



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectos tóxicos derivados de la contaminación ambiental por fármacos. Revisión de alcance

Catalina Montenegro Salazar

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología
Bogotá D.C., Colombia
2023

Efectos tóxicos derivados de la contaminación ambiental por fármacos. Revisión de alcance

Catalina Montenegro Salazar

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Toxicología

Director:

MSc. M.D. David Andrés Combariza Bayona

Codirector:

MSc. Esp Ing Juan Camilo Pinzón Ramírez

Línea de Investigación:

Toxicología ambiental

Grupo de Investigación:

Toxicología Ambiental y Ocupacional - TOXICAO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología

Bogotá D.C., Colombia

2023

La ciencia no conoce país, porque el conocimiento pertenece a la humanidad, y es la antorcha que ilumina el mundo.

Louis Pasteur

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Catalina Montenegro S.

Catalina Montenegro Salazar

02/08/2023

Fecha

Agradecimientos

A Dios por la vida, a mis padres, mi hermana, Dory y demás familia por su apoyo y compañía incondicional durante toda esta etapa.

A mi director y codirector por su paciencia, compromiso, dedicación y guía en este proceso.

A José Julián López y Daniela Sedano por su valioso apoyo metodológico con esta tesis.

A mis compañeros Katherin Quintero, Camila Figueredo, Lorena López, Lici Díaz y Juan Bermúdez que se han vuelto amigos y cómplices en esta aventura, por el tiempo compartido, resiliencia y anécdotas vividas.

A mis profesores y amigos por todos los conocimientos, empeño, fuerza y valiosos consejos, necesarios para hoy poder estar aquí.

A la Universidad Nacional de Colombia y la Corporación Punto Azul por la oportunidad para desarrollar las competencias, adquirir otros puntos de vista y las herramientas necesarias para culminar exitosamente este documento.

Resumen

Efectos tóxicos derivados de la contaminación ambiental por fármacos. Revisión de alcance

Para comprender e identificar los efectos tóxicos en los ecosistemas acuáticos relacionados con la exposición a la contaminación ambiental ocasionada por fármacos, se desarrolló una revisión de alcance siguiendo la metodología propuesta por *JBI*, realizando la búsqueda en MEDLINE, ScienceDirect, Embase, Scopus, Scielo, Springer Link y Descubridor mediante una estrategia de búsqueda predefinida en inglés y español, selección por títulos/resúmenes y texto completo por dos revisores independientes, extrayendo los datos en un formulario preestablecido. Se recopilaron 42 documentos en inglés que permitieron determinar los efectos tóxicos asociados a contaminación ambiental por fármacos, evidenciando un creciente interés en la última década, a través de bioensayos por fármaco y/o metabolito, sus mezclas o a partir de estudios en mesocosmos, explicando mecanismos de estrés oxidativo y alteraciones metabólicas, además de cambios histopatológicos, reproductivos, del crecimiento y desarrollo, comportamiento, disrupción endocrina, inmovilización, neurotoxicidad, genotoxicidad, citotoxicidad, teratogenicidad, inmunotoxicidad, supervivencia, mortalidad y modificaciones poblacionales en diversas especies de distintos niveles tróficos. Se recopilaron estudios que demuestran que ibuprofeno, carbamazepina, cafeína, gemfibrozilo y oxitetraciclina inhiben el crecimiento, además propranolol actúa como disruptor endocrino y altera la reproducción, carbamazepina reduce supervivencia/mortalidad, cafeína modifica el comportamiento, fluoxetina afecta la supervivencia/mortalidad, causa genotoxicidad y neurotoxicidad, etinilestradiol es disruptor endocrino y disminuye la supervivencia y/o mortalidad, oxitetraciclina decrece la reproducción, mientras que diclofenaco genera modificaciones histopatológicas; no obstante, falta información sobre fármacos de uso exclusivamente veterinario, así como investigaciones en mesocosmos, metabolitos y mezclas.

Palabras clave: ecosistema acuático, preparaciones farmacéuticas, toxicidad.

Abstract

Toxic effects deriving from environmental contamination by pharmaceuticals. Scope review

To understand and identify the toxic effects on aquatic ecosystems related to exposure to environmental pollution caused by drugs, a scoping review was developed following the methodology proposed by JBI, searching MEDLINE, ScienceDirect, Embase, Scopus, Scielo, Springer Link and Descubridor using a predefined search strategy in English and Spanish, selection by titles/abstracts and full text by two independent reviewers, extracting the data in a pre-established form. Forty-two documents were compiled in English that allowed determining the toxic effects associated with environmental contamination by drugs, showing a growing interest in the last decade, through bioassays by drug and/or metabolite, their mixtures or from studies in mesocosms, explaining mechanisms of oxidative stress and metabolic alterations, in addition to histopathological, reproductive, growth and developmental, behavioral, endocrine disruption, immobilization, neurotoxicity, genotoxicity, cytotoxicity, teratogenicity, immunotoxicity, survival, mortality and population modifications in various species at different trophic levels. Studies were compiled showing that ibuprofen, carbamazepine, caffeine, gemfibrozil and oxytetracycline inhibit growth, in addition propranolol acts as an endocrine disruptor and alters reproduction, carbamazepine reduces survival/mortality, caffeine modifies behavior, fluoxetine affects survival/mortality, causes genotoxicity and neurotoxicity, ethinylestradiol is an endocrine disruptor and decreases survival and/or mortality, oxytetracycline decreases reproduction, while diclofenac generates histopathological modifications; however, there is a lack of information on drugs for veterinary use only, as well as research on mesocosms, metabolites and mixtures.

Keywords: aquatic ecosystem, pharmaceutical preparations, toxicity.

Contenido

	Pág.
Resumen	XI
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas	XVII
Lista de abreviaturas.....	XVIII
Introducción	1
1. Planteamiento del problema.....	3
1.1 Hipótesis	8
2. Justificación	9
3. Marco teórico.....	13
3.1 Ciclo de vida del fármaco	13
3.2 Medicamentos de alto consumo en el mundo y en Colombia	15
3.3 Grupos de fármacos más encontrados en el agua	17
3.4 Fuentes, vías y rutas de farmacontaminación	18
3.5 Pruebas ecotoxicológicas.....	22
3.6 Principales efectos ecotoxicológicos	24
3.7 Normatividad y estrategias posconsumo de medicamentos	25
4. Objetivos.....	29
4.1 Objetivo general	29
4.2 Objetivos específicos	29
5. Diseño metodológico.....	31
5.1 Pregunta de investigación	31
5.2 Criterios de inclusión	31
5.2.1 Población.....	31
5.2.2 Concepto	32
5.2.3 Contexto	32
5.2.4 Tipos de fuentes	32
5.2.5 Criterios de exclusión.....	33
5.3 Estrategia de búsqueda.....	33
5.4 Cribado y selección de evidencia	34

5.5	Extracción de datos – Gráfico de datos.....	34
5.5.1	Variables	35
6.	Resultados	37
6.1	Resultados bibliométricos	37
6.1.1	Revistas y CiteScore	38
6.1.2	Autores.....	38
6.1.3	País de publicación/origen	38
6.1.4	Año de publicación	39
6.1.5	Tipo de publicación	39
6.2	Resultados temáticos.....	39
7.	Discusión de resultados.....	69
8.	Consideraciones éticas	83
9.	Conclusiones y recomendaciones	85
9.1	Conclusiones	85
9.2	Recomendaciones	87
A.	Anexo: Estrategia de búsqueda.....	89
B.	Anexo: Resultados bibliométricos	91
C.	Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos.....	95
D.	Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos.....	97
E.	Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos.....	99
F.	Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos	101
	Bibliografía	103

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Consumo de fármacos antihipertensivos y agentes modificadores de lípidos para condiciones crónicas seleccionadas en los países pertenecientes a la OCDE, en 2000, 2017, 2019 y 2020 (o años más cercanos).	4
Figura 1-2: Consumo de fármacos usados en diabetes y antidepresivos para condiciones crónicas seleccionadas en los países pertenecientes a la OCDE, en 2000, 2017, 2019 y 2020 (o años más cercanos).	4
Figura 1-3: Consumo de analgésicos, hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos y agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, antiácidos, antibióticos de uso sistémico en los países pertenecientes a la OCDE, en 2020.	5
Figura 1-4: Tasa de disminución de la población (% por año) de <i>Gyps bengalensis</i> en India. Los círculos muestran las tasas anuales promedio entre cada par de encuestas consecutivas durante 2000–2011 (Intervalo de Confianza 95 % líneas verticales).	6
Figura 1-5: Consumo aparente del sector farmacéutico en Colombia 2011 - 2019. Consumo Aparente = Producción + Importaciones CIF - Exportaciones FOB. Conversión de COP a USD según el precio histórico dólar promedio de cada año.	7
Figura 2-1: Dosis Diaria Definida dispensadas en Colombia en régimen contributivo entre 2014 y 2019.	10
Figura 2-2: Tendencias de investigación mundial para remoción de productos farmacéuticos en agua entre 1998 y 2020, a partir de publicaciones en Scopus.	11
Figura 3-1: Fases posconsumo del ciclo de vida de fármacos.	14
Figura 3-2: Subgrupos terapéuticos y medicamentos más dispensados en Colombia a través de régimen contributivo entre 2014 y 2019.	16
Figura 3-3: Mapa de kilogramos totales de medicamentos dispensados en Colombia por departamento entre 2014 y 2019.	17
Figura 3-4: Principales fuentes y vías de residuos farmacéuticos humanos al medio ambiente.	19
Figura 3-5: Rutas de llegada de los fármacos al medio ambiente.	21
Figura 3-6: Kilogramos recolectados anualmente de medicamentos sobrantes y vencidos en Corporación Punto Azul entre 2010 y 2021.	21
Figura 3-7: Mapa departamental de kilogramos recolectados de medicamentos vencidos y sobrantes en Corporación Punto Azul durante 2021.	22
Figura 6-1: Diagrama de flujo PRISMA 2020.	37

Figura 6-2:	Algunos efectos tóxicos en erizo de mar y crustáceos por contaminación con fármacos.	49
Figura 6-3:	Efectos tóxicos en peces y ranas por contaminación con fármacos.	57
Figura 6-4:	Efectos tóxicos en peces por contaminación con fármacos.....	61

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1: Características de algunos organismos de pruebas de toxicidad acuática.	23
Tabla 3-2: Normatividad relacionada con farmacontaminación en Colombia.....	27
Tabla 5-1: Variables de la revisión de alcance.	35
Tabla 6-1: Resumen de hallazgos de los documentos incluidos en la revisión.....	62

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>AC</i>	Anhidrasa carbónica
<i>AChE</i>	Acetilcolinesterasa, colinesterasa
<i>ADN</i>	Ácido Desoxirribonucleico
<i>AINE</i>	Antiinflamatorio No Esteroideo
<i>ALP</i>	Fosfatasa alcalina
<i>ALT</i>	Alanina aminotransferasa
<i>ANDI</i>	Asociación Nacional de Empresarios de Colombia
<i>APROVET</i>	Asociación Nacional de Laboratorios de Productos Veterinarios
<i>AST</i>	Aspartato aminotransferasa
<i>ATC</i>	Anatómica-Terapéutica-Química
<i>ATCvet</i>	Anatómica-Terapéutica-Química veterinaria
<i>CAT</i>	Catalasa
<i>CE₅₀</i>	Concentración Efectiva media
<i>CIF</i>	Costo, seguro y flete
<i>CK</i>	Creatina quinasa
<i>CL₅₀</i>	Concentración Letal media
<i>COP</i>	Peso colombiano
<i>COX</i>	Ciclooxigenasa
<i>CPA</i>	Corporación Punto Azul
<i>CYP1A1</i>	Citocromo P450 1A1
<i>CYP3A4</i>	Citocromo P450 3A4
<i>CYP450</i>	Citocromo P450
<i>DANE</i>	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
<i>DBF</i>	Dibencilfluoresceína dealquilasa
<i>DDD</i>	Dosis Diaria Definida
<i>DeCS</i>	Descriptores en Ciencias de la Salud
<i>DOI</i>	Digital Object Identifier
<i>EROD</i>	Etoxisresorufina O deetilasa
<i>EPS</i>	Entidad Promotora de Salud
<i>FOB</i>	Puerto de carga convenido
<i>GPx</i>	Glutación Peroxidasa
<i>GR</i>	Glutación Reductasa
<i>GSH</i>	Glutación reducido
<i>GST</i>	Glutación S-transferasa
<i>HSP</i>	Proteínas de choque térmico
<i>ICA</i>	Instituto Colombiano Agropecuario
<i>INVIMA</i>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<i>JBI</i>	Joanna Briggs Institute
<i>LDH</i>	Lactato Deshidrogenasa

Abreviatura	Término
<i>LER</i>	Lista Europea de Residuos
<i>LMS</i>	Estabilidad de la membrana lisosomal
<i>LOEC</i>	Lowest Observed Effect Concentration
<i>LPO</i>	Peroxidación Lipídica
<i>MAO</i>	Monoamino Oxidasa
<i>MEDCOLSTAT</i>	Estadísticas de Medicamentos en Colombia
<i>MeSH</i>	Medical Subject Headings
<i>MET</i>	Transporte de electrones mitocondrial
<i>MT</i>	Metalotioneína
<i>NOEC</i>	No Observed Effect Concentration
<i>OCDE</i>	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>PCC</i>	Población, Concepto, Contexto
<i>PPCP</i>	Productos farmacéuticos y de cuidado personal
<i>POD</i>	Peroxidasa
<i>PRISMA</i>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<i>ProPO</i>	Profenoloxidasa
<i>PTAR</i>	Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales
<i>ROS</i>	Especies reactivas de oxígeno
<i>SOD</i>	Superóxido Dismutasa
<i>TLP</i>	Contenido Total de Lípidos
<i>USD</i>	Dólar estadounidense
<i>VTG</i>	Vitelogenina

Introducción

Los contaminantes emergentes comprenden una gran variedad de compuestos que incluyen productos farmacéuticos y de cuidado personal – PPCP (1,2), pueden describirse como aquellas sustancias químicas cuya presencia en el medio ambiente se considera imperceptible pero que representan una amenaza para la vida silvestre acuática y a la salud humana como resultado de su toxicidad crónica y aguda (1,3).

El concepto de emergente no significa que su detección en el medio ambiente es un descubrimiento reciente (4), ya que se detectaron por primera vez en la década de 1970 y desde entonces numerosos estudios han determinado su presencia en ambientes acuáticos dados los continuos vertimientos (2,4–6). La mayoría de estos estudios se han realizado en Europa y América del Norte y en menor medida, África, América del Sur y Oriente Medio (5,7).

En torno a esa situación, la Organización de las Naciones Unidas, dentro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible establece 17 objetivos globales diseñados para lograr un futuro mejor y más sostenible para todos, el tercero de los cuales menciona lo relacionado con la buena salud y el bienestar, (8) donde los PPCP son fundamentales.

Los PPCP abarcan entre otros productos, medicamentos de uso humano y veterinario, tanto formulados como de venta libre (8), lo que se ha convertido en una preocupación importante porque su consumo cada vez es más frecuente resultando en su liberación continua al medio ambiente (6). Es por ello que recientemente, ha aumentado la conciencia de la presencia involuntaria de residuos de fármacos en compartimentos ambientales en concentraciones capaces de causar efectos perjudiciales para los organismos (6,9), a los que llegan a partir de múltiples fuentes antropogénicas y se distribuyen a través de matrices ambientales debido a que pueden ser móviles y persistentes en agua, aire, suelo y sedimentos aún a bajas dosis (10).

Sumado a lo anterior, ya que diversas investigaciones han demostrado que este tipo de sustancias se encuentran disponibles en el medio acuático, están más concentrados en las aguas residuales vertidas en hospitales, centros de atención a largo plazo y otras instalaciones médicas (10); existe una necesidad urgente de llevar a cabo más estudios para evaluar su destino y comportamiento en el medio ambiente, así como investigaciones toxicológicas y desarrollar e implementar métodos eficientes y ecológicos para su eliminación (1,10).

El desarrollo de la revisión de alcance tiene como objetivo principal identificar los efectos tóxicos sobre los ecosistemas, relacionados con la exposición a la contaminación ambiental ocasionada por fármacos de alto consumo o elevada toxicidad. Asimismo, la exploración en varias bases de datos e idiomas pretende abarcar la mayor cantidad posible de información actualizada que pueda ser útil para desarrollar investigaciones relacionadas con la problemática de la farmacontaminación y los efectos tóxicos derivados de esta.

Se plantean limitaciones como la falta de estudios en Colombia donde se evalúe la asociación entre la contaminación ambiental a fármacos y los posibles efectos tóxicos en los ecosistemas expuestos, dado que la mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento se relacionan con la detección, identificación y cuantificación de estas sustancias en varios entornos acuáticos. Otra limitante importante es el poco interés en la realización de investigaciones relacionadas con medicamentos y el incipiente desarrollo de la ecofarmacovigilancia en el país.

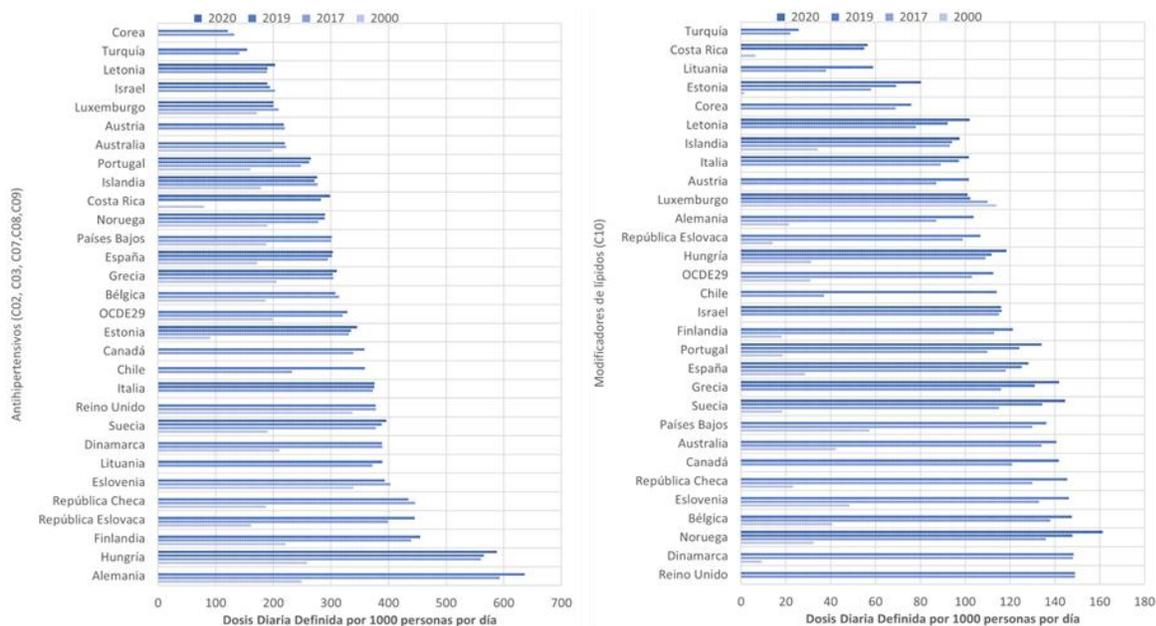
Por lo anterior, se llevó a cabo una búsqueda de literatura científica empleando tesauros y términos libres en varias bases de datos internacionales, la posterior selección y extracción de resultados según criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, en un proceso desarrollado por dos revisores independientes. Con este documento se pretende atraer la atención sobre el tema dada la importancia de la biodiversidad del país, las posibles consecuencias asociadas a la contaminación ambiental por fármacos y/o sus metabolitos, así como la necesidad de investigar sobre la toxicidad de dichas sustancias químicas en la vida salvaje.

1. Planteamiento del problema

Como parte de algunas estrategias desarrolladas para el mejoramiento de las condiciones de salud a nivel mundial, el uso de medicamentos ha sido indispensable. En las últimas décadas, la Organización Mundial de la Salud – OMS ha promovido la administración masiva de estos productos para controlar enfermedades tropicales desatendidas que tienen consecuencias devastadoras ya conocidas, no obstante, a pesar de los indiscutibles beneficios, los aspectos ecotoxicológicos del consumo de fármacos a gran escala puede no haber sido tenido en cuenta suficientemente (8).

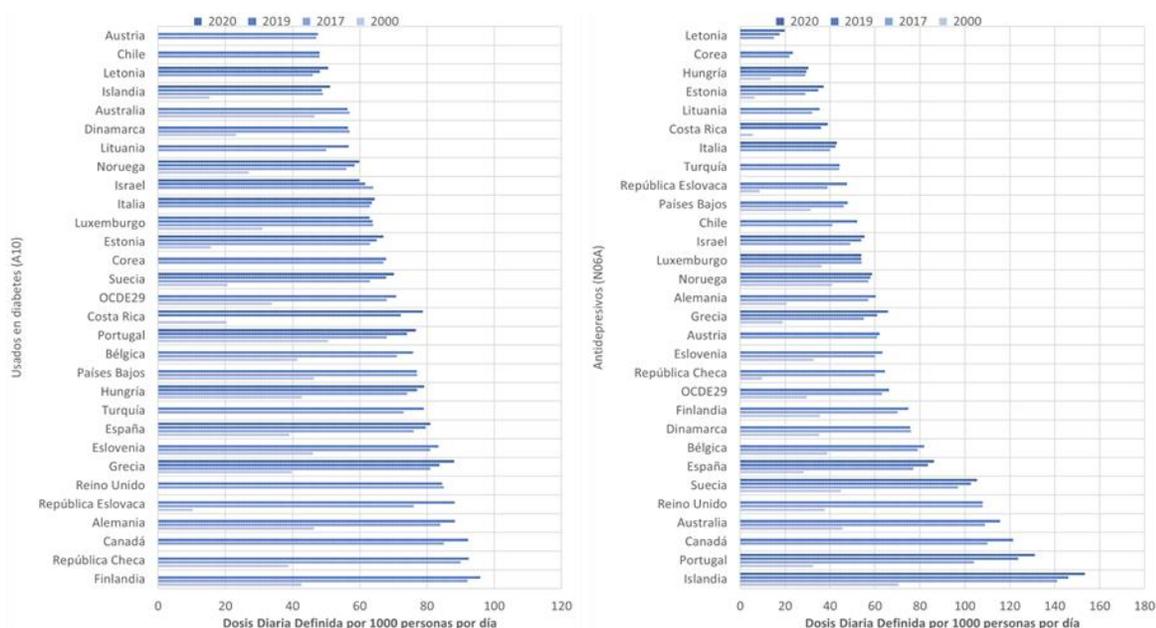
De acuerdo con datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico – OCDE, el consumo de medicamentos incrementó de forma relevante en especial lo referente al tratamiento de patologías crónicas como se observa en la **Figura 1-1** y **Figura 1-2** (11), lo que es importante por el aumento en los vertimientos u otras formas de llegada de medicamentos al medio ambiente (6). Así mismo, según la información de dispensación de medicamentos del régimen contributivo recopilada en MEDCOL-SAT y realizando las correspondientes conversiones con base en el número de habitantes afiliado a régimen contributivo de acuerdo con cifras de afiliación dadas por el Ministerio de Salud y Protección Social en 2018 – 22'909.679 personas-, para Colombia durante el 2019 se calculó la Dosis Diaria Definida – DDD – dispensada por 1000 personas por día para cada principio activo al dividir la cantidad de cada DDD anual entre el producto del número de habitantes y 0,365 días obteniendo: 128 antihipertensivos, 64 agentes modificadores de lípidos, 19 antidiabéticos y 11 antidepresivos (11–13), valores que son comparables a los publicados por parte de los demás países pertenecientes a la OCDE, a pesar del subregistro, dado que dichos grupos terapéuticos también representan un relevante gasto farmacéutico de bolsillo en el país según la Encuesta Nacional de Presupuesto de los Hogares 2016-2017 (14), lo que permite realizar aproximaciones a los posibles hábitos de consumo de medicamentos y el impacto ambiental asociado a dichas prácticas.

Figura 1-1: Consumo de fármacos antihipertensivos y agentes modificadores de lípidos para condiciones crónicas seleccionadas en los países pertenecientes a la OCDE, en 2000, 2017, 2019 y 2020 (o años más cercanos).



Fuente: Adaptado de (11).

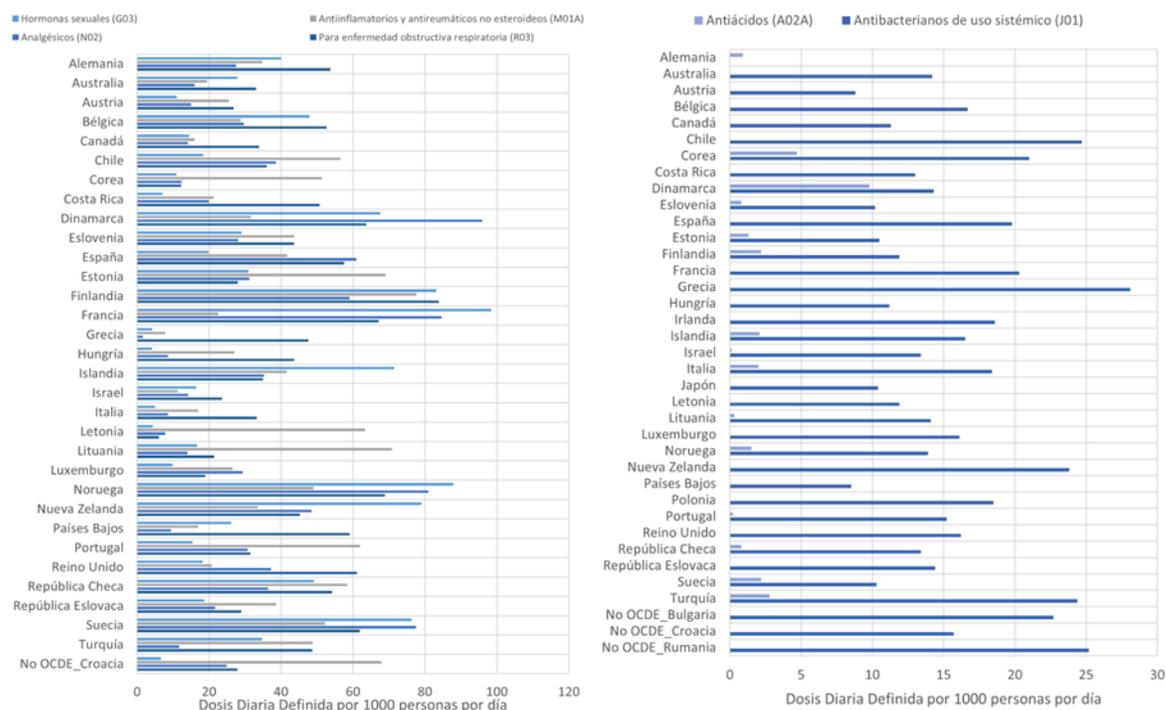
Figura 1-2: Consumo de fármacos usados en diabetes y antidepresivos para condiciones crónicas seleccionadas en los países pertenecientes a la OCDE, en 2000, 2017, 2019 y 2020 (o años más cercanos).



Fuente: Adaptado de (11).

Otro ejemplo son las DDD por cada 1000 personas por día correspondientes al consumo de antiácidos (A02A), antibióticos de uso sistémico (J01), analgésicos (N02), hormonas sexuales y moduladores del sistema genital (G03), antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (M01A) y agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias (R03) para países de la OCDE indicados en la **Figura 1-3**, grupos terapéuticos que representan más del 62% de la distribución del gasto farmacéutico de bolsillo en Colombia, especialmente los analgésicos de venta libre (14).

Figura 1-3: Consumo de analgésicos, hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos y agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, antiácidos, antibióticos de uso sistémico en los países pertenecientes a la OCDE, en 2020.



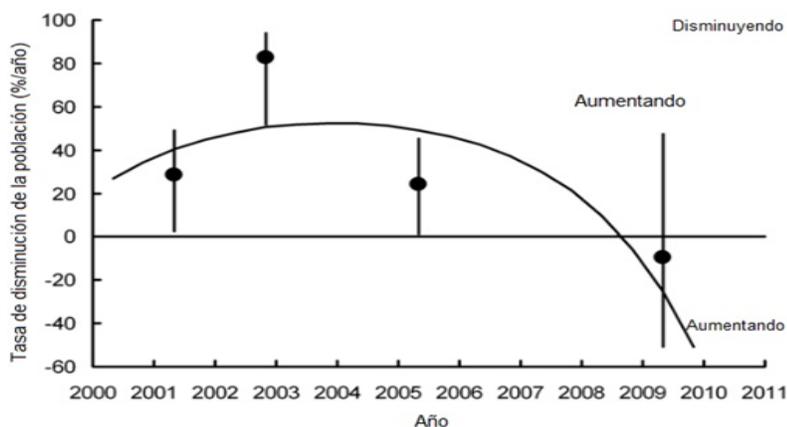
Fuente: Adaptado de (15).

De un modo similar, a nivel mundial ha incrementado paulatinamente el interés por desarrollar investigaciones relacionadas con la presencia de fármacos en el medio ambiente, especialmente en agua, centrando la atención en grupos terapéuticos como antibióticos y analgésicos en mayor proporción en comparación con otros (16) que podrían implicar mayor riesgo de efectos tóxicos severos.

En varios países se ha documentado una contaminación ambiental significativa con algunos grupos específicos de principios activos, al afectar masivamente a la fauna nativa; uno de los casos más relevantes, fue el ocurrido con la casi extinción de tres especies de buitres: buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bengalensis*), buitre hindú (*Gyps indicus*) y buitre picofino (*Gyps tenuirostris*) en el continente asiático durante los 90's, por el consumo de animales muertos que contenían residuos de diclofenaco, causando la disminución de la población endémica en un 98% en el subcontinente indio y su inclusión en la Lista Roja de Especies Amenazadas de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza en la categoría en peligro crítico de extinción (17–19).

Los investigadores encontraron una clara asociación entre la exposición de estos animales carroñeros a vísceras de ganado contaminadas con diclofenaco y una elevada mortalidad como se observa en la **Figura 1-4**, a pesar de que las vacas y cabras tuvieron exposiciones de corta duración, la presencia del medicamento en el alimento de los buitres ocasionó gota visceral de rápida evolución (19–21). Los resultados de múltiples estudios evidenciaron que la principal causa del dramático aumento en la mortalidad de buitres se relacionaba con el consumo de residuos de diclofenaco, lo que facilitó la prohibición para uso veterinario en India, Pakistán y Nepal desde 2006 (22,23), hecho que alteró gradualmente la tendencia poblacional junto con esfuerzos voluntarios parcialmente efectivos para reducir su utilización (22).

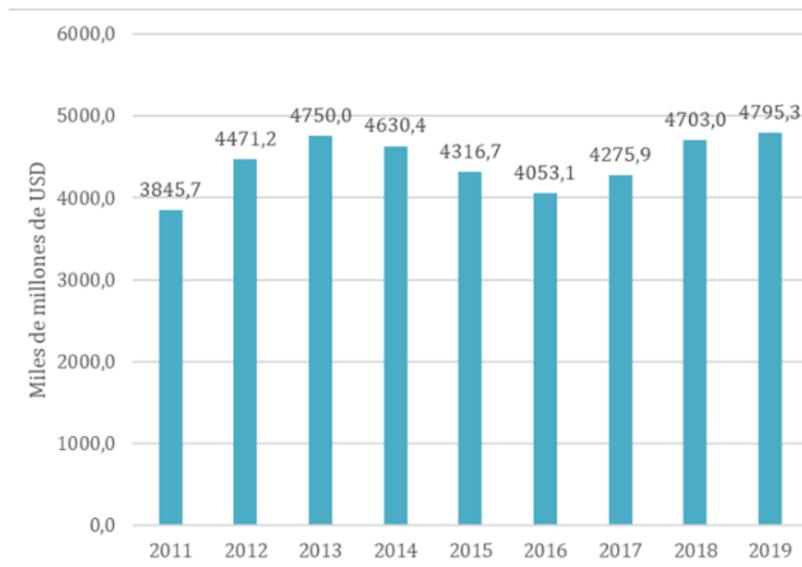
Figura 1-4: Tasa de disminución de la población (% por año) de *Gyps bengalensis* en India. Los círculos muestran las tasas anuales promedio entre cada par de encuestas consecutivas durante 2000–2011 (Intervalo de Confianza 95 % líneas verticales).



Fuente: Tomado de (22).

En Colombia, el consumo de medicamentos ha presentado una tendencia similar al resto del mundo, no obstante, en 2013 ocurrió un proceso para regular precios de algunos medicamentos y en 2016, se implementó la obligatoriedad para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los laboratorios farmacéuticos, tales episodios pudieron haber alterado el comportamiento del mercado farmacéutico como se observa en la **Figura 1-5**, aunque es evidente que, en los últimos años, aumentó la cantidad de productos (24) aparentemente consumidos.

Figura 1-5: Consumo aparente del sector farmacéutico en Colombia 2011 - 2019. Consumo Aparente = Producción + Importaciones CIF - Exportaciones FOB. Conversión de COP a USD según el precio histórico dólar promedio de cada año.



