

Comportamiento de los indicadores sanitarios y ecotoxicológicos de las aguas residuales con trazas de medicamentos

*Behavioral Health and Ecotoxicological Indicators of Sewage with
Traces of Drugs*

MSc. Caridad Ramos-Alvariño

caridad.ramos@cnic.edu.cu; deca@infomed.sld.cu



Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

● Resumen

Los riesgos al medio ambiente y a la salud causados por los residuos peligrosos generan preocupación a nivel mundial; en la mayoría de los países no se cuenta con una legislación adecuada para su control. Como consecuencia de diferentes actividades relacionadas con la producción de medicamentos y la excreción de estos por los pacientes se dispone un volumen de agua residual cargada con trazas de medicamentos, compuestos tóxicos, entre otros. Tales aguas residuales si no son tratadas adecuadamente ponen en peligro el medio ambiente, pueden crear un desbalance biológico y detectarse en concentraciones trazas de sus componentes en los acuíferos y el suelo. El objetivo del trabajo es exponer el estado del conocimiento en la literatura científica internacional en cuanto a los indicadores ambientales de estas aguas residuales, su influencia en el medio ambiente y los efectos en organismos indicadores, proponiendo las medidas correctoras que contribuyan a la protección de las fuentes hídricas.

Palabras clave: efluentes de hospitales, residuos farmacéuticos.

● Abstract

The risks to the environment and health caused by hazardous waste generated worldwide concern, in most countries do not have adequate legislation to control it. As a result of various activities related to drug production and excretion of these patients are available for a volume of water charged with residual traces of drugs, toxic compounds, among others. Such wastewater if not treated properly endanger the environment, can create a biological imbalance detected in trace concentrations of the components in aquifers and soil. The aim of the paper is to present the state of knowledge in the international scientific literature regarding environmental indicators this wastewater, its influence on the environment and the effects on indicator organisms, proposing corrective measures that contribute to the protection of water sources.

Keywords: effluents from hospitals, pharmaceutical waste.

● Introducción

El deterioro ambiental se hace más acuciante en el agua, pues es un insumo básico para la subsistencia de todo organismo vivo y para las actividades productivas del hombre (Paggi y de Paggi, 2000). La contaminación de los ecosistemas acuáticos naturales por las aguas residuales de origen hospitalario es uno de los temas de mayor atención ambiental y para la salud humana desde hace algunos años. Diversos investigadores reportan que estas aguas residuales representan un problema en cuanto a su eliminación, debido al peligro latente de elevadas concentraciones de microorganismos y/o virus (enterobacterias, coliformes fecales, entre otros), algunos de los cuales pueden haber adquirido multi-resistencia antibiótica, también pueden estar presentes, principalmente: solventes, metales pesados, principios activos (medicamentos), drogas, heces fecales/excreciones, sustancias orgánicas, medios de contrastes, material biológico y radiográfico.

Estas aguas constituyen una mezcla de sustancias complejas cuya actividad tóxica y genotóxica dependerá de interacciones sinérgicas y antagónicas entre sus componentes y entre estos y el ambiente (Bassi y Moretton 2003). Estos efluentes constituyen un riesgo potencial para el ser humano y el ambiente, lo que se traduce en un impacto para la salud pública (Ortolan 1999). La magnitud de dicho impacto ha comenzado a evaluarse en los últimos años en ámbitos científicos y gubernamentales (Bassi y Moretton 2003, Paz *et al.*, 2004, Nuñez y Moretton, 2006).

Las aguas residuales generadas en hospitales se clasifican cualitativamente en dos categorías (Emmanuel, 2004): domésticas y las específicas de los servicios médicos. Las primeras comprenden los servicios de lavandería, cocina, limpieza, diagnóstico. El segundo abarca las actividades de atención, los laboratorios, investigación, diagnóstico. Esta composición hace que las aguas residuales de un hospital tengan una significativa población equivalente. Un hospital con 1 000 camas y lavandería, es tan contaminante como una ciudad con una población de 10 000 habitantes (Hartemann *et al.*, 2005).

Los datos revelados por distintos autores permiten verificar preliminarmente que las aguas residuales de

los centros hospitalarios presentan características muy similares a las encontradas en las aguas residuales domésticas o municipales. Por lo cual, para obtener una mejor gestión de las mismas y evitar los impactos negativos al medio ambiente de su disposición, se debe conocer la mayoría de los aspectos concernientes a sus características y composición.

Según algunos autores (Panouillères *et al.*, 2007, Boillot y Perrodin, 2008, Emmanuel *et al.*, 2009) el agua residual de un establecimiento hospitalario es una mezcla compleja, capaz de generar serios problemas ambientales, pudiendo llegar a ser de cinco a quince veces más tóxica que las aguas residuales domésticas.

En las grandes ciudades los efluentes hospitalarios líquidos son descargados, sin tratamiento previo, a la red municipal que los transporta, junto con las aguas residuales domésticas, a las plantas para tratamiento de efluentes. Uno de los principales problemas sanitarios relativos a la contaminación ambiental es el vertido de residuos tóxicos a las aguas. Por ello es importante efectuar investigaciones de los riesgos que pueden producir los contaminantes presentes en las aguas residuales de centros de salud sobre los ecosistemas.

Entre los contaminantes ambientales se encuentran sustancias que poseen la capacidad de inducir mutaciones y cambios genéticos en el ecosistema acuático con efectos genotóxicos (Ferreira La Rosa *et al.*, 2000; Emmanuel *et al.*, 2005).

Por otro lado, de manera general se ha identificado la carga orgánica de las aguas residuales hospitalarias mediante los indicadores globales de contaminación ambiental puntual o durante un día de trabajo. La profundización de los estudios al respecto ha demostrado que es necesario conocer la carga contaminante de cada hospital relacionada con los horarios de generación, en dependencia de las actividades que se llevan a cabo. Lo anterior conllevaría a una mejor digestión de estos residuos.

