1095-3>
- Joseph A.M., Snellings R., van den Heede P., Matthys S. y de Belie N. (2018). The use of municipal solid waste incineration ash in various building: A Belgian point of view. *Materials (Basel)* 11, 141. <https://doi.org/10.3390/ma11010141>
- Jux U., Baginski R.M., Arnold H.G., Krönke M. y Seng P.N. (2002). Detection of pharmaceutical contaminations of river, pond, and tap water from Cologne (Germany) and surroundings. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 205 (5), 393-398. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00166>
- Kane N.M. (1997). Pharmaceutical cost containment and innovation in the United States. *Health Policy* 41 (Suppl.) S71-S89. [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(97\)00048-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(97)00048-1)
- Kotchen M., Kallaos J., Wheeler K., Wong C. y Zahller M. (2009). Pharmaceuticals in wastewater: Behavior, preferences, and willingness to pay for a disposal program. *J. Environ. Manage.* 90 (3), 1476-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2008.10.002>
- Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T. y Thurman E.M. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36 (6), 1202-1211. <https://doi.org/10.1021/es011055j>
- Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – Present knowledge and future challenges. *J. Environ. Manage.* 90 (8), 2354-2366. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.023>
- Kusturica M.P., Tomas A., Tomic Z., Dragica B., Aleksandar C., Horvat O. y Sabo A. (2016). Analysis of expired medications in Serbian households. *Zdr. Varst.* 55 (3), 19-201. <https://doi.org/10.1515/sjph-2016-0025>
- Landa-Cansigno O., Durán-Álvarez J.C., Jiménez-Cisneros B. (2013). Retention of *Escherichia coli*, *Giardia lamblia* cysts and *Ascaris lumbricoides* eggs in agricultural soils irrigated by untreated wastewater. *J. Environ. Manage.* 128, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.envman.2013.04.049>
- Lin Y.-C.L. y Reinhard M. (2005). Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. *Environ. Toxicol. Chem.* 24 (6), 1303-1309. <https://doi.org/10.1897/04-236R.1>
- Lichtveld M.Y., Rodenbeck S.E. y Lybarger J. A. (1992). The findings of the agency for toxic substances and disease registry medical waste tracking act report. *Environ. Health Persp.* 98 (1), 243-250. <https://doi.org/10.1289/ehp.9298243>
- Lu M.C., Chen Y.Y., Chiou M.R., Chen M.Y. y Fan H.J. (2016). Occurrence and treatment efficiency of pharmaceuticals in landfill leachates. *Waste. Manage.* 55, 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2016.03.029>

- Mackridge A.J. y Marriott J.F. (2007). Returned medicines: Waste or a wasted opportunity? *J. Public. Health* 29 (3), 258-262. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdm037>
- Madikizela L.M. y Chimuka L. (2016). Synthesis, adsorption and selectivity studies of a polymer imprinted with naproxen, ibuprofen and diclofenac. *J. Environ. Chem. Eng.* 4 (4), 4029-4037. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.012>
- Mansour F., al-Hindi M., Saad W. y Salam D. (2016). Environmental risk analysis and prioritization of pharmaceuticals in a developing world context. *Sci. Total Environ.* 557-558, 31-43. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.023>
- Manojlović J., Jovanović V., Georgiev A.M., Tesink J.G., Arsić T. y Marinković V. (2015). Pharmaceutical waste management in pharmacies at the primary level of health care in Serbia situation analysis. *Indian J. Pharm. Educ.* 49 (2), 106-111. <https://doi.org/10.5530/ijper.49.2.5>
- Malarvizhi A., Kavitha C., Saravanan M. y Ramesh M. (2012). Carbamazepine (CBZ) induced enzymatic stress in gill, liver and muscle of a common carp, *Cyprinus carpio*. *J. King. Saud. Univ. Sci.* 24 (2), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2011.01.001>