Fuente: Elaboración propia con datos de ANDI. CIF – Costo, seguro y flete; FOB - puerto de carga convenido; COP peso colombiano; USD dólar estadounidense.

En ese sentido, en el país se han llevado a cabo algunas investigaciones sobre los hábitos posconsumo de la población general, encontrando un desconocimiento del consumidor final sobre cómo manejar apropiadamente los medicamentos cuando ya no le son necesarios o no los puede utilizar, evidenciando a su vez problemas relacionados con el uso racional de medicamentos (25,26). Por ello, se implementó la estrategia del programa posconsumo para la recolección de medicamentos vencidos y parcialmente consumidos, tanto para uso humano como veterinario, en cumplimiento de la Resolución 0371 de 2009 (27), a través de los contenedores establecidos por la Corporación Punto Azul – CPA (25) para sustancias con Registro Sanitario del Instituto Nacional de Vigilancia de

Medicamentos y Alimentos –INVIMA– y la Asociación de Laboratorios Veterinarios APROVET para aquellas con Registro del Instituto Colombiano Agropecuario – ICA (28).

Por lo anterior, el problema estudiado puede definirse en torno a los efectos tóxicos derivados de la constante exposición de la naturaleza frente a diversas sustancias químicas (fármacos), que pueden generar una actividad biológica a bajas dosis, tanto para el ser humano como para organismos no blanco (6).

Por ende, el propósito de este estudio es explorar los efectos tóxicos derivados del fenómeno de contaminación asociado al ingreso de fármacos de mayor consumo en el medio ambiente, teniendo en cuenta la falta de información relacionada con investigación en la temática propuesta en el país e identificar posibles alternativas de prevención.

1.1 Hipótesis

La exposición a la contaminación ambiental ocasionada por fármacos de alto consumo y sus metabolitos puede originar un impacto toxico sobre los ecosistemas.

2. Justificación

El consumo de productos farmacéuticos ha ido en aumento durante décadas, impulsado por la creciente necesidad de tratamiento de enfermedades crónicas y por los cambios en la práctica clínica (11), dados por estilo de vida sedentario, envejecimiento, densidad poblacional, acceso a sistemas de salud, ingresos socioeconómicos, disponibilidad de los productos farmacéuticos, entre otros factores, además del interés en investigación y desarrollo para tratar enfermedades transmisibles (16,29).

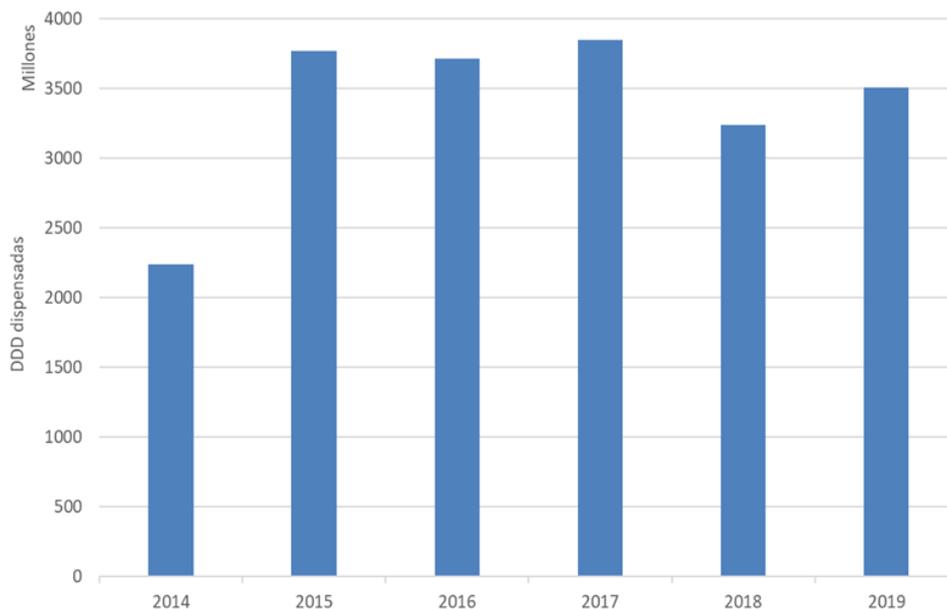
Los fármacos pueden implicar un riesgo relevante para organismos y especies que no son su blanco, entre ellos el medio ambiente, debido a su toxicidad o características como su posible persistencia, movilidad a través de agua y suelo, procesos de bioacumulación en plantas o fauna silvestre, y aquellos que presentan emisión constante, y, por ende, alcanzan concentraciones estables en el medio ambiente (30). Por otro lado, aún no se ha establecido una clara asociación entre la concentración de los principios activos presentes en el medio ambiente y los efectos directos en la salud humana (30,31).

Durante la fabricación, uso y eliminación de los productos farmacéuticos, los residuos pueden llegar al medio ambiente (30), principalmente asociado a excreción tras el consumo por humanos y animales y disposición inadecuada de medicamentos sobrantes y/o vencidos (32). Según la literatura, establecer estrategias en esta última ruta es una importante forma de controlar la contaminación ambiental por este tipo de sustancias (25).

Con respecto a los hábitos de consumo de medicamentos en Colombia, se realizó una aproximación a partir de la información de dispensación de medicamentos del régimen contributivo reportada anualmente por las Entidades Promotoras de Salud entre 2014 y 2019 disponible en MEDCOL-STAT (**Figura 2-1**), encontrando una tendencia estable

durante ese periodo, no obstante, faltan los datos correspondientes a régimen subsidiado, especiales, así como los productos comercializados por canales de venta directa.

Figura 2-1: Dosis Diaria Definida dispensadas en Colombia en régimen contributivo entre 2014 y 2019.



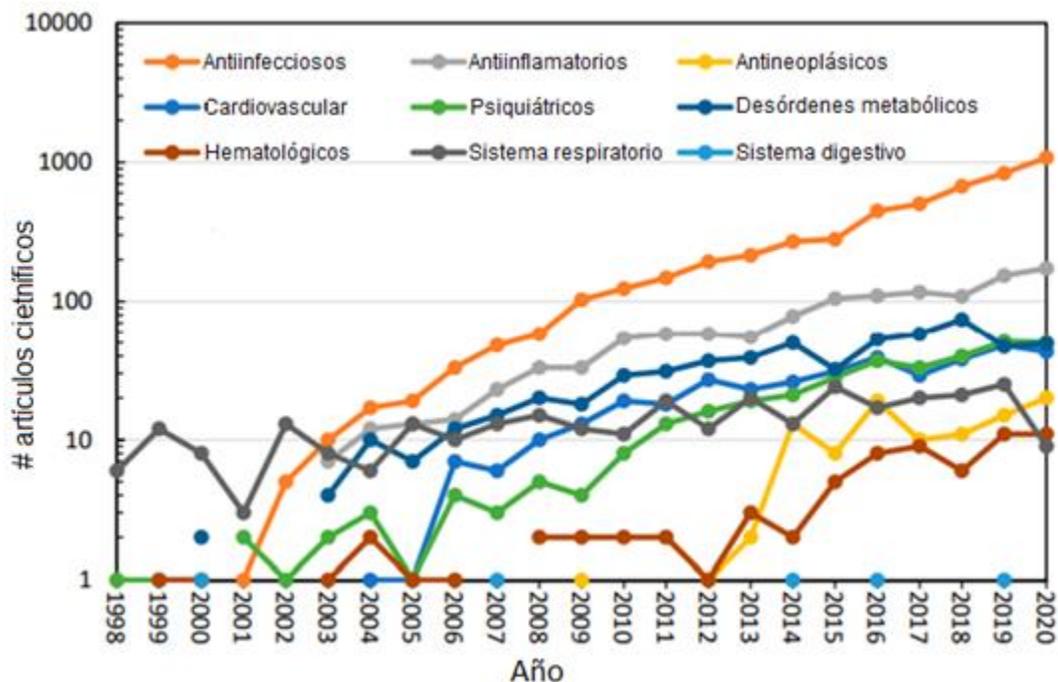
Fuente: Elaboración propia a partir de datos disponibles en MEDCOL-STAT. No incluye información de regímenes de salud subsidiado, especiales ni venta directa (12).

En cuanto al impacto sobre el ambiente, estudios realizados a nivel nacional e internacional han determinado, identificado y cuantificado algunos principios activos investigando su posible remoción (**Figura 2-2**) (16). Al respecto, en Colombia se han llevado a cabo algunos estudios relacionados con la monitorización de PPCP en medio acuático, (9) e investigaciones relacionadas con prácticas posconsumo por parte de la población general (25,33). Entre estos, Gallego Ríos et. al encontraron diclofenaco en el río Magdalena en concentraciones de 0.500–75.042 $\mu\text{g/L}$ en aguas superficiales en época seca, hecho importante si se tiene en cuenta que este principio activo tiene la mayor cantidad de registros de salud y el 89% de las ventas del medicamento son con prescripción médica (34), pero faltan estudios que analicen el impacto derivado de la presencia de fármacos tanto en los ecosistemas como en la salud humana.

Para el análisis de dicha problemática, es esencial implementar en el país la ecofarmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección,

evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los productos farmacéuticos en el medio ambiente (25).

Figura 2-2: Tendencias de investigación mundial para remoción de productos farmacéuticos en agua entre 1998 y 2020, a partir de publicaciones en Scopus.



Fuente: Tomado de (16).

En ese sentido, es necesario verificar las actuales prácticas de dispensación de medicamentos para determinar si entregar la cantidad exacta de este tipo de productos puede tener un impacto significativo en la disminución de medicamentos sobrantes y, por ende, de residuos (35). Asimismo, es preciso regular las prácticas relacionadas con el empleo de medicamentos en el ganado para un uso no autorizado (36).

Se realizó una búsqueda preliminar en *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *JBI Evidence Synthesis* y no se identificaron revisiones sistemáticas o de alcance actuales o en curso sobre efectos tóxicos ambientales asociados a productos farmacéuticos, no obstante, aún se necesita más información para conocer y evaluar los principios activos según las concentraciones disponibles en el medio ambiente y el nivel de riesgo inherente de cada caso, iniciando por los medicamentos que se comercializan actualmente y que no fueron sometidos a evaluación de riesgo ambiental, así como es fundamental identificar

los fármacos que implican riesgos por su sola presencia en los ecosistemas, para dirigir los esfuerzos en la gestión específica de sus residuos (30).

Es por este motivo que se plantea realizar una revisión de alcance, que permita consolidar la información existente sobre el tema y establecer futuros campos de investigación, clarificar conceptos, definiciones, características o factores clave en la literatura existente, encontrar y analizar vacíos en el conocimiento e identificar los tipos de evidencia disponible (37).

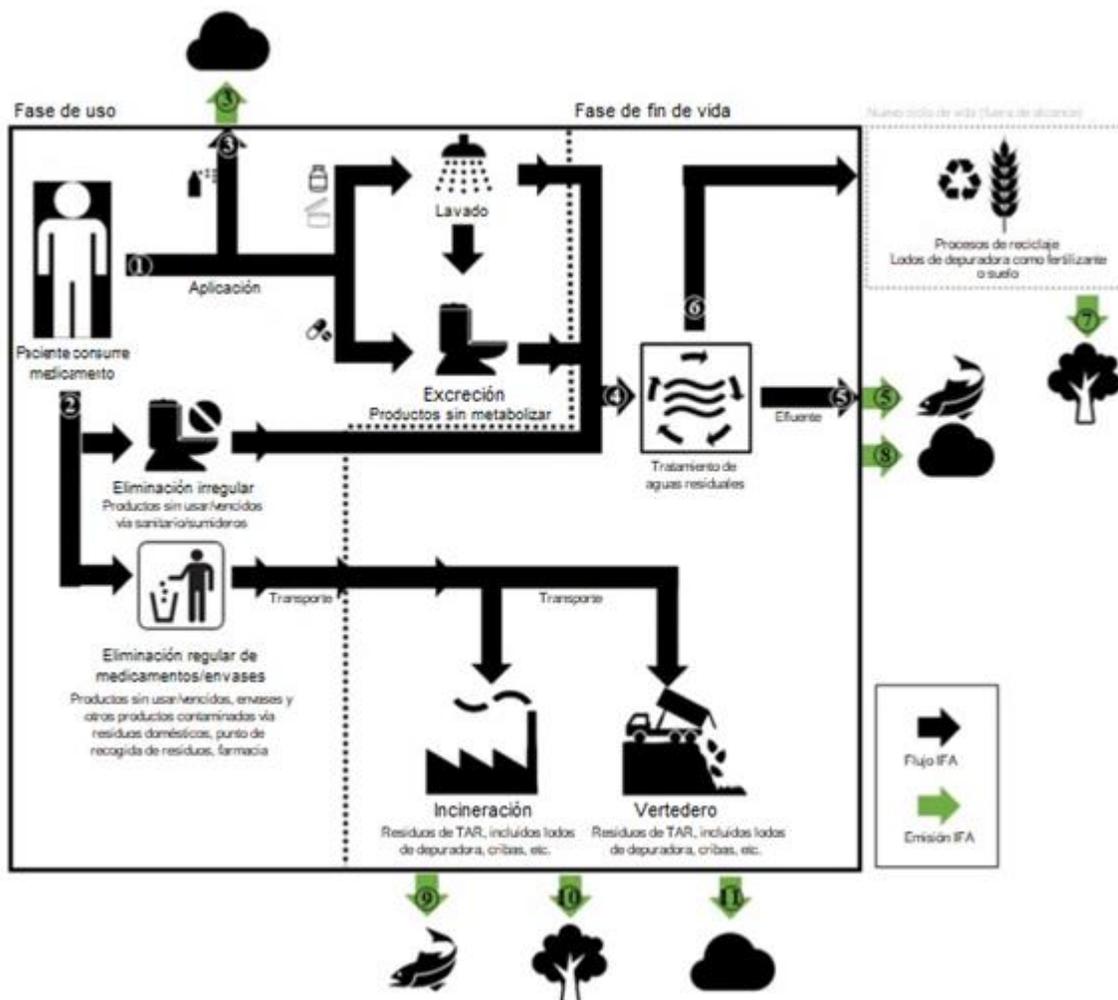
3. Marco teórico

En este capítulo, se abordan las etapas del ciclo de vida de los fármacos, se realiza una aproximación al consumo de medicamentos especificando cuáles son los más detectados a nivel ambiental, las diferentes fuentes, vías y rutas de ingreso al ecosistema acuático, los fundamentos de las pruebas ecotoxicológicas más realizadas en torno a la contaminación con principios activos, especies de referencia y biomarcadores, así como los principales efectos encontrados, y la normatividad nacional e internacional sobre el tema.

3.1 Ciclo de vida del fármaco

El ciclo de vida de los fármacos comprende distintas etapas que podrían implicar el control de impactos ambientales si se implementan estrategias en las fases: diseño, producción, prescripción, uso, eficacia terapéutica, eliminación y descarte, destinos ambientales, biodisponibilidad, interacciones medicamentosas o con productos de degradación y medidas biotecnológicas de remediación, bioacumulación, toxicidad y ecotoxicidad (4), no obstante, los ingredientes farmacéuticos activos ingresan al medio ambiente por dos rutas principales, mediante la eliminación de medicamentos sobrantes especialmente en las alcantarillas y como consecuencia de su uso, dado que muchos no se eliminan completamente en las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales -PTAR- y llegan a los ecosistemas acuáticos continentales (**Figura 3-1**) (4,38,39).

Figura 3-1: Fases posconsumo del ciclo de vida de fármacos.



Fuente: Adaptado de (39).

Cuando un medicamento es administrado, el principio activo puede sufrir modificaciones durante los procesos normales de absorción, distribución, metabolismo y eliminación propios de cada fármaco en contacto con un organismo blanco humano o animal, resultando en la eliminación principalmente a través de orina y heces, de fármaco sin alterar y metabolitos con o sin actividad biológica, cambios que deben tenerse en cuenta dados los niveles de consumo de medicamentos (2,25).

Por otra parte, los fármacos son sustancias biológicamente activas para múltiples especies y resisten la degradación metabólica, suelen ser resistentes a los procesos comunes llevados a cabo en las plantas de tratamiento de aguas residuales y dado su ingreso constante al ambiente, son considerados pseudopersistentes, con el riesgo de coexistir e

interactuar entre sí en la naturaleza (40), por ende, es importante evaluar los efectos tóxicos de las mezclas en las poblaciones expuestas, por los daños potenciales en organismos no objetivo, especialmente aquellas con mayor relación evolutiva o especies dispersas geográficamente o de áreas de distribución restringidas, estas últimas por su mayor vulnerabilidad frente a la extinción (41,42). Vale la pena destacar que muchos fármacos se emplean en humanos y animales (4), no obstante algunas categorías como vitaminas, electrolitos, aminoácidos, péptidos, carbohidratos y vacunas son considerados sin riesgos (4).

3.2 Medicamentos de alto consumo en el mundo y en Colombia

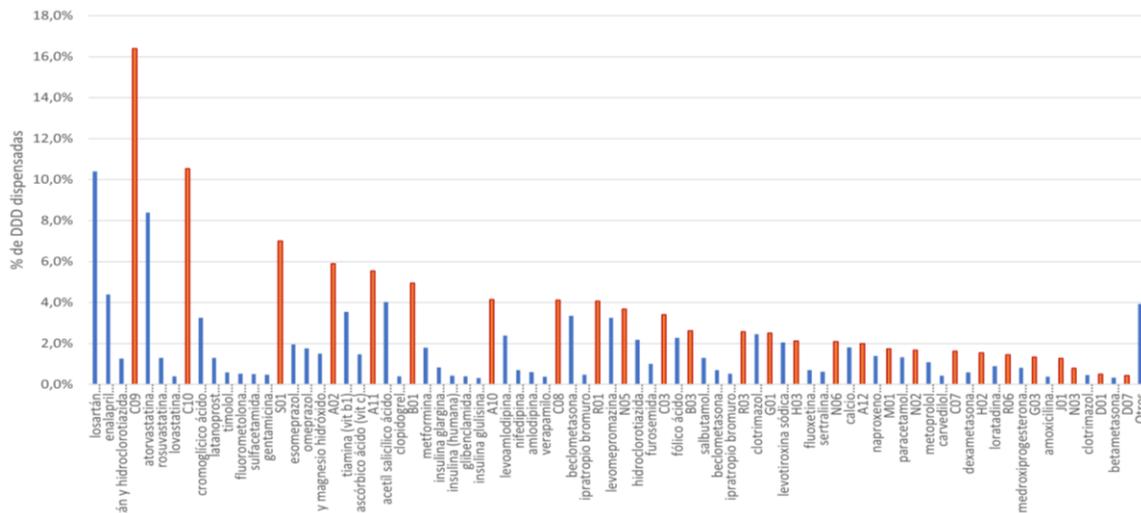
Como se mencionó anteriormente, el consumo de medicamentos tiene diferencias considerables entre países, por razones legislativas y socioculturales, por ejemplo, en Colombia los antibióticos se deberían dispensar con prescripción mientras que en otros lugares son productos de venta libre (43,44). Entre los productos farmacéuticos de uso humano más prescritos destacan los antiinflamatorios no esteroideos -AINE- como ibuprofeno y diclofenaco, analgésicos como paracetamol (acetaminofén), codeína y morfina, antiepilépticos como carbamazepina, diazepam, lorazepam y bromazepam, beta bloqueadores como metoprolol, propranolol, timolol y bisoprolol sin mencionar los antibióticos trimetoprim, eritromicina, lincomicina, sulfametoxazol, ampicilina, azitromicina, doxiciclina y amoxicilina, empleados tanto en salud humana como veterinaria (2,45).

Los AINE son uno de los grupos de medicamentos de mayor consumo a nivel mundial, específicamente ibuprofeno (ácido 2- (4-isobutilfenil) propiónico) y diclofenaco (ácido 2- [2- (2,6-dicloroanilino) fenil] acético); su consumo global puede superar las 10.000 toneladas de ibuprofeno / año y las 14.000 toneladas de diclofenaco / año. En Colombia, el ibuprofeno ocupa el segundo lugar en las registros sanitarios otorgados, siendo el 57% de las ventas con receta y el resto sin receta, mientras que el diclofenaco tiene el mayor número de registros sanitarios concedidos, 89 % de ventas con fórmula médica y el resto de venta libre (34).

Otro grupo importante corresponde a los antibióticos, ya que se utilizan en humanos, plantas y animales para el manejo de infecciones producidas por bacterias. Sin embargo, aproximadamente 24,6 millones de libras de antibióticos se utilizan cada año en el mundo como promotores de crecimiento de animales de ganado (46).

En el país, los medicamentos más dispensados por régimen contributivo según los reportes de las Entidades Promotoras de Salud – EPS corresponden al tratamiento de patologías cardiovasculares como hipertensión e hiperlipidemia como losartán, atorvastatina y enalapril, seguidos de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario y beclometasona como corticoide inhalatorio para asma (**Figura 3-2**).

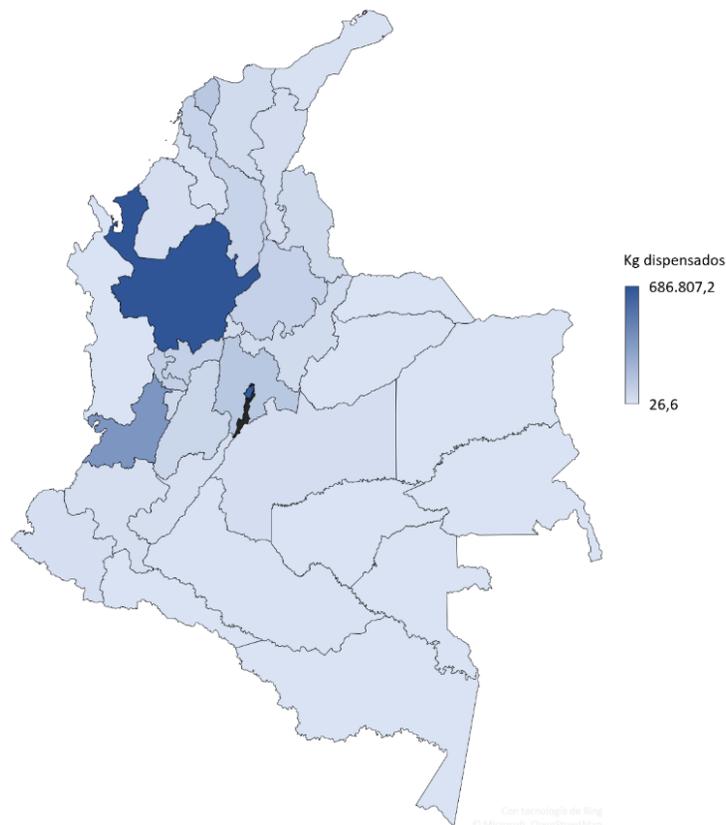
Figura 3-2: Subgrupos terapéuticos y medicamentos más dispensados en Colombia a través de régimen contributivo entre 2014 y 2019.



Fuente: MEDCOL-STAT. No incluye información de regímenes especiales de salud, subsidiado, ni venta directa. C09 actúan sobre el sistema renina-angiotensina; C10 modificadores de lípidos; S01 Oftalmológicos; A02 agentes para trastornos causados por ácidos; A11 vitaminas; B01 antitrombóticos; A10 antidiabéticos; C08 bloqueadores de canales de calcio; R01 preparaciones nasales; N05 psicópticos; C03 diuréticos; B03 antianémicos; R03 agentes para obstrucción de vías respiratorias; G01 antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos; H03 terapia de tiroides; N06 psicoanalépticos; A12 suplementos minerales; M01 antiinflamatorios y antirreumáticos; N02 analgésicos; C07 betabloqueadores; H02 corticosteroides de uso sistémico; R06 antihistamínicos de uso sistémico; G03 hormonas sexuales y moduladores del aparato genital; J01 antibacterianos de uso sistémico; N03 antiepilépticos; D01 antifúngicos para uso dermatológico; D07 Preparados dermatológicos con corticoesteroides (12).

Adicionalmente, de acuerdo con los datos disponibles en MEDCOLSTAT, los departamentos donde se han dispensado más medicamentos tanto en cantidad de DDD como en kilogramos **Figura 3-3**, son Bogotá D.C., Antioquia y Valle del Cauca (12).

Figura 3-3: Mapa de kilogramos totales de medicamentos dispensados en Colombia por departamento entre 2014 y 2019.



Fuente: MEDCOL-STAT. No incluye información de regímenes especiales de salud, subsidiado ni de venta directa (12).

3.3 Grupos de fármacos más encontrados en el agua

El consumo de medicamentos a nivel mundial ha continuado en aumento con el paso del tiempo, no obstante, las variaciones entre regiones pueden explicarse por diferencias genéticas, en la dieta, estilo de vida (16). Por ello es frecuente detectar analgésicos, antimicrobianos, antidepresivos, anticonceptivos y antiparasitarios en aguas superficiales

y subterráneas, suelos y tejidos animales, en concentraciones que varían de acuerdo con el principio activo, el tipo y la cercanía de las fuentes de contaminación (29,30,47).

Existe evidencia sobre la presencia de fármacos en los ríos, dadas las investigaciones hechas principalmente en Estados Unidos, Europa occidental y Asia (29,48); no obstante, en un estudio realizado en 258 ríos de 104 países de todos los continentes, se encontró que algunos de los principios activos más detectados y en mayor concentración, son paracetamol, cafeína, metformina, fexofenadina, sulfametoxazol, gabapentina, nicotina, carbamazepina, cotinina, cetirizina, trimetoprim, naproxeno, atenolol, sitagliptina y ranitidina (48). Según el mismo documento, artemisinina y clotrimazol sólo se detectaron en África, mientras que el oseltamivir y ketoconazol sólo se hallaron en Asia, de la misma forma que en las muestras extraídas del Río Cauca, Valle del Cauca, se encontró carbamazepina, cafeína, lidocaína, metformina, naproxeno, nicotina, paracetamol y sulfametoxazol (48).

Teniendo en cuenta que su presencia en el medio ambiente puede generar efectos adversos sobre la biodiversidad en diferentes escalas, vale la pena mencionar que entre los fármacos con alto riesgo ambiental se encuentran hormonas, antibióticos, analgésicos, antidepresivos y antineoplásicos de uso humano, así como antiparasitarios, antibióticos y hormonas de uso veterinario, con evidencia de que pueden bioacumularse y biomagnificarse (42), además, en acuicultura se utilizan antimicrobianos de amplio espectro y ectoparasiticidas (49). Un claro ejemplo es lo relacionado con antibióticos de tipo sulfonamidas, presentes en ambientes acuáticos en concentraciones de ng/L a µg/L, de persistencia y consumo importantes (41), en piscicultura se utilizan fármacos quimioterapéuticos, anestésicos y antiinfecciosos, estos últimos presentes en gránulos de comida medicados que se añaden directamente a las jaulas (49).

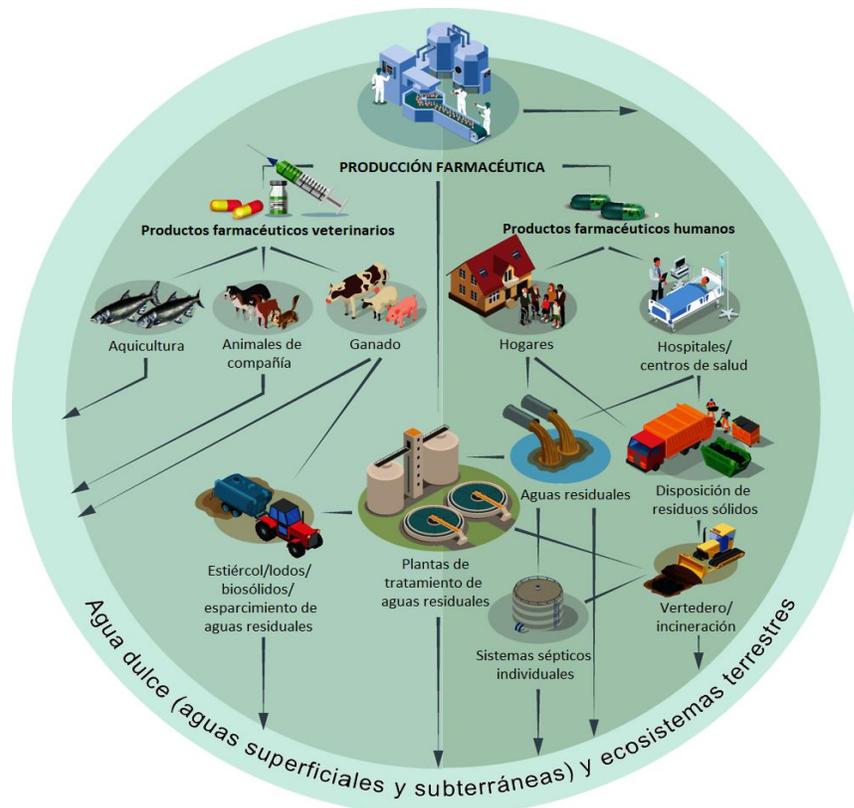
3.4 Fuentes, vías y rutas de farmacontaminación

Las que se consideran como fuentes clave para el ingreso al ambiente de este tipo de residuos, representadas en la **Figura 3-4** son: las emisiones domésticas que incluyen excreción de fármacos y metabolitos que corresponden al 30-90% de las dosis orales, cremas y ungüentos retirados directamente de la piel, así como medicamentos sobrantes

y/o vencidos convertidos en desechos, que según estimaciones, varía entre 3 y 50%; las redes de alcantarillado provenientes de hospitales, clínicas y demás centros de salud; las descargas directas o indirectas provenientes de la industria farmacéutica, que aunque sería baja proporción en comparación con las excreciones de pacientes, pueden existir puntos críticos locales (35).

En países asiáticos se pueden encontrar concentraciones de hasta varios mg/l de compuestos individuales en efluentes (43), como lo refieren Fick *et. al*, ya que cerca de Hyderabad, India, analizaron muestras de agua de una planta de tratamiento de efluentes resultantes del proceso de aproximadamente 90 fabricantes de medicamentos a granel, el arroyo receptor y dos lagos además de pozos en seis aldeas cercanas, determinando que estaban contaminados: ciprofloxacina, enoxacina, cetirizina, terbinafina y citalopram en más de 1 µg/L en varios pozos y en el efluente de la planta, 14 mg/L de ciprofloxacina, 2.1 mg/L de cetirizina y altos niveles de siete principios activos adicionales (50).

Figura 3-4: Principales fuentes y vías de residuos farmacéuticos humanos al medio ambiente.



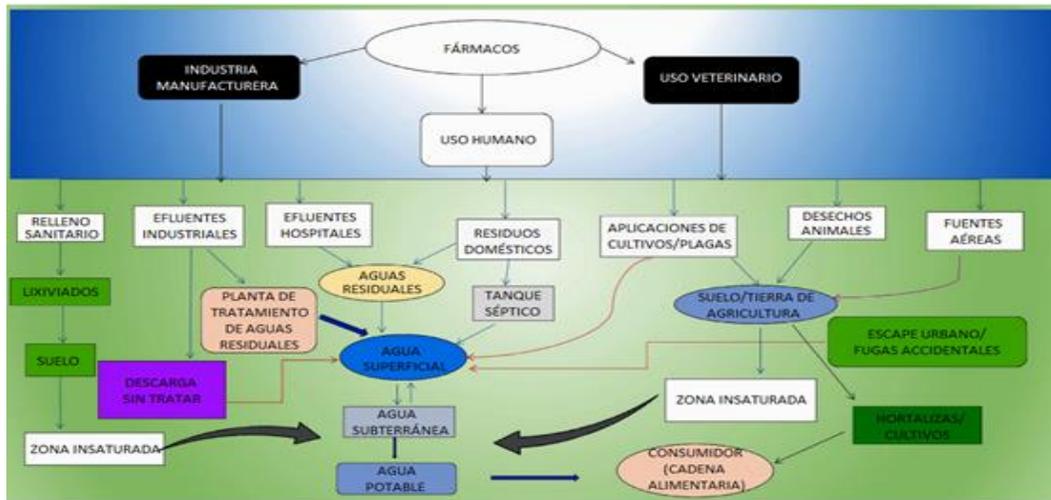
Fuente: Tomado de (35).

Los medicamentos de uso veterinario pueden alcanzar el ambiente a través de vías similares a los productos de consumo humano: la descarga continua mediante las excretas (orina y heces) tras un breve período de permanencia en los animales provenientes principalmente de actividades ganaderas intensivas y prácticas agrícolas (51,52). El 30-90% de los medicamentos de uso veterinario se excretan como principio activo original o metabolito en las heces, no obstante, los productos utilizados en acuicultura ingresan directamente a los cuerpos de agua, mientras que la reutilización de estiércol de ganado contaminado puede conducir a su entrada al suelo, aguas superficiales y subterráneas (35).

Por lo anterior, la excreción posconsumo de fármacos en humanos y animales, así como la disposición de medicamentos sobrantes y/o vencidos son consideradas importantes vías de entrada de los medicamentos al ambiente (25,26,53) ya que el manejo en los hogares, por desconocimiento tanto de la forma adecuada como de los efectos tóxicos para el ambiente, suele ser a través del desecho con los residuos convencionales o por el sanitario, llegando a su vez a los rellenos sanitarios y ecosistemas (25).