El uso desenfrenado de medicamentos debido a su aporte continuo y persistencia, inclusive de sus productos de degradación, está ocasionando numerosos efectos no deseados en el ambiente acuático como la emergencia y transmisión de genes

de resistencia a antibióticos, daño a las comunidades microbianas por los desinfectantes, variación en el ritmo de vida y en las relaciones tróficas por los anestésicos, reducción en la fertilidad y el cambio de la condición sexual por hormonas y efectos tóxico-reproductivos por drogas citostáticas (Bila y Dezotti, 2003; Filho *et al.*, 2007, Kratz, 2008).

Existe evidencia de que muchos de estos productos son persistentes en el ambiente y pueden llegar a las aguas superficiales y subterráneas, produciendo impactos en los organismos acuáticos no destinatarios, en muchas formas que incluye la mortalidad, errores en la muda o eclosión, deformidades anatómicas, cambios subletales en el crecimiento de las plantas, cambios en el comportamiento sexual de los organismos superiores, modificaciones en los ciclos biogeoquímicos, etcétera. Muchas de estas sustancias son encontradas en concentraciones de $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ y $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ en desagües domésticos, en aguas superficiales y en el subsuelo (Bila y Dezotti, 2003; Ramos, 2009).

Los principios activos farmacológicos (medicamentos, fármacos), al contrario de otros contaminantes, no han estado sujetos a restricciones legales, lo que conlleva que hayan sido, y continúen siendo continuamente introducidos en el medio ambiente sin ningún tipo de control. A diferencia de otro tipo de sustancias, cuya contaminación se produce de modo esporádico, la introducción de fármacos en el medio ambiente se produce de forma continua como consecuencia de la actividad diaria, por lo que no necesitan ser persistentes para encontrarse de forma habitual en el medio ambiente.

Pese a que la cantidad de fármacos que se introduce diariamente en el medio ambiente puede ser baja, la continua introducción de estos puede llevar a una elevada concentración a largo plazo y causar efectos sobre el ecosistema que, *a priori*, podrían pasar desapercibidos ya que tales efectos serían tan leves, que podrían no detectarse hasta que fueran irreversibles. Los efectos secundarios en los organismos acuáticos podrían ser de enorme importancia para los organismos inferiores (Seiler,

2002), aunque un único principio activo no sea suficiente como para causar efectos tóxicos sobre el medio, la presencia de numerosos principios activos farmacológicos, que presentan modos de acción similares, podría ocasionar efectos significativos debido a fenómenos de sinergismo (Daughton y Ternes, 1999).

Los bioensayos, o pruebas de toxicidad son experimentos que miden el efecto de uno o más contaminantes en una o más especies y permiten evaluar el grado de toxicidad de una sustancia química, un efluente, un cuerpo de agua, etcétera, empleando organismos vivos (Esclapés, 1999).

Para proteger el medio acuático es necesario fijar límites superiores a las descargas de contaminantes perjudiciales químicos y físicos, además de vigilar y regular las descargas que se realicen posteriormente. Los límites superiores de las descargas se derivan de la consideración de los criterios apropiados de calidad de agua formulados a partir de datos de respuestas para sistemas biológicos (bioensayos crónicos o agudos) /FAO, 1981/.

El objetivo del trabajo es exponer el estado del conocimiento de los indicadores sanitarios y ecotoxicológicos en las aguas residuales hospitalarias y en un grupo de medicamentos, con vista a formentar el conocimiento científico y técnico de su mejor gestión.

Aguas residuales generadas en diferentes hospitales

Análisis de la generación de las aguas residuales en un grupo de hospitales con variadas características

Los hospitales consumen un volumen diario de agua bastante significativo. El consumo doméstico de agua a nivel internacional se sitúa alrededor de $100 \text{ L persona}^{-1} \text{ día}^{-1}$, mientras el valor admitido generalmente para los hospitales está dentro del rango de 400 a $1\ 200 \text{ L cama}^{-1} \text{ día}^{-1}$ (Gadelle, 1995).

En Francia, el consumo promedio de agua estimado es de 750 L persona⁻¹ día⁻¹ (CCLIN, 1999). Recientemente se reporta que en Colombia, en el hospital de Pablo Tobón, de Medellín, después de la implementación de un programa de producción más limpia, redujo su consumo de agua de 1 498 a 1 213 L cama⁻¹ día⁻¹. El de Tunal, en Bogotá, institución estatal de tercer nivel de complejidad, registra actualmente un consumo de 508 L cama⁻¹ día⁻¹, pero no cuenta con lavandería propia dentro de la institución. Evaluaciones recientes en el Militar de Bogotá, arrojaron un consumo de agua de 2 080 litros cama⁻¹ día⁻¹ (ANAM, 2009).

En Cuba, en 1984, se realizó un estudio en el hospital clínico quirúrgico docente "Dr. Ambrosino Grillo", sobre los consumos de agua del hospital y, en específico, de la lavandería, sobre las pérdidas de agua por fugas en las instalaciones hidráulicas, y sobre el volumen de residual entregado por dicho hospital en el mes de enero de 1982. Este estudio permitió inferir volúmenes de consumo de agua aproximado de 540 m³ de agua por día, de los cuales 340 m³ corresponden a pérdidas por fugas en el sistema hidráulico. El consumo unitario en este hospital determinó cifras aproximadas de 838,5 L cama⁻¹ día⁻¹ (Estruch *et al.*, 1984).