- Meischl F., Schemeth D., Harder M., Köpfle N., Tessadri R. y Rainer M. (2016). Synthesis and evaluation of a novel molecularly imprinted polymer for the selective isolation of acetylsalicylic acid from aqueous solutions. *J. Environ. Chem. Eng.* 4 (4), 4083-090. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.013>
- Messi P., Sabia C., Condò C., Anacarso I., Iseppi R., Stefani S. y Bondi S. (2015). Prevalence of multi-drug resistant (MDR) bacteria in air samples from indoor and outdoor environments. *Aerobiologia* 31(3), 381-387. <https://doi.org/10.1007/s10453-015-9371-9>
- Miao X.S., Yang J.J. y Metcalfe C.D. (2005). Carbamazepine and its metabolites in wastewater and in biosolids in a municipal wastewater treatment plant. *Environ. Sci. Technol.* 39 (19), 7469-7475. <https://doi.org/10.1021/es050261e>
- Moeder M., Carranza-Díaz, O., López-Angulo G., Vega-Aviña R., Chávez-Durán F.A., Jomaa S., Winkler U., Schrader S., Reemtsma T. y Delgado-Vargas F. (2017). Potential of vegetated ditches to manage organic pollutants derived from agricultural runoff and domestic sewage: A case study in Sinaloa (Mexico). *Sci. Total Environ.* 598, 1106-1115. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.149>
- Moldovan Z. (2006). Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere* 64 (11), 1808-1817. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.02.003>
- Morachis-Valdez G., Dublán-García O., López-Martínez L.X., Galar-Martínez M., Saucedo-Vence K. y Gómez-Oliván L.M. (2015). Chronic exposure to pollutants in Madín reservoir (Mexico) alters oxidative stress status and flesh quality in the common carp *Cyprinus carpio*. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22 (12), 9159-9172. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-4061-7>
- Moreno-Ortiz V.C., Martínez-Núñez J. M., Kravzov-Jinich J., Pérez-Hernández L.A., Moreno-Bonett C. y Altagracia-Martínez M. (2013). Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 44 (4), 17-29.
- Muñoz M., García-Muñoz P., Pliego G., de Pedro Z.M., Zazo J.A., Casas J.A. y Rodríguez J.J. (2016). Application of intensified Fenton oxidation to the treatment of hospital wastewater: Kinetics, ecotoxicity and disinfection. *J. Environ. Chem. Eng.* 4 (4), 4107-4112. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.019>
- Nagarajan R., Thirumalaisamy S. y Lakshumanan E. (2012). Impact of leachate on groundwater pollution due to non-engineered municipal solid waste landfill sites of erode city, Tamil Nadu, India. *Iranian J. Environ. Health. Sci. Eng.* 9 (1), 35. <https://doi.org/10.1186/1735-2746-9-35>
- Naing N.N., Li S.F.Y. y Lee H.K. (2015). Graphene oxide-based dispersive solid-phase extraction combined with in situ derivatization and gas chromatography-mass spectrometry for the determination of acidic pharmaceuticals in water. *J. Chromatog. A.* 1426, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.11.070>
- Nakyanzi J.K., Kitutu F.E., Oria H. y Kamba P.F. (2010). Expiry of medicines in supply outlets in Uganda. *Bull. World. Health. Organ.* 88(2), 154-158. <https://doi.org/10.2471/BLT.08.057471>
- Neri-Cruz N.G., Gómez-Oliván L.M., Galar-Martínez M., Romero-Figueroa M.R., Islas-Flores H., García-Medina S., Jimenez V.J.M. y SanJuan-Reyes N. (2015). Oxidative stress in *Cyprinus carpio* induced by hospital wastewater in Mexico. *Ecotoxicology* 24(1), 181-193. <https://doi.org/10.1007/s10646-014-1371-y>
- Nunes B., Carvalho F. y Guilhermino L. (2005). Acute toxicity of widely used pharmaceuticals in aquatic species: *Gambusia holbrooki*, *Artemia parthenogenetica* and *Tetraselmis chuii*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 61 (3), 413-419. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2004.08.010>
- OMS (1999). Directrices de seguridad para la eliminación de productos farmacéuticos no deseados durante y después de una emergencia. Organización Mundial de La Salud [en línea]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66630/WHO_EDM_PAR_99.2_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y 18/8/2020.