Aunque se han estudiado bien los efectos secundarios de los medicamentos, los posibles efectos adversos en el medio ambiente se comprenden poco y solo recientemente se han vuelto un motivo de preocupación debido al aumento de la contaminación del agua. En la **Figura 3-5** se definen las rutas de ingreso de los fármacos en el medio ambiente, a partir de lo cual se resalta la preocupación por la contaminación de las aguas residuales que se descargan al medio ambiente sin ningún tipo de tratamiento previo (46) así como la presencia en desechos domésticos y rellenos sanitarios por inadecuada disposición de residuos de medicamentos (25), vertimientos derivados de los procesos de fabricación y de producción ganadera intensiva (3).

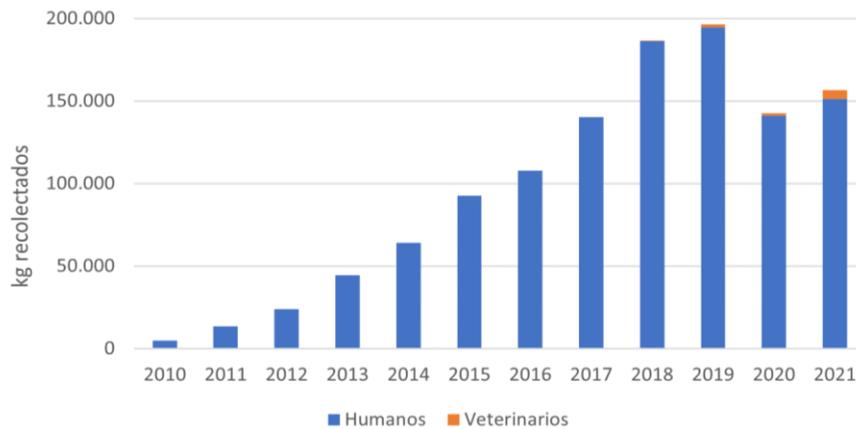
Figura 3-5: Rutas de llegada de los fármacos al medio ambiente.



Fuente: Adaptado de (46).

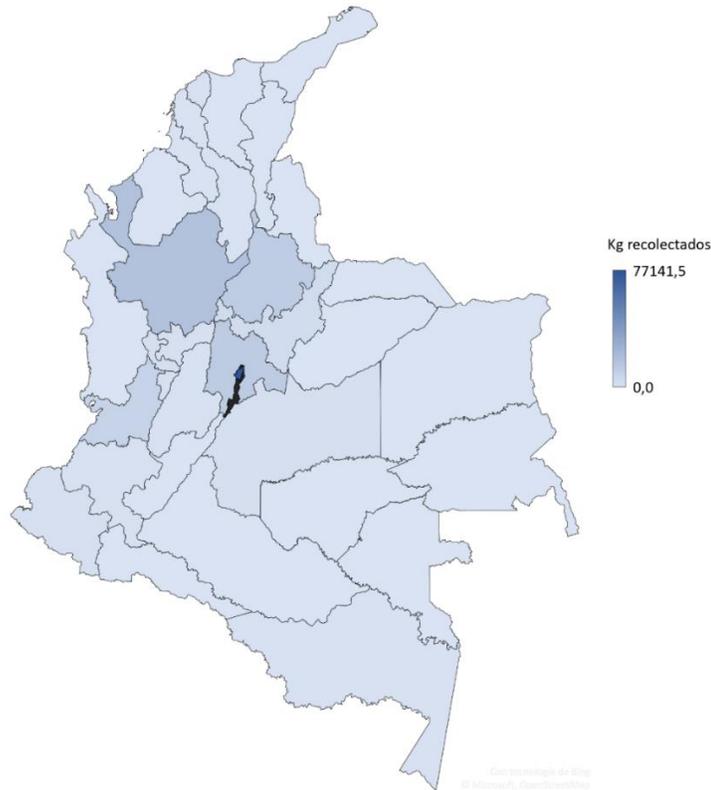
En ese escenario, como parte de las medidas a implementar a lo largo del ciclo de vida para reducir la cantidad y minimizar el impacto de los residuos de medicamentos humanos y veterinarios no utilizados, vale la pena mencionar la disminución de desechos a través de prevención de enfermedades y dimensionamiento de envases, la recolección y disposición final adecuada de los desechos junto con planes de sensibilización, así como el funcionamiento de las plantas de tratamiento de aguas residuales (35), mientras que en Colombia la recolección histórica de APROVET y Corporación Punto Azul (**Figura 3-6**) superó las 3550 toneladas dada su cobertura en todo el territorio nacional mostrado en la **Figura 3-7**, además de campañas y jornadas de recolección (14,28).

Figura 3-6: Kilogramos recolectados anualmente de medicamentos sobrantes y vencidos en Corporación Punto Azul entre 2010 y 2021.



Fuente: Elaboración propia con datos proporcionados por CPA.

Figura 3-7: Mapa departamental de kilogramos recolectados de medicamentos vencidos y sobrantes en Corporación Punto Azul durante 2021.



Fuente: Elaboración propia con datos proporcionados por CPA.

3.5 Pruebas ecotoxicológicas

Diversas entidades regulatorias en el mundo han realizado esfuerzos para priorizar las sustancias farmacéuticas de mayor relevancia ambiental y que deben evaluarse a profundidad en términos de presencia y toxicidad, puesto que éstas comprenden muchas estructuras y variados mecanismos de acción, pero una vez disueltos en agua, pueden llegar a interactuar entre sí y con los organismos presentes en el entorno, ya que han sido diseñados para dirigirse a vías metabólicas y moleculares específicas en un tiempo determinado (54).

Por ello, la OCDE diseñó pruebas ecotoxicológicas realizadas en condiciones y especies de flora y fauna determinadas (54), no obstante, las concentraciones ensayadas suelen ser mucho más alta que las encontradas en campo incluso en las áreas más contaminadas del mundo y la duración de la exposición es demasiado corta, replicando en el mejor de los casos lo que ocurre tras un vertimiento accidental, pero no el contexto de la contaminación crónica y más aún, en especies de referencia solas al no evaluar el impacto en distintos niveles tróficos, por ende, también se pueden replicar secciones de un ecosistema separados del medio ambiente por barreras físicas en los llamados mesocosmos (55).

Para optimizar la reproducibilidad de los métodos estandarizados, las instituciones oficiales recomiendan algunas especies de algas verdes unicelulares marinas o de agua dulce (*Pseudokirchneriella subcapitata* o *Selenastrum capricornutum*), diatomeas (*Navicula pelliculosa*) o cianobacterias (*Synechococcus leopoliensis*), cuyo punto final suele ser inhibición del crecimiento, *Daphnia magna* para estudios a corto y largo plazo en invertebrados acuáticos por su facilidad para criar en laboratorio a pesar de que *D. pulex* era más sensible a los contaminantes, en peces tanto a corto como a largo plazo, *Pimephales promelas*, *Oncorhynchus mykiss* y *Danio rerio* han sido las especies más utilizadas (56,57). En la **Tabla 3-1** se comparan características de algunos organismos de prueba utilizados en ensayos ecotoxicológicos.

Tabla 3-1: Características de algunos organismos de pruebas de toxicidad acuática.

Característica	<i>Daphnia magna</i>	<i>Danio rerio</i>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>
Origen	Aguas continentales	Agua dulce	Agua dulce
Etapas del ciclo de vida	Huevo, neonato, juvenil, adulto	Embrión, larva, juvenil, adulto	2-8 tipos de autoesporas
Distribución geográfica ¹	Hemisferio norte y África	Sudeste asiático	África y Europa

Fuente: Adaptado de (56,57). ¹ Disponible en <https://www.gbif.org/>.

Por otro lado, un biomarcador permite medir una variación bioquímica, celular, fisiológica o conductual que proporciona evidencia de susceptibilidad, exposición y/o efectos de uno

o más contaminantes, y puede complementarse con evaluaciones químicas, bioindicadores y estudios biológicos (58), de ahí la importancia de biomarcadores de efecto como acetilcolinesterasa (AChE) y aductos de ácido desoxirribonucleico (ADN) en peces e invertebrados, vitelogenina (VTG) en plasma de peces macho, así como de evaluar la actividad del citocromo P450 1A1 (CYP1A1) a través de etoxirresorufina O deetilasa (EROD), metalotioneína (MT), glutatión S-transferasa (GST) por limitar la absorción, detoxificación de contaminantes bioacumulados o mejorar su excreción, defensas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), entre otras, sin olvidar que dichos mecanismos enzimáticos pueden saturarse formando una campana de Gauss, y en los ensayos a distintas concentraciones, puede no evidenciarse cuando ocurra (58).

Adicionalmente, una serie de causas en los organismos pueden tener consecuencias a nivel poblacional y de comunidad, por ejemplo, una menor reproducción pueden llevar a un descenso en la densidad poblacional y a su vez, alterar la diversidad de especies presentes en un ecosistema (58), por tal motivo, la elección del biomarcador adecuado es importante para que los resultados obtenidos sean óptimos, así como conocer la fisiología y bioquímica del organismo, estado reproductivo y nivel trófico, entre otros factores (58,59).

3.6 Principales efectos ecotoxicológicos

Los fármacos que persisten en el medio ambiente y se movilizan a través de agua y suelo, se bioacumulan en la flora y fauna, o aquellos que por llegada constante a los ecosistemas presentan niveles estables en el medio ambiente, podrían involucrar un riesgo por su toxicidad, ya que según algunos estudios aún a bajas concentraciones detectadas en las aguas y los suelos, o incluso menores, pueden darse efectos directos en la fauna silvestre, (30) al afectar las mismas vías metabólicas en animales cuyos órganos, tejidos, células o biomoléculas diana son idénticos o similares (21).

Vale la pena mencionar que los efectos ambientales en ecosistemas acuáticos derivados de fármacos, metabolitos y sus productos de degradación generalmente no son letales debido a las bajas concentraciones, sin embargo, hasta cierto punto muchos organismos pueden sobrevivir a la presencia de contaminantes, y en consecuencia, la mortalidad se produce sólo después de una exposición prolongada (55).

En esos casos, es más probable que se produzcan efectos subletales (55), como genotoxicidad, inducción/depleción de los sistemas antioxidantes, cambios en el sistema reproductivo, reducción de la producción embrionaria, alteraciones en la motilidad espermática, disrupción endocrina, feminización de machos y masculinización de hembras, alteración en la expresión génica y mecanismos inmunológicos, cambios en la conducta de escape de predadores, bioacumulación, entre otros (4).

3.7 Normatividad y estrategias posconsumo de medicamentos

A nivel internacional, la Unión Europea en materia de presencia de fármacos de uso humano y animal en el ambiente y en aras de garantizar la inocuidad para los ecosistemas relacionada con nuevos medicamentos, ha incorporado a su legislación la realización de una evaluación de riesgos ambientales que se anexe a toda solicitud de autorización para la comercialización de un medicamento de uso humano o veterinario que, en el caso de estos últimos, se tiene en cuenta para efectos del análisis de la relación riesgo-beneficio, según la Lista Europea de Residuos (LER); adicionalmente, hay normas que directa o indirectamente se aplican para producción, uso o eliminación de los productos farmacéuticos y su seguridad para el medio ambiente, no obstante lo anterior, aún hay riesgos para y a través del medio ambiente (30). En el caso específico de España, está vigente el Real Decreto 1345/2007 en la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano de fabricación industrial (60), la Ley 11/1997 de Envases y Residuos de Envases en la que se establece el sistema integrado para recolección, tratamiento, recuperación, reciclaje y valorización de envases y residuos, así como la Sociedad Integrada de Gestión y Recogida de Envases – SIGRE- (61) siendo el equivalente a la Corporación Punto Azul en Colombia.

En México, se dispone de la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales NOM-052-SEMARNAT-2005, el Plan Integral de Fomento Sanitario para el manejo adecuado de los medicamentos vencidos y el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases de Medicamentos -SINGREM. De forma similar, Portugal tiene implementado el *Sistema Integrado de Recolha de Embalagens e Medicamentos fora de*

uso -SIGREM y la *Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos* - VALORMED, mientras que la Caja Costarricense del Seguro Social cuenta con el Reglamento N° 36039-S para la disposición final de medicamentos, materias primas, y sus residuos junto con la empresa Manejo Profesional de Desechos, S.A., encargada del transporte y tratamiento de residuos (61–63).

Por otro lado, en Chile no hay legislación sobre el tema y se le recomienda a la población depositar los residuos de medicamentos en la basura doméstica, dentro de envases plásticos cerrados y previamente etiquetados como producto tóxico; en Estados Unidos, la legislación vigente es local y la recolección es a través de programas obligatorios o voluntarios del gobierno o la industria, similar a lo que ocurre en Japón con la recuperación voluntaria local o en empresas; en Australia, Canadá, Corea, Israel, Nueva Zelanda y Turquía las farmacias reciben los residuos de forma voluntaria, autofinanciado en su mayoría, excepto en Australia donde es el gobierno y Canadá mediante la industria, aunque en Islandia, Noruega, Reino Unido y Suiza las farmacias tienen participación obligatoria (35).

En Colombia la gestión posconsumo de medicamentos aplica también para envases y empaques, ya que de acuerdo con lo estipulado en el Decreto Único de Salud 780 de 2016, medicamento se define como “el preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad, así como los alimentos que posean una acción o se administren con finalidad terapéutica o se anuncien con propiedades medicinales. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto estos contribuyen a garantizar su calidad, estabilidad y uso adecuado” (64), lo que implica necesariamente que estos residuos no sean depositados con desechos del hogar, sino que sean recogidos para una disposición adecuada, dado que pueden entrar en contacto directo con los medicamentos (39). En la **Tabla 3-2** se recopila la normatividad vigente relacionada con la contaminación ambiental de medicamentos en Colombia.

Tabla 3-2: Normatividad relacionada con farmacontaminación en Colombia.

Norma	Contenido
Constitución de 1991	Artículos 8, 79 y 80: Protección de riquezas naturales
Resolución 1164 de 2002	Manual de Procedimientos para la Gestión Integral de los Residuos Hospitalarios
Decreto 4741 de 2005	Por el cual se reglamenta parcialmente la prevención y el manejo de los residuos o desechos peligrosos generados en el marco de la gestión integral
Resolución 1478 de 2006	Por la cual se expiden normas para el control, seguimiento y vigilancia de la importación, exportación, procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta, destrucción y uso de sustancias sometidas a fiscalización, medicamentos o cualquier otro producto que las contengan y sobre aquellas que son monopolio del Estado
Resolución 371 de 2009	Por la cual se establecen los elementos que deben ser considerados en los Planes de Gestión de Devolución de Productos Posconsumo de Fármacos o Medicamentos Vencidos
Decreto 351 de 2014	Por el cual se reglamenta la gestión integral de los residuos generados en la atención en salud y otras actividades
Decreto 1076 de 2015	Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Ambiente y Desarrollo Sostenible

Fuente: Adaptado de (25,26,65).

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Identificar los efectos tóxicos sobre los ecosistemas, relacionados con la exposición a la contaminación ambiental ocasionada por fármacos de alto consumo o elevada toxicidad, mediante una revisión de alcance.

4.2 Objetivos específicos

- Seleccionar y describir la literatura relacionada con efectos tóxicos a nivel ambiental, ocasionados por la contaminación originada por la producción y consumo de fármacos.
- Conocer el comportamiento de producción, uso y consumo de fármacos de interés con potencial impacto por contaminación ambiental en Colombia.
- Describir los mecanismos generales de los posibles efectos tóxicos que pueden originar sobre poblaciones y ecosistemas e identificar los fármacos de mayor relevancia en cuanto a su nivel de consumo y su impacto sobre la contaminación acuática.
- Explicar la relación ente los fármacos más detectados y la severidad de los efectos tóxicos más reportados en la literatura.
- Mencionar las estrategias de intervención disponibles para la prevención y control de la contaminación ambiental por fármacos de alto consumo o elevada toxicidad.

5. Diseño metodológico

Se planteó la elaboración de una revisión de alcance como herramienta metodológica con base en una búsqueda preliminar, así como la pregunta y el alcance de la investigación, ya que dada la diversidad y amplitud de información relacionada con el tema planteado, no era viable realizar una revisión sistemática (37). Por lo anterior, se utilizó la propuesta metodológica desarrollada por *Joanna Briggs Institute* (JBI), y se realizó el protocolo redactado, revisado y registrado prospectivamente en *Open Science Framework* el 7 de febrero de 2023 (<https://osf.io/svwbz>).

5.1 Pregunta de investigación

Para establecer la pregunta de interés, JBI sugiere seguir la estructura PCC (Población, Concepto, Contexto) (37). Sirviendo como base la búsqueda inicial de literatura y los objetivos del documento, la pregunta de la revisión de alcance se definió así: ¿Cuáles son los efectos tóxicos que se pueden presentar en los ecosistemas acuáticos a causa de la exposición a la contaminación ambiental ocasionada por fármacos de alto consumo?

5.2 Criterios de inclusión

Para formular los criterios de inclusión y exclusión, también se tuvo en cuenta la herramienta PCC expresada en el numeral anterior. Estos permiten separar los documentos relevantes de los que no lo son, de una manera clara y objetiva (37).

5.2.1 Población

Se seleccionaron artículos que consideren estudios enfocados en efectos tóxicos sobre los ecosistemas acuáticos, su fauna y flora, incluyendo análisis experimentales, investigaciones de campo y estudios predictivos de ecotoxicidad, sin restricciones de especies.

5.2.2 Concepto

Se tuvo en cuenta toda la literatura relacionada con la toxicidad ambiental aguda, subaguda, subcrónica y crónica inducida por la presencia de fármacos, sus metabolitos y/o mezclas de éstos. Dado que no es posible esclarecer la procedencia de principios activos de uso humano y veterinario, (45) se incluirán todos los grupos terapéuticos de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica Terapéutica Química de medicina humana - ATC¹- y su homólogo para medicamentos veterinarios -ATCvet²-, que cumplan los criterios de inclusión.

5.2.3 Contexto

La presente revisión consideró documentos relacionados con cualquier entorno con exposición ambiental a fármacos y/o sus metabolitos, independientemente de la ubicación geográfica y restringido a publicaciones realizadas entre 2003 y 2023, siendo un período de tiempo suficientemente extenso que permita incluir la mayor cantidad posible de publicaciones relevantes.

5.2.4 Tipos de fuentes

La revisión de alcance tuvo en cuenta documentos en español e inglés, incluidos, entre otros, estudios de investigación primarios, revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de revisión, estudios descriptivos enfocados y que expliquen hallazgos toxicocinéticos y/o toxicodinámicos de fármacos en especies no objetivo, estudios estructurales y de

¹ Disponible en https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

² Disponible en https://www.whocc.no/atcvet/atcvet_index/

predicción de la ecotoxicidad, aquellos que se referían a cuantificación de principios activos en matrices ambientales, particularmente en medio acuático, fluidos biológicos y/o tejidos de individuos expuestos ambientalmente, así como literatura gris relacionada disponible en las bases de datos mencionadas.

5.2.5 Criterios de exclusión

Además de excluir los documentos que no cumplían los criterios de inclusión, tampoco se incluyeron aquellos con las siguientes características: estudios referidos a ecosistemas no acuáticos, detección, identificación y cuantificación de principios activos en fluidos biológicos y/o tejidos de organismos blanco dado que el interés de la revisión es establecer los efectos tóxicos en los ecosistemas derivados de la presencia de ese tipo de sustancias; artículos sobre productos de degradación de fármacos, no formaron parte del alcance de la investigación; documentos sobre mezclas de fármacos con otro tipo de contaminantes ambientales, dado que la causalidad de la toxicidad no se asocia únicamente a principios activos o sus metabolitos; libros o capítulos de libros por no ser fuente primaria de información y de actualizaciones poco recurrentes; cartas al editor, editoriales, comunicaciones breves y resúmenes de congresos no eran útiles por la profundidad de la temática y evidencia relacionadas; los estudios publicados en otros idiomas diferentes a los definidos no se tuvieron en cuenta para evitar fallos en la traducción e interpretación de su contenido. Tampoco se incluyeron artículos de toxicidad por sobredosificación, fallo terapéutico, reacción adversa, error de medicación, ni cualquier otro problema relacionado con medicamentos por uso en especies objetivo.

5.3 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda tuvo como objetivo localizar estudios publicados y no publicados (37). Para tal fin se definieron unos términos clave, con los cuales se construyó la ecuación de búsqueda en diferentes bases de datos de literatura científica, de acuerdo con la terminología descrita en MeSH y DeCS (preparaciones farmacéuticas, *pharmaceutical preparations*, contaminación ambiental, *environmental pollution*, toxicidad, *toxicity*). Se realizó una búsqueda inicial limitada en MEDLINE, ScienceDirect y Embase para identificar artículos sobre el tema. Las palabras de texto contenidas en los títulos y

resúmenes de artículos relevantes, y los términos de índice utilizados para describir los artículos se utilizaron para desarrollar una estrategia de búsqueda completa en MEDLINE, ScienceDirect, Embase, Scopus, Scielo, Springer Link y Descubridor. La estrategia de búsqueda, incluidas todas las palabras clave identificadas y los términos del índice, se adaptaron para cada base de datos y/o fuente de información incluida como se detalla en el Anexo: Estrategia de búsqueda. La lista de referencias de todas las fuentes de evidencia incluidas se examinó en busca de estudios adicionales y toda la información que se incluyó en el correspondiente diagrama de flujo PRISMA.

Se incluyeron estudios publicados en inglés y español entre 2003 y 2023. Las fuentes de información fueron las bases de datos electrónicas ya mencionadas, el contacto directo con los autores de los documentos que no se encontraron disponibles y la solicitud a través del Sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional de Colombia.

5.4 Cribado y selección de evidencia

Después de la búsqueda, los documentos identificados se recopilaron en Mendeley Desktop 1.19.8 eliminando los duplicados. Tras una prueba piloto, la selección de estudios comenzó con una revisión tanto de los títulos como de los resúmenes utilizando los criterios de inclusión, seguida de la recuperación del texto completo de la evidencia potencialmente relevante para una revisión adicional por parte de dos investigadores independientes (37), resolviendo los desacuerdos mediante conciliación directa o con un revisor adicional, registrando e informando las razones de la exclusión de fuentes que no cumplan los criterios de inclusión. Finalmente, se elaboró flujograma PRISMA indicando los resultados de la búsqueda y el proceso de inclusión de evidencia.

5.5 Extracción de datos – Gráfico de datos

Los datos que se extrajeron de las fuentes de evidencia se alinearon con los objetivos y la pregunta de investigación de la revisión del alcance; se empleó tabla o formulario de gráficos para registrar la información clave de la fuente: autor, referencia y resultados o hallazgos relevantes (37).

Se implementó un formulario en Google Forms previamente validado como herramienta para extraer los datos correspondientes en Excel, que contiene la información específica de cada estudio (título, autores, fuente, país, año de publicación, DOI, tipo de documento, criterios de inclusión y exclusión y observaciones adicionales), así como lo relacionado con la toxicidad ambiental por principios activos (fármacos y/o subgrupos de clasificación ATC o ATCvet según corresponda, especie(s) expuesta(s), efectos tóxicos, además de especificar concentración y tiempo de exposición si se conocen).

5.5.1 Variables

Las variables evaluadas en los documentos fueron definidas durante el transcurso de la extracción de datos, teniendo en cuenta un listado preliminar elaborado a partir de la búsqueda inicial de información. Al ser definidas, se organizaron en categorías como se muestra en la **Tabla 5-1**.

Tabla 5-1: Variables de la revisión de alcance.

Categoría	Variable
Características bibliométricas	Autor (es), título, fuente, tipo de documento, año, país, DOI
Características del contaminante	Fármaco(s) en su Denominación Común Internacional, código ATC y/o ATCvet
Características de la exposición	Especie(s) expuestas(s) con su nombre común y científico, efecto(s) tóxico(s), concentración y duración de exposición

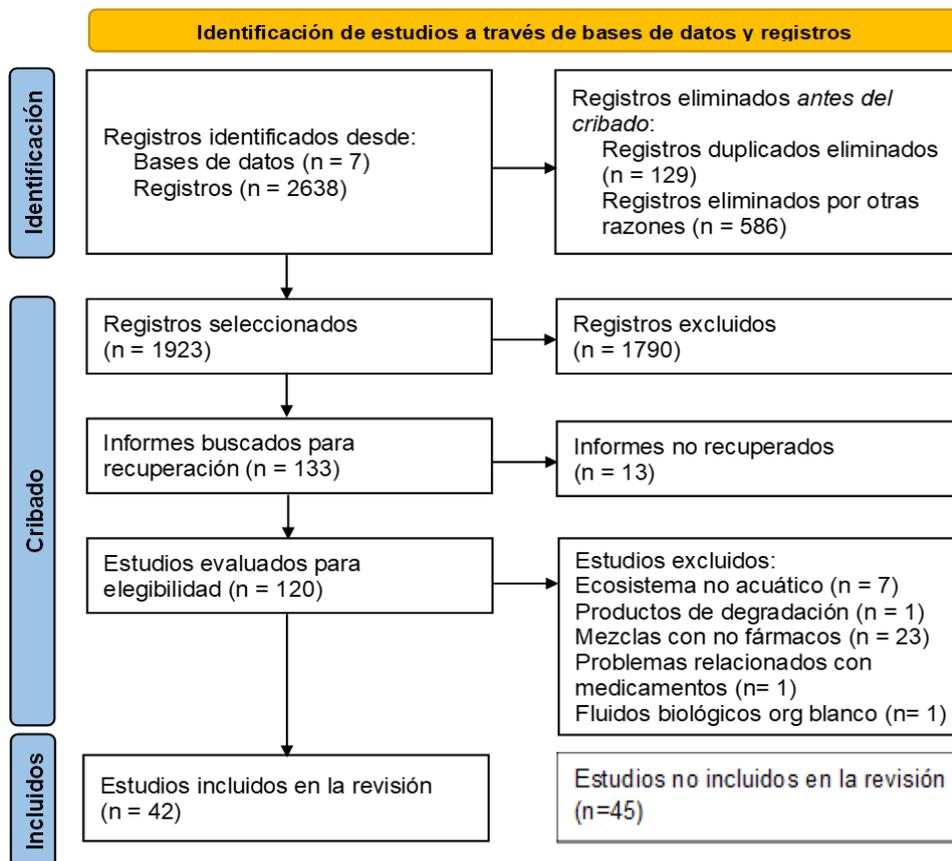
Fuente: Elaboración propia.

6. Resultados

6.1 Resultados bibliométricos

A partir de la estrategia de búsqueda y selección de evidencia, se presenta el diagrama de flujo PRISMA en la **Figura 6-1**.

Figura 6-1: Diagrama de flujo PRISMA 2020.



Fuente: Adaptado de (66) y datos de elaboración propia.

Es necesario mencionar que se presentó una concordancia de 80 % con relación a los estudios incluidos por parte de los dos revisores independientes, además, durante la

segunda revisión se encontró que 45 de los documentos preseleccionados no cumplían con alguno o varios de los criterios de inclusión, especificando los motivos para cada registro en el espacio correspondiente en el formulario de extracción de datos.

Siguiendo las recomendaciones de la metodología *JBI* para revisiones de alcance, se caracterizaron los estudios incluidos en la revisión final sintetizando la información bibliométrica de cada uno en el Excel propuesto en el numeral 5.5 Extracción de datos – Gráfico de datos, disponible en el Anexo: Resultados bibliométricos, analizando cada variable propuesta.

6.1.1 Revistas y CiteScore

Los 42 artículos seleccionados fueron publicados en 18 revistas donde se destacan *Science of the Total Environment* (7 registros), *Ecotoxicology and Environmental Safety* (6 registros), *Environmental Pollution* (5 registros), *Environmental Science and Pollution Research* (5 registros) con 16.67%, 14.29%, 11.9% y 11.9% con relación al total de documentos, respectivamente. Con respecto a CiteScore 2022, se encontraron puntajes de 16.8, 11.7, 14.9 y 7.9, respectivamente.

6.1.2 Autores

Resaltan Del Valls, T A (5 documentos), Martín-Díaz, M L (5 documentos), Maranhó, L A (3 documentos), Nott, Katherine (3 documentos), Nunes, Bruno (3 documentos), Porcher, Jean-Marc (3 documentos), Robert, Christelle (3 documentos) y Ronkart, Sébastien (3 documentos), algunos de ellos también mencionados como autor principal.

6.1.3 País de publicación/origen

Entre China, España, Portugal y Estados Unidos con 8, 6, 4 y 3 artículos respectivamente representan el 50% de las publicaciones incluidas en la revisión, en un total de 18 países, 9 de ellos pertenecientes a la Unión Europea.

6.1.4 Año de publicación

El documento más antiguo data de 2006 y 23 (54.8%) de los estudios incluidos en la revisión fueron publicados entre 2021-2022.

6.1.5 Tipo de publicación

35 de los 42 documentos incluidos son estudios experimentales, 6 son artículos de revisión y el restante es una combinación de estudio predictivo de ecotoxicidad y experimental.

6.2 Resultados temáticos

Los PPCP pueden tener un impacto en los organismos acuáticos, incluso a niveles de ng/L o µg/L, especialmente cuando los potenciales efectos tóxicos de los fármacos incluyen procesos fisiológicos anormales, daño reproductivo y citopatológico, alteraciones en la función endocrina, genotoxicidad, mutagenicidad y cambios en el comportamiento, tanto de apareamiento como de atracción o repulsión (67).

Varias especies de organismos acuáticos se han utilizado para ensayos ecotoxicológicos cuya selección debe basarse principalmente en su representatividad, disponibilidad, sensibilidad, facilidad en la estandarización de las pruebas y en el cultivo (52), por consiguiente, se indican los subfilos y especies mencionadas en los documentos incluidos en la revisión.

- Anélidos (*Annelida*)

En *Hediste diversicolor* tras la exposición por 14 días a carbamezapina, ibuprofeno y propranolol a concentraciones de 0.05, 0.5, 5, 50 y 500 ng/g, fluoxetina y etinilestradiol a 0.01, 0.1, 1, 10 y 100 ng/g, se evaluaron diferentes marcadores de efecto y exposición además de la mortalidad, observando que con carbamazepina aumentó significativamente la mortalidad de los gusanos marinos a 50 y 500 ng/g, la actividad de glutatión S-transferasa (GST) del metabolismo de fase II a 0.05, 50 y 500 ng/g, glutatión peroxidasa (GPx) del sistema antioxidante a 0.05 ng/g, AChE a 0.5 ng/g, estrés oxidativo mediante

peroxidación lipídica (LPO) a 500 ng/g, el contenido total de lípidos (TLP) a 0.05, 0.5 y 500 ng/g, actividad de transporte de electrones mitocondrial (MET) a 0.5 y 500 ng/g y disminuyó la actividad de la monoamino oxidasa (MAO) a 50 y 500 ng/g y actividad de la ciclooxigenasa (COX) en cualquier concentración; ibuprofeno indujo AChE a 500 ng/g, LPO a 5 ng/g, MAO a 0.5 ng/g y ruptura de hebras del ADN a 5 y 500 ng/g, no obstante, redujo el metabolismo de fase I con dibencilfluoresceína dealquilasa (DBF) a 0.5 y 50 ng/g, MET a 5 ng/g y COX en cualquier concentración (68–70).

Se observó una mortalidad significativa en *H. diversicolor* tras la exposición a 1 ng/g de fluoxetina, además de mayor actividad de glutatión reductasa (GR) del sistema antioxidante, AChE a 10 y 100 ng/g, LPO a 100 ng/g y EROD de fase I en cualquier concentración, aunque inhibió MAO a 0.01 y 1 ng/g y daños en ADN en todas las muestras; etinilestradiol causó inhibición de COX en todos los casos, MAO a 1 ng/g redujo ruptura de hebras en el ADN a 0.01 y 10 ng/g, con aumento en actividad de AChE a 0.01 y 1 ng/g, LPO 0.01 ng/g, GR 0.1 ng/g, EROD en 0.01 y 10 ng/g y mortalidad en las dos concentraciones más altas; propranolol en cualquier sedimento generó un incremento significativo en EROD, de LPO a 0.05 y 5 ng/g, TLP a 0.05 y 500 ng/g, así como disminución de rupturas en ADN a 50 ng/g, GST a 0.05, 5 y 500 ng/g, DBF y COX en todos los casos (68–70). En ese orden ideas, MAO indica posible efecto neuroendocrino causado por carbamazepina, fluoxetina, etinilestradiol y propranolol, todos excepto fluoxetina redujeron la actividad inflamatoria de COX, mientras que fluoxetina y etinilestradiol no indujeron cambios en el gasto energético en TLP ni MET (68–70).

En concentraciones menores de 18 mg/L tras la exposición por 28 días, la cafeína causa en *Diopatra neapolitana* y *Hediste diversicolor* efectos similares, entre ellos letalidad, disminución del estrés general, inducción del estrés oxidativo y peroxidación lipídica (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos), afectando las reservas de energía y la actividad metabólica, neurotoxicidad, afectando la reproducción y el desarrollo, etc. En *D. neapolitana* se dio lugar al incremento de la actividad de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), induciendo LPO, disminuyó el glicógeno y la proteína soluble total a la vez que redujo la capacidad de regeneración de los individuos expuestos, mientras que en *H. diversicolor* indujo actividad tanto de MET como de biotransformación a través de CYP3A4 (71).