Este importante consumo de agua en los hospitales genera a su vez significantes volúmenes de aguas residuales cargadas con compuestos químicos tóxicos, drogas, microorganismos, elementos radioactivos y radioisótopos, metales pesados, compuestos órgano-halogenados (Erlandsson y Matsson, 1978; Richardson y Bowron, 1985; Leprat, 1998; CCLN, 1999; Emmanuel *et al.*, 2004, 2005; Boillot *et al.*, 2008). Igualmente importante es el caudal de estas aguas residuales con respecto a la carga contaminante de los diferentes indicadores de contaminación ambiental, así como de medicamentos y otras sustancias que lo componen, que serán necesarios reducir mediante una correcta gestión desde el lugar de generación, que puede conllevar algunos tratamientos.

En el cuadro I se observa que el indicador de generación de las aguas residuales en once establecimientos hospitalarios estuvo en el intervalo de 50 a 1 800 L cama⁻¹ día⁻¹, evaluados en los últimos años. Estos hospitales tienen diferentes objetivos, tamaños y están ubicados en ciudades de países desarrollados o no.

El hospital de mayor volumen de vertimiento de agua residual en un día por cama es el ubicado en la Ciudad de La Habana. En el mismo se colectaron las aguas residuales, en los horarios de mayor actividad, de todos los servicios tanto hospitalarios como auxiliares (lavandería, comedores, unidad de investigaciones, áreas de docencia, banco de sangre. Este hospital cuenta con los servicios más modernos de diagnóstico y terapéuticos, así como de rehabilitación, lo que hace que se obtengan valores elevados de este indicador de volumen generado en un día por cama.

Un estudio sobre las variaciones diarias del caudal de las aguas residuales en un hospital en Mauritania, Mohee (2005) determinó las variaciones siguientes: al amanecer se incrementa de 6 a 8 am, con un caudal estable entre las 10:30 am y las 4:00 pm, incrementándose con un nuevo pico a las 5:30 pm, antes de una rápida caída, hasta alcanzar niveles mínimos.

En un hospital localizado en una gran Ciudad al Sureste de Francia (Boillet *et al.*, 2008) se determinó que la velocidad de flujo del agua residual aumenta progresivamente de 5 a 6 am, alcanzando un máximo alrededor de las 10 am (45,3 m³ h⁻¹) a partir del cual decrece hasta un mínimo a media noche, permaneciendo estable de 7 a 8 am a 17,4 m³ h⁻¹

Los ejemplos anteriores demuestran la necesidad de que en cada institución se analice el comportamiento del flujo horario, ya que basándose en la generación diaria esto pudiera conllevar a una sobreestimación del mismo. Además, estos resultados revelan la relación del caudal de generación de las aguas residuales con la actividad hospitalaria.

CUADRO I. CAUDAL DE LAS AGUAS RESIDUALES GENERADAS EN DIFERENTES HOSPITALES

Hospital	Característica	Caudal agua residual / cama (L cama ⁻¹ d ⁻¹)	Ciudad/ País
Clínica José de San Martín +	Alta complejidad	1 400	Buenos Aires, Argentina
San Luis Potosí ++	Militar	(26-32 L d ⁻¹)	San Luis de Potosí, México
Marianao +++	General clínico-docente. Alta complejidad	1 850	Ciudad Habana, Cuba
Diferentes provincias &	Diversas complejidades	473-1 017 (745)	Irán
"Abel Santamaría" &&	Clínico- quirúrgico	800	Pinar del Río, Cuba
Del Surdeste de Francia*	Enfermedades infecciosas y tropicales	750	Francia
Vienna University **	Clínico. Sección tratamientos oncológicos	50	Viena, Austria
Christian Medical College***	Multi especializado	1 200	Tamil Nadu, India
Del Norte de Hanoi †	4 hospitales (2 gineco-obstétricos, 1 oncológico, 1 general)	250- 750	Hanoi, Vietnam
Hospital ††	General	488- 656	España
Clínicas de Porto Alegre †††	General- universitario	100	Porto Alegre, Brasil

Números en negrita, valores extremos.

Referencias: + Paz *et al.* 2004; ++ Palomo 2008; +++ Ramos 2005; & Majlesi y Yazdanbakhah 2008; && De Armas 2002; * Emmanuel *et al.* 2002; ** Lenz *et al.* 2005; *** Gautam *et al.* 2007; † Anh *et al.* 2008; †† Suárez *et al.* 2009; ††† Ortolan y Ayub 2007.

Indicadores sanitarios determinados en las aguas residuales generadas en hospitales

A continuación, el comportamiento de los indicadores físico-químicos reportados en los diferentes hospitales, se compara, a modo de ejemplo, con el cumplimiento de la Norma Cubana de vertimiento, lo cual da una idea de las características de los vertimientos de estas aguas residuales (ININ, 1999). En los cuadros II y III se muestran los intervalos de los indicadores de contaminación ambiental físicos, químicos y microbiológicos, detectados con más frecuencia en muestras de las aguas residuales de hospitales con diferentes complejidades, en los últimos cinco años.

En cuanto a la materia orgánica, los valores de la demanda química de oxígeno (DQO), se incumplen en algunos hospitales, según las exigencias para disponer al alcantarillado o a un cuerpo receptor. Para la demanda bioquímica de oxígeno (DBO), los valores cumplen mayoritariamente el parámetro en cuanto al alcantarillado, pero incumplen si se vertieran a un cuerpo receptor.

El nitrógeno total (Nt) se incumple en todos los hospitales reportados, al menos para los valores más bajos, considerando que el valor tomado corresponde a Nam, lo que pudiera ser mayor en realidad. El fósforo (P) tiene un comportamiento similar a los parámetros anteriores, ya que para algunos hospitales se incumple la norma.