- Oppel J., Broll G., Löffler D., Meller M., Römbke J. y Ternes T. (2004). Leaching behaviour of pharmaceuticals

- in soil-testing-systems: A part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Sci. Total Environ.* 328 (1-3), 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.02.004>
- Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S. y Barceló D. (2015). Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. *Sci. Total Environ.* 540, 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.143>
- Oviedo-Gómez D.G.C., Galar-Martínez M., García-Medina S., Razo-Estrada C. y Gómez-Oliván L.M. (2010). Diclofenac-enriched artificial sediment induces oxidative stress in *Hyaella azteca*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 29 (1), 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.09.004>
- Pei J., Yao H., Wang H., Ren J. y Yu X. (2016). Comparison of ozone and thermal hydrolysis combined with anaerobic digestion for municipal and pharmaceutical waste sludge with tetracycline resistance genes. *Water Res.* 99, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.04.058>
- Pereira A.M.P.T., Silva L.J.G., Lino C.M., Meisel L.M. y Pena A. (2017). A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 603-604, 226-236. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.022>
- Pino-Otín M.R., Muñiz S., Val J. y Navarro E. (2017). Effects of 18 pharmaceuticals on the physiological diversity of edaphic microorganisms. *Sci. Total Environ.* 595, 441-450. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.002>
- Poirier-Larabie S., Segura P.A. y Gagnon C. (2016). Degradation of the pharmaceuticals diclofenac and sulfamethoxazole and their transformation products under controlled environmental conditions. *Sci. Total Environ.* 557-558, 257-267. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.057>
- Rao Y., Yang H., Xue D., Gu, Y., Qi F. y Ma J. (2016). Sonolytic and sonophotolytic degradation of carbamazepine: Kinetic and mechanisms. *Ultrason. Sonochem.* 32, 37-379. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.04.005>
- Sacher F., Lange F.T., Brauch H.J. y Blankenhorn I. (2001). Pharmaceuticals in groundwaters: Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatog. A.* 938 (1-2), 199-210. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)01266-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)01266-3)
- Sánchez E.G., Espinosa C. y García J.C. (2013). Diseño e implementación de un programa de recolección y clasificación sistemática de medicamentos no útiles en un hospital de tercer nivel. *Rev. Mex. Cien. Farm.* 44 (2), 46-54.
- Saravanan M., Hur J.H., Arul N. y Ramesh M. (2014). Toxicological effects of clofibric acid and diclofenac on plasma thyroid hormones of an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala* during short and long-term exposures. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 38 (3), 948-958. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.013>
- Sartaj M. y Arabgol R. (2015). Assessment of healthcare waste management practices and associated problems in Isfahan Province (Iran). *J. Mater. Cycles. Waste Manage.* 17, 99-106. <https://doi.org/10.1007/s10163-014-0230-5>
- Sauvêtre A., May R., Harpaintner R., Poschenrieder C. y Schröder P. (2018). Metabolism of carbamazepine in plant roots and endophytic rhizobacteria isolated from *Phragmites australis*. *J. Hazard. Mater.* 342, 85-95. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.08.006>
- SE-ProMéxico 2013. Industria farmacéutica. Secretaría de Economía-ProMéxico [en línea]. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820_DS_Farmacautica_ESP.pdf 18/8/2020.
- SEMARNAT (1996a). Norma Oficial Mexicana NOM-001-ECOL-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 24 de diciembre.
- SEMARNAT (1996b). Norma Oficial Mexicana NOM-002-ECOL-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 3 de junio.
- SEMARNAT (1996c). Norma Oficial Mexicana NOM-003-ECOL-1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reúsen en servicios al público. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 21 septiembre.
- SEMARNAT (2013). Ley Federal de Responsabilidad Ambiental. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 7 de junio.
- SEMARNAT (2013-2014). El medio ambiente en México 2013-2014. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, México [en línea]. https://apps1.semarnat.gob.mx:8443/dgeia/informe_resumen14/06_agua/6_2_3.html 18/8/2020.
- SEMARNAT (2014). Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 31 de octubre.
- SEMARNAT (2018). Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos. Secretaría de Medio

- Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación, 19 de enero.
- Stackelberg P.E., Furlong E.T., Meyer M.T., Zaugg S.D., Henderson A.K. y Reissman D.B. (2004). Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. *Sci. Total Environ.* 329 (1-3), 99-113. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.03.015>
- Stancová V., Ziková A., Svobodová Z. y Kloas W. (2015). Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 40 (2), 343-348. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.07.009>
- Sawalha A. (2010). Extent of storage and wastage of antibacterial agents in Palestinian households. *Pharm. World Sci.* 32 (4), 530-535. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9404-y>
- SSA (2015). Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación, 5 de febrero.