- Briofitas (*Bryophyta*)

El análisis de estrés oxidativo realizado en el musgo acuático *Fontinalis antipyretica* Hedw. expuesto durante 5 meses a tres concentraciones (M1, M10, M100) de una mezcla de paracetamol, carbamazepina, diclofenaco, irbesartán y naproxeno que contiene 100, 25, 25,50 y 25 ng/L, respectivamente, determinó que la respuesta de las enzimas SOD, CAT y GPx dependía de la dosis y las plantas expuestas a M10 y M100 tuvieron tanto contenido total de clorofila como proporción de clorofila a/b significativamente más bajos en comparación con el grupo control, alteraciones reversibles después de 5 meses de exposición (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos); además, no afectaron significativamente las características morfológicas de las plantas a pesar de la bioacumulación de carbamazepina e irbesartán (72).

- Clorofitina (*Chlorophytina*)

El alga *Chlamydomonas reinhardtii* fue sensible a fluoxetina a 0.00036-50 mg/L y propranolol a 0.001-2000 mg/L, sin embargo, en el primero caso la reducción en el rendimiento cuántico ocurrió independientemente de los niveles de fósforo inorgánico, mientras que en el segundo el efecto no fue significativo; con ibuprofeno a 0.003-1000 mg/L se presentó menor sensibilidad (73), no obstante, según otro estudio, afecta la fotosíntesis y la tasa de crecimiento con CE_{50} 3 mg/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos) (74).

Por otra parte, se incluyen estudios desarrollados en la microalga *Desmodesmus quadricauda* expuesta a sulfacetamida y naproxeno; en el primer caso, se demostró una inhibición significativa del crecimiento y la viabilidad celular (Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos) a 0.1–3 mg/L después de 10 días de exposición, además de menor contenido total de clorofila y carotenoide a 2 y 3 mg/L y cambios en la actividad de SOD y peroxidasa (POD) (75), de forma similar a la inhibición del crecimiento y toxicidad fotosintética que ocurre con naproxeno a 0.1-100 mg/L tras 96 horas (74).

Estudios realizados en la microalga de agua dulce *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Selenastrum capricornutum*, *Raphidocelis subcapitata*) indican una inhibición significativa

del crecimiento en comparación con el control cuando se expuso a concentraciones entre 500 mg/L de cafeína, 500 mg/L de novobiocina después de 76 h, 500 mg/L de ibuprofeno tanto a las 72 como a las 96 h y 32 µg/L por 3 días, mientras que carbamazepina, paracetamol, naproxeno, ácido salicílico y simvastatina en las concentraciones mencionadas en la **Tabla 6-1**, no indujeron diferencias significativas en el crecimiento en ningún caso (76–78).

Por otra parte, omeprazol a 0.0002-0.06 mg/L, metformina a 0.04-30 mg/L y diazepam a 0.002-10.19 mg/L presentaron algún grado de toxicidad en relación al crecimiento de *P. subcapitata* tras 72 horas de exposición, además otras pruebas han demostrado una sensibilidad diferente según el principio activo, por ejemplo, tamoxifeno no inhibe el crecimiento pero si lo hacen antibióticos de distintas clases (78), entre ellos levofloxacina con CE_{50-96h} 1200 µg/L, eritromicina con CE_{50-72h} 0.020 mg/L, lincomicina con CE_{50-72h} 0.07 mg/L y claritromicina con CE_{50} 11 µg/L (52), incluyendo daño al sistema antioxidante e inhibición de la fotosíntesis, toxicidad que puede estar relacionada con el mecanismo electrofílico de los antibióticos (74). Otros fármacos evaluados que redujeron el crecimiento solos o en combinaciones binarias mayoritariamente con efectos sinérgicos, fueron fluorouracilo (5-fluorouracilo) con CE_{50-24h} 0.13 mg/L, cisplatino con CE_{50-24h} 1.52 mg/L, etopósido con CE_{50-24h} 30.43 mg/L e imatinib con CE_{50-24h} 2.29 mg/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos) (74).

Con relación a los efectos tóxicos en *Scenedesmus obliquus* (*Acutodesmus obliquus*), las algas expuestas a fluoxetina a 0.00036-50 mg/L y propranolol a 0.001-2000 mg/L, tuvieron sensibilidad significativamente menor en condiciones limitadas de fósforo inorgánico en el medio, aunque con ibuprofeno a 0.003-1000 mg/L la especie tuvo la mayor sensibilidad independientemente de la presencia de fósforo inorgánico (73), adicionalmente, este último afecta la transferencia de fotoelectrones y la tasa de fotosíntesis (74). Otro AINE como ketoprofeno a CE_{50-48h} 0,4 mg/L mostró inhibición del crecimiento (79), mientras que antibióticos como norfloxacina tras un período de exposición de 48 h en concentraciones menores a 60 mg/L, se observó inhibición del crecimiento con CE_{50-48h} 38.49 mg/L y reducción en la concentración de clorofila (52), similar a los resultados de levofloxacina con CE_{50-96h} 64.8 mg/L que inhibe el crecimiento y la fotosíntesis, oxitetraciclina con CE_{50-96h} 40.4 mg/L que causa daño al crecimiento y reducción reproductiva (Anexo: Algunos

efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos) y la mezcla de sulfametazina con sulfametoxazol CE_{50-96h} 0,15 mg/L que puede reducir carbohidratos y ésteres metílicos de ácidos grasos (74).

Por otro lado, en *S. obliquus* expuestas a progesterona a 1.6 $\mu\text{mol/L}$ (equivalente a 503.14 $\mu\text{g/L}$) se promueve la conversión hormonal, fluoxetina entre 360–596 ng/L afecta el nivel de productividad primaria y el nivel de nutrientes, mientras que carbamazepina a 1-200 mg/L por 10 días causa la disminución de pigmentos fotosintéticos e inducen estrés oxidativo (74).

- Cnidarios (*Cnidaria*)

Investigaciones realizadas en el cnidario *Hydra attenuata* evidencian una inhibición significativa del crecimiento y deterioro de la forma por exposición a gemfibrozilo con CE_{50-96h} 1.18 y 25.85 mg/L para bezafibrato, así como afectación de la alimentación y fijación (52,74). La exposición de *H. attenuata* por 96 horas a carbamazepina provocó una reducción significativa en la ingesta de alimentos, con una CE_{50} de 3,76 mg/L (52), similar al cambio observado por contacto con ibuprofeno además de inhibición del crecimiento y cambios morfológicos (CE_{50-96h} 1,65 mg/L), sin embargo, naproxeno y oxitetraciclina únicamente indujeron disminución del crecimiento (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos) con CE_{50-96h} 2,62 y 40,13 mg/L, respectivamente (74).

- Crustáceos (*Crustacea*)

Resultados en el crustáceo anfípodo *Ampelisca brevicornis* muestran que la exposición durante 10 días a sedimentos que contienen 5 y 500 ng/L de carbamazepina puede causar aumento significativo en la tasa de mortalidad, sin diferencias estadísticas en los biomarcadores de las fases I y II del metabolismo (EROD, DBF, GST), a 0.05 y 5 ng/L activó el sistema antioxidante a través de GR sin cambios en GPx, a 0.5 ng/L indujo cambios en AChE indicando posible neurotoxicidad y a 50 ng/L causó una disminución significativa en LPO; ibuprofeno a 0.05 y 0.5 ng/L aumentó actividad DBF, GST a 0.05, 0.5 y 50 ng/L, GPx y LPO a 0.05 ng/L, adicionalmente, las roturas de ADN disminuyeron por exposición a 0.5, 50 y 500 ng/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos) (70,80).

Por otro lado, después de 10 días, 10 ng/L de fluoxetina puede causar aumento en la tasa de mortalidad de *A. brevicornis*, redujo el metabolismo por EROD (0.1 y 10 ng/L), DBF (1 y 10 ng/L) y GST (0.1 ng/L), limitó la actividad de GPx en todas las concentraciones evaluadas (0.01-100 ng/L), aumentó GR a 1 ng/L, disminuyó AChE entre 0.1-100 ng/L excepto 1 ng/L, LPO a 0.01, 10 y 100 ng/L y causó menos rupturas en hebras del ADN en todos los casos; frente a etinilestradiol, no respondieron DBF, GR, AChE en ninguna concentración, disminuyó EROD a 0.1 y 100 ng/L y GST en 0.01 y 0.1 ng/L, LPO y GPx en todas (excepto 10 ng/L) y ocurrieron menos rupturas en hebras a 0.01 y 0.1 ng/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos) (70,80).

Para anfípodos expuestos a propranolol, aumentó significativamente el metabolismo de EROD (0.05-500 ng/L) y DBF (0.5 y 5 ng/L), GST y GPx sin cambios estadísticos, mayor actividad de GR entre 0.05 y 50 ng/L, estimuló actividad de AChE a 5 ng/L y LPO de 0.05 a 500 ng/L, además disminuyó los daños en ADN en 0.05, 50 y 500 ng/L en comparación con el control; con cafeína la actividad enzimática en *Ampelisca brevicornis* se redujo significativamente para EROD a 0.15 ng/L, GST a 0.15 ng/L, GPx entre 1.5 y 1500 ng/L, AChE a 0.15 ng/L, a la vez que incrementaron para DBF a 1.5 ng/L, GR a 0.15 ng/L, LPO entre 0.15 y 150 ng/L, con menos rupturas en ADN a 0.15, 1.5, 150 y 1500 ng/L (70,71,80).

De otra parte, la exposición crónica durante 28 días a 0.15 µg/L de cafeína, 0.5 µg/L de ibuprofeno, 0.1 µg/L de carbamazepina y 0.1 µg/L de novobiocina indujo daño a los lisosomas e inhibición del crecimiento observado por reducciones significativas de la estabilidad de la membrana lisosomal (LMS) en hemolinfa de cangrejo *Carcinus maenas* a concentraciones ambientales (70,81), a diferencia de fluoxetina, cuyo contacto por 7 días a más de 120 µg/L causó aumento en la biotransformación y el sistema de estrés oxidativo de GST y GR, así como incremento significativo en la actividad locomotora probablemente por AChE (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos) (70).

Con base en ensayos de toxicidad crónica evaluando reproducción y supervivencia en *Ceriodaphnia dubia*, los resultados tras la exposición por 7 días a paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y ácido salicílico no indican efectos tóxicos incluso a 32 µg/L, que corresponde

a la mayor concentración probada (77), no obstante, el contacto individual durante 24 horas con fármacos antineoplásicos fluorouracilo, capecitabina, cisplatino, doxorrubicina, etopósido e imatinib en concentraciones entre 0.01 y 120 µg/L, indujo un aumento en el daño del ADN en comparación con el control (Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos) (79). Del mismo modo, la exposición prolongada a 1.8 mg/l de ácido acetilsalicílico y sus metabolitos afectó la reproducción de cladóceros estándar (*Daphnia magna*) y autóctonos (*Daphnia longispina*), lo que provocó abortos espontáneos y anomalías neonatales (74).

Según ensayos de letalidad aguda en *Daphnia magna*, los resultados tras la exposición por 48 horas a paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y ácido salicílico no indican efectos tóxicos incluso a 32 µg/L, que corresponde a la mayor concentración probada (77), contrario a lo que causa el contacto individual durante 24 horas de *D. magna* con fármacos antineoplásicos fluorouracilo, capecitabina, cisplatino, doxorrubicina, etopósido e imatinib en concentraciones entre 0.01 y 120 µg/L, ya que se indujo un aumento en el daño del ADN en comparación con el control (**Figura 6-2**) (79).

D. magna tras exposición de 24 horas a citalopram a 0.36-1.45 mg/L y mirtazapina a 0.25-1.03 mg/L indujo estrés oxidativo dado el aumento significativo de especies reactivas de oxígeno (ROS) y SOD en todas las concentraciones evaluadas de ambos fármacos, CAT con citalopram a 1.45 mg/L y mirtazapina a 0.25 y 1.03 mg/L, GPx con citalopram a 1.45 mg/L y mirtazapina a 0.52 y 1.03 mg/L, GST con citalopram a 0.73-1.45 mg/L y mirtazapina a 0.52-1.03 mg/L, LPO con citalopram a 1.45 mg/L y mirtazapina a 0.52-1.03 mg/L, proteínas carboniladas con citalopram a 0.73-1.45 mg/L y mirtazapina a 0.52-1.03 mg/L y 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) con citalopram a 0.73 mg/L y mirtazapina a 0.52-1.03 mg/L indicando daño por estrés oxidativo en lípidos, proteínas y ADN respectivamente, que llevó a la inhibición del consumo de alimentos (**Figura 6-2**) en una aparente relación dosis respuesta (82).

En otro documento, se estudió el efecto de la exposición crónica de *D. magna* a 4 mg/L de ibuprofeno empleando marcadores como el contenido de triglicéridos, la expresión de proteínas de choque térmico (HSP) y la relación ADN:ARN, además de parámetros como edad y tamaño en la primera reproducción, número de huevos de la primera, etapa de desarrollo y características morfológicas, encontrando diferencias significativas en el nivel

de triglicéridos y la proporción de hembras expuestas que presentaban embriones o neonatos deformados, en su mayoría letales, así como menor tasa de crecimiento en la sexta generación de dáfidos por condiciones experimentadas por los antepasados de esos individuos (**Figura 6-2**) (83).

Con la pulga de agua *D. magna*, la tasa de crecimiento de la población se redujo significativamente para concentraciones de ibuprofeno que oscilaban entre 0 y 80 mg/L, afectando la reproducción en todas las concentraciones y siendo completamente inhibida en las dosis más altas; en otro estudio, este crustáceo demostró ser sensible al gemfibrozilo, causando la inmovilización con CE_{50-72h} 30 mg/L; neomicina mostró toxicidad crónica al afectar la reproducción y la supervivencia adulta incluso a niveles bajos de exposición dado CE_{50} 0.09 mg/L (**Figura 6-2**) (52).

El crecimiento de *Daphnia magna* es sensible a carbamazepina, siendo inhibido en concentraciones superiores a 12.7 mg/L y siendo evidente la toxicidad aguda a 17.2 mg/L (52), además a 1 mg/L altera las respuestas reproductivas y fotoquimiotácticas e induce estrés oxidativo (74). Los invertebrados no poseen receptores β , sin embargo, la exposición crónica por 9 días a propranolol resultó en una reducción significativa de la frecuencia cardíaca, fecundidad (**Figura 6-2**) y biomasa con valores de *Lowest Observed Effect Concentration* -LOEC- de 55, 110 y 440 μ g/L respectivamente, mientras que la exposición crónica a metoprolol mostró LOEC de 12,5 mg/L para masa corporal y 6,15 mg/L en cuanto a reproducción (52).

Con antidepresivos como paroxetina, *D. magna* mostró una CE_{50} de 2,5 mg/L para inmovilización (52), mientras que fluoxetina genera cambios en la fototaxis y trastornos reproductivos (**Figura 6-2**) entre 1-100 ng/L, ya que puede transmitirse a las pulgas de agua a través de la cadena alimentaria a partir de algas expuestas, lo que muestra un peligro potencial para los organismos acuáticos por bioacumulación (74), pero la exposición aguda de *D. magna* a una mezcla de 36 μ g/L de fluoxetina y 100 μ g/L de ácido clófrico causó una mortalidad y malformación significativas, sin efectos aparentes para las mismas concentraciones de los fármacos individuales (52).

Pruebas de toxicidad realizadas en *P. subcapitata* y *D. magna* mostraron que ciclofosfamida aumentó ligeramente el crecimiento del alga (> 100 mg/L) y redujo el número de crías en el crustáceo entre 10-100 mg/L con *No Observed Effect Concentration* -NOEC- 56 mg/L (52). Otras investigaciones indican que ácido acetilsalicílico puede inducir estrés oxidativo y causar daño en el ADN con una CL_{50-48h} 88,33 mg/L, además podría afectar la reproducción de los dafnidos a 1.8 mg/L; gemfibrozilo puede inhibir el crecimiento (**Figura 6-2**) y sensibilidad con CE_{50-24h} 22.85 mg/L, a la vez que oxitetraciclina puede causar daño al crecimiento y reducción reproductiva con CE_{50} 114 mg/L (74).

Por otra parte, en respuesta a la exposición de *Daphnia magna* a 0.08-50 μ g/L de cafeína, se evidenciaron alteraciones en el comportamiento de los dafnidos expuestos, identificaron posibles sutiles efectos de abstinencia tras 21 días, sin modificaciones significativas en el consumo de oxígeno y reservas de glucógeno (**Figura 6-2**), lo que indica que no hubo cambios metabólicos ni posible efecto adictivo (84).

Se pusieron en contacto neonatos de *Daphnia magna* con una mezcla de progesterona, drospirenona, gestodeno y levonorgestrel en concentraciones entre 1-500 ng/L, después de 6 días, todas las mezclas aumentaron significativamente la expresión génica de GST y su actividad a 10, 100 y 500 ng/L, sin embargo, tras 21 días, el número de días hasta la producción de los primeros huevos se redujo a 10 ng/L en comparación con el control, además, el número máximo de huevos por individuo aumentó a 1 y 10 ng/L (85).

Según lo mencionado por Prichard & Granek, propranolol indujo efectos negativos en *Mytilus edulis trossulus*, *Gammarus* spp. y *Ceramium tenuicome* en estudios realizados por separado, no obstante, siendo parte de un microcosmos, se evidenciaron efectos moderados dados por el aumento en la mortalidad y excreción de los mejillones después de la exposición a 100 y 1000 μ g/L de propranolol, lo que provocó una cascada trófica inducida por nutrientes que afectó positivamente a los anfípodos *Gammarus* spp. y la microalga *Ceramium tenuicome*, mostrando posibles alteraciones sobre los organismos de diferentes niveles organizacionales y sus interacciones comunitarias (**Figura 6-2**), que pueden mitigar o exacerbar los efectos de la exposición a productos farmacéuticos (70).

Palaemon longirostris causa reducción de la supervivencia, tasa de crecimiento y menor tamaño de las larvas, con ácido clofíbrico entre 17-361 μ g/L aumento de la duración de la

muda y del desarrollo, así como el número promedio de estadios larvarios disminuyó consistentemente a dosis altas, diclofenaco entre 40-750 µg/L aumentó la duración del desarrollo en comparación con el control, clotrimazol entre 0.14-4 µg/L y la mezcla de los otros dos productos redujeron significativamente la tasa de crecimiento (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos), sin efectos significativos sobre la supervivencia en forma aislada o en combinación, en ninguna de las dosis probadas (7,86).

La exposición de un mesocosmos a ciclofosfamida entre 0.5-50 µg/L con la presencia de *Picripleuroxus laevis* (*Pleuroxus laevis*), causó la disminución de la abundancia de éste y algunos otros crustáceos probablemente produjo un efecto positivo indirecto en otras especies como *S. vetulus*, *T. elongate*, *Brachionus forficula* y *Brachionus angularis* (87).

Se investigó la toxicidad aguda y subaguda (entre 30.0 y 281.4 mg L tras 96 horas, 0.7 y 7.0 mg/L durante 28 días), marcadores bioquímicos, histopatología y genes de respuesta al estrés (7.0 mg/L, tras 7 días) del cangrejo de río (*Procambarus clarkii*) por exposición a maduramicina (antiprotozoario indicado en aves), hallando: CL_{50-24h} 139.28 ± 2.36 mg/L y CL_{50-96h} 67.03 ± 2.62 mg/L; efectos subagudos como aumento en secreciones de moco branquial, nado lento, disminución de actividad y menor sensibilidad a estímulos ambientales en comparación con la toxicidad aguda; incremento significativo de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatina quinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), y fosfatasa alcalina (ALP); en branquias disminuyeron significativamente SOD en el día 7 (7.0 mg/L), 14 (todas las concentraciones) y 28 (0.7 mg/L), LPO en el día 28 (3.5 y 7.0 mg/L), CAT en el día 28 (todos los casos) y GPx en el día 28 (7.0 mg/L); en hepatopáncreas, menor actividad de SOD el día 7 (3.5 y 7 mg/L) y 28 (7.0 mg/L), CAT y GPx, ambos día 14 a 3.5 y 7.0 mg/L; en músculo abdominal baja actividad SOD el día 28 (7 mg/L) y CAT día 14 (0.7 y 7.0 mg/L) y alta el 28 (3.5 mg/L), así como GPx el día 14 (3.5 y 7.0 mg/L); además la expresión de genes metabólicos y de respuesta al estrés (CYP450, GST, COX-1, COX-2, proteína de choque térmico de 70 kDa (HSP70), MT) aumentaron significativamente (**Figura 6-2**) (88).

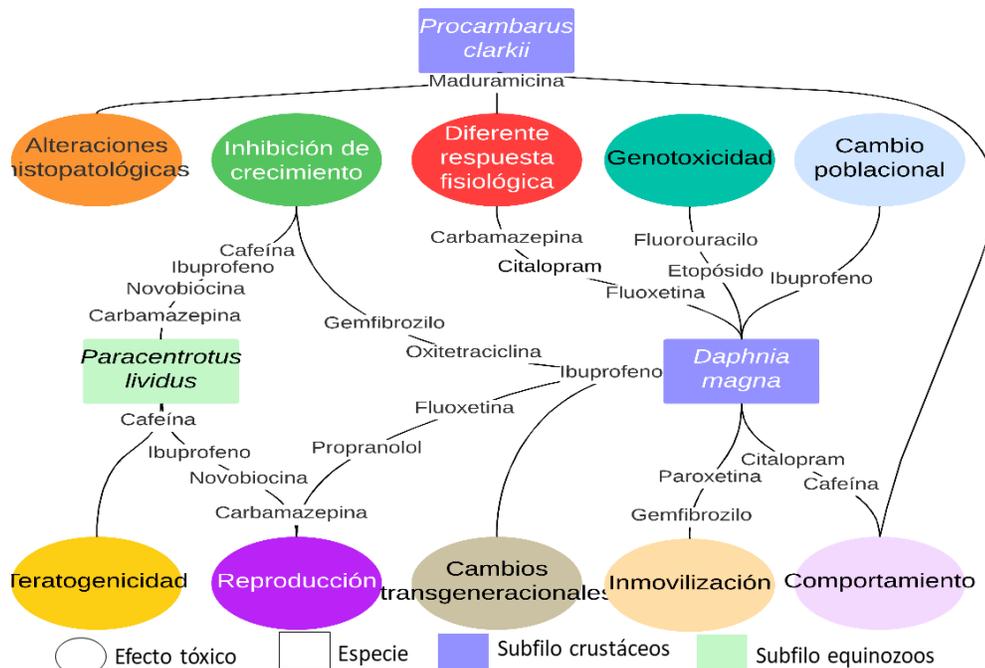
Con respecto a los camarones *Thamnocephalus platyurus*, la exposición a sertralina con CL_{50-24h} 0,6 mg/L indujo toxicidad aguda y reducción de la proliferación celular, tanto en *T.*

platyurus como en *Daphnia magna*, aunque al parecer el primero es más sensible a dicho fármaco (74).

- Equinozoos (*Echinozoa*)

Los huevos fertilizados de erizos de mar *Paracentrotus lividus* expuestos a cafeína, ibuprofeno, carbamazepina y novobiocina en concentraciones mencionadas en **Tabla 6-1** por 1 hora, muestran una disminución significativa del porcentaje de éxito de la fecundación en niveles iguales o superiores a 10 000 mg/L de cafeína y carbamazepina, 10 000 mg/L de ibuprofeno, superiores a 1000 mg/L, así mismo, el porcentaje de pluteo normal observado tras la exposición a 0.00001-0.015 mg/L de cafeína (71,76), 0.00001-0.01 mg/L de ibuprofeno, 0,00001-0.001 mg/L de carbamazepina y 0.00001-0.001 mg/L de novobiocina por 2 días indicó reducción en el desarrollo embrionario-larvario y teratogenicidad (**Figura 6-2**) (76).

Figura 6-2: Algunos efectos tóxicos en erizo de mar y crustáceos por contaminación con fármacos.



Fuente: Elaboración propia.

- Haptofitas (*Haptophyta*)

En *Isochrysis galbana* se observó una inhibición significativa del crecimiento en comparación con el control cuando se expuso a 100 y 500 mg/L de cafeína, ibuprofeno en

concentración mayor a 5 mg/L durante 72 h, 100 y 500 mg/L por 96 horas, 0.05 a 500 mg/L de carbamazepina a 72 h y 500 mg/L a 96 h, así como novobiocina a 50, 100 y 500 mg/L por 72 y 96 horas (76).

- Moluscos (*Mollusca*)

Una investigación realizada en *Lymnaea stagnalis* determinó que oxitetraciclina a 200 ng/L puede destruir el sistema inmunológico del caracol (74); sin embargo, en otros moluscos como *Mytilus galloprovincialis* no ha sido registrado un efecto similar. En mejillones *M. galloprovincialis* por exposición durante 48 y 96 horas a carbamazepina entre 0.3-9.0 µg/L, se puede afectar la salud física y causar estrés oxidativo, además de bioacumulación (74), pero la concentración ambientalmente relevante (≤ 9 µg/L) de carbamazepina no indujo estrés oxidativo después de 28 días de exposición; por otro lado, tamoxifeno a 100 ng/L por 14 días generó alteración endocrina en machos, neurotoxicidad e inducción en la actividad de GST y subproductos de LPO en las branquias, lo que corrobora su genotoxicidad (Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos) (7).

Por otra parte, se dilucidaron los efectos en *Mytilus galloprovincialis* por exposición a ácido salicílico sólo y en combinación. En el primer estudio, tras 12 días de contacto con ácido salicílico en concentraciones realistas entre 0.05-100 µg/L, se reveló la ausencia de alteraciones histológicas branquiales a pesar de una importante infiltración de hemocitos, aumento significativo de actividad de GST en los días 5 y 12 a 50 y 100 µg/L, SOD en el día 3 entre 0.5 y 50 µg/L, día 5 a 0.05, y 50 µg/L, día 12 fue menor a 50 y 100 µg/L, CAT bajó día 5 en 5 µg/L, día 12 en 0.5 y 100 µg/L, subió tercer día 5 y 100 µg/L y quinto día a 50 y 100 µg/L, LPO al tercer día aumentó entre 5 y 100 µg/L, al quinto día en 0.05 µg/L y disminuyó en el último a 0.05 y 0.5 µg/L, AChE se redujo el día 12 entre y 5 y 100 µg/L en comparación con el control (89).

En el segundo documento, se analizó branquias de mejillones *M. galloprovincialis* en contacto durante 12 días con cafeína sola (0.005-10 µg/L) y mezclada con ácido salicílico (0.05-100 µg/L), sin alteraciones histológicas, aunque con infiltración moderada de hemocitos; se observó una variabilidad significativa de GST en ambos casos según el tiempo y las concentraciones, CAT presentó mayor actividad a diferentes valores de

cafeína y tiempos de exposición, SOD fue evidentemente afectada por cafeína y sus mezclas, LPO incrementó al tercer y quinto días casi en todos los niveles del compuesto solo y la combinación, sin embargo, al día 12 LPO fue mayor en las mezclas más concentradas y menor en las más diluidas, AChE aumentó significativamente con las dos dosis más altas de cafeína y su mezcla al tercer día de exposición, sin embargo al quinto día se redujo considerablemente (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos) (90).

En el tercer experimento, la exposición de *M galloprovincialis* a la combinación de 100-10000 µg/L de ácido salicílico y 10-1000 µg/L de acetazolamida por 28 días, causó mayor actividad de CAT por la mezcla más concentrada, inhibición de anhidrasa carbónica (AC) con niveles más bajos de ambos fármacos, y disminución de COX por concentración diferenciada para el manto y la concha (91).

Se evaluó bioquímicamente la hemolinfa de los mejillones *Mytilus trossulus* expuestos por 7 días a 68.22 µg/L de diclofenaco y su metabolito 4-hidroxi diclofenaco a 20.85 µg/L, observando una disminución de la actividad GR con diclofenaco en comparación con el control y no hubo diferencias estadísticamente significativas GST, CAT, AChE y profenoxidasa (ProPO) con ninguna de las sustancias, posiblemente debido a la concentración, tiempo de exposición, especie modelo o tejido analizado, sin embargo, si se evidenciaron lesiones agrandamiento en las branquias, necrosis e inflamación de glándula digestiva, además de atrofia y atresia gonadal (Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos) (92).

Un estudio en el gasterópodo *Phorcus lineatus* indican que la exposición aguda de 96 horas a paracetamol puede ocasionar diferencias no significativas en biomarcadores como GST y AChE, sin embargo, tras un contacto crónico de 48 días, indujo una disminución significativa en CAT a 5 µg/L y AChE en todas las concentraciones evaluadas, excepto la más baja (0.625 µg/L) mientras que con GST no hubo discrepancias, por ende, es posible sugerir que las exposiciones a largo plazo (28 días o más) pueden dar lugar a la formación de metabolitos oxidantes que, podrían comprometer la neurotransmisión (Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos) (93).

- Ocrofitina (*Ochrophytina*)

El alga *Nannochloropsis limnetica* fue la especie menos sensible del estudio ya que su rendimiento cuántico se mantuvo constante frente a fluoxetina a 0.00036-50 mg/L y propranolol a 0.001-2000 mg/L, a diferencia de ibuprofeno a 0.003-1000 mg/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos), especialmente en un ambiente con fósforo inorgánico limitado, donde es más sensible (73).

- Proteobacterias (*Proteobacteria*)

El ensayo de toxicidad aguda en la bacteria marina luminiscente *Vibrio fischeri* (*Alivibrio fischeri*), con diazepam 0.002-0.573 mg/L, metformina 0.192-30 mg/L, omeprazol 0.0002-0.0409 mg/L, simvastatina 0.004-0.700 mg/L por 30 minutos, indicó que el omeprazol en particular fue tóxico para la bacteria con CE_{50} 0,015 mg/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos), respectivamente, mientras que los fármacos restantes los efectos fueron inferiores al 50 % y no se calculó CE_{50} , lo que puede explicarse entre otras cosas, por el bajo contenido de lípidos de *A. fischeri* y por los sustituyentes en cada estructura molecular (78). Con naproxeno se determinó la inhibición de luminiscencia con CE_{50} 0,45 mg/L para *Alivibrio fischeri* (79), mientras que en otro estudio se indica el orden de toxicidad según los CE_{50} calculados acorde a la duración de la exposición de 5 a 60 minutos: S-ivabradina > mezcla racémica (50% S-ivabradina y 50% R-ivabradina) > R-ivabradina, que oscilan entre 7,93 y 13,81 mg/L, entre 11,11 y 41,10 mg/l y entre 76,00 y 216,90 mg/L, respectivamente (94).

De acuerdo con ensayos de microtoxicidad aguda evaluando fotoinhibición del 50 % en *Vibrio fischeri*, los resultados tras la exposición por 15 minutos a paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y ácido salicílico no indican efectos tóxicos incluso a 32 µg/L, que corresponde a la mayor concentración probada (77), similar a la respuesta frente a cafeína, ibuprofeno, carbamazepina y novobiocina entre 50-18000 mg/L, que tampoco mostraron efectos negativos sobre la bioluminiscencia bacteriana, no siendo significativamente diferente del control (76).

- Rabditóforos (*Rhabditophora*)

El gusano *Schmidtea mediterranea* tras exposición a fluoxetina desarrolló genotoxicidad inducida, efectos perjudiciales sobre el comportamiento, la reproducción, puede provocar

la muerte (CL_{50-48h} 357.93 $\mu\text{g/L}$ y CL_{50-96h} 160.01 $\mu\text{g/L}$), aumentar la actividad física y reducir la fisión (Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos) (74).

- Traqueofitas (*Tracheophyta*)

Dentro de los organismos fotosintéticos acuáticos, la lenteja de agua o *Lemna minor* se expuso 5 días a concentraciones de ibuprofeno en el rango de 1 a 1000 $\mu\text{g/L}$, estimulando el crecimiento de la cianobacteria *Synechocystis sp.* mientras inhibía el de la planta después de 7 días, similar a lo ocurrido con un estudio realizado en las mismas especies, que mostró inhibición del crecimiento en presencia de 1-1000 $\mu\text{g/L}$ de eritromicina, mientras que otro antibiótico, tetraciclina, inhibió el crecimiento de la cianobacteria entre 10 y 100 $\mu\text{g/L}$ mientras estimulaba el de *L. minor* (52), además, según otros autores, oxitetraciclina puede causar daños en el crecimiento y reducción reproductiva de varias especies, incluyendo la lenteja de agua con CE_{50} 3.26 mg/L (Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos) (74).