CUADRO II. INDICADORES DE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL DE LAS AGUAS RESIDUALES DE DIFERENTES HOSPITALES

Indicador / Hospital	DQO mg L ⁻¹	DBO mg L ⁻¹	Nam mg L ⁻¹	P mg L ⁻¹	turbiedad ntu	pH U	CE μS cm ⁻¹	COT mg L ⁻¹	SS mg L ⁻¹	DBO/ DQO
Centro Hospitalario Buenos Aires +	240 - 257	38 - 77	---	1,5 - 2,1	---	5,5	---	---	---	0,299
San Luis Potosí ++	76 - 431	66 - 200	---	5,99	---	7,89 - 6,97	7,06 - 911,3	---	---	0,46
C. Habana +++	64 - 612	21 - 295	11 - 94	1.0 - 1.7	---	5,8 - 8,6	670 - 1 900	---	---	0,48
Sudeste de Francia *	1 223 (604-2 590)	603 (251-1 559)	---	---	---	7,85 (6,2 - 8,52)	1 (0,524 - 1,669)	211 (160 - 350)	225 (155 - 297)	0,49
Vienna University **	---	---	31 - 57	5,4 - 9,3	---	---	---	271 - 428	101 - 184	---
Christian Medical College ***	1 067	---	---	---	---	7,36	---	---	531	---
Shevon Shaban & Haidian	450 48 - 277	270 20 - 55	18 10 - 24	---	95 6 - 28	6 - 8 6,2 - 7,1	---	---	---	0,60 0,198
Comunidad &&	< 700	< 300	---	---	---	6 - 9	< 4 000	---	---	---
Alicantailado (MIN 1999)	70 - 250	30 - 100	(Nt) 5 - 15	2 - 10	---	6 - 10	1 400 - 4 000	---	---	---
Cuerpo receptor (MIN 1999)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Entre paréntesis valores mínimos y máximos, en negrita valores extremos para cada ensayo, — valor no reportado
 Referencias: + Paz *et al.* 2004; ++ Palomo 2008; +++ Ramos 2005; * Emmanuel *et al.* 2002, ** Lenz *et al.* 2005; *** Gautam *et al.* 2007; & Rezacc *et al.* 2005; & Wen *et al.* 2004.

Demanda química de oxígeno (DQO), demanda bioquímica de oxígeno (DBO), nitrógeno amoniacal (Nam), nitrógeno total (Nt), fósforo (P), conductividad eléctrica (CE), carbono orgánico total (COT), sólidos suspendidos (SS), relación DBO/DQO.

CUADRO III. INTERVALOS DE LA COMPOSICIÓN MICROBIOLÓGICA DE LAS AGUAS RESIDUALES DE HOSPITALES

Hospital- Ciudad/ microorganismo	Centro Hospitalario / Buenos Aires +	Militar San Luis/ Potosí ++	Oeste/ Ciudad Habana, Cuba +++	Clínicas José de San Martín, sector Azcuénaga &	Haidian Comunidad &&	Shevom Shabari/ Tehran, Irán &&&	San Martín/ Buenos Aires * Tamil Nadu, India **	Teaching Universidad de Benin/ Ciudad Benin, Nigeria ***
Bacterias heterotróficas, UFC mL ⁻¹	2,0 x10 ² - 5,4 x10 ⁴	---	---	6 x10 ⁴ - 2 x10 ⁵	9,9x10 ³	---	1,8 x10 ⁷ (5,3x10 ⁴ - 1,4x10 ⁶)	1,9x10 ⁷ - 8,3x10 ¹²
Coliformes fecales	4,0x10 ³ -	2,0 x10 ² -	7,0x10 ⁴ -	1,1 x10 ⁴ -	---	4,0x10 ³ -	---	1,2x10 ⁵ -
NMP 100 mL ⁻¹	1,2 x10 ³	1,9 x10 ³	9,0x10⁹	1,1 x10 ³	---	3x10 ⁵	(1x10² - 1x10 ⁶)	1,6x10 ⁵
<i>E. coli</i>	3,0 x10 ² -	---	---	5,5x10 ⁴ -	>1,6x10 ³	>1,6x10 ³	1,1 x10 ³	---
NMP 100 mL ⁻¹	5,5 x10 ⁴	---	---	30	---	---	---	---
<i>Enterococci faecalis</i> , UFC mL ⁻¹	1,0x10 ³ - 5,4 x10 ⁴	---	---	---	---	---	(5x10 ² - 4,8x10 ⁵)	---
<i>Pseudomonas sp.</i> , UFC mL ⁻¹	---	---	---	---	---	---	3 x 10 ¹ (44 1,5x10 ⁴)	---
<i>Staphylococcus sp.</i> , UFC mL ⁻¹	---	---	---	---	---	---	112 (1- 800)	---
<i>Staphylococcus aureus</i> , UFC mL ⁻¹	---	---	---	3 x10 ⁴ - 4 x10 ²	---	---	85 (1- 300)	---

Identificación: números en negrita los valores extremos para cada microorganismo, — valor no reportado
Referencias: + Paz et al. 2004; ++ Palomo 2008; +++ Ramos 2005; & Nuñez y Moretton 2006; & Wen et al. 2004; & Rezacc et al. 2005; * Nuñez y Moretton 2007; ** Gautam et al. 2007; *** Ekhaise y Omavwoya 2008

La conductividad y el pH son los indicadores que más se cumplen de todos. No obstante, según Robert (2006), los valores extremos de pH en establecimientos hospitalarios de Lyon estuvieron entre 5,1 y 10,4 lo que se atribuye a los materiales empleados en la limpieza, tales como: detergentes y desinfectantes. Lo anterior indica un intervalo aun mayor que el reportado en el cuadro II.

Los valores reportados de los indicadores muestran variación entre diferentes instalaciones hospitalarias no solo por su tamaño sino también por los servicios que presta, así como por el contexto donde se desenvuelven (geográfico y socioeconómico) e incluso en diferentes días de la semana. Las cargas de estos indicadores están sujetas, inclusive, a la variabilidad horaria (Boillot, 2008). Estos indicadores, por sus valores, incumplen normativas de vertimiento vigentes.