- Sui Q., Zhao W., Cao X., Lu S., Qiu Z., Gu X. y Yu G. (2016). Pharmaceuticals and personal care products in the leachates from a typical landfill reservoir of municipal solid waste in Shanghai, China: Occurrence and removal by a full-scale membrane bioreactor. *J. Hazard. Mater.* 323 (Part A), 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.03.047>
- Sweileh W.M., Sawalha A.F., Zyoud S.H., Al-Jabi S.W., Bani Shamseh F.F. y Khalaf H.S. (2010). Storage, utilization and cost of drug products in Palestinian households. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 48, 59-67. <https://doi.org/10.5414/CP48059>
- Tahar A., Tiedeken E.J., Clifford E., Cummins E. y Rowan N. (2017). Development of a semi-quantitative risk assessment model for evaluating environmental threat posed by the three first EU watch-list pharmaceuticals to urban wastewater treatment plants: An Irish case study. *Sci. Total Environ.* 603-604, 627-638. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.227>
- Thorpe K.L., Cummings R.I., Hutchinson T.H., Scholze M., Brighty G., Sumpter J.P. y Tyler C.R. (2003). Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environ. Sci. Technol.* 37 (6), 1142-1149. <https://doi.org/10.1021/es0201348>
- Tischler L., Buzby M., Finan D.S. y Cunningham V.L. (2013). Landfill disposal of unused medicines reduces surface water releases. *Integr. Environ. Assess. Manage.* 9 (1), 142-154. <https://doi.org/10.1002/ieam.1311>
- Tong A.Y.C., Peake B.M. y Braund R. (2011). Disposal practices for unused medications in New Zealand community pharmacies. *J. Prim. Health. Care* 3 (3), 197-203. <https://doi.org/10.1071/HC11197>
- Tsikas D. (2017). Pentafluorobenzyl bromide – A versatile derivatization agent in chromatography and mass spectrometry: I. Analysis of inorganic anions and organophosphates. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 1043, 187-201. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.08.015>
- Togola A. y Budzinski H. (2007). Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 388 (3), 627-635. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1251-x>
- Tully M. (2018). Let's talk about antiepileptic medications and verbal fluency. *Sci. Transl. Med.* 10, (449). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau1976>
- Uysal F y Tinmaz E. (2004). Medical waste management in Trachea region of Turkey: Suggested remedial action. *Waste Manage. Res.* 22, 403-407. <https://doi.org/10.1177/0734242X04045690>
- Valdés M.E., Huerta B., Wunderlin D.A., Bistoni M.A., Barceló D. y Rodríguez-Mozaz S. (2016). Bioaccumulation and bioconcentration of carbamazepine and other pharmaceuticals in fish under field and controlled laboratory experiments. Evidences of carbamazepine metabolism by fish. *Sci. Total Environ.* 557-558, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.045>
- Vellinga A., Cormican S., Driscoll J., Furey M., O'Sullivan M. y Cormican M. (2014). Public practice regarding disposal of unused medicines in Ireland. *Sci. Total Environ.* 478, 98-102. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.085>
- Verlicchi P. y Zambello E. (2016). Predicted and measured concentrations of pharmaceuticals in hospital effluents. Examination of the strengths and weaknesses of the two approaches through the analysis of a case study. *Sci. Total Environ.* 565, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.165>
- Vieno N. y Sillanpää M. (2014). Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant – A review. *Environ. Int.* 69, 2-39. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.03.021>
- Wang Y., Tang W., Qiao J. y Song L. (2015). Occurrence and prevalence of antibiotic resistance in landfill leachate. *Environ. Sci. Pollut. R.* 22(16), 12525-12533. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4514-7>
- Wiegel S., Aulinger A., Brockmeyer R., Harms H., Löffler J., Reincke H., Schmidt R., Stachel B., von Tumpling W. y Wanke A. (2004). Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57 (2), 107-126. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.05.017>
- Wollenberger L., Halling-Sørensen B. y Kusk K.O. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40 (7), 723-730. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00443-9](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00443-9)

- Yu J.T., Bouwer E.J. y Coelhan M. (2006). Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agr. Water Manage.* 86 (1-2), 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.agwat.2006.06.015>
- Zemann M., Majewsky M. y Wolf L. (2016). Accumulation of pharmaceuticals in groundwater under arid climate conditions – Results from unsaturated column experiments. *Chemosphere* 154, 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.136>
- Zhang Y., Geißen S.U. y Gal C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere* 73, 1151-1161. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.07.086>
- Zuccato E., Castiglioni S. y Fanelli R. (2005). Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 122 (3), 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.001>