- Vertebrados (*Vertebrata*)

En el pez dorado *Carassius auratus* se encontró que por la cafeína en concentraciones superiores a 0.08 mg/L disminuyó significativamente la actividad de AChE a los 4 y 7 días, indicando una posible neurotoxicidad (71), al ser expuestos a 1.5 $\mu\text{g/L}$ de gemfibrozilo durante 14 días, se observó una reducción de más del 50 % en los niveles plasmáticos de testosterona, demostrando que este fármaco puede actuar como un disruptor endocrino (**Figura 6-3**) (52,74) y con un antibiótico como roxitromicina y sus metabolitos biológicamente activos pueden alterar el metabolismo xenogénico hepático y extrahepático de la carpa cruciana (*Carassius auratus*) y absorberse, acumularse y metabolizarse incluso a 4 $\mu\text{g/L}$ (74).

Se empleó el pez *Cyprinus carpio* en una prueba de evitación con diazepam a 3.89-22.88 mg/L, metformina a 180.75-1063.24 mg/L, omeprazol a 0.058-0.34 mg/L y simvastatina a 0.012-0.07 mg/L, obteniendo que para simvastatina y omeprazol, la repelencia aumentó con concentraciones crecientes, por el contrario, la respuesta a metformina mostró que este compuesto no es repelente para *C. carpio* en las concentraciones probadas o la especie no pudo identificarlo como peligroso, diazepam parece ser atrayente para los peces (**Figura 6-3**), ya que se observó un comportamiento de preferencia en un grupo

dependiente de la concentración y se observa la mayor evitación inducida por simvastatina, incluso a una concentración más baja en comparación con omeprazol (78).

Por otro lado, se utilizaron peces *C. carpio* para ensayos de genotoxicidad; en 0.03 y 1.67 µg/L de amoxicilina por 12 hasta 96 horas y mediante dos métodos diferentes, se evidenció un aumento significativo en el daño del ADN en ambas concentraciones, en comparación con el control, adicionalmente, la exposición a 17.6 mg/L de ibuprofeno y 7.1 mg/L de diclofenaco (**Figura 6-3**) solos y en combinación, generó el mismo efecto siendo más marcado el asociado a la mezcla (79).

El contacto de pez cebra con estrógenos como estradiol (17-β-estradiol) entre 5 y 100 ng/L provocaría la inducción de vitelogenina (VTG), cambios en las características sexuales secundarias en la edad adulta e infertilidad (74), efecto similar a etinilestradiol, dado que pez cebra machos con 0,5 ng/L tuvieron mayor VTG plasmática, la exposición de por vida a 5 ng/L ha provocado fallas reproductivas por ausencia de características sexuales masculinas secundarias y testículos normales (52,74), a 1 ng/L la población está sesgada hacia las hembras con inversión sexual total a 2 ng/L; después de 90 días después de la eclosión, aumentó la tasa de mortalidad y la proporción de sexos para los peces expuestos a 2 ng/L, a 10 ng/L disminuyó significativamente el peso y la longitud corporal, 180 días tras la eclosión se encontraron malformaciones del conducto de esperma (**Figura 6-3**), una proporción alterada de tipos de células germinales y una cantidad reducida de espermatozoides, para esos niveles (52).

Otro fármaco utilizado habitualmente en medicamentos anticonceptivos es levonorgestrel y de acuerdo con los hallazgos de Teigeler *et. al*, los efectos de la exposición del pez cebra (*Danio rerio*) a concentraciones entre 0.06 y 5.45 ng/L hasta 126 días después de la fecundación incluyen una mayor proporción de peces machos a 1.64 y especialmente a 5.45 ng/L, punto en el que se determinó histológicamente que todos los peces eran machos y no se produjo desove, además la 11-ceto testosterona disminuyó significativamente, sin embargo, se determinó que la supervivencia 35 días después de la eclosión se vio significativamente impedida a $\geq 0,47$ ng/L (95).

Carbamazepina es letal para *Danio rerio* en concentraciones de 43 µg/L (52), mientras que paracetamol a 0.707 nmol/ml (equivalente a 106.87 µg/L) puede conducir a la muerte, daño hepático y desarrollo embrionario anormal; un agente modificador de lípidos como gemfibrozilo a nivel hepático 1 µg/L puede provocar una disminución del glutatión, GST y aumento de CAT, pero no tener efecto sobre la LPO y la carbonilación de proteínas (96), causar desviaciones del desarrollo embrionario y en el comportamiento motor con CL_{50-96h} 11.9 mg/L y bioacumularse significativamente en el *Danio rerio* adulto (**Figura 6-3**) (74), y cuando se expusieron larvas de pez cebra a 0.5–1 mg/L de clofibrato, tenían una longitud corporal significativamente más corta, sus características morfológicas también se alteraron (52,74) y también tenían un comportamiento letárgico (52).

Por otra parte, en otra revisión, los autores mencionan que la exposición de *Danio rerio* al fármaco antineoplásico imatinib entre 0.01 y 100 µg/L no mostró un aumento significativo de daños en el ADN en branquias, hígado y gónadas, mientras que en las células sanguíneas se observó un incremento estadístico de rupturas del ADN a 1 µg/L (79) mientras que las respuestas locomotoras y fotomotoras del pez cebra disminuyeron (**Figura 6-3**) en la oscuridad y aumentaron en condiciones de luz después de la exposición a la cafeína en concentraciones de 0.039-193.82 mg/L (71).

AINE como diclofenaco puede afectar la expresión génica en el desarrollo del sistema cardiovascular y nervioso, la capacidad embrionaria y de movimiento del pez cebra (500 µg/L), la expresión génica en el desarrollo del sistema cardiovascular y nervioso se vio afectada después de 4 días de exposición a 3,78 µM (equivale a 1119.44 µg/L), además estrés oxidativo a concentraciones subletales de diclofenaco y letalidad a 10.13 µM (equivale a 2999.98 mg/L), no obstante, ibuprofeno 25 µg/L redujo glutatión (GSH), promovió la carbonilación de proteínas y aumentó CAT, GST y la proteína similar VTG en sangre, indujo la biogénesis de los lisosomas y la actividad de LDH, por ende, ibuprofeno es disruptor endocrino y un agente citotóxico para *D. rerio* (**Figura 6-3**) (96) y se presentó estrés oxidativo en peces cebra expuestos a niveles subletales de ibuprofeno (0,0001–25 mg/L) durante 28 días (74).

Según *Han et al.*, 23 antibióticos betalactámicos indujeron toxicidad dependiente de la concentración en embriones de *Danio rerio* generando las anomalías morfológicas que incluyen retraso en el desarrollo, edema pericárdico, trastornos de la pigmentación,

acumulación de sangre en la región del saco vitelino y edema del saco vitelino, malformación de la cabeza y el corazón, curvatura de la columna, cola acortada, y malformación de la punta de la cola, consistentes con la teratogénesis inducida por cefalosporinas descrita en la literatura, mencionando orden descendente de efectos teratogénicos: fenoximetilpenicilina (penicilina V) (**Figura 6-3**), penicilina, piperacilina, cloxacilina, ticarcilina, amoxicilina y oxacilina en penicilinas; cefamandol, ceftazol, cefuroxima, cefalotina, ceftizoxima, cefoxitina y cefradina en cefalosporinas (97).

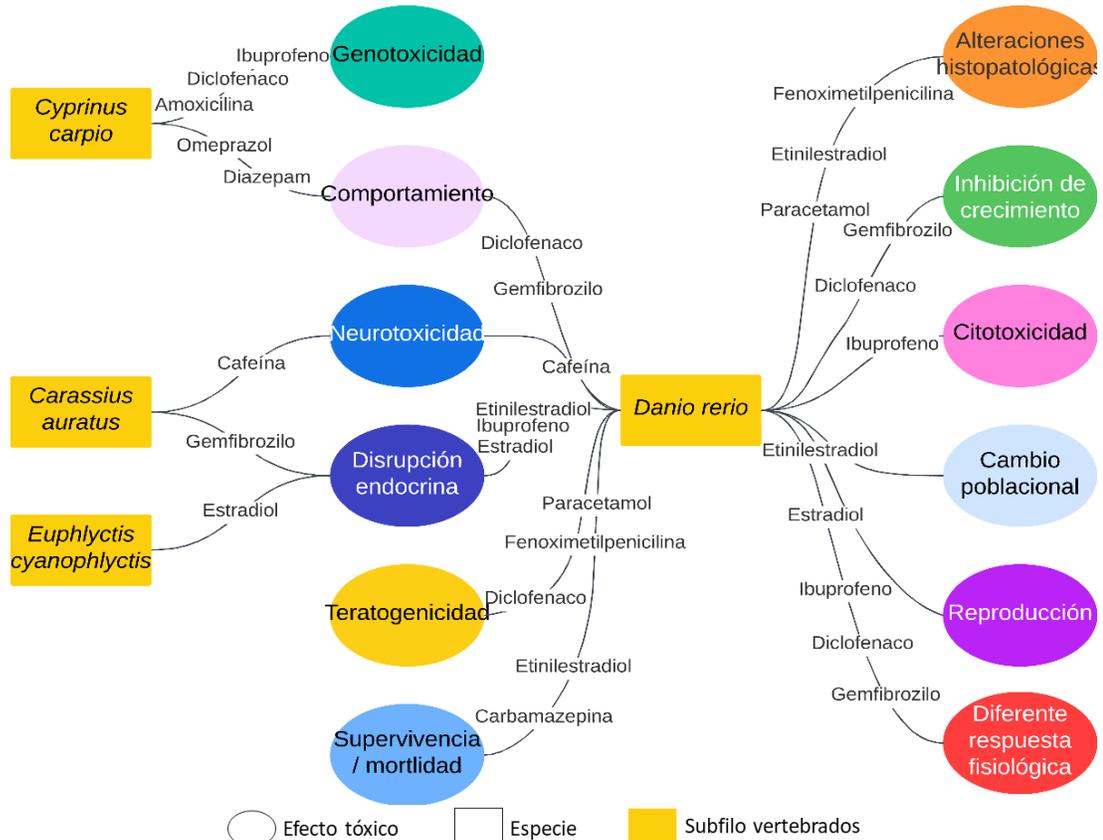
Del mismo modo, se evaluó la letalidad en embriones de peces cebra de 6 a 72 horas después de la fertilización encontrando que dicho efecto en orden descendente corresponde a fenoximetilpenicilina (**Figura 6-3**), penicilina, cloxacilina y oxacilina para penicilinas, y cefamandol, ceftazol, cefuroxima, cefalotina, ceftizoxima, cefoxitina, cefradina, cefadroxilo y loracarbef entre las cefalosporinas (97).

Por otra parte, frente a la exposición de peces cebra hembras grávidas durante 4 semanas a la combinación de 1 y 100 µg/L de claritromicina, eritromicina, roxitromicina, lincomicina, ciprofloxacina, enrofloxazina, norfloxacin, ofloxacina, sulfadiazina, sulfametazina, sulfametoxazol, trimetoprim, oxitetraciclina, clortetraciclina y tetraciclina, Qiu et al. encontraron que la longitud corporal, masa ovárica y la mortalidad tanto al nacer como en las larvas aumentó significativamente junto con el tiempo de contacto, ROS fue mayor en ovarios y en áreas intestinales de las larvas, LPO tuvo incremento en larvas a 100 µg/L, la capacidad antioxidante total se acentuó en larvas a 1 y ovarios a 100 µg/L, se alteró la expresión génica y se predijeron trastornos a nivel gastrointestinal en los peces huéspedes (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos) y bioacumulación de clortetraciclina, enrofloxacin y tetraciclina (98).

En *Danio rerio* por la mezcla de fenofibrato, gemfibrozilo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, en las concentraciones mencionadas en **Tabla 6-1**, se presentó una disminución de la mortalidad completa en los grupos de exposición a las mezclas 0.05 mM y 0.5 mM, se presentó un retraso en el desarrollo, prevalencia de deformidades del ángulo del eje anterior-posterior y el grado de absorción de la yema, así como anomalías cardiovasculares, todo en concordancia con las concentraciones (99).

Estradiol puede provocar feminización masculina en una rana india *Euphlyctis cyanophlyctis* (Figura 6-3) en concentraciones entre 10-80 µg/L (74).

Figura 6-3: Efectos tóxicos en peces y ranas por contaminación con fármacos.



Fuente: Elaboración propia.

Las mezclas de diclofenaco, carbamazepina, irbesartán, paracetamol y naproxeno a 25, 25, 50, 100 y 25 ng/L respectivamente, 10 y 100 veces dichas concentraciones, afectaron significativamente la supervivencia de las hembras y los machos de *Gasterosteus aculeatus* introducidos en los mesocosmos tras 165 días de exposición, el peso y tamaño individuales, en M100 se observó impacto en la ALP, no obstante, en M11 o M10, se observaron efectos en el índice somático gonadal, explosión oxidativa, capacidad, eficacia y duración de fagocitosis, sin relación dosis respuesta clara; en cuanto a la población, a M100 disminuyó el número de hembras fundadoras, así como su factor de condición que compara el peso y tamaño de cada una (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas,

crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos), aunque no se alteró significativamente la abundancia, frecuencia de longitud ni biomasa del experimento (100).

Se expuso *Labeo rohita* por 35 días a amoxicilina de 1 mg/L y 0.5 mg/L, encontrando que los niveles de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hct) y eritrocitos (RBC) se redujeron significativamente, los leucocitos (WBC), volumen celular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH) y concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) aumentaron, en plasma y branquias, sodio, potasio y cloruro se redujeron, disminuyó glucosa en plasma y la proteína subió y bajó a lo largo durante el tratamiento, además la actividad de AST en plasma se inhibió significativamente, mientras que en los tejidos branquiales, hepáticos y renales se elevó. La actividad de ALT en plasma se inhibió, mientras que ALT branquial y hepática era elevada, en riñón fue elevada (excepto el día 14 a 0.5 mg/L). LDH se inhibió significativamente en plasma (excepto el día 14 a 0.5 mg/L), branquias, hígado (excepto el día 7 a 1 mg/L) y tejidos renales (**Figura 6-4**) (101).

Por otro lado, en *Oncorhynchus mykiss* se observaron efectos disruptivos inmunomoduladores y neuroendocrinos potenciales tras exposición a la mezcla de paracetamol, irbesartán, carbamazepina, naproxeno, diclofenaco por 42 días, a una concentración efectiva 100 veces superior a la ambiental media encontrando sin cambios EROD, GST, AChE, se redujo GSH, GPx, aumentó ácido hidroxil-indol-acético (5-HIAA)/serotonina (5-HT) y ácido 3,4dihidroxifenilacético (DOPAC)/dopamina (DA) y actividad de lisozima plasmática, mientras que CAT y vía alternativa del complemento (ACH50), variaron según el tiempo y la dosis (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos) (102), pero según otro estudio, verapamilo por 42 días entre 0.5-270 µg/L, modificó significativamente el proteoma hepático (**Figura 6-4**) incluso a niveles ambientales (precursor de calreticulina, precursor de proteína disulfuro-isomerasa A3 y precursor de Canopy-1) (103). Vale la pena destacar que la toxicidad de la mezcla de 5 fármacos fue más baja de lo que se suponía en base a los efectos tóxicos individuales, principalmente menor estrés oxidativo (102). Por otro lado, diclofenaco e ibuprofeno a 2 - 200 µg/kg tras 6 semanas, también modificaron parámetros fisiológicos y derivaron en alteraciones histopatológicas con un comportamiento de dosis-respuesta no lineal (104).

Ensayos de toxicidad crónica realizados en trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) probaron daño citopatológico en hígado (compartimentación celular, agotamiento de glucógeno), riñón (degeneración de gotitas hialinas, dilatación, formación de vesículas) y branquias (necrosis celular) después de 28 días de exposición a 1 µg/L de diclofenaco (52,74), con paracetamol entre 12.5-50.0 ng/L aumenta la actividad del peróxido de hidrógeno y GPx, la exposición directa a 70.9 µg/L de propranolol no tuvo ningún efecto pero vía intravenosa tuvo efectos sobre la frecuencia cardíaca (48 h), cambios en los niveles de esteroides en plasma (2 semanas), disminución del número de huevos/huevos viables eclosionados (**Figura 6-4**) (0,5 µg/L, 4 semanas) (74).

Adicionalmente, sertralina puede causar daños fisiológicos irreparables, reducir la respiración y pérdida de la coordinación motora de *O. mykiss* y letalidad con CL_{50-96h} 0,38 mg/L, mientras que fluoxetina reduce la supervivencia CE_{50} 7,1 µg/L según ensayos en línea de células hepáticas RTL-W1 de trucha arcoíris (**Figura 6-4**) (74).

Hallazgos en eritrocitos de tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*) muestran que la exposición durante 96 horas a 10-1000 µg/L de fluoxetina no tuvo efecto en las condiciones somáticas de los peces, se formaron micronúcleos y a través del ensayo cometa se evidenció que hubo diferencias significativas en el porcentaje de daño del ADN, el momento de la cola de olivo y su longitud en comparación con el control para 100 y 1000 µg/L, además los peces expuestos a 100 y 1000 µg/L de fluoxetina presentaron una alteración significativa de los parámetros de citotoxicidad como cambios morfológicos (**Figura 6-4**) y maduración anormal (105).

Los machos jóvenes de pez arroz japonés (*Oryzias latipes*) expuestos a estradiol a 33.5 ng/L exhibieron óvulos testiculares después de 14 días y a 140,6 ng/L se observó el mismo efecto (tras 12 días) con transformación gonadal completa en ovario después de 20 días, en machos adultos entre 29,3 y 463 ng/L durante 21 días dio lugar al desarrollo de óvulos testiculares e indujo la producción de VTG (52).

O. latipes mostró CL_{50} 35.4 mg/L de carbamazepina a la que indujo cambios ultraestructurales en hígado, riñones y tejidos branquiales de las carpas (**Figura 6-4**), demostrando que los cambios renales ocurren como una respuesta celular al deterioro de la función renal, aunque en branquias los efectos fueron más pronunciados a > 20 µg/L

(52). Así mismo, la exposición a concentraciones de 0,5 y 1 µg/L de propranolol resultó en una disminución de la producción de huevos (52), la eritropoyetina vitelina plasmática aumentó en la *Oryzias latipes* en 0.5 µg/L por 4 semanas (74) y los niveles sanguíneos de esteroides se alteraron tanto en peces machos como hembras tras 2 semanas (**Figura 6-4**), incluso en 1 µg/L con CL₅₀ 24,3 mg/L (52,74) y a 500 µg/L, redujo las tasas de crecimiento del pez (52). De un modo similar, a pesar de que se observó un aumento en las anomalías del desarrollo en los embriones de peces y las concentraciones de estradiol en plasma aumentaron significativamente en las hembras (**Figura 6-4**), medaka japoneses fueron expuestos a fluoxetina de 0,1 a 5 µg/L durante 4 semanas, sin afectar la fecundidad, la fertilización de huevos ni el éxito de la eclosión (52).

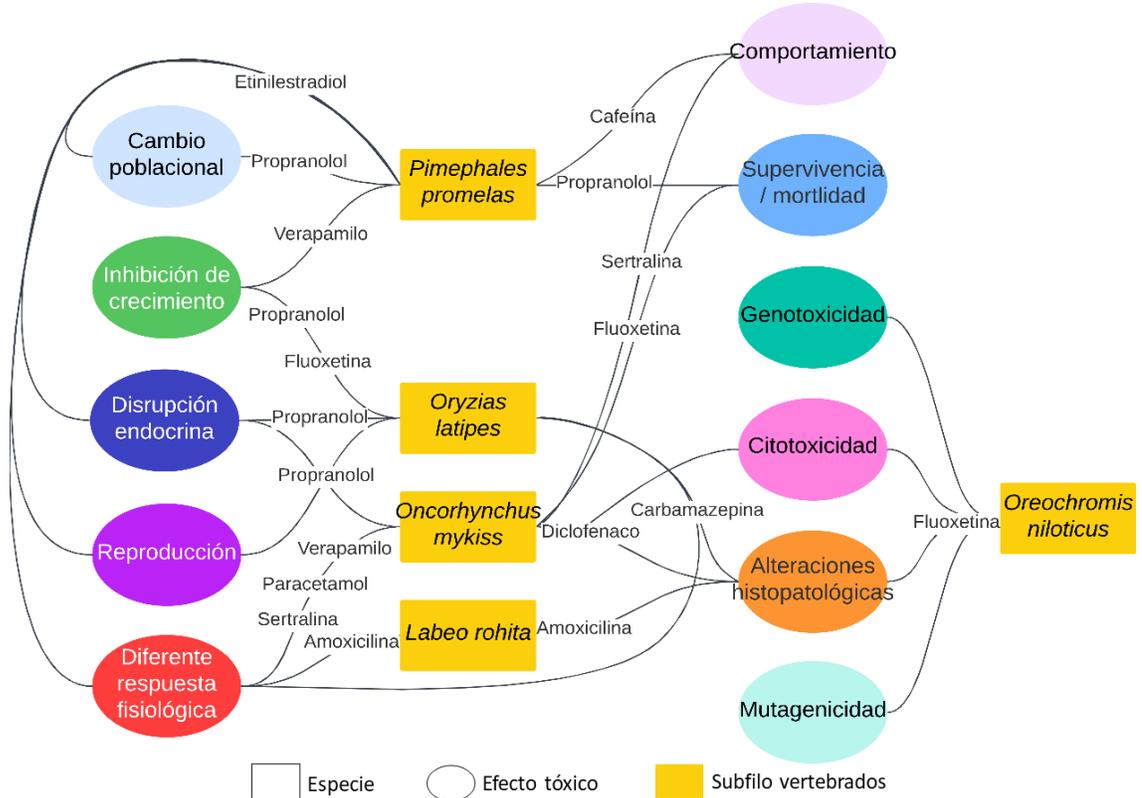
De acuerdo con la literatura, un experimento de 7 años en un lago, demostró que la exposición crónica del piscardo de cabeza gorda (*Pimephales promelas*) a concentraciones de etinilestradiol del orden de 5–6 ng/L, condujo a la feminización de los peces macho, a través de la producción de VTG e interrupción del desarrollo gonadal, causando intersexualidad y alteración de la ovogénesis en las hembras, provocando un colapso de la población (52,74). Otros autores concluyeron que el contacto a lo largo del ciclo de vida de los piscardos de cabeza gorda a menos de 1 ng/L redujo significativamente el éxito de la fertilización, incrementó la producción de huevos con crecimiento de la población de hembras y una disminución de la expresión de las características sexuales masculinas secundarias, con hallazgos similares en ensayos de tres semanas; por encima de 1 ng/L se indujeron niveles plasmáticos de VTG más altos en ambos sexos y sobre 3,5 ng/L, los peces se feminizaron por completo (**Figura 6-4**) (52).

Propranolol y atenolol redujeron la tasa de supervivencia de los piscardos de cabeza gorda *P. promelas*, y el propranolol fue significativamente más tóxico (**Figura 6-4**) que el atenolol con una LOEC de supervivencia masculina > 1,0 mg/l y femenina de >3,4 mg/L (52). Sin embargo, las respuestas fotomotoras de las larvas de piscardo de cabeza gorda se alteraron con 0,038 mg/L de cafeína (71).

Larvas de piscardos de cabeza gorda fueron expuestos a amiodarona, carbamazepina, clozapina, dexametasona, fenofibrato, ibuprofeno, noretindrona o verapamilo tras 28 días de la eclosión, determinando que su supervivencia disminuyó significativamente con 1020

µg/L de amiodarona, 30.8 µg/L de clozapina, 577 y 1160 µg/L de dexametasona y 14.8 µg/L de noretindrona, sin evidenciar alteraciones morfológicas ni de comportamiento, aunque hubo inhibición de crecimiento con noretindrona y verapamilo con LOEC 0.74 y 600 µg/L (**Figura 6-4**), respectivamente, mientras que 1020 µg/L de amiodarona y 30.8 µg/L de clozapina tuvieron el efecto contrario (106).

Figura 6-4: Efectos tóxicos en peces por contaminación con fármacos.



Fuente: Elaboración propia.

Embriones de *Pimephales promelas* expuestos durante 6 días a mezclas entre 0.0005 y 0.05 µM de agentes modificadores de lípidos compuestas por fenofibrato, gemfibrozilo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina provocó aumento significativo de la mortalidad, retraso en el desarrollo, alteración de miofibras así como anomalías en el eje antero posterior y prevalencia de edema pericárdico a 0.05 µM y menor decorionación a la misma concentración, prevalencia de edema celómico mayor y hemorragia en cualquier concentración, con frecuencia cardíaca menor a 0.005 y 0.05 µM en comparación con el control (99).

Se empleó salmón del Atlántico (*Salmo salar*) como especie de prueba para la exposición simultánea durante 5 días a 50 µg/L de paracetamol, 5 µg/L de carbamazepina y 5 µg/L de atenolol, evaluando tejido cerebral y detectando que las principales vías inducidas por paracetamol estuvieron relacionadas con las moléculas de señalización y la interacción, así como con el sistema endocrino, mientras que con carbamazepina, fueron del metabolismo de carbohidratos, metabolismo energético, transducción de señales, comunicación celular, y sistema inmunológico, en el caso de atenolol, se relacionaron con el plegamiento, clasificación y degradación del material genético, así como con la transducción de señales y procesos relacionados con el sistema endocrino (Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos) (107).

Finalmente, se consolidó la información en la Tabla 6-1: Resumen de hallazgos de los documentos incluidos en la revisión, de acuerdo con la información taxonómica de las especies expuestas, mientras que adicionalmente se mencionarán los subgrupos de la clasificación ATC y ATCvet según corresponda en la posterior descripción narrativa.

Tabla 6-1: Resumen de hallazgos de los documentos incluidos en la revisión.

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Anélidos	<i>Hediste diversicolor</i>	Cafeína	SM; RF	0.5-18.0 mg/L	(71)
		Carbamazepina	SM; RF; N	0.05-500 ng/g	(68–70)
		Ibuprofeno	RF; N; G	0.05-500 ng/g	(68–70)
		Fluoxetina	SM; RF; N	0.01-100 ng/g	(68–70)
		Etinilestradiol	SM; RF; N	0.01-100 ng/g	(68–70)
		Propranolol	RF	0.05-500 ng/g	(68–70)
	<i>Diopatra neapolitana</i>	Cafeína	SM; RF	18 mg/l	(71)
Briofitas	<i>Fontinalis antipyretica</i> Hedw.	Paracetamol*	IC**; RF**; DR**	100 ng/L	(72)
		Carbamazepina*		25 ng/L	(72)
		Diclofenaco*		25 ng/L	(72)
		Irbesartán*		50 ng/L	(72)
		Naproxeno*		25 ng/L	(72)
Clorofitina	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Fluoxetina	RF	0.00036-50 mg/L	(73)
		Propranolol	IC; RF	0.001-2000 mg/L	(73,74)
		Ibuprofeno	RF	0.003-1000 mg/L	(73)
	<i>Desmodesmus quadricauda</i>	Sulfacetamida	IC; RF	0.1-3 mg/L	(75)
		Naproxeno	IC; RF	0.1-100 mg/L	(74)
	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>S. capricornutum</i> , <i>R. subcapitata</i>)	Cafeína	IC	0.00005-500 mg/L	(76)
		Ibuprofeno	IC	0.00005-500 mg/L	(76,77)
		Carbamazepina	Ninguno	0.00005-500 mg/L	(76)
		Novobiocina	IC	0.00005-500 mg/L	(76)

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Clorofitina (cont.)	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i> , <i>Raphidocelis subcapitata</i>) (cont.)	Paracetamol	Ninguno	0.1-32 µg/L	(77)
		Naproxeno	Ninguno	0.1-32 µg/L	(77)
		Ácido salicílico	Ninguno	0.1-32 µg/L	(77)
		Diazepam	IC	0.002-10.19 mg/L	(78)
		Metformina	IC	0.04-30 mg/L	(78)
		Omeprazol	IC	0.0002-0.06 mg/L	(78)
		Simvastatina	Ninguno	0.004-0.700 mg/L	(78)
		Levofloxacina	IC	CE _{50-96h} 1200 µg/L	(52)
		Eritromicina	IC	CE _{50-72h} 0.020 mg/L	(52)
		Lincomicina	IC	CE _{50-72h} 0.07 mg/L	(52)
		Fluorouracilo	IC	CE _{50-24h} 0.13 mg/L	(74)
		Cisplatino	IC	CE _{50-24h} 1.52 mg/L	(74)
		Etopósido	IC	CE _{50-24h} 30.43 mg/L	(74)
		Imatinib	IC	CE _{50-24h} 2.29 mg/L	(74)
	<i>Scenedesmus obliquus</i>	Fluoxetina	RF	0.00036-50 mg/L	(73)
		Propranolol	RF	0.001-2000 mg/L	(73)
		Ibuprofeno	RF	0.003-1000 mg/L CE _{50-96h} 67.83 mg/L	(73) (74)
		Ketoprofeno	IC	CE _{50-48h} 0,4 mg/L	(79)
		Norfloxacina	IC; RF	0-60 mg/L	(52)
		Fluoxetina	RF	360–596 ng/L	(74)
		Oxitetraciclina	IC; R	CE ₅₀ 40,4 mg/L	(74)
		Carbamazepina	RF	1-200 mg/L	(74)
		Levofloxacina	IC; RF	CE _{50-96h} 64,8 mg/L	(74)
		Progesterona	DE	1,6 µmol/L	(74)
		Sulfametazina/ sulfametoxazol	RF	CE _{50-96h} 0,15 mg/L	(74)
Cnidarios	<i>Hydra attenuata</i>	Bezafibrato	IC; AH; Cm	CE _{50-96h} 25,85 mg/L CL _{50-96h} 70,71 mg/L	(52,74)
		Gemfibrozilo	IC; Cm	CE _{50-96h} 1.18 mg/L CL _{50-96h} 22.36 mg/L	(52,74)
		Oxitetraciclina	IC	CE _{50-96h} 40,13 mg/L	(74)
		Carbamazepina	Cm	CE _{50-96h} 3,76 mg/L	(52)
		Naproxeno	IC	CE _{50-96h} 2,62 mg/L	(74)
		Ibuprofeno	IC; AH; Cm	CL _{50-96h} 22,36 mg/L CE _{50-96h} 1,65 mg/L	(74)
Crustáceos	<i>Ampelisca brevicornis</i>	Carbamazepina	SM; RF	500 ng/L	(70,80)
		Ibuprofeno	G***; RF	500 ng/L	(70,80)
		Fluoxetina	G***; SM; AH; RF; N	100 ng/L	(70,80)
		Etinilestradiol	G***	100 ng/L	(70,80)
		Propranolol	G***; AH; RF	500 ng/L	(70,80)
		Cafeína	RF	1500 ng/L	(70,71,80)
	<i>Carcinus maenas</i> Cangrejo de mar común	Cafeína	RF	0.15 µg/L	(81)
		Ibuprofeno	RF	0.5 µg/L	(81)
		Carbamazepina	RF	0.1 µg/L	(81)
		Novobiocina	RF	0.1 µg/L	(81)
		Fluoxetina	RF; N; Cm	120 µg/L	(70)
	<i>Ceriodaphnia dubia</i> Pulga de agua	Paracetamol	Ninguno (SM; R)	0.1-32 µg/L	(77)
		Ibuprofeno	Ninguno (SM; R)	0.1-32 µg/L	(77)
		Naproxeno	Ninguno (SM; R)	0.1-32 µg/L	(77)
Ácido salicílico		Ninguno (SM; R)	0.1-32 µg/L	(77)	

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Crustáceos (cont.)	<i>Ceriodaphnia dubia</i> Pulga de agua (cont.)	Fluorouracilo	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Capecitabina	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Cisplatino	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Doxorrubicina	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Etoposido	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Imatinib	G	0.01-120 µg/L	(79)
	<i>Daphnia longispina</i> Pulga de agua	Ácido acetilsalicílico	R; T	1.8 mg/L	(74)
	<i>Daphnia magna</i> Pulga de agua	Paracetamol	Ninguno (SM)	0.1-32 µg/L	(77)
		Ibuprofeno	Ninguno (SM)	0.1-32 µg/L	(77)
		Naproxeno	Ninguno (SM)	0.1-32 µg/L	(77)
		Ácido salicílico	Ninguno (SM)	0.1-32 µg/L	(77)
		Citalopram	RF; Cm	0.36-1.45 mg/L	(82)
		Mirtazapina	RF; Cm	0.25-1.03 mg/L	(82)
		Ibuprofeno	IC; Tg	4 mg/L	(83)
		Capecitabina	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Cisplatino	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Doxorrubicina	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Etoposido	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Imatinib	G	0.01-120 µg/L	(79)
		Ibuprofeno	IC; R; P	< 80 mg/L	(52)
		Gemfibrozilo	Iv	CE ₅₀ 30 mg/L	(52)
		Neomicina	SM; R	CE ₅₀ 0,09 mg/L	(52)
		Carbamazepina	IC	12,7 mg/L	(52)
		Paroxetina	Iv	CE ₅₀ 2,5 mg/L	(52)
		Ciclofosfamida	R	NOEC 56 mg/L	(52)
		Propranolol	R	LOEC 110 µg/L	(52)
		Metoprolol	R	LOEC 6.15 mg/L	(52)
<i>Gammarus spp.</i>	Propranolol	P***	100-1000 µg/L	(70)	
	<i>Palaemon longirostris</i> Camarón delta	Diclofenaco*	IC**	40-750 µg/L	(7,86)
		Ácido clofibrico*		17-361 µg/L	(7,86)
		Clotrimazol	IC	0.14-4 µg/L	(7,86)
	<i>Picripleuroxus laevis</i> (<i>Pleuroxus laevis</i>)	Ciclofosfamida	IC; P	0.5-50 µg/L	(87)
		<i>Procambarus clarkii</i> Cangrejo rojo americano	Maduramicina	AH; RF	0.7-7.0 mg/L
<i>Thamnocephalus platyurus</i> Camarón hada cola de castor	Sertralina	IC; P	CL _{50-24h} 0,6 mg/L	(74)	