Los datos reportados en el cuadro III muestran variación en la concentración de los microorganismos en el agua residual. Muchos autores consideran que estas concentraciones son más bajas que las detectadas en las aguas residuales domésticas (Boillot *et al.*, 2008). Lo anterior se explica por la presencia en las aguas residuales hospitalarias de elevadas concentraciones de antibióticos y desinfectantes, la baja resistencia de algunos microorganismos a las condiciones ambientales, entre otros.

Los indicadores de contaminación microbiológica, revelan las cargas en diferentes microorganismos patógenos que contienen estas aguas residuales. Los indicadores microbiológicos muestran valores significativos, lo cual significa que estas aguas no deben ser empleadas sin tratamiento previo.

La presencia de *Enterococci* y *Staphylococci* se puede explicar por el hecho de que estas bacterias son mucho más resistentes que otras.

A continuación se exponen los resultados más detallados en cuanto a la identificación de las especies presentes en los sistemas de disposición de las aguas residuales y excretas de tres hospitales.

En la Caja Nacional de Seguridad Social y Elizabeth Seton de la Caja Petrolera de Seguridad social, con capacidad de hospitalización de 350 camas, las

enterobacterias identificadas mediante pruebas bioquímicas fueron: *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Hafnia Alves*, *Cedecea sp.*, *Serratia sp.*, *Yersinia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Aeromona sp.* y *Pseudomona sp.* Entre los gérmenes Gram+, se encontraron los siguientes: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprofíticos*, *Streptococcus sp.* y *Bacillus sp.*

Los estudios parasitológicos permitieron la identificación de las siguientes especies patógenas: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Iodoamoeba butschlii*, *Endolimax nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Uncinarias*, *Himenolepsis nana*, *Taenia sp.* y *Strongyloides stercoralis* (Zapata *et al.*, 1991).

Méndez (2006) a su vez identificó: *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas versicularis*, *Salmonella enterica*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia rettgeri*, *Serratia fonticola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes xylooxidans subsp. Xylooxidans*, *Enterobacter intermedius* y *Pseudomonas fluorescens*.

Recientemente (Ekhaise y Omavwoya, 2008) reportaron aislamientos de las especies predominantes en alguno de los puntos de las aguas residuales generadas en un hospital en Nigeria. Entre las especies que se identificaron y caracterizaron se encontraron las siguientes: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* y *Bacillus spp.*

Algunas de las especies identificadas en los tres hospitales coinciden en el género, lo que indica el alto riesgo para la población el vertimiento al medio ambiente de las aguas residuales hospitalarias, al constituirse en un foco constante de infecciones, tomando en cuenta el alto número de pacientes que son tratados en estos centros.

Por otro lado, la caracterización microbiológica de las aguas residuales de los hospitales, realizada por diferentes autores, pone en evidencia, de manera

sistemática, la presencia de los microorganismos que han adquirido los caracteres de la resistencia a los antibióticos (Leprat, 1998). Las concentraciones de las bacterias en aguas residuales de hospitales fue de $2,4 \cdot 10^3$ UFC/100 mL⁻¹ (Emmanuel *et al.*, 2001) a $3 \cdot 10^5$ UFC/100 mL⁻¹ (Leprat, 1998; Bernet y Fines, 2000).

La resistencia a varios antibióticos se reporta por Ekhaie y Omavwoya (2008), en bacterias presentes en aguas residuales hospitalarias. El número de antibióticos al que mostraron resistencia las diferentes especies, en orden descendente, fueron los siguientes: *Escherichia coli* (12), *Klebsiella pneumoniae* (9), *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Aeromonas hydrophila* y *Pseudomonas fluorescens* (7), *Pseudomonas versicularis* (6), *Pasteurella multocida*, *Salmonella enterica*, *Serratia fonticola* (5), *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter intermedius*, *Providencia rettgeri* (4), *Acinetobacter calcoaceticus*, *Alcaligenes xylooxidans subsp.*, *Xylooxidans*, *Pseudomonas stutzeri* (2), todas provocan enfermedades de origen hídrico.

La liberación de las aguas residuales procedentes de hospitales se asocia con el aumento de la prevalencia de la resistencia antibiótica. Esta selección y diseminación de las bacterias resistentes en la naturaleza pueden evitarse asegurando un efectivo tratamiento contra la enfermedades infecciosas en humanos y manteniendo un balance ecológico que favorezca el predominio de la flora bacteriana natural (Elmanama *et al.*, 2006).

Igualmente, los indicadores de la contaminación viral en un agua superficial, como enterovirus y adenovirus, fueron identificados en los efluentes del hospital (Mansotte y Jestin, 2000). Los enterovirus también se encuentran presentes en cantidades importantes en las aguas residuales. A su vez, el VIH, agente causal del SIDA, fue aislado de excreciones biológicas de personas infectadas. *Staphylococcus aureus* es un importante patógeno en unidades de tratamientos intensivos. Schwartz *et al.* (2003), determinaron estafilococos resistentes a antibióticos en biopelículas de efluentes hospitalarios.

Las bacterias heterotróficas pueden actuar como transportadoras de resistencia genéticamente

determinadas, pasando esos genes a bacterias patógenas por transferencia horizontal.

Los hospitales generan aguas residuales que unido a la cuantía de los indicadores medioambientales físicos, químicos y microbiológicos, permiten conocer el riesgo sanitario cuando se disponen sin tratamiento al medio ambiente.

Estas aguas residuales, descargadas directamente en el drenaje de la red de los laboratorios y de los hospitales, pueden contribuir bajo ciertas condiciones fisicoquímicas a la presencia del virus en las redes urbanas del alcantarillado y en las plantas de tratamiento de aguas residuales.

En realidad el solo conocimiento de los indicadores globales de contaminación no permite precisar los componentes, de manera tal que se pueda actuar para su descontaminación.

Entre los componentes que se cuantifican en las aguas residuales hospitalarias se encuentran los residuos de principios activos, los cuales forman parte de los contaminantes emergentes. A continuación se presentarán ciertos elementos sobre la cuantificación de los principios activos en los residuos líquidos hospitalarios y su toxicidad. Se pondrá ejemplos de la toxicidad de estas aguas residuales.

Residuos de medicamentos detectados en las aguas residuales hospitalarias

Las aguas residuales hospitalarias aportan, de manera significativa, medicamentos, especialmente antibióticos, analgésicos, betabloqueadores, agentes anti-cáncer y medios de contrastes yodados (Mansotte y Jestin, 2000; Kümmerer, 2001; Heberer, 2002; Ferrari *et al.*, 2003a, Schwartz *et al.*, 2003; Brown 2004; Gómez *et al.*, 2006) en más altas concentraciones que en las aguas residuales domésticas, debido a la menor dilución de las mismas (Alder *et al.*, 2006).

A modo de ejemplo se exponen los principios activos detectados en las aguas residuales de dos hospitales. Por un lado, las aguas residuales de un hospital privado pequeño, con capacidad de 75

camas situado en Armería, España. De las mismas se tomaron seis muestras compuestas durante octubre y diciembre 2004 (cuadro IV) / Gómez *et al.*, 2006/. Por otro lado las aguas residuales de un hospital reportado por Brown (2004) en un proyecto ejecutado en la ciudad de Alburquerque, México.

De manera particular, la concentración determinada a los principios activos de diferentes grupos farmacológicos, en las aguas residuales hospitalarias, se exponen a continuación.

Los antibióticos pertenecen a grupos importantes de productos farmacéuticos en la medicina de hoy.

CUADRO IV. MEDICAMENTOS DETECTADOS EN LAS AGUAS RESIDUALES DE DOS HOSPITALES

Principio activo	Grupo farmacéutico	Intervalo de concentración, $\mu\text{g L}^{-1}$ (Gómez <i>et al.</i> 2006)	Intervalo de concentración, $\mu\text{g L}^{-1}$ (Brown 2004)
Acetaminofén	analgésico	0,5 - 29 (16,02)	---
Atenolol	betabloqueador	0,1 - 122 (3,4)	---
Carbamazepina	antiepiléptico	0,03 - 0,07 (0,04)	---
Ciprofloxacina	antibiótico	---	0,85 - 0,20
Codeína	analgésico	0,01 - 5,7 (0,9)	---
Diclorofenaco	antiinflamatorio	0,06 - 1,9 (1,4)	---
Eritromicina	antibiótico	0,01 - 0,03 (0,019)	---
Ibuprofeno	analgésico	1,5 - 151 (19,77)	---
Ketorolaco	antiinflamatorio	0,5 - 59,5 (4,2)	---
Lencomycin	antibiótico	---	0,30 - 0,20
Metronidazol	antibiótico	1,8 - 9,4 (5,9)	---
Penicilina	antibiótico	---	0,85 - 0,52
Propranolol	betabloqueador	0,2 - 6,5 (1,35)	---
Ofloxacina	antibiótico	---	25,50 - 35,50
Ranitidina	bloqueador de la histamina-2	0,4 - 1,7 (0,98)	---
Sulfametaxazole	antibiótico	---	0,10 - 0,21
Trimetoprim	antibiótico	0,01 - 0,03 (0,025)	0,29 - 0,50

Nota: entre paréntesis valor promedio.

Su importancia puede ser considerada por las cantidades que se utilizan y sus efectos ecotoxicológicos por la resistencia bacteriana (Hirsch *et al.*, 1999). Los centros de atención en salud, especialmente los hospitales, constituyen importantes puntos de origen de descargas de antibióticos hacia el ambiente, produciendo un fuerte impacto en la composición física, química y biológica de los cuerpos receptores.

Dentro de esta perspectiva, no es extraño pensar que también los hospitales, y más específicamente sus descargas líquidas, ejerzan una presión selectiva sobre la biota presente en los cuerpos receptores que los reciben, contribuyendo a la selección de microorganismos con patrones de resistencia múltiple a antibióticos, ya sea por la presencia de

los antibióticos en las descargas (Ternes, 1998; Halling-Sørensen *et al.*, 1998) o por la transmisión de factores de resistencia hacia las bacterias propias de las aguas superficiales (Guardabassi *et al.*, 1998, Méndez 2006).

Los antibióticos se han detectado a elevadas concentraciones en los efluentes hospitalarios. De igual modo, Hartmann *et al.* (1998) detectaron concentraciones de entre 3 y 85 mg L^{-1} del antibiótico ciprofloxacino.

Los antibióticos se han identificado en altas concentraciones en las aguas residuales hospitalarias (Hartmann *et al.*, 1998; Alder *et al.*, 2001). El primero detectó concentraciones entre 3 y 87 mg L^{-1} del antibiótico fluoroquinolona, ciprofloxacina.

Kümmerer (2001) reportó que las cantidades de antibióticos emitidos en las aguas residuales de algunos hospitales en los países europeos corresponden a una concentración media total en las aguas residuales municipales de aproximadamente $50 \mu\text{g L}^{-1}$. Lindberg *et al.* (2004) encontraron elevadas concentraciones de ciprofloxacino ($3,6-101,0 \text{ mg L}^{-1}$), sulfametoxazol ($0,4-12,2 \text{ mg L}^{-1}$), ofloxacino ($0,2-7,6 \text{ mg L}^{-1}$) y trimetoprim ($0,6-7,6 \text{ mg L}^{-1}$) en muestras de efluente hospitalario en Suecia.