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Equinozoos	<i>Paracentrotus lividus</i> Erizo de mar	Cafeína	R; IC; T	0.00001-50000 mg/L	(71,76)
		Ibuprofeno	R; IC; DR	0.00001-10000 mg/L	(76)
		Carbamazepina	R; IC; DR	0,00001-50000 mg/L	(76)
		Novobiocina	R; IC	0.00001-10000 mg/L	(76)
Haptófitas	<i>Isochrysis galbana</i>	Cafeína	IC	0.00005-500 mg/L	(76)
		Ibuprofeno	IC	0.00005-500 mg/L	(76)
		Carbamazepina	IC	0.00005-500 mg/L	(76)
		Novobiocina	IC	0.00005-500 mg/L	(76)
Moluscos	<i>Lymnaea stagnalis</i> Gran caracol de estanque	Oxitetraciclina	It	200 ng/L	(74)
	<i>Mytilus galloprovincialis</i> Mejillón mediterráneo	Cafeína*	AH**; RF**; N**	5-10000 ng/L	(90)
		Ácido salicílico*		0.05-100 µg/L	(90)
		Ácido salicílico	RF; N	0.05-100 µg/L	(89)
		Tamoxifeno	RF; G; N; DE	100 ng/L	(7)
		Ácido salicílico*	RF**	100-10000 µg/L	(91)
		Acetazolamida*		10-1000 µg/L	(91)
	<i>Mytilus trossulus</i> Mejillón del Pacífico norte	Diclofenaco	AH	68.22 µg/L	(92)
		4-hidroxi diclofenaco	AH	20.85 µg/L	(92)
		Propranolol	RF; SM; R; P	100-1000 µg/L	(70)
	<i>Phorcus lineatus</i>	Paracetamol	RF RF; N	0.5-500 µg/L (96h) 0.625-5 µg/L (28d)	(93)
	Ocrofitina	<i>Nannochloropsis limnetica</i>	Fluoxetina	Ninguno	0.00036-50 mg/L
Propranolol			Ninguno	0.001-2000 mg/L	(73)
Ibuprofeno			RF	0.003-1000 mg/L	(73)
Proteobacterias	<i>Vibrio fischeri</i> (<i>Aliivibrio fischeri</i>)	Cafeína	Ninguno (RF)	50-18000 mg/L	(76)
		Ibuprofeno	Ninguno (RF)	50-18000 mg/L	(76)
		Carbamazepina	Ninguno (RF)	50-18000 mg/L	(76)
		Novobiocina	Ninguno (RF)	50-18000 mg/L	(76)
		Ivabradina	RF	0.39-100 mg/L	(94)
		Paracetamol	Ninguno (RF)	0.1-32 µg/L	(77)
		Ibuprofeno	Ninguno (RF)	0.1-32 µg/L	(77)
		Naproxeno	Ninguno (RF)	0.1-32 µg/L	(77)
		Ácido salicílico	Ninguno (RF)	0.1-32 µg/L	(77)
		Diazepam	Ninguno (RF)	0.002-0.573 mg/L	(78)
		Metformina	Ninguno (RF)	0.192-30 mg/L	(78)
		Omeprazol	RF; P	0.0002-0.0409 mg/L	(78)
		Simvastatina	Ninguno (RF)	0.004-0.700 mg/L	(78)
Naproxeno	RF	CE ₅₀ 0,45 mg/L	(79)		
Rabditóforos	<i>Schmidtea mediterranea</i>	Fluoxetina	SM; R; G; Cm	CL _{50-48h} 357,93 µg/L CL _{50-96h} 160,01 µg/L	(74)
Traqueofitas	<i>Lemna minor</i> Lenteja de agua	Ibuprofeno	IC	1-1000 µg/L	(52)
		Eritromicina	IC	1-1000 µg/L	(52)
		Oxitetraciclina	IC; R	CE ₅₀ 3,26 mg/L	(74)
Vertebrados	<i>Carassius auratus</i> Pez dorado	Cafeína	N	> 0,08 mg/L	(71)
		Gemfibrozilo	DE	1.5 µg/L	(52,74)
		Roxitromicina	RF	4-100 µg/L	(74)

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Vertebrados (cont.)	<i>Cyprinus carpio</i> Carpa europea	Diazepam	Cm	3.89-22.88 mg/L	(78)
		Metformina	Ninguno	180.75-1063.24 mg/L	(78)
		Omeprazol	Cm	0.058-0.34 mg/L	(78)
		Simvastatina	Cm	0.004-0.700 mg/L	(78)
		Ibuprofeno	G	17.6 mg/L	(79)
		Diclofenaco	G	7.1 mg/L	(79)
		Amoxicilina	G	0.03 µg/L	(79)
	<i>Danio rerio</i> Pez cebra	Ibuprofeno	RF; DE; Ct	25 µg/L	(96)
		Gemfibrozilo	RF	1 µg/L	(96)
		Cefalotina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Cefadroxilo	SM	0.1-100 mg/mL	(97)
		Cefoxitina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Ceftazol	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Ceftizoxima	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Cefuroxima	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Cloxacilina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Fenoximetilpenicilina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Oxacilina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Penicilina	SM; AH; T	0.1-100 mg/mL	(97)
		Levonorgestrel	IC; SM; AH; RF; P	0.06-5.45 ng/L	(95)
		Cafeína	N; Cm	0.039-193.82 mg/L	(71)
		Imatinib	G	1 µg/L	(79)
		Clofibrato	IC; AH; Cm	0.5-1 mg/L	(52)
		Etinilestradiol	RF; R; AH; DE; P SM; P	5 ng/L 2 ng/L	(52,74)
		Carbamazepina	SM	43 µg/L	(52)
		Gemfibrozilo	IC; Cm	CL _{50-96h} 11,9 mg/L	(74)
		Diclofenaco	IC; RF; T; Cm	5-500 µg/L	(74)
		Paracetamol	SM; AH; T	0,707 nmol/mL	(74)
		Estradiol	RF; DE; R	5-100 ng/L	(74)
Clarithromicina*	IC**; SM**; AH**; Tg**	1-100 µg/L	(98)		
Eritromicina*		1-100 µg/L	(98)		
Roxitromicina*		1-100 µg/L	(98)		
Lincomicina*		1-100 µg/L	(98)		
Ciprofloxacina*		1-100 µg/L	(98)		
Enrofloxazina*		1-100 µg/L	(98)		
Norfloxazina*		1-100 µg/L	(98)		
Ofloxazina*		1-100 µg/L	(98)		
Sulfadiazina*		1-100 µg/L	(98)		
Sulfametazina*		1-100 µg/L	(98)		
Sulfametoxazol*		1-100 µg/L	(98)		
Trimetoprim*		1-100 µg/L	(98)		
Oxitetraciclina*		1-100 µg/L	(98)		
Clotetraciclina*	1-100 µg/L	(98)			
Tetraciclina*	1-100 µg/L	(98)			

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Vertebrados (cont.)	<i>Danio rerio</i> Pez cebra (cont.)	Fenofibrato*	SM**; RF**	1.8-181 µg/L	(99)
		Gemfibrozilo*		1.2-125 µg/L	(99)
		Atorvastatina*		2.8-280 µg/L	(99)
		Fluvastatina*		2.1-206 µg/L	(99)
		Lovastatina*		2.0-202 µg/L	(99)
		Pitavastatina*		2.1-211 µg/L	(99)
		Pravastatina*		2.1-213 µg/L	(99)
		Rosuvastatina*		2.4-241 µg/L	(99)
		Simvastatina*		2.1-210 µg/L	(99)
	<i>Euphlyctis cyanophlyctis</i>	Estradiol	DE	10-80 µg/L	(74)
	<i>Gasterosteus aculeatus</i> Pez espinoso	Diclofenaco*	SM**; RF; P**	25 ng/L	(100)
		Carbamazepina*		25 ng/L	(100)
		Irbesartán*		50 ng/L	(100)
		Paracetamol*		100 ng/L	(100)
		Naproxeno*		25 ng/L	(100)
	<i>Labeo rohita</i> Rohu	Amoxicilina	AH; RF	0.5-1 mg/L	(101)
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> Trucha arcoiris	Paracetamol*	RF**; N**; R**; DE**; It**	0.1 - 10 µg/L	(102)
		Irbesartán*		0.05 - 5 µg/L	(102)
		Carbamazepina*		0.025 - 2.5 µg/L	(102)
		Naproxeno*		0.025 - 2.5 µg/L	(102)
		Diclofenaco*		0.025 - 2.5 µg/L	(102)
		Diclofenaco	AH; RF; DR	2 - 200 µg/kg	(104)
		Ibuprofeno	AH; RF; DR	2 - 200 µg/kg	(104)
		Verapamilo	RF	0.5-270 µg/L	(103)
		Fluoxetina	SM	CE ₅₀ 7,1 µg/L	(74)
		Diclofenaco	AH; Ct	1-500 µg/L	(52,74)
		Paracetamol	RF	12.5-50.0 ng/L	(74)
		Propranolol	R; DE	70.9 µg/L	(74)
		<i>Oreochromis niloticus</i> Tilapia del Nilo	Fluoxetina	AH; G; M; Ct	10-1000 µg/L
	<i>Oryzias latipes</i> Medaka común	Propranolol	R; DE IC	1 µg/L 500 µg/L	(52)
		Carbamazepina	RF; AH;	CL ₅₀ 35,4 mg/L	(52)
		Propranolol	R; DE	CL ₅₀ IV 24,3 mg/L	(74)
	<i>Pimephales promelas</i> Piscardo de cabeza gorda	Amiodarona	SM	49-1020 µg/L	(106)
Carbamazepina		Ninguno	65-862 µg/L	(106)	
Clozapina		SM	2.3 -30.8 µg/L	(106)	
Dexametasona		SM	60-1160 µg/L	(106)	
Fenofibrato		Ninguno	11-169 µg/L	(106)	
Ibuprofeno		Ninguno	43-680 µg/L	(106)	
Noretindrona		IC; SM	0.19-14.8 µg/L	(106)	
Verapamilo		IC	38-600 µg/L	(106)	
Cafeína		Cm	0.039-193.82 mg/L	(71)	
Etinilestradiol		R; RF DE; P	0,47-1 ng/L 5-6 ng/L	(52,74)	
Propranolol		SM; P	LOEC _s macho >1,0 mg/ LOEC _s hembra >3,4 mg/L	(74)	

Tabla 6-1: (Continuación)

Subfilo	Especie	Fármaco	Efectos tóxicos	Concentración	Referencia
Vertebrados (cont.)	<i>Pimephales promelas</i> Piscardo de cabeza gorda (cont.)	Fenofibrato*	AH**; RF**	0.18-18 µg/L	(99)
		Gemfibrozilo*		0.12-12 µg/L	(99)
		Atorvastatina*		0.28-28 µg/L	(99)
		Fluvastatina*		0.21-21 µg/L	(99)
		Lovastatina*		0.20-20 µg/L	(99)
		Pitavastatina*		0.21-21 µg/L	(99)
		Pravastatina*		0.21-21 µg/L	(99)
		Rosuvastatina*		0.24-24 µg/L	(99)
		Simvastatina*		0.21-21 µg/L	(99)
	<i>Salmo salar</i> Salmón del Atlántico	Paracetamol*	RF**; DE**	50 µg/L	(107)
		Carbamazepina*		5 µg/L	(107)
Atenolol*		5 µg/L		(107)	

*Mezcla de fármacos reportada; **Efecto derivado de la mezcla de fármacos; ***Efecto protector; IC: Inhibición del crecimiento/tasa de crecimiento; R: cambios en la reproducción; Iv: inmovilización; SM: Supervivencia/mortalidad; AH: alteraciones histopatológicas; RF: cambios en respuestas fisiológicas; Cm: cambios en el comportamiento; DR: dosis/respuesta no lineal; Tg: cambios transgeneracionales; P: cambios a nivel de población; G: genotoxicidad; N: neurotoxicidad; M: mutagenicidad; T: teratogenicidad; It: Inmunotoxicidad; DE: disrupción endocrina; Ct: citotoxicidad.

Fuente: Elaboración propia.

7. Discusión de resultados

Se empleó CiteScore como herramienta para comparar el rendimiento entre revistas y dada la cantidad de documentos incluidos provenientes de *Science of the Total Environment*, se podría inferir que es de interés para los autores por su enfoque multidisciplinario internacional a pesar de no tener un CiteScore demasiado alto y no ser especializada en toxicología o contaminación ambiental, al contrario de las otras publicaciones mencionadas en el numeral 6.1.1. Lo anterior entre otros factores, podría deberse a que la contaminación ambiental por fármacos requiere una participación interdisciplinaria y se busca llamar la atención de investigadores de otras áreas.

Asimismo, todos los artículos incluidos en la revisión cuentan con varios autores, lo que se esperaría dada la complejidad de los estudios ecotoxicológicos y los artículos de revisión hallados, puesto que todos ellos cuentan con una perspectiva interdisciplinaria. Con relación a los países de publicación y origen, se identificó que en su mayoría coinciden con lo mencionado por González Peña *et al.* en torno al creciente interés en investigar la remoción de medicamentos en PTAR y al desarrollo del mercado farmacéutico en China, Estados Unidos y Europa (16,29).

Por otra parte, la reciente tendencia en la investigación de residuos de fármacos a través de pruebas ecotoxicológicas coincide con lo esperado de acuerdo con la literatura anteriormente citada, además del impacto por el aumento en el consumo de medicamentos de los últimos años.

Por consiguiente, se relacionan los efectos tóxicos mencionados en los resultados temáticos con los fármacos y/o grupos terapéuticos que los causan en cada una de las especies estudiadas, su sensibilidad, los mecanismos de toxicidad y biomarcadores

evaluados, los cambios en las interacciones entre poblaciones y/o comunidades, así como lo relacionado al consumo de medicamentos.

Los efectos tóxicos con mayor cantidad de evidencia en la literatura científica corresponden en orden descendente a cambios en respuestas fisiológicas (generalmente asociados a estrés oxidativo), inhibición del crecimiento o de la tasa de crecimiento, disminución de la supervivencia y/o mortalidad, alteraciones histopatológicas, genotoxicidad y variaciones en la reproducción, mientras que los fármacos individuales más investigados de acuerdo con las referencias encontradas son ibuprofeno, propranolol, carbamazepina, cafeína y fluoxetina, especialmente *Daphnia magna* (pulga de agua), *Danio rerio* (pez cebra), las microalgas *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Raphidocelis subcapitata*, antes *Selenastrum capricornutum*) y *Scenedesmus obliquus* y el piscardo de cabeza gorda *Pimephales promelas*, sin embargo, en tres de estas especies (*D. magna*, *P. subcapitata*, *P. promelas*) se identificaron resultados en pruebas ecotoxicológicas sin el efecto estudiado, por emplear concentraciones experimentales muy bajas (ng), porque cada especie puede ser más sensible a ciertas sustancias y no a otras o posiblemente debido a la naturaleza de agente tóxico.

Vale la pena destacar que gran parte de las investigaciones realizadas corresponden a pruebas de toxicidad aguda siguiendo las directrices de la OCDE para tal fin, no obstante, dada su continua llegada al medio ambiente muchas especies están expuestas durante su ciclo de vida, por lo tanto, se necesitan estudios a mediano y largo plazo para identificar claramente los efectos asociados a dicha contaminación.

La evidencia en torno de alteraciones a respuestas fisiológicas se asoció en mayor medida a la exposición a ibuprofeno, carbamazepina, fluoxetina, cafeína, propranolol, de ng/L a mg/L en especies de varios niveles tróficos; en ese sentido, se podría ampliar el conocimiento de antiinflamatorios y antirreumáticos como diclofenaco y naproxeno, psicoanalépticos especialmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como citalopram, así como para las hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, principalmente estrógenos como etinilestradiol y estradiol, puesto que no se encontraron investigaciones realizadas tanto en vertebrados como en invertebrados.

De acuerdo con la literatura, se demostró que ibuprofeno, oxitetraciclina, cafeína, carbamazepina, gemfibrozilo, novobiocina, eritromicina, levofloxacina, naproxeno y propranolol podrían generar inhibición de crecimiento, de la tasa de crecimiento o afectar el desarrollo de distintas especies de prueba, por consiguiente, otros antiinflamatorios y antirreumáticos, antibacterianos de uso sistémico, antineoplásicos y modificadores de lípidos requieren datos adicionales sobre ese posible efecto.

Varios autores determinaron que fluoxetina, carbamazepina, cafeína y propranolol podrían afectar significativamente la supervivencia y/o mortalidad de diversas especies, por lo tanto, la exposición a antibacterianos de uso sistémico (especialmente betalactámicos), psicoanalépticos, hormonas sexuales, moduladores de aparato genital, antiepilépticos, betabloqueadores requiere estudios complementarios principalmente en no vertebrados como crustáceos (*Daphnia magna*) y moluscos, posiblemente en concentraciones más altas que las citadas.

Otras investigaciones demostraron cambios histopatológicos como consecuencia de la exposición a diclofenaco (y 4-hidroxiclofenaco), fluoxetina e ibuprofeno, entonces los grupos terapéuticos que valdría la pena revisar en futuros ensayos son antibacterianos de uso sistémico (particularmente betalactámicos), antiinflamatorios y antirreumáticos, hormonas sexuales y moduladores de aparato genital, modificadores de los lípidos y psicoanalépticos, incluyendo sus metabolitos principales.

Con relación a genotoxicidad, por el mecanismo de acción es de esperarse que antineoplásicos como imatinib, fluorouracilo, capecitabina, cisplatino, doxorubicina y etopósido puedan dañar el ADN, sin embargo, al parecer este efecto sería específico a ciertas células y no perjudicar a otras como es el caso de imatinib (79) además de psicoanalépticos (fluoxetina), antiinflamatorios y antirreumáticos (ibuprofeno y diclofenaco), hormonas sexuales y moduladores de aparato genital (etinilestradiol) analgésicos (antitrombóticos, ácido acetilsalicílico), antibacterianos de uso sistémico (amoxicilina), betabloqueadores (propranolol) y terapia endocrina (tamoxifeno), sin olvidar que es importante verificar estas y otras sustancias en otras especies y/o tejidos.

Efectos a nivel reproductivo como feminización y ovulación en machos, alteración de proporción de sexos o producción de huevos, entre otros, fueron estudiados en crustáceos

y/o vertebrados para propranolol (betabloqueador), oxitetraciclina (antibacteriano de uso sistémico), etinilestradiol (hormona sexual y modulador de aparato genital), ácido acetilsalicílico (analgésico), carbamazepina (antiepiléptico), fluoxetina (psicoanaléptico), ibuprofeno (antiinflamatorios y antirreumáticos) y ciclofosfamida (antineoplásico), no obstante, podrían evaluarse en algas y moluscos.

Por alterar el comportamiento de alimentación, reproducción, locomotor, fotomotor o atracción-repulsión frente a un contaminante químico, investigaciones en su mayoría realizadas en crustáceos y vertebrados, relacionan estimulantes del sistema nervioso (psicoanalépticos): cafeína, fluoxetina, citalopram, mirtazapina, carbamazepina y depresoras (psicolépticos): diazepam, por ende, según el mecanismo de acción esos cambios son esperables, además de requerir información adicional para modificadores de lípidos (clofibrato), antiinflamatorios y antirreumáticos (diclofenaco, ibuprofeno), hormonas sexuales y moduladores de aparato genital (etinilestradiol), antiepilépticos (carbamazepina), medicamentos para trastornos por la secreción gástrica (omeprazol), betabloqueadores (propranolol) y bloqueadores de los canales del calcio (verapamilo).

Del mismo modo, la posible disrupción endocrina asociada a la exposición a hormonas sexuales como etinilestradiol, estradiol y progesterona serían predecibles, al igual que tamoxifeno (terapia endocrina) al actuar en receptores estrogénicos, por otra parte, para propranolol, fluoxetina, gemfibrozilo e ibuprofeno, faltan estudios complementarios en otras especies, específicamente no vertebrados (7,52,74,96).

Diferentes autores evidenciaron teratogenicidad relacionada con la exposición a ácido acetilsalicílico (analgésico), cafeína (psicoanaléptico), diclofenaco (antiinflamatorio y antirreumático), paracetamol, cefalotina, cefoxitina, ceftazol, ceftizoxima, cefuroxima, cloxacilina, fenoximetilpenicilina, oxacilina, y penicilina (antibacterianos de uso sistémico), en *Daphnia longispina*, *Paracentrotus lividus* y *Danio rerio*, aunque se desconoce el comportamiento a dosis más bajas y en especies diferentes (71,74,76,97).

Debido a que actúan sobre el sistema nervioso, algunos estudios determinaron neurotoxicidad asociada a psicoanalépticos como fluoxetina, cafeína, el antiepiléptico carbamazepina y analgésicos como paracetamol, sin embargo, también generaron dicho

efecto etinilestradiol (hormonas sexuales y moduladores de aparato genital), tamoxifeno (terapia endocrina), de los antiinflamatorios y antirreumáticos sólo ibuprofeno tiene estudios relacionados, y ácido salicílico al ser fármaco además de metabolito del ácido acetilsalicílico, aunque no todos los neurotóxicos causaron problemas en el comportamiento y viceversa de *Hediste diversicolor*, *Ampelisca brevicornis*, *Carcinus maenas*, *Mytilus galloprovincialis*, *Phorcus lineatus*, *Carassius auratus* y *Danio rerio*.

Con respecto a los fármacos asociados a cambios poblacionales, el antineoplásico ciclofosfamida, las hormonas sexuales etinilestradiol y levonorgestrel, el antiinflamatorio ibuprofeno, el betabloqueador propranolol, el psicoanaléptico sertralina y omeprazol para tratamiento de alteraciones causadas por ácidos, los de mayor preocupación son las hormonas al generar la toxicidad en *Danio rerio* y *Pimephales promelas* en dosis < 6 ng/L.

De otros efectos se encontró información limitada en especies y fármacos, ya que se evidenció citotoxicidad por diclofenaco en *Oncorhynchus mykiss*, fluoxetina en *Oreochromis niloticus* e ibuprofeno en *Danio rerio*, inmunotoxicidad por oxitetraciclina en *Lymnaea stagnalis* y carbamazepina en *Salmo salar*, en *Daphnia magna* se presentaron cambios transgeneracionales por ibuprofeno e inmovilización asociada a gemfibrozilo y paroxetina, y mutagenicidad en *Oreochromis niloticus* por fluoxetina.

A partir de los datos disponibles, no es posible intuir los posibles efectos tóxicos en otros escenarios, ya que pocas moléculas se han investigado ampliamente como carbamazepina, fluoxetina, paracetamol y propranolol, además suelen ser los únicos estudiados de sus correspondientes grupos terapéuticos y la amplia variedad estructural y del mecanismo de toxicidad de otros grupos, especialmente antineoplásicos y antibacterianos de uso sistémico, hace necesaria más información al respecto.

Por otra parte, para dilucidar los mecanismos de los efectos tóxicos descritos, en los estudios experimentales se emplearon diversos biomarcadores, por ejemplo, los cambios en respuestas fisiológicas se deben principalmente a variaciones en actividad enzimática relacionada con estrés oxidativo y metabolismo, como se explicará más adelante.

En ese sentido, una alteración del equilibrio en favor de la producción sobre la eliminación de ROS es denominado estrés oxidativo, y entre las enzimas que evitan dicho proceso se

encuentran SOD, CAT, GPx y GR; SOD cataliza la conversión del anión superóxido a peróxido de hidrógeno, que a su vez es detoxificado por CAT y GPx, por ello forman parte del sistema de defensa antioxidante de los organismos acuáticos (59,82). Con base en lo anterior, aquellos casos donde ocurrió aumento significativo de SOD, CAT y/o GPx pero su repuesta aparentemente no incrementó con la dosis, posiblemente se debe a que en este tipo de ensayos no es posible diferenciar la actividad enzimática antes y después de alcanzar la saturación, dado que se sigue una campana de Gauss (58).

Adicionalmente, las peroxidasas reducen peróxidos a los alcoholes correspondientes, entre ellas la principal es GPx dada su protección de las membranas frente a LPO, al oxidar GR (59), mientras que POD participa en la biosíntesis de componentes de la pared celular y la lignificación (75). Si el contenido de ROS supera la capacidad de la defensa antioxidante, puede ocasionar daño en lípidos, proteínas y ADN (82) que es posible predecir por la formación de malonaldehído (75,82), proteína carbonilada y 8-OHdG respectivamente (82). Por ejemplo, según lo ocurrido en *D. rerio* por gemfibrozilo, el estrés oxidativo presentado pudo ser manejado adecuadamente dado que no hubo daño en lípidos ni proteínas, a diferencia de ibuprofeno que sí promovió carbonilación proteica (96), no obstante, en *P. clarkii* se presentó estrés oxidativo a lo largo de la exposición (88) pero no se evaluó el posible daño posterior para establecer si ocurrió y si era o no reversible.

Por otro lado, el metabolismo de xenobióticos facilita su eliminación a través de reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis en la fase I y conjugación en la II. En mamíferos, peces anélidos y crustáceos diversos autores usaron la actividad de EROD como biomarcador de exposición que muestra la inducción de CYP450 dependiente de monooxigenasas especialmente de CYP1A1 (59), similar a DBF. De la fase II, se identificó la conjugación con glutatión catalizada por GST que permite la oxidación de GSH, empleando branquias o hígado para los bioensayos (59). En ese escenario, fármacos como fluoxetina requieren seguimiento, ya que al disminuir la actividad de EROD, DBF y GST (70,80), podría extender su tiempo de vida media así como el de otros xenobióticos que sean biotransformados por las mismas vías.

La LDH es una enzima que cataliza la reducción de piruvato a lactato y está asociada a producción de energía e indica daño en tejido muscular, aunque su respuesta parece

depender de la duración de la exposición y variar según la sustancia y el organismo estudiado (59,88), pero en otro estudio, se menciona como biomarcador de exposición química y estrés en peces (101), por ende, debe aclararse si es viable comparar sus resultados con biomarcadores de efecto validados para evaluar alteraciones histopatológicas y/o citotoxicidad.

Otros parámetros sanguíneos poco utilizados para evaluar citotoxicidad son morfometría de eritrocitos e índice de madurez de eritrocitos, el primero para determinar si la forma y el tamaño son normales, y el segundo, permite comprender la ruta hacia la madurez celular, sin embargo, además de pruebas enzimáticas, se necesita complementar con y estudios patológicos en otros órganos (105).

Con respecto a las transaminasas ALT y AST, que transfieren grupos amino y catalizan reacciones con α -cetoglutarato, incremento en su actividad detectado en fluidos extracelulares es indicador de daño celular (59) y de acuerdo con hallazgos de Umamaheswari et al., ALT y AST mostraron daños en branquias, riñones e hígado por amoxicilina (101). En los documentos incluidos en la revisión, es el único que menciona estos biomarcadores, sin embargo, la literatura lo sugiere como alternativa a GSTs para evaluar daño en tejidos (59).

Para determinar posibles efectos relacionados con disrupción endocrina y reproducción, en varios estudios se menciona VTG, dado que esta proteína es naturalmente producida por peces hembra ya que, a su vez, es precursora de las proteínas de reserva de los huevos y está regida por estradiol ovárico, por tal motivo, se relaciona con vitelogénesis, comportamiento y diferenciación sexual en peces teleósteos (59). A partir de lo anterior, se ve la trascendencia de encontrar VTG en *D. rerio*, *O. latipes* y *P. promelas* macho en elevada cantidad, además una proteína similar que podría inducir el mismo efecto (52,74) porque las hormonas son efectivas a muy bajas concentraciones, por lo que, cualquier incremento o la presencia de “imitadores” pueden causar efectos adversos muy serios (59).

Dado que la AChE cataliza la hidrólisis de acetilcolina en colina y acetato, inhibir la enzima implica un exceso del neurotransmisor en el espacio sináptico y sobreestimulación de los receptores en la neurona postsináptica (59), por ende, es un biomarcador adecuado para evaluar neurotoxicidad en anélidos, moluscos, crustáceos y peces (70,71,80,89,90),

aunque es importante investigar efecto en torno a otros neurotransmisores como plantean Beghin *et.al* (102).

Aguirre *et. al* han propuesto LMS como biomarcador de exposición de *Carcinus maenas* a compuestos farmacéuticos y para el síndrome de estrés general (70,71,81), dado que el tiempo de retención del tinte es mayor en lisosomas íntegros (59), no obstante, como es el único estudio realizado de este tipo (70).es necesaria información complementaria para verificar su repetibilidad y reproducibilidad como biomarcador, en lo posible, utilizando otras especies.

Según Gao *et. al*, maduramicina aumentó significativamente la expresión de genes de respuesta al estrés HSP70 y MT, teniendo en cuenta que las proteínas de estrés (HSPs) están involucradas en la protección y reparación celular frente al estrés y condiciones de alteración del medio, e incrementan drásticamente por la exposición a estrés físico y químico (59), al igual que el gen MT, cuya proteína está asociada a la detoxificación de metales (88).

Inmunotoxicidad fue evaluada mediante proPo ya que esta enzima tiene tres funciones principales en invertebrados como mejillones, crustáceos y moluscos: antioxidante, desintoxicante, y participar en mecanismos de defensa inmune como melanización (92), no obstante, en la revisión no se encontraron documentos adicionales que lo mencionen.

Como biomarcadores de mutagenicidad, Vijitkul *et. al* usaron la formación de micronúcleos para indicar el daño cromosómico y la frecuencia de anomalías nucleares eritrocíticas, determinando que mayor concentración de fluoxetina también puede afectar a los cambios conformacionales del ADN, además, los anillos aromáticos, grupos fluorobenceno y nitro de los antidepresivos podrían causar daños genéticos directa o indirectamente, al formar moléculas alquilantes, dando lugar a lesiones como aductos, roturas y enlaces cruzados de ADN (105).

Otros biomarcadores requieren información adicional en cuanto a fármacos y especies que en los que se pueda evaluar, ya que se encontraron pocos estudios relacionados en cada caso: el organismo necesita reservas de energía almacenadas principalmente como TLP

para las actividades enzimáticas como MAO y MET y que la actividad COX funcione correctamente, (69,70). Teniendo en cuenta lo anterior, faltan datos para comparar las respuestas de AChE y MAO como biomarcadores de neurotoxicidad para fármacos, COX con ALT y AST para daño celular y/o en tejidos, ALP para lesiones hepáticas y LDH con CK en daño muscular (88).

Por otro lado, con respecto a las diferencias entre especies, se encontraron 14 pruebas en *Aliivibrio fischeri* con exposición a 12 fármacos, de ellos, ibuprofeno y naproxeno en µg/L y mg/L, resultando en efectos tóxicos únicamente estrés oxidativo por ivabradina, naproxeno (en mg/L) y omeprazol, aunque cafeína, carbamazepina, ibuprofeno y novobiocina se emplearon en concentraciones hasta 18000 mg/L(76–79,94), lo que puede deberse al bajo contenido de lípidos de los organismos unicelulares, y a los diferentes sustituyentes en su estructura (78), dado que las sustancias que generaron alteraciones poseen al menos un grupo metoxilo (-OCH₃) lo que podría ser de importancia para futuras investigaciones.

En los ensayos con 0.1-32 µg/L de ácido salicílico desarrollados en *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Pseudokirchneriella subcapitata* y *A. fischeri*, no se observaron efectos en ningún caso (77) a pesar de ser especies de referencia (56), sin embargo, el realizado en *galloprovincialis* entre 0.05-100 µg/L si presentó respuesta (89); con carbamazepina evaluada en dos microalgas (*P. subcapitata*, *S. obliquus*), la primera en concentraciones mayores no mostró toxicidad que si desarrolló la segunda (74,76), al igual que la exposición de vertebrados a 43 µg/L en *Dario rerio*, que causa letalidad y 65-862 µg/L de *Pimephales promelas* sin generar dicho efecto (52,106).

Por otra parte, con base en bioensayos llevados a cabo en dos microalgas a las mismas concentraciones de fluoxetina, se determinó que *Scenedesmus obliquus* es más sensible que *Nannochloropsis limnetica* dado que en la primera si hubo alteración de parámetros fisiológicos no encontrados en la segunda (73,74), no obstante, entre los documentos incluidos no se tiene información de otros estudios con *N. limnetica*, y es necesario realizar ensayos similares con otros principios activos para establecer si su uso es adecuado o no para este tipo de sustancias.