Concentraciones superiores de los compuestos orgánicos halogenados (AOX) a 10 mg L^{-1} se detectaron en aguas residuales de servicios en un hospital del Centro Universitario (Gartiser *et al.*, 1996). Los AOX presentan una baja biodegradabilidad y adsorción (Sprehe *et al.*, 1999). En las aguas residuales de establecimientos hospitalarios, entre los principales AOX totales se encuentran, probablemente mezclados con yodo de las radiografías, solventes, desinfectantes, agentes limpiadores y drogas.

Los estudios realizados en un número de hospitales alemanes han demostrado que la concentración de AOX en las muestras diarias mezcladas, tomadas en los puntos de la descarga en las aguas residuales públicas se detectaron en el intervalo de $0,13$ a $0,94 \text{ mg L}^{-1}$. Hay que tener en cuenta que la contaminación de los AOX en las aguas residuales, en sectores individuales de hospitales de los AOX, puede llegar a ser substancialmente más alta (Gartiser *et al.*, 1994). Emmanuel *et al.* (2001) reportaron la concentración de AOX en efluentes de un hospital, con servicios para enfermedades infecciosas y tropicales, de un Centro Académico en Francia, en el intervalo entre $0,38$ y $1,24 \text{ mg L}^{-1}$.

Las cantidades de contaminantes de origen hospitalario muestran que ciertas sustancias como el órgano-halógeno y los medicamentos parcialmente metabolizados provienen principalmente de las plantas de tratamiento con poca degradación (Richardson y Bowron, 1985; Gartiser *et al.*, 1996; Kümmerer *et al.*, 1997; Halling-Sørensen, 1998; Sprehe *et al.*, 1999).

Generalmente las mayores cargas de los medios de contraste en las aguas residuales se encuentran

los fines de semana luego de que, de lunes a viernes, se realizaran los diagnósticos radiológicos. Ternes e Hirsch (2000), igualmente determinaron que en países con sistemas desarrollados de cuidados médicos, se puede esperar que la presencia de los medios de contrastes en las aguas residuales esté presente en cantidades apreciables y que por esta razón dichos países lideran la contaminación de los cuerpos hídricos.

El medio contraste yodinato rayos X aplicado en grandes cantidades en la mayoría de los hospitales se ha identificado (Gartiser *et al.*, 1996) como el principal contribuidor a las cargas de halógenos orgánicos en las aguas residuales de hospitales. Oleksy-Frenzel *et al.* (2000), detectaron concentraciones por encima de 10 mg L^{-1} en aguas residuales hospitalarias, observando poca o nula degradación en los sistemas de tratamiento.

La medicina nuclear es un área especializada de la radiología que utiliza cantidades muy pequeñas de sustancias radioactivas o radiofármacos; la misma genera desechos radiactivos, los cuales deben manejarse de forma que se eviten o minimicen los posibles impactos negativos al medio ambiente y al hombre. La gestión final de estos desechos abarca, todas las actividades vinculadas a la evacuación definitiva de los mismos en instalaciones especiales que deben garantizar su seguridad, acorde con los criterios internacionalmente aceptados (Gil *et al.*, 2004).

La generación y descarga de residuos radiactivos líquidos se estudió en la excreta de pacientes, luego de la aplicación de la medicina nuclear como método de diagnóstico en los hospitales. En el estudio se pudo estimar el impacto ambiental debido a los procedimientos de diagnóstico mediante la medicina nuclear. La actividad anual se estimó de acuerdo a un modelo desarrollado, correspondiendo en GBq a: $2,2$ de ^{131}I , $1,847$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $0,743$ de ^{123}I , $0,337$ de ^{67}Ga , $0,169$ de ^{111}In y $0,033$ de ^{201}Ti , cuando se aplicó a un hospital europeo (Barquero *et al.*, 2008).

De los metales pesados, hay siete considerados como los principales contaminantes detectados en aguas residuales hospitalarias: cromo, cobre, plomo, mercurio, níquel, plata y zinc. La concentración de

metales pesados en las aguas residuales de un hospital europeo, se comportó como sigue (mg L⁻¹): plomo 0,84-5,5; cadmio 0,29-3,1; cromo 1,8-7,4; cobre 0,1-34; níquel 0,44-10; zinc 0,14-240; platino 0,01-0,66; mercurio 0,097-0,89; gadolinum superior a 100 (Kümmerer, 2009).

El elemento gadolinium (Gd) usado en forma de complejo orgánico en la resonancia magnética se descarga consecutivamente en las aguas residuales hospitalarias. (Kümmerer, 2001), siendo detectado en concentraciones de alrededor 1 000 µg L⁻¹ (Kümmerer y Helmers, 2000). El ¹³¹I, administrado por vía oral es expulsado entre un 60 y 70 % en la orina; las dosis usadas varían, para diagnóstico de 100 mCi y más para el tratamiento de carcinoma de la tiroides. El ⁹⁹Tc y el ²⁰¹Tl, que se emplean en el diagnóstico nuclear, se han identificado en el sistema de las aguas residuales hospitalarias (Erlandsson y Matsson, 1978).

Los citostáticos son un grupo importante de drogas por su riesgo potencial en humanos y el medio ambiente (Kümmerer, 2001). Estos compuestos son empleados solamente en medicina. En general los compuestos empleados en la terapia contra el cáncer son mutagénicos (Bassi y Moreton, 2003). Se conoce su alta toxicidad y los efectos secundarios no deseados que provoca, como genotoxicidad. Además se han demostrado sus propiedades: carcinogénicas y fototóxicas (Skov *et al.*, 1990).