Un ejemplo adicional es el hallazgo de 0.5 µg/L de ibuprofeno en los crustáceos *Ampelisca brevicornis* y *Carcinus maenas* causando alteraciones fisiológicas y/o genotoxicidad (70,80,81), en comparación con 0.1-32 µg/L para *Ceriodaphnia dubia* y *Daphnia magna* en el que los autores querían determinar cambios en supervivencia o reproducción (77); situación parecida en vertebrados *Danio rerio* como disruptor endocrino y citotóxico a 25 µg/L y *P. promelas* sin cambios significativos en la supervivencia a 43-680 µg/L (96,106). En estos casos, son necesarios estudios adicionales evaluando si presentan o no el mismo efecto (subletal o supervivencia) a concentraciones cercanas, para comparar la sensibilidad entre las especies mencionadas.

En ese orden de ideas, dependiendo del principio activo una especie puede o no ser más sensible que otra, por lo que se puede concluir que las pruebas ecotoxicológicas para determinar el daño por fármacos deben realizarse en múltiples especies de varios niveles (vertebrados e invertebrados, algas, entre otros) para aproximarse a lo que puede ocurrir en el ambiente.

Ya que los bioensayos se realizan de acuerdo con metodologías aprobadas por autoridades nacionales e internacionales, se espera que los organismos de una misma especie tengan necesidades ecológicas y funcionamiento fisiológico similares, pero deben tenerse en cuenta las diferencias intraespecíficas al extrapolar resultados obtenidos de pocas cepas o ecotipos a una especie completa (58).

Adicionalmente, muchos factores pueden sesgar la extrapolación de situaciones experimentales a entornos naturales, como estresores ambientales a los que los organismos pueden estar expuestos en el campo (manipulación, transporte, enjaulamiento). Sin embargo, se observaron mayores respuestas en especies expuestas en mesocosmos para ciertos parámetros, ya que al parecer en los microcosmos de laboratorio, la única fuente de contaminación era el agua de mar, mientras que en los mesocosmos al aire libre, los organismos estaban expuestos además de los contaminantes de la dieta y los sedimentos (55). Adicionalmente, para principios activos no sin información de su comportamiento ecotoxicológico es adecuado desarrollar estudios en microcosmos, mientras que para evaluar mezclas o posibles efectos en otras especies, una buena alternativa es el enfoque de “ecosistema completo” de un mesocosmos (108).

En otro orden de cosas, los fármacos más estudiados en mezclas fueron carbamazepina (antiepiléptico), paracetamol (analgésico), diclofenaco y naproxeno (productos antiinflamatorios y antirreumáticos) e irbesartán (agente que actúa sobre el sistema renina-angiotensina), y los efectos más reiterados corresponden a alteraciones de respuestas fisiológicas, inhibición de crecimiento, cambios histopatológicos y variaciones en la supervivencia y/o mortalidad, mientras que falta información o no se han reportado mezclas que generen cambios en el comportamiento, citotoxicidad, genotoxicidad, inmovilización, mutagenicidad ni teratogenicidad.

De las 10 mezclas mencionadas en los documentos incluidos en la revisión, cuatro contienen carbamazepina y paracetamol además de otros principios activos, refieren causar alteraciones fisiológicas, y dos de ellas también actúan como disruptores endocrinos en peces *Oncorhynchus mykiss* y *Salmo salar*, a diferencia del musgo *Fontinalis antipyretica* Hedw. donde ocurre inhibición de crecimiento y del pez espinucho *Gasterosteus aculeatus* en el que se altera la supervivencia.

Vale la pena mencionar que, por hidrólisis se pueden formar los metabolitos 4-hidroxi diclofenaco (92) y ácido salicílico, a partir de diclofenaco y ácido acetilsalicílico respectivamente, no obstante, el segundo se menciona a lo largo del documento como fármaco perteneciente a los subgrupos ATC (ATCvet) D01 (QD01) antifúngicos de uso dermatológico y S01 (QS01) oftalmológicos.

Es importante aclarar que existen falencias en la información relacionada con metabolitos, ya que en algunos casos presentan mayor toxicidad que los compuestos originales y hasta el momento, son estudios de toxicidad aguda en algas y bacterias (92), por ende, realizar pruebas agudas y crónicas en otras especies serían un valioso campo de estudio, al igual que la diferenciación de ecotoxicidad en presencia de estereoisómeros (94), dado que muchos medicamentos contienen la mezcla de los isómeros y se requiere investigar al respecto, como lo relacionado con modelos *in silico* para predecir toxicidad con base en la estructura química, como lo mencionado por Han *et al.*, quienes identificaron entre otras cosas, que el anillo β -lactámico (núcleo químico) y las cadenas laterales son potencialmente tóxicos (97).

Por otra parte, de acuerdo con la literatura los efectos para toxicidad acuática aguda pueden clasificarse como de baja (>100 mg/L), moderada (1-100 mg/L) y alta preocupación (<1 mg/L), así como baja (>10 mg/L), moderada (0.1-10 mg/L) y alta preocupación (<0.1 mg/L) para toxicidad crónica (52), y en ese sentido, principios activos como etinilestradiol, estradiol, ibuprofeno, fluoxetina, propranolol, paracetamol, carbamazepina, irbesartán, entre otros, que generaron daño observable a concentraciones inferiores a 1000 ng/L (equivalente a 0.001 mg/L), deberían evaluarse frecuentemente debido a su constante ingreso al medio ambiente.

Con respecto a mesocosmos, puede ser útil evaluar etinilestradiol, ibuprofeno, levonorgestrel, omeprazol, propranolol y sertralina, dado que derivaron en cambios poblacionales de una sola especie, lo que puede causar indirectamente alteraciones de otros niveles tróficos, además de sustancias como novobiocina y maduramicina al ser medicamentos de uso veterinario que no han sido estudiadas ampliamente.

Es importante recalcar que algunos fármacos que tienen un consumo relevante aún no han sido estudiados o su información actualmente no está disponible, sin embargo, en algunos casos hay datos de parámetros para otras sustancias del mismo grupo terapéutico y/o químico con un mecanismo de acción similar, por ende, puede ser valiosa la comparación mediante estudios *in silico*, además de realizar investigaciones con términos de búsqueda en otros idiomas y en bases de datos como *Web of Science* o *Google Scholar*, o revisar la viabilidad de incluir documentos de repositorios institucionales internacionales.

Vale la pena mencionar que no se encontraron estudios de ecotoxicidad acuática por fármacos y/o sus metabolitos en el país, ya que las investigaciones hasta el momento están relacionadas con detección, identificación y cuantificación de estas sustancias en matrices ambientales, no obstante, se puede desarrollar el tema a partir de estudios *in vivo*, *in vitro*, microcosmos o mesocosmos, especialmente seguimiento ambiental a través de especies centinela y modelos predictivos matemáticos o informáticos, teniendo en cuenta las aproximaciones a los patrones de consumo de medicamentos nacional y/o departamental, así como los resultados de la gestión posconsumo, y la utilización de medicamentos de uso veterinario y con ello evaluar los principios activos que impliquen mayor peligro para la biodiversidad colombiana.

Finalmente, una de las principales limitaciones manifestadas durante el desarrollo de la estrategia de búsqueda, fue la falta de terminología indexada, dado que palabras como *farmacontaminación*, *ecofarmacovigilancia*, *ecopharmacovigilance*, *pharmaceutical pollution* y *drug pollution* no se encuentran entre los descriptores disponibles en las bases de datos MeSH³ y DeCS⁴, lo que hace necesario unificar y definir los conceptos en torno a la temática.

³ Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>

⁴ Disponible en <https://decs.bvsalud.org/es/>

8. Consideraciones éticas

De acuerdo con lo definido en el literal a del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (109), el presente documento corresponde a una investigación sin riesgo, dado que se desarrolló una revisión de literatura sin llevar a cabo seguimiento ni intervención en seres humanos o animales.

9. Conclusiones y recomendaciones

9.1 Conclusiones

Fármacos como fluoxetina, carbamazepina, cafeína, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, propranolol, etinilestradiol, estradiol, estatinas, antibióticos y antineoplásicos, o sus mezclas, pueden generar múltiples efectos tóxicos en especies acuáticas de diferentes niveles tróficos, *Daphnia magna*, *Danio rerio*, *Pimephales promelas* y *Pseudokirchneriella subcapitata*, que van desde producción de vitelogenina en peces macho, la degradación oxidativa de lípidos, proteínas y ADN, hasta la disminución significativa de la supervivencia de los individuos expuestos, provocando alteraciones en poblaciones y comunidades.

Se obtuvo información de estudios ecotoxicológicos en laboratorio, así como artículos de revisión compilando algunos de ellos, escasos documentos relacionados con mesocosmos y datos limitados de análisis estructural o predicción de toxicidad acuática, además en pocos casos, se tuvieron en cuenta los patrones de consumo local de medicamentos en el respectivo análisis o la existencia de puntos críticos por plantas de producción.

Se evidencia un amplio desarrollo en pruebas experimentales en animales, bacterias y algas, así como bioensayos realizados principalmente en Europa, China y Estados Unidos, publicados en inglés, aunque la falta de terminología normalizada puede ser una causa para no encontrar estudios provenientes de otros países.

Es fundamental conocer los hábitos de consumo de medicamentos en Colombia y realizar pruebas ecotoxicológicas para aquellas moléculas de amplio consumo como losartán, enalapril, beclometasona, ampicilina, azitromicina, doxiciclina, entre otros, dado que, entre los documentos incluidos en la revisión de alcance, no se encontró información de éstas.

Se hallaron limitados estudios en mesocosmos y microcosmos y más aún, evaluando metabolitos o mezclas que teniendo en cuenta las principales rutas de llegada al ecosistema acuático, representan las condiciones más cercanas a la realidad ambiental, por ende, es prioritario adelantar investigaciones en torno al tema, también sobre los fármacos que pueden modificar significativamente el metabolismo mediante EROD, DBF, GST y CYP1A1 como fluoxetina, y si pueden modificar la respuesta frente a otros contaminantes ambientales.

Se demostró que además de estrés oxidativo y cambios en el metabolismo, ibuprofeno y gemfibrozilo se asocian a inhibición de crecimiento, propranolol a defectos en reproducción y disrupción endocrina, carbamazepina reduce supervivencia/mortalidad e inhibe crecimiento, cafeína modifica el comportamiento e inhibe el crecimiento, fluoxetina afecta la supervivencia/mortalidad, causa genotoxicidad y neurotoxicidad, etinilestradiol es disruptor endocrino y disminuye la supervivencia y/o mortalidad, oxitetraciclina inhibe el crecimiento y la reproducción, mientras que diclofenaco genera alteraciones histopatológicas.

La evidencia encontrada sugiere que, para determinar estrés oxidativo es común emplear biomarcadores como GPx, GR y contenido de ROS, sin embargo, se halló poca información sobre la formación de proteína carbonilada y 8-OHdG que permiten esclarecer si se presenta o no daño en proteínas y ADN, respectivamente.

La implementación de estrategias de intervención para la prevención y control de la farmacontaminación debería realizarse desde varios enfoques, no sólo mediante programas de uso racional de medicamentos, farmacovigilancia y seguimiento de adherencia a farmacoterapia para reducir la cantidad de medicamentos no utilizados, sino el fortalecimiento de la gestión posconsumo de medicamentos dados en Colombia por CPA y APROVET, seguimiento de efluentes de plantas de producción y hospitales, y la optimización de PTAR para la disminución efectiva de la contaminación farmacéutica en las aguas residuales.

9.2 Recomendaciones

- Replicar en Latinoamérica investigaciones realizadas en otras partes del mundo, para evaluar si se presenta respuesta diferenciada por las condiciones ambientales locales a través de especies centinela para el desarrollo de investigaciones y de seguimiento en campo sobre la temática.
- Llevar a cabo investigaciones in sílico para predecir posibles efectos tóxicos derivados del núcleo químico de grupos de fármacos, para complementar los bioensayos y pruebas ecotoxicológicas.
- Evaluar la pertinencia de utilizar una batería de biomarcadores específica para determinar los posibles efectos tóxicos asociados a fármacos, dado que no permiten diferenciar la respuesta producida por otro tipo de sustancias contaminantes.
- Revisar la información y terminología disponible para implementar un programa de ecofarmacovigilancia y continuar con las estrategias de intervención disponibles para la prevención y control de la contaminación ambiental por fármacos, dirigido a sustancias con efectos evaluados y de amplio consumo en Colombia como cafeína, carbamazepina, etinilestradiol, fluoxetina y propranolol, u otras determinadas en estudios de utilización de medicamentos a nivel nacional.
- Optimizar estrategias para reducción de residuos, mejorar la comunicación de los planes de gestión posconsumo de medicamentos implementados al público, y plantear campañas de difusión de información sobre los peligros ambientales asociados a la contaminación por fármacos.
- Fomentar el uso racional de medicamentos desde su prescripción, dispensación y administración, siendo una forma viable de disminuir tanto los problemas relacionados con el consumo, como la cantidad de residuos generados y la consecuente carga ambiental.

A. Anexo: Estrategia de búsqueda

- Embase: Aplicando limitador de Español e Inglés a la ecuación ("preparaciones farmacéuticas" OR "pharmaceutical preparations") AND ("environmental pollution" OR "contaminación ambiental" OR "pharmaceutical pollution") AND (toxicidad OR toxicity) OR (ecofarmacovigilancia OR ecopharmacovigilance)
- Springer Link: (preparaciones farmacéuticas OR pharmaceutical preparations) AND (environmental pollution OR contaminación ambiental OR pharmaceutical pollution) AND (toxicidad OR toxicity) OR (ecofarmacovigilancia OR ecopharmacovigilance)

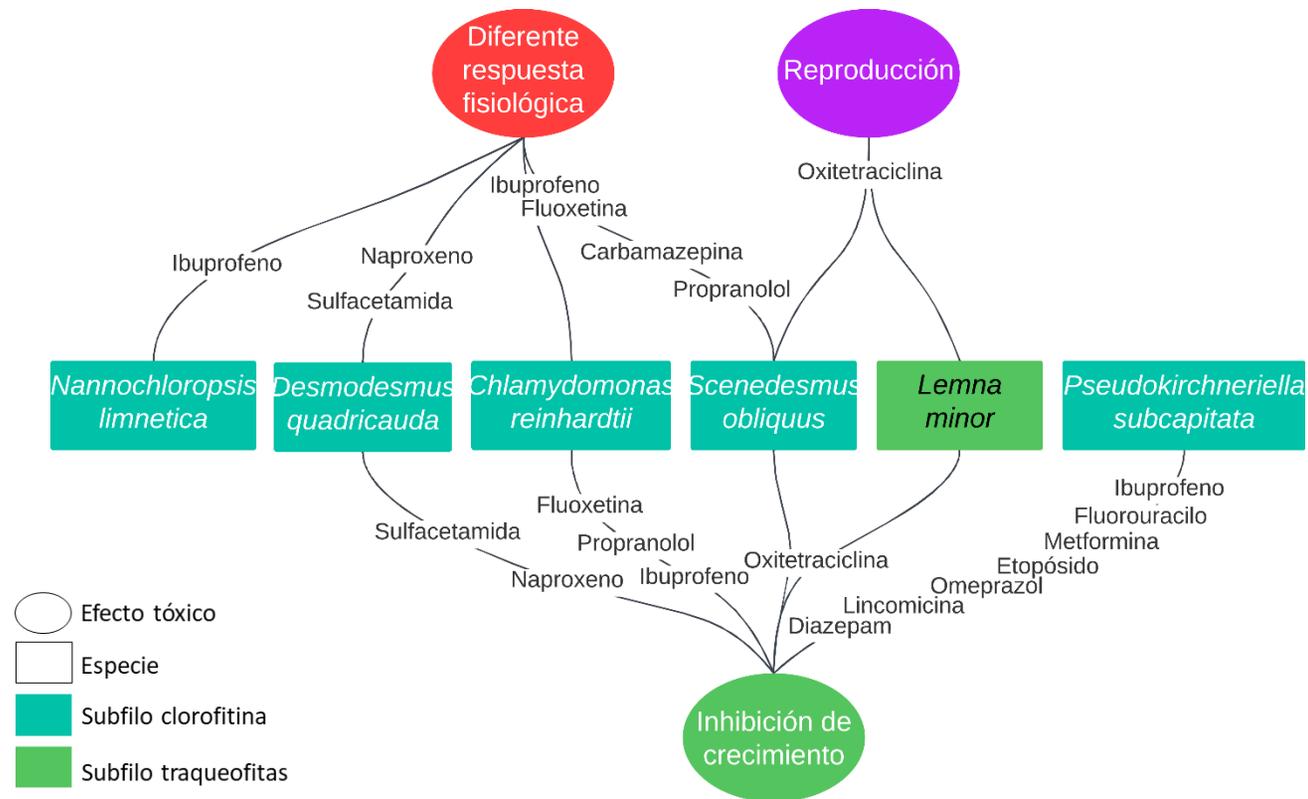
B. Anexo: Resultados bibliométricos

Título del documento	Autor principal	Fuente	Año	País	DOI
A Candidate Short-Term Toxicity Test Using <i>Ampelisca brevicornis</i> to Assess Sublethal Responses to Pharmaceuticals Bound to Marine Sediments	Maranho, L A	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	2015	España	10.1007/s00244-014-0080-0
Stability of lysosomal membrane in <i>Carcinus maenas</i> acts as a biomarker of exposure to pharmaceuticals	Aguirre-Martínez, G. V.	Environ. Monit. Assess.	2013	España	10.1007/s10661-012-2827-2
Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity	Brun, Guy L	Environ. Toxicol. Chem.	2006	Canadá	10.1897/05-426R.1
Photosynthetic sensitivity of phytoplankton to commonly used pharmaceuticals and its dependence on cellular phosphorus status	Grzesiuk, Malgorzata	Ecotoxicology	2016	Alemania	10.1007/s10646-016-1628-8
Multimarker Responses of Zebrafish to the Effect of Ibuprofen and Gemfibrozil in Environmentally Relevant Concentrations	Falfushynska, Halina	Bull Environ Contam Toxicol	2022	Ucrania	10.1007/s00128-022-03607-2
Hazard assessment of beta-lactams: Integrating in silico and QSTR approaches with in vivo zebrafish embryo toxicity testing	Han, Ying	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2022	China	10.1016/j.ecoenv.2021.113106
Maternal exposure to environmental antibiotic mixture during gravid period predicts gastrointestinal effects in zebrafish offspring	Qiu, Wenhui	J. Hazard. Mater.	2020	China	10.1016/j.jhazmat.2020.123009
Effects of the Gestagen Levonorgestrel in a Life Cycle Test with Zebrafish (<i>Danio rerio</i>)	Teigeler, Matthias	Environ. Toxicol. Chem.	2022	Alemania	10.1002/etc.5008
Morbidity and mortality in <i>Danio rerio</i> and <i>Pimephales promelas</i> exposed to antilipidemic drug mixtures (fibrates and statins) during embryogenesis: Comprehensive assessment via ante and post mortem endpoints	Kingcade, A	Chemosphere	2021	Estados Unidos	10.1016/j.chemosphere.2020.127911
Psychoactive drugs citalopram and mirtazapine caused oxidative stress and damage of feeding behavior in <i>Daphnia magna</i>	Duan, Shengzi	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2022	China	10.1016/j.ecoenv.2021.113147
Morphological deformation of <i>Daphnia magna</i> embryos caused by prolonged exposure to ibuprofen	Grzesiuk, Malgorzata	Environ. Pollut.	2020	Polonia	10.1016/j.envpol.2020.114135
Investigation of potential behavioral and physiological effects of caffeine on <i>D. magna</i>	Nunes, Bruno	Environ. Sci. Pollut. Res.	2022	Portugal	10.1007/s11356-022-18695-0
Effects of chronic sublethal progesterone exposure on	Svgruha, Réka	Sci. Total Environ.	2021	Hungría	10.1016/j.scitotenv.2021.147113

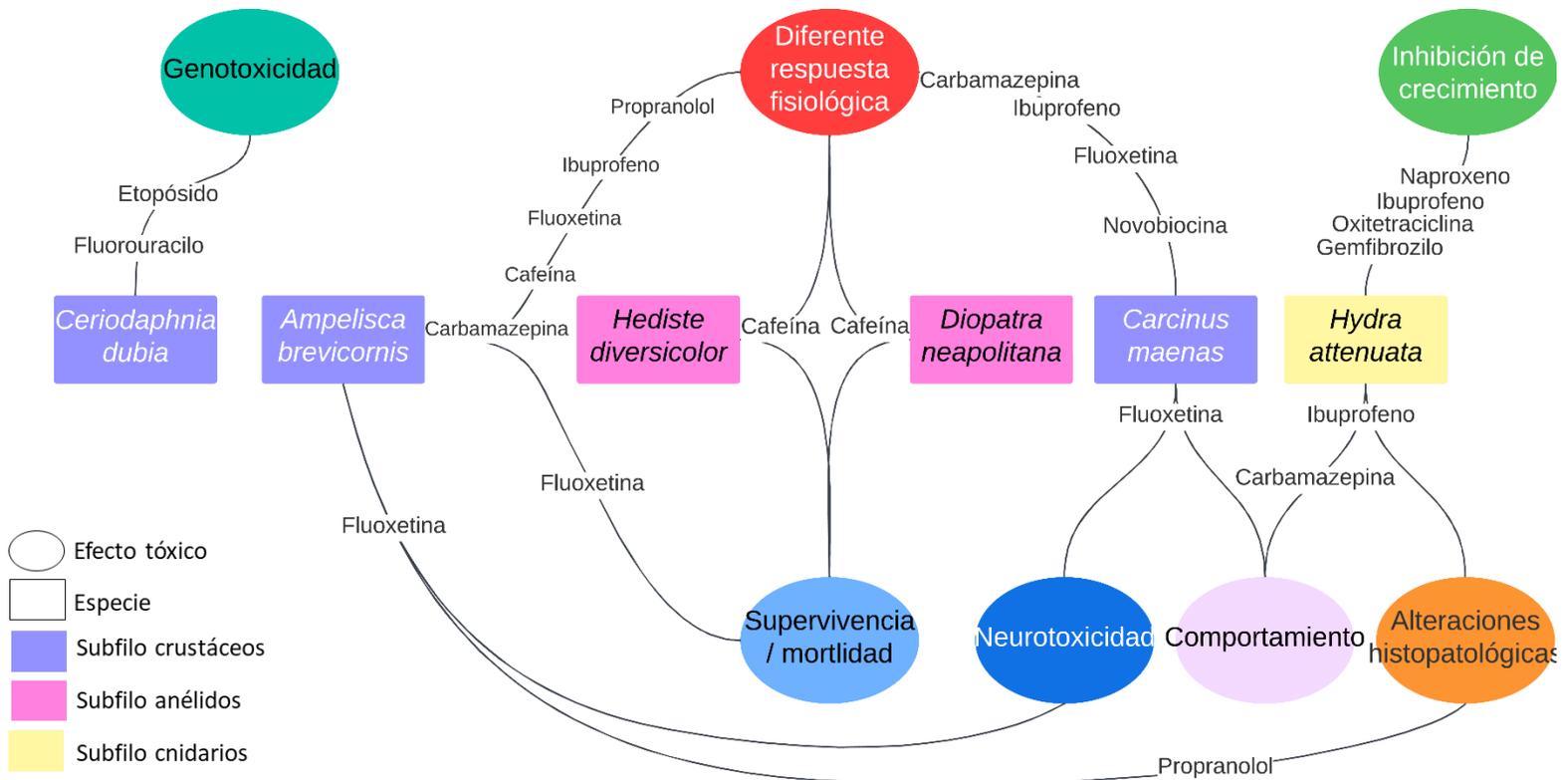
Titulo del documento	Autor principal	Fuente	Año	País	DOI
development, reproduction, and detoxification system of water flea, <i>Daphnia magna</i>					
Ecotoxicological effects of sulfacetamide on a green microalga, <i>Desmodesmus quadricauda</i> : Cell viability, antioxidant system, and biotransformation	Qi, Xin	Environ. Technol. Innov.	2022	China	10.1016/j.eti.2022.102278
Toxic effects of a mixture of five pharmaceutical drugs assessed using <i>Fontinalis antipyretica</i> Hedw.	Sossey Alaoui, Khadija	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2021	Bélgica	10.1016/j.ecoenv.2021.112727
Effects of chronic exposure to a pharmaceutical mixture on the three-spined stickleback (<i>Gasterosteus aculeatus</i>) population dynamics in lotic mesocosms	David, Viviane	Aquat. Toxicol.	2020	Francia	10.1016/j.aquatox.2020.105499
The effects of the chemotherapy drug cyclophosphamide on the structure and functioning of freshwater communities under sub-tropical conditions: A mesocosm study	Van de Perre, Dimitri	Sci. Total Environ.	2022	China	10.1016/j.scitotenv.2021.150678
Toxicological evaluation of sediment samples spiked with human pharmaceutical products: Energy status and neuroendocrine effects in marine polychaetes <i>Hediste diversicolor</i>	Maranho, L A	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2015	España	10.1016/j.ecoenv.2015.04.010
Bioavailability, oxidative stress, neurotoxicity and genotoxicity of pharmaceuticals bound to marine sediments. The use of the polychaete <i>Hediste diversicolor</i> as bioindicator species	Maranho, L A	Environ. Res.	2014	España	10.1016/j.envres.2014.08.014
Are standard tests sensitive enough to evaluate effects of human pharmaceuticals in aquatic biota? Facing changes in research approaches when performing risk assessment of drugs	Aguirre-Martínez, G V	Chemosphere	2015	España	10.1016/j.chemosphere.2014.05.087
Comparison of cellular mechanisms induced by pharmaceutical exposure to caffeine and its combination with salicylic acid in mussel <i>Mytilus galloprovincialis</i>	De Marco, Giuseppe	Environ. Toxicol. Pharmacol.	2022	Italia	10.1016/j.etap.2022.103888
Time and dose dependent biological effects of a sub-chronic exposure to realistic doses of salicylic acid in the gills of mussel <i>Mytilus galloprovincialis</i>	De Marco, Giuseppe	Environ. Sci. Pollut. Res.	2022	Italia	10.1007/s11356-022-21866-8
Toxicity of two drugs towards the marine filter feeder <i>Mytilus</i> spp, using biochemical and shell integrity parameters	Daniel, David	Environ. Pollut.	2022	Portugal	10.1016/j.envpol.2021.118562
A multi-biomarker approach to assess toxicity of diclofenac and 4-OH diclofenac in <i>Mytilus trossulus</i> mussels - First evidence of diclofenac metabolite impact on molluscs	Świacka, Klaudia	Environ. Pollut.	2022	Polonia	10.1016/j.envpol.2022.120384
Integrated multi-biomarker responses of juvenile rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) to an environmentally relevant pharmaceutical mixture	Beghin, Mahaut	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2021	Bélgica	10.1016/j.ecoenv.2021.112454
Non-steroidal anti-inflammatory drugs caused an outbreak of inflammation and oxidative stress with changes in the gut microbiota in rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Hodkovicova, N	Sci. Total Environ.	2022	República Checa	10.1016/j.scitotenv.2022.157921
Investigation of genotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity in	Vijitkul, Pachara	Toxicol. Rep.	2022	Tailandia	10.1016/j.toxrep.2022.03.031

Título del documento	Autor principal	Fuente	Año	País	DOI
erythrocytes of Nile tilapia (<i>Oreochromis niloticus</i>) after fluoxetine exposure					
Effects of acetaminophen in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers of the gastropod <i>Phorcus lineatus</i>	Almeida, Filipa	Environ. Sci. Pollut. Res.	2019	Portugal	10.1007/s11356-019-04349-1
Early Life-Stage Toxicity of Eight Pharmaceuticals to the Fathead Minnow, <i>Pimephales promelas</i>	Overturf, M. D.	Arch. Environ. Contam. Toxicol.	2012	Estados Unidos	10.1007/s00244-011-9723-6
Effect of maduramicin on crayfish (<i>Procambius clarkii</i>): Hematological parameters, oxidative stress, histopathological changes and stress response	Gao, Xiuge	Ecotoxicol. Environ. Saf.	2021	China	10.1016/j.ecoenv.2021.111896
The environmental risks of pharmaceuticals beyond traditional toxic effects: Chemical differences that can repel or entrap aquatic organisms	Jacob, Raquel	Environ. Pollut.	2021	Brasil	10.1016/j.envpol.2020.115902
Potential physiological effects of pharmaceutical compounds in Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>) implied by transcriptomic analysis	Hampel, Miriam	Environ. Sci. Pollut. Res.	2010	Reino Unido	10.1007/s11356-009-0282-6
First eco-toxicological evidence of ivabradine effect on the marine bacterium <i>Vibrio fischeri</i> : A chiral view	Amariei, Georgiana	Sci. Total Environ.	2022	España	10.1016/j.scitotenv.2022.156617
Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals on larval development of the estuarine shrimp <i>Palaemon longirostris</i>	González-Ortegón, Enrique	Sci. Total Environ.	2016	Reino Unido	10.1016/j.scitotenv.2015.06.081
Risks of caffeine residues in the environment: Necessity for a targeted ecopharmacovigilance program	Li, Shulan	Chemosphere	2020	China	10.1016/j.chemosphere.2019.125343
Hepatic Proteome Sensitivity in Rainbow Trout after Chronically Exposed to a Human Pharmaceutical Verapamil	Li, Zhi-Hua	Mol. Cell Proteomics	2012	República Checa	10.1074/mcp.M111.008409
Health effects and risks associated with the occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in marine organisms and seafood	Madikizela, Lawrence	Sci. Total Environ.	2022	Sudáfrica	10.1016/j.scitotenv.2022.155780
Effects of pharmaceuticals and personal care products on marine organisms: from single-species studies to an ecosystem-based approach	Prichard, Emma	Environ. Sci. Pollut. Res.	2016	Estados Unidos	10.1007/s11356-016-7282-0
Aquatic concentration and risk assessment of pharmaceutically active compounds in the environment	Rodrigues dos Santos, Carolina	Environ. Pollut.	2021	Brasil	10.1016/j.envpol.2021.118049
Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment	Santos, Lúcia H.M.L.M.	J. Hazard. Mater.	2010	Portugal	10.1016/j.jhazmat.2009.10.100
Chronic amoxicillin exposure affects <i>Labeo rohita</i> : assessment of hematological, ionic compounds, biochemical, and enzymological activities	Umamaheswari, Sathisaran	Heliyon	2019	India	10.1016/j.heliyon.2019.e01434
Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: A review	Wang, Huan	Sci. Total Environ.	2021	China	10.1016/j.scitotenv.2021.147819

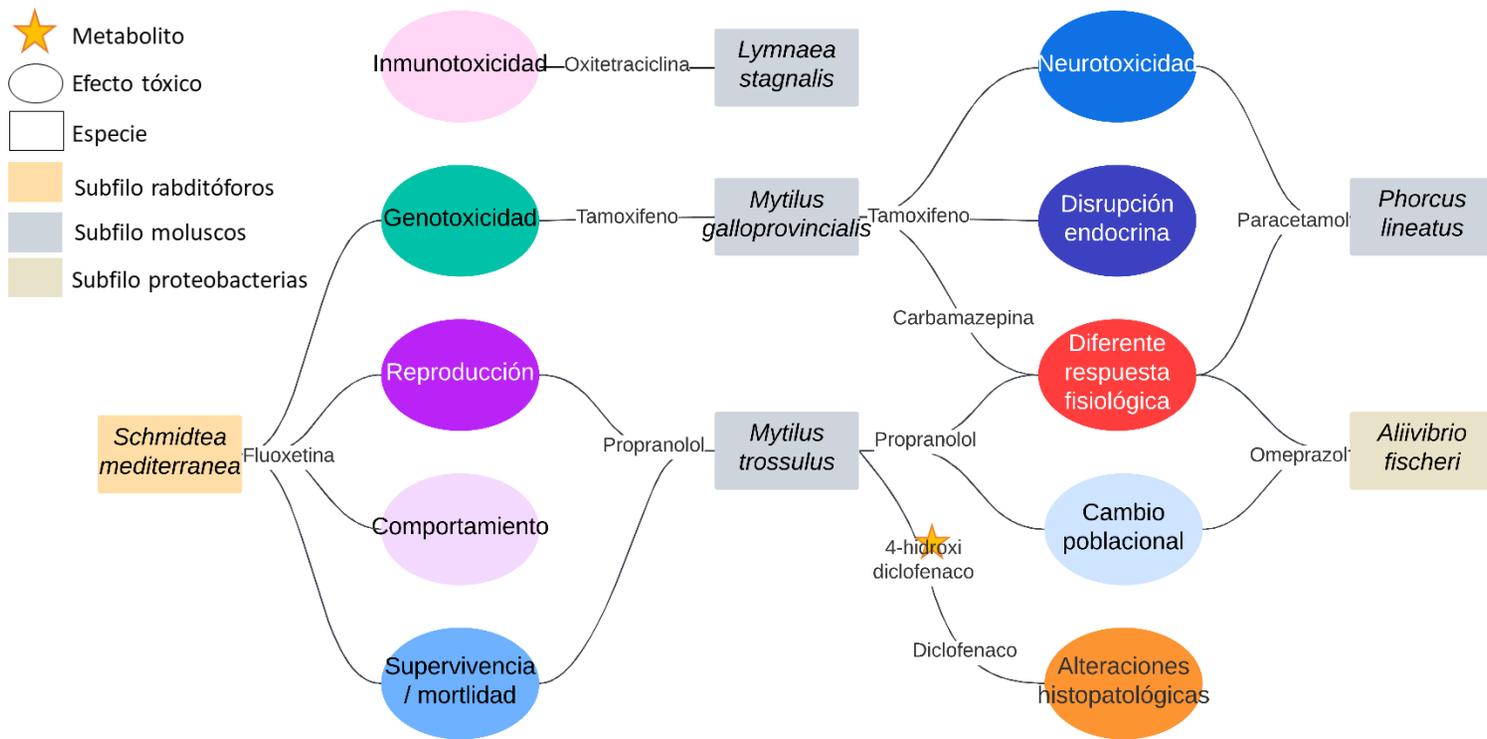
C. Anexo: Algunos efectos tóxicos en algas y plantas acuáticas por contaminación con fármacos



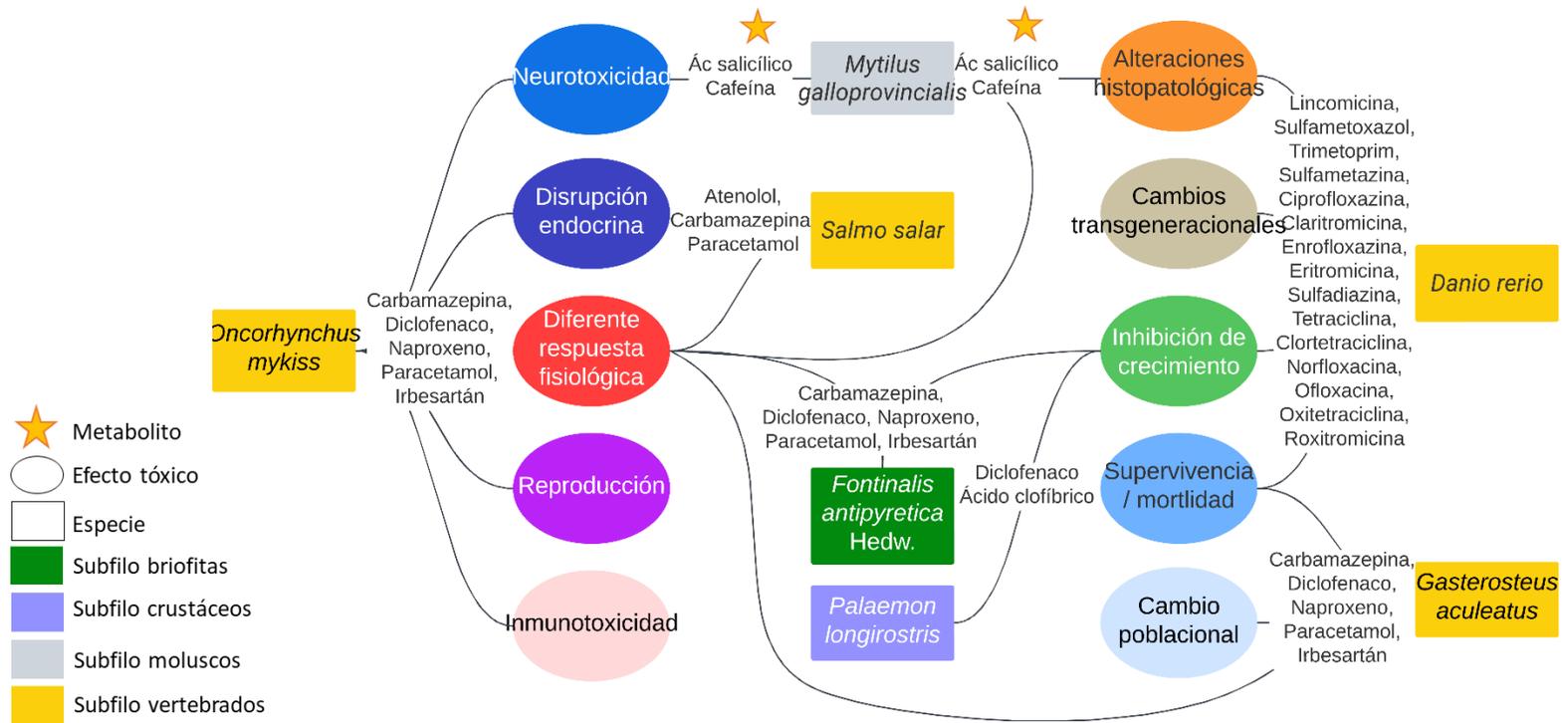
D. Anexo: Algunos efectos tóxicos en anélidos, crustáceos y cnidarios por contaminación con fármacos



E. Anexo: Algunos efectos tóxicos en bacterias, moluscos y planarias de agua dulce por contaminación con fármacos



F. Anexo: Algunos efectos tóxicos en plantas, crustáceos, moluscos y peces por mezclas de fármacos



Bibliografía

1. Vasilachi I, Asiminicesei D, Fertu D, Gavrilescu M. Occurrence and Fate of Emerging Pollutants in Water Environment and Options for Their Removal. *Water* [Internet]. el 13 de enero de 2021;13(2):181. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4441/13/2/181>
2. Barreto Rosales R. Contaminantes emergentes. Universidad Nacional Autónoma de México; 2017.
3. Vicentin E, Ferreirós Gago L, Magnatti C. Farmacontaminación El lado B de los medicamentos. *Rev Argentina Salud Pública*. 2021;13:101–10.
4. Salibián A. Los Fármacos como Contaminantes Emergentes de los Ambientes Acuáticos. *Rev Farm*. 2014;156(1–2):76–92.
5. Ogunbanwo OM, Kay P, Boxall AB, Wilkinson J, Sinclair CJ, Shabi RA, et al. High Concentrations of Pharmaceuticals in a Nigerian River Catchment. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. el 20 de noviembre de 2020 [citado el 28 de octubre de 2021];1. Disponible en: <http://ezproxy.unal.edu.co/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=32955757&lang=es&site=eds-live>
6. Ebele AJ, Abou-Elwafa Abdallah M, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg Contam*. 2017;
7. Madikizela LM, Ncube S. Health effects and risks associated with the occurrence of pharmaceuticals and their metabolites in marine organisms and seafood. *Sci Total Environ* [Internet]. septiembre de 2022;837:155780. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85130051671&doi=10.1016%2Fj.scitotenv.2022.155780&partnerID=40&md5=8b49c8293f2fc44ab1c8d9661850d09d>
8. Domingo-Echaburu S, Dávalos LM, Orive G, Lertxundi U. Drug pollution & Sustainable Development Goals. *Sci Total Environ* [Internet]. diciembre de

- 2021;800:149412. Disponible en:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014004196&from=export>
9. Aristizabal-Ciro C, Botero-Coy AM, López FJ, Peñuela GA. Monitoring pharmaceuticals and personal care products in reservoir water used for drinking water supply. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 20 de marzo de 2017 [citado el 5 de octubre de 2021];24(8):7335–47. Disponible en:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85009874241&doi=10.1007%2Fs11356-016-8253-1&partnerID=40&md5=fac990a0d4f4f4b9236cc6b8d3c9a83b>
 10. Gavrilescu M, Demnerová K, Aamand J, Agathos S, Fava F. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *N Biotechnol* [Internet]. enero de 2015;32(1):147–56. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871678414000028>
 11. OCDE. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. OECD Publishing. 2019. 204–215 p.
 12. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. POS PÓPULI. Módulo MEDCOL-STAT [Internet]. 2017. Disponible en:
<http://pospopuli.minsalud.gov.co/ReportesEstadisticasMedicamentos/MEDCOL-STAT/POSEstadisticasMedicamentos.aspx>
 13. Departamento Administrativo Nacional de Estadística, DANE [Internet]. 2018. Censo Nacional de población y vivienda 2018 Colombia: ¿Cuántos somos? Disponible en:
<https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018/cuantos-somos>
 14. Corporación Punto Azul. Punto azul: Por un planeta feliz [Internet]. 2023 [citado el 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.puntoazul.com.co/>
 15. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. OECD.Stat. 2023 [citado el 3 de noviembre de 2023]. Pharmaceutical Market: Pharmaceutical consumption. Disponible en:
https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC
 16. González Peña OI, López Zavala MÁ, Cabral Ruelas H. Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical

- Research on Water and Wastewater. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. el 4 de marzo de 2021 [citado el 16 de agosto de 2022];18(5):2532. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101912959&doi=10.3390%2Fijerph18052532&partnerID=40&md5=0823592a5efd7212006861f2b7f7e135>
17. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* [Internet]. el 28 de febrero de 2004;427(6975):630–3. Disponible en: <http://10.0.4.14/nature02317>
 18. Lonappan L, Brar SK, Das RK, Verma M, Surampalli RY. Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environ Int* [Internet]. noviembre de 2016;96:127–38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016304159>
 19. Achucarro Lindon N. Diclofenaco en buitres: ¿podría provocar el declive de la población española? *Rev Complut Ciencias Vet.* 2017;11(Especial):253–8.
 20. Badry A, Krone O, Jaspers VLB, Mateo R, García-Fernández A, Leivits M, et al. Towards harmonisation of chemical monitoring using avian apex predators: Identification of key species for pan-European biomonitoring. *Sci Total Environ.* el 20 de agosto de 2020;731.
 21. Fent K, Weston A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol* [Internet]. el 10 de febrero de 2006;76(2):122–59. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X05003267>
 22. Prakash V, Bishwakarma MC, Chaudhary A, Cuthbert R, Dave R, Kulkarni M, et al. The Population Decline of Gyps Vultures in India and Nepal Has Slowed since Veterinary Use of Diclofenac was Banned. Arlettaz R, editor. *PLoS One* [Internet]. el 7 de noviembre de 2012 [citado el 11 de febrero de 2021];7(11):e49118. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0049118>
 23. Nambirajan K, Subramanian Muralidharan ., Roy AA, Manonmani . S. Residues of Diclofenac in Tissues of Vultures in India: A Post-ban Scenario. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet]. 1234 [citado el 11 de febrero de 2022];74:292–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0480-z>
 24. Mejía Mejía A, Palacio S, Romero NI, López JS, López D. Boletín 02 SISMED Secretaría Técnica de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Ministerio de Salud; 2019 p. 1–23.

25. Quijano P DM. Impacto ambiental de los medicamentos. Una aproximación desde el pensamiento ambiental. Universidad Nacional de Colombia; 2016.
26. Morales Ávila PD, Ocampo Casas D. Percepción acerca de la disposición final de medicamentos por medio de la medición de conocimientos, actitudes y prácticas en estudiantes de la universidad U.D.C.A. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2021.
27. Ministerio de Ambiente V y DT. Resolución 0371 de 2009. Bogotá D.C., Colombia: Ministro de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial; 2009 p. 1–9.
28. Asociación Nacional de Laboratorios de Productos Veterinarios [Internet]. 2019 [citado el 11 de mayo de 2023]. Plan colectivo de gestión de devolución posconsumo de medicamentos veterinarios vencidos – APROVET. Disponible en: <http://www.aprovet.com/plan-colectivo-de-gestion-de-devolucion-posconsumo/>
29. Beek T aus der, Weber FA, Bergmann A, Grüttner G, Carius A. Pharmaceuticals in the environment: Global occurrence and potential cooperative action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM). Ger Environ Agency [Internet]. 2016;(November 2015):96. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18a&NEWS=N&AN=72198002>
30. COM/2019/128 final: Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo y al Comité Económico y Social Europeo: Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Comisión Europea. Bruselas: Comisión Europea; 2019. p. 1–15.
31. Parezanović GŠ, Lalic-Popovic M, Golocorbin-Kon S, Vasovic V, Milijašević B, Al-Salami H, et al. Environmental Transformation of Pharmaceutical Formulations: A Scientific Review. Arch Environ Contam Toxicol [Internet]. el 5 de agosto de 2019 [citado el 28 de octubre de 2021];77(2):155–61. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00244-019-00630-z>
32. Daughton CG, Ruhoy IS. Environmental footprint of pharmaceuticals: the significance of factors beyond direct excretion to sewers. Environ Toxicol Chem [Internet]. 2009;28(12):2495. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L358053742&from=export>
33. Bautista Jiménez MIM. Programa de Gestión Ambiental de la Industria Farmacéutica

- en Colombia, Dirigido al Manejo de Medicamentos Posconsumo [Internet]. Universidad Militar Nueva Granada; 2016. Disponible en: <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/14426>
34. Gallego-Ríos SE, Peñuela GA. Evaluation of ibuprofen and diclofenac in the main rivers of Colombia and striped catfish *Pseudoplatystoma magdaleniatum*. *Environ Monit Assess* [Internet]. el 23 de abril de 2021;193(4):210. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10661-021-08922-5>
35. Management of Pharmaceutical Household Waste [Internet]. Management of Pharmaceutical Household Waste. OECD; 2022. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/management-of-pharmaceutical-household-waste_3854026c-en
36. SanJuan-Reyes N, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Galar-Martínez M, García-Medina S, Dublán-García O, et al. Occurrence of Pharmaceuticals in the Environment. En 2017. p. 43–56. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/698_2017_142
37. Peters MD, Godfrey CM, McInerney P, Soares C, Hhalil H, Parker D. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. The Joanna Briggs Institute. 2015. 1–24 p.
38. Daughton CG, Ruhoy IS. The Afterlife of Drugs and the Role of PharmEcovigilance. *Drug Saf* [Internet]. 2008 [citado el 21 de septiembre de 2022];31(12):1069–82. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L352741209&from=export>
39. Siegert MW, Lehmann A, Emara Y, Finkbeiner M. Addressing the use and end-of-life phase of pharmaceutical products in life cycle assessment. *Int J Life Cycle Assess* 2020 258 [Internet]. el 2 de enero de 2020 [citado el 4 de mayo de 2022];25(8):1436–54. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11367-019-01722-7>
40. Nunes B, Antunes SC, Santos J, Martins L, Castro BB. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: A headache to environmental regulators? *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. septiembre de 2014;107:178–85. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373330362&from=export>
41. Duan W, Cui H, Jia X, Huang X. Occurrence and ecotoxicity of sulfonamides in the

- aquatic environment: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. el 10 de mayo de 2022 [citado el 25 de febrero de 2022];820:153178. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969722002686>
42. Arizmendi-Cotero D, Castro-Pastrana LI, Cerro-Lopez M, Cortes-Hernández P, Domínguez-Ramírez L, Dora SC, et al. *Ecopharmacovigilance* [Internet]. Gómez-Oliván LM, editor. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019 [citado el 21 de septiembre de 2022]. 1–275 p. (The Handbook of Environmental Chemistry; vol. 66). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-73476-7>
 43. Alder A, Backhaus T, Benfenati E, Blanck H, Boxall AB., Bugnon O, et al. *Pharmaceuticals in the Environment* [Internet]. Third edit. Hester RE, Harrison RM, editores. Heidelberg, Alemania: The Royal Society of Chemistry; 2015. 1–521 p. Disponible en: <https://books.rsc.org/books/book/553/Pharmaceuticals-in-the-Environment>
 44. Aponte-González J, González-Acuña A, Lopez J, Brown P, Eslava-Schmalbach J. Perceptions in the community about the use of antibiotics without a prescription: Exploring ideas behind this practice. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. el 31 de marzo de 2019;17(1):1394. Disponible en: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/1394>
 45. Bell KY, Wells MJMM, Traexler KA, Pellegrin MLML, Morse A, Bandy J. Emerging Pollutants. *Water Environ Res* [Internet]. octubre de 2011;83(10):1906–84. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.2175/106143011X13075599870298>
 46. Koch N, Islam NF, Sonowal S, Prasad R, Sarma H. Environmental antibiotics and resistance genes as emerging contaminants: Methods of detection and bioremediation. *Curr Res Microb Sci* [Internet]. diciembre de 2021;2:100027. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666517421000080>
 47. Yüce H, Ünüvar S. Risk of Ecotoxicity Due to Bioaccumulation of Antidepressants: Systematic Review. *J Lit Pharm Sci* [Internet]. 2022;11(2):152–8. Disponible en: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-risk-of-ecotoxicity-due-to-bioaccumulation-of-antidepressants-systematic-review-98616.html>
 48. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY, Lai RWS, Galbán-Malagón C, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. el 22 de febrero de 2022;119(8). Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2113947119>

49. Özgüven A. Veteriner İlaçlarının Çevrede Bulunuşu ve Etkileri. *BEU J Sci.* 2020;9(1):487–99.
50. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DGJ. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. 2009;28(12):2522–7. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L358053743&from=export>
51. Wychodnik K, Gałęzowska G, Rogowska J, Potrykus M, Plenis A, Wolska L. Poultry Farms as a Potential Source of Environmental Pollution by Pharmaceuticals. *Molecules* [Internet]. el 25 de febrero de 2020 [citado el 28 de octubre de 2021];25(5):1031. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631098418&from=export>
52. Santos LHMLM, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro MCBSM. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J Hazard Mater* [Internet]. el 15 de marzo de 2010 [citado el 30 de agosto de 2022];175(1–3):45–95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389409017518>
53. Quijano Prieto DM, Orozco Díaz JG, Holguín Hernández E. Conocimientos y prácticas de pacientes sobre disposición de medicamentos no consumidos. Aproximación a la ecofarmacovigilancia. *Rev Salud Pública* [Internet]. el 28 de abril de 2016;18(1):61–71. Disponible en: <https://login.ezproxy.unal.edu.co/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-84964916623&lang=es&site=eds-live>
54. Elizalde-Velázquez A, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, SanJuan-Reyes N, Galar-Martínez M, García-Medina S, et al. Ecotoxicological Studies of Pharmaceuticals in Aquatic Organisms. En: *Handbook of Environmental Chemistry* [Internet]. Springer Verlag; 2017 [citado el 14 de septiembre de 2022]. p. 75–93. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/698_2017_148
55. Amiard-Triquet C. How to Improve Toxicity Assessment? From Single-Species Tests to Mesocosms and Field Studies. En: *Aquatic Ecotoxicology* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 127–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800949-9.00006-1>
56. Berthet B. Reference Species. En: *Aquatic Ecotoxicology* [Internet]. Elsevier; 2015.

- p. 205–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800949-9.00009-7>
57. Díaz Báez MC, Bustos López MC, Espinosa Ramírez AJ. Pruebas de toxicidad acuática: Fundamentos y métodos. Bogotá D.C., Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2004. 1–116 p.
 58. Amiard-Triquet C, Berthet B. Individual Biomarkers. En: Aquatic Ecotoxicology [Internet]. Elsevier; 2015. p. 153–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800949-9.00007-3>
 59. Rendón von Osten J. Uso de biomarcadores en ecosistemas acuáticos. En: Botello AV, Rendón von Osten J, Gold-Bouchot G, Agraz Hernández C, editores. Golfo de México Contaminación e Impacto Ambiental: Diagnóstico y Tendencias. 2a ed. Universidad Autónoma de Campeche, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Ecología; 2005. p. 121–40.
 60. Jefatura de Estado BOE nº 275. Real Decreto-ley 1345/2007. Bol Of del Estado. 2007;45652–98.
 61. Muñoz-Bejarano MJ, Ruiz Rodríguez Y, Sáenz-García G, Alfaro-Mora R. Análisis del desecho de medicamentos en Costa Rica durante el 2019, un paso hacia la ecofarmacovigilancia. Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas [Internet]. 2021 [citado el 15 de septiembre de 2022];50(2):423–38. Disponible en: <https://login.ezproxy.unal.edu.co/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ir00353a&AN=UNdC.article.92945&lang=es&site=eds-live>
 62. Ardavin Ituarte JR. Norma Oficial Mexicana 052. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Diario Oficial de la Federación México; 2005 p. 1–32.
 63. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. 2010. Decreto N° 36039-S. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/avanzada_pgr.aspx
 64. Decreto Número 780 de 2016. Bogotá D.C., Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. p. 1–671.
 65. Presidencia de la República de Colombia. Decreto 4741 de 2005. Colombia; 2005 p. 1–14.
 66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. el 29 de marzo de 2021 [citado el 29 de enero de 2023];372:n71. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/>
 67. Wang JX, Cheng YF, Pan XH, Luo P. Tissue-specific accumulation, transformation,

- and depuration of fipronil in adult crucian carp (*Carassius auratus*). *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. marzo de 2022;232:113234. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651322000744>
68. Maranhó LA, Baena-Nogueras RM, Lara-Martín PA, Del Valls TA, Martín-Díaz ML. Bioavailability, oxidative stress, neurotoxicity and genotoxicity of pharmaceuticals bound to marine sediments. The use of the polychaete *Hediste diversicolor* as bioindicator species. *Environ Res* [Internet]. octubre de 2014;134:353–65. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L600088125&from=export>
69. Maranhó LA, André C, Del Valls TA, Gagné F, Martín-Díaz ML. Toxicological evaluation of sediment samples spiked with human pharmaceutical products: Energy status and neuroendocrine effects in marine polychaetes *Hediste diversicolor*. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. agosto de 2015;118:27–36. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014765131500158X>
70. Prichard E, Granek EF. Effects of pharmaceuticals and personal care products on marine organisms: from single-species studies to an ecosystem-based approach. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 12 de noviembre de 2016;23(22):22365–84. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-016-7282-0>
71. Li S, He B, Wang J, Liu J, Hu X. Risks of caffeine residues in the environment: Necessity for a targeted ecopharmacovigilance program. *Chemosphere* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 15 de septiembre de 2022];243:125343. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003833788&from=export>
72. Sossey Alaoui K, Tychon B, Joachim S, Geffard A, Nott K, Ronkart S, et al. Toxic effects of a mixture of five pharmaceutical drugs assessed using *Fontinalis antipyretica* Hedw. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. diciembre de 2021;225:112727. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321008393>
73. Grzesiuk M, Wacker A, Spijkerman E. Photosynthetic sensitivity of phytoplankton to commonly used pharmaceuticals and its dependence on cellular phosphorus status. *Ecotoxicology* [Internet]. el 19 de mayo de 2016;25(4):697–707. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10646-016-1628-8>

-
74. Wang H, Xi H, Xu L, Jin M, Zhao W, Liu H. Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. septiembre de 2021;788:147819. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969721028904>
75. Qi X, Ru S, Xiong JQ. Ecotoxicological effects of sulfacetamide on a green microalga, *Desmodesmus quadricauda*: Cell viability, antioxidant system, and biotransformation. *Environ Technol Innov* [Internet]. mayo de 2022;26:102278. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352186422000062>
76. Aguirre-Martínez G V, Owuor MA, Garrido-Pérez C, Salamanca MJ, Del Valls TA, Martín-Díaz ML. Are standard tests sensitive enough to evaluate effects of human pharmaceuticals in aquatic biota? Facing changes in research approaches when performing risk assessment of drugs. *Chemosphere* [Internet]. febrero de 2015;120:75–85. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84912077006&doi=10.1016%2Fj.chemosphere.2014.05.087&partnerID=40&md5=7d39f8dd8d997c5263b9aed7d56a1ff2>
77. Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee HB. Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environ Toxicol Chem* [Internet]. 2006;25(8):2163. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33751053331&doi=10.1897%2F05-426R.1&partnerID=40&md5=5afee2d713c363570845c6d473445ba5>
78. Sampaio Jacob R, Araújo CVM, de Souza Santos LV, Rezende Moreira V, Rocha Lebron YA, Lange LC. The environmental risks of pharmaceuticals beyond traditional toxic effects: Chemical differences that can repel or entrap aquatic organisms. *Environ Pollut* [Internet]. el 1 de enero de 2021 [citado el 15 de septiembre de 2022];268:115902. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026974912036591X>
79. Rodrigues dos Santos C, Santos Arcanjo G, Valéria de Souza Santos L, Koch K, Santos Amaral MC. Aquatic concentration and risk assessment of pharmaceutically active compounds in the environment. *Environ Pollut* [Internet]. el 1 de diciembre de

- 2021 [citado el 15 de septiembre de 2022];290:118049. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749121016316>
80. Maranhão LA, Moreira LB, Baena-Nogueras RM, Lara-Martín PA, Del Valls TA, Martín-Díaz ML. A candidate short-term toxicity test using *Ampelisca brevicornis* to assess sublethal responses to pharmaceuticals bound to marine sediments. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet]. el 17 de febrero de 2015;68(2):237–58. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00244-014-0080-0>
81. Aguirre-Martínez G V., Buratti S, Fabbri E, Del Valls TA, Martín-Díaz ML. Stability of lysosomal membrane in *Carcinus maenas* acts as a biomarker of exposure to pharmaceuticals. *Environ Monit Assess* [Internet]. el 7 de mayo de 2013 [citado el 30 de agosto de 2022];185(5):3783–93. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10661-012-2827-2>
82. Duan S, Fu Y, Dong S, Ma Y, Meng H, Guo R, et al. Psychoactive drugs citalopram and mirtazapine caused oxidative stress and damage of feeding behavior in *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. enero de 2022;230:113147. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321012598>
83. Grzesiuk M, Pijanowska J, Markowska M, Bednarska A. Morphological deformation of *Daphnia magna* embryos caused by prolonged exposure to ibuprofen. *Environ Pollut* [Internet]. junio de 2020;261:114135. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749119366515>
84. Nunes B, Santos J, Dionísio R, Dias de Alkimin G. Investigation of potential behavioral and physiological effects of caffeine on *D. magna*. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 29 de junio de 2022 [citado el 15 de septiembre de 2022];29(28):43237–50. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-022-18695-0>
85. Svigruha R, Fodor I, Gyóri J, Schmidt J, Padisák J, Pirger Z. Effects of chronic sublethal progesterone exposure on development, reproduction, and detoxification system of water flea, *Daphnia magna*. *Sci Total Environ* [Internet]. agosto de 2021;784:147113. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721021835>
86. González-Ortegón E, Blasco J, Nieto E, Hampel M, Le Vay L, Giménez L. Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals on larval development of the estuarine shrimp *Palaemon longirostris*. *Sci Total Environ* [Internet]. enero de 2016;540:260–6. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

- 84945483950&doi=10.1016%2Fj.scitotenv.2015.06.081&partnerID=40&md5=6619302a7bd0921e8091012ed3c29817
87. Van de Perre D, Li D, Yao KS, Lei HJ, Van den Brink PJ, Ying GG. The effects of the chemotherapy drug cyclophosphamide on the structure and functioning of freshwater communities under sub-tropical conditions: A mesocosm study. *Sci Total Environ* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 30 de agosto de 2022];806(Pt 2):150678. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969721057569>
88. Gao X, Liu X, Song X, Teng P, Ji H, Peng L, et al. Effect of maduramicin on crayfish (*Procambarus clarkii*): Hematological parameters, oxidative stress, histopathological changes and stress response. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. el 15 de marzo de 2021 [citado el 28 de octubre de 2021];211:111896. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651321000075>
89. De Marco G, Afsa S, Galati M, Guerriero G, Mauceri A, Ben Mansour H, et al. Time- and dose-dependent biological effects of a sub-chronic exposure to realistic doses of salicylic acid in the gills of mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 13 de julio de 2022 [citado el 21 de septiembre de 2022];29:88161–71. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638467902&from=export>
90. De Marco G, Afsa S, Galati M, Billè B, Parrino V, ben Mansour H, et al. Comparison of cellular mechanisms induced by pharmaceutical exposure to caffeine and its combination with salicylic acid in mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. julio de 2022;93:103888. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018339303&from=export>
91. Daniel D, Campos JC, Costa PC, Nunes B. Toxicity of two drugs towards the marine filter feeder *Mytilus* spp, using biochemical and shell integrity parameters. *Environ Pollut* [Internet]. enero de 2022;293:118562. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85119929000&doi=10.1016%2Fj.envpol.2021.118562&partnerID=40&md5=6f60d899899e12e069240df95fc7d70c>
92. Świacka K, Maculewicz J, Świeżak J, Caban M, Smolarz K. A multi-biomarker

- approach to assess toxicity of diclofenac and 4-OH diclofenac in *Mytilus trossulus* mussels - First evidence of diclofenac metabolite impact on molluscs. *Environ Pollut* [Internet]. el 15 de diciembre de 2022;315:120384. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749122015986>
93. Almeida F, Nunes B. Effects of acetaminophen in oxidative stress and neurotoxicity biomarkers of the gastropod *Phorcus lineatus*. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 8 de abril de 2019;26(10):9823–31. Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627387040&from=export>
94. Amariei G, Jiménez-Jiménez S, García MÁ, Marina ML, Boltes K. First ecotoxicological evidence of ivabradine effect on the marine bacterium *Vibrio fischeri*: A chiral view. *Sci Total Environ* [Internet]. septiembre de 2022;838:156617. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722037147>
95. Teigeler M, Schaudien D, Böhmer W, Länge R, Schäfers C. Effects of the Gestagen Levonorgestrel in a Life Cycle Test with Zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Chem* [Internet]. el 29 de marzo de 2022;41(3):580–91. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85103415858&doi=10.1002%2Fetc.5008&partnerID=40&md5=93abdfc8c412d2564392da5ec309b51b>
96. Falfushynska H, Poznanskyi D, Kasianchuk N, Horyn O, Bodnar O. Multimarker responses of zebrafish to the effect of ibuprofen and gemfibrozil in environmentally relevant concentrations. *Bull Env Contam Toxicol* [Internet]. el 8 de diciembre de 2022;109(6):1010–7. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00128-022-03607-2>
97. Han Y, Ma Y, Chen B, Zhang J, Hu C. Hazard assessment of beta-lactams: Integrating in silico and QSTR approaches with in vivo zebrafish embryo toxicity testing. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. enero de 2022;229:113106. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321012185>
98. Qiu W, Fang M, Magnuson JT, Greer JB, Chen Q, Zheng Y, et al. Maternal exposure to environmental antibiotic mixture during gravid period predicts gastrointestinal effects in zebrafish offspring. *J Hazard Mater* [Internet]. noviembre de 2020;399:123009. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389420309985>
99. Kingcade A, Ahuja N, Jefferson A, Schaffer PA, Ryschon H, Cadmus P, et al.

- Morbidity and mortality in *Danio rerio* and *Pimephales promelas* exposed to antilipidemic drug mixtures (fibrates and statins) during embryogenesis: Comprehensive assessment via ante and post mortem endpoints. *Chemosphere* [Internet]. enero de 2021;263:127911. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653520321068>
100. David V, Joachim S, Catteau A, Nott K, Ronkart S, Robert C, et al. Effects of chronic exposure to a pharmaceutical mixture on the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) population dynamics in lotic mesocosms. *Aquat Toxicol* [Internet]. julio de 2020;224:105499. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084477690&doi=10.1016%2Fj.aquatox.2020.105499&partnerID=40&md5=a379de1e82616df2b904c1602156e9f1>
101. Umamaheswari S, Renuka SS, Ramesh M, Poopal RK. Chronic amoxicillin exposure affects *Labeo rohita*: assessment of hematological, ionic compounds, biochemical, and enzymological activities. *Heliyon* [Internet]. abril de 2019;5(4):e01434. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844018337757>
102. Beghin M, Schmitz M, Betoulle S, Palluel O, Baekelandt S, Mandiki SNM, et al. Integrated multi-biomarker responses of juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) to an environmentally relevant pharmaceutical mixture. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. el 15 de septiembre de 2021 [citado el 28 de octubre de 2021];221:112454. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651321005662>
103. Li ZH, Li P, Sulc M, Hulak M, Randak T. Hepatic Proteome Sensitivity in Rainbow Trout after Chronically Exposed to a Human Pharmaceutical Verapamil. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. enero de 2012 [citado el 28 de octubre de 2021];11(1):M111.008409. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535947620305442>
104. Hodkovicova N, Hollerova A, Blahova J, Mikula P, Crhanova M, Karasova D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs caused an outbreak of inflammation and oxidative stress with changes in the gut microbiota in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Sci Total Environ* [Internet]. el 25 de noviembre de 2022;849:157921. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969722050203>

105. Vijitkul P, Kongsema M, Toommakorn T, Bullangpoti V. Investigation of genotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity in erythrocytes of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) after fluoxetine exposure. *Toxicol Rep* [Internet]. 2022;9:588–96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750022000610>
106. Overturf MD, Overturf CL, Baxter D, Hala DN, Constantine L, Venables B, et al. Early Life-Stage Toxicity of Eight Pharmaceuticals to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet]. el 4 de abril de 2012;62(3):455–64. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84861662512&doi=10.1007%2Fs00244-011-9723-6&partnerID=40&md5=66e9c9dec72488d6e3a5bca5b1f6d95c>
107. Hampel M, Alonso E, Aparicio I, Bron JE, Santos JL, Taggart JB, et al. Potential physiological effects of pharmaceutical compounds in Atlantic salmon (*Salmo salar*) implied by transcriptomic analysis. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. el 6 de mayo de 2010;17(4):917–33. Disponible en: <http://10.0.3.239/s11356-009-0282-6>
108. Landner L, Blanck H, Heyman U, Lundgren A, Notini M, Rosemarin A, et al. Community Testing, Microcosm and Mesocosm Experiments: Ecotoxicological Tools with High Ecological Realism. En: Landner L, editor. *Chemicals in the Aquatic Environment* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1989. p. 216–54. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-61334-0_10
109. Ministerio de Salud. Resolución número 8430 de 1993 [Internet]. Colombia; 1993 p. 1–19. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>