Los citostáticos pueden aparecer en las aguas residuales tanto por vertidos de líquidos como por excretas de los pacientes. Dado que la mayoría no son biodegradables, pueden pasar a través de las instalaciones depuradoras y verterse en las aguas, como es el caso de la ciclofosfamida y la ifosfamida. Algunos citostáticos, como la epirubicina, se quedan retenidos en gran proporción en el lodo de las depuradoras. Debería de minimizarse el acceso de los citostáticos en el medio ambiente. Las soluciones residuales no pueden eliminarse simplemente por la red de alcantarillado, ya que en la mayoría de los países, deben eliminarse según su potencial de peligrosidad. Sería necesario, además, la comprobación de que efectivamente no existe ya potencial mutagénico alguno (Eitel *et al.*, 2000).

Mayormente se emplean en los hospitales, por lo que las concentraciones previstas en sus aguas residuales van de 5 a 50 µg L⁻¹ (Kümmerer, 2001). Los medicamentos *citostáticos* que son empleados principalmente como antineoplásicos (anticancerosos o citotóxicos), como el cisplatino, carboplatin o el oxaliplatin, se monitorearon en las aguas residuales del tratamiento oncológico de un hospital de esta especialidad. Como ejemplo, el platino originado de la excreta de los pacientes tratados con compuestos cancerostáticos (CPC): cisplatino, carboplatino y oxaplatino se han detectado en las aguas residuales de hospitales donde se aplican.

La concentración de platino estuvo en el intervalo de 4,7-145 µg L⁻¹ (Lenz *et al.*, 2005). Debido a que estos principios activos se emplean solo en el ámbito hospitalario para el tratamiento del cáncer con quimioterapia, aparecen principalmente en efluentes hospitalarios, encontrándose a bajas concentraciones en muestras de aguas residuales de estaciones depuradoras para aguas residuales. Los fármacos ifosfamida y ciclofosfamida se encuentran en concentraciones por debajo de 4,5 µg L⁻¹ en efluentes de hospitales (Stegler-Hartmann *et al.*, 1997).

Aspectos en el medio ambiente de los medicamentos detectados en aguas residuales

Un aspecto importante de los medicamentos desde el punto de vista medioambiental es que las sustancias farmacológicamente activas incluyen compuestos formados por moléculas grandes y químicamente complejas, con diferentes peso molecular, estructura, funcionalidad, forma, etcétera. Su persistencia en el medio ambiente puede ser mayor de un año para algunos (eritromicina, ciclofosfamida, naproxeno, sufametoxazol) y más (ácido clofíbrico), por lo que puede acumularse alcanzando niveles biológicamente activos. El medicamento administrado puede ser excretado sin ningún cambio, como un metabolito principal, o como una mezcla de muchos metabolitos. Así, varios se metabolizan en el cuerpo humano y solo excretan en diferentes porcentajes, tanto en su forma original como transformados.

Algunos de estos contaminantes, especialmente los residuos de drogas y los compuestos organo-halogenados, se descargan frecuentemente en los efluentes de las plantas de tratamiento de residuales, después de experimentar una pequeña degradación (Kümmerer, 2001).

Aunque hasta la fecha hay pocos estudios sobre los efectos directos de la presencia de los fármacos en el medio ambiente, se han detectado: i) ciertos problemas en algunas especies de peces que pueden ser debidos a la presencia en las aguas superficiales de medicamentos empleados como agentes antidepresivos; ii) acumulación de componentes activos de medicamentos antidepresivos en el cerebro, el hígado y los músculos de tres tipos de peces diferentes que vivían en ríos a los que vertía efluentes de depuradoras; iii) así como alteraciones en el comportamiento y fisiología de los insectos, inhibición o estimulación del crecimiento en plantas acuáticas y algas, y el desarrollo de bacterias resistentes, etcétera.

Por otro lado, aunque a corto plazo, parece que no se pueden detectar efectos graves sobre la salud o sobre el medio ambiente, resultan probables: i) los efectos potencialmente acumulativos de los fármacos a medio o largo plazo pudiendo ocasionar cambios en el medio ambiente o daños en el hombre; ii) proliferación de microorganismos resistentes a los antibióticos; iii) la combinación de diferentes metabolitos y compuestos activos formando una especie de cóctel farmacológico, capaz de potenciar los efectos negativos en el hombre y el medio ambiente.

El mayor problema que presentan estas sustancias en la actualidad es el complejo desconocimiento sobre sus efectos, la ausencia de reglamentaciones que determinen las concentraciones máximas admisibles en los vertimientos, la reducción en procesos de depuración convencionales, así como los tratamientos específicos aplicables para su eliminación.

En la actualidad existen varios proyectos de organismos regionales, así como en instituciones académicas de diferentes países que han centrado sus investigaciones en estudiar la analítica para la

detección y cuantificación de fármacos en el agua, su grado de eliminación real mediante procesos de depuración convencional o no, entre otros.

Efectos de los residuos de medicamentos en organismos indicadores

Muchos de los productos químicos farmacéuticos aplicados en medicina humana son producidos, usados y desechados, en grandes volúmenes a nivel mundial.

Actualmente, los principios activos farmacológicos pueden considerarse como las sustancias sintéticas de consumo humano y veterinario más estudiadas y caracterizadas, incluyendo sus posibles efectos tóxicos, actividad farmacodinámica y propiedades farmacocinéticas. Sin embargo, tales sustancias, tras ser excretadas y vertidas al medio ambiente, pueden causar diversos efectos, no solo en personas (o animales), sino sobre otros organismos acuáticos o terrestres. Por ende, la evaluación de riesgos de estos productos farmacéuticos es un área de investigación emergente en el ámbito global (Richardson y Bowron, 1985; Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Daughton y Ternes, 1999; Chapman, 2006; Jjemba, 2006; Besse y Garric, 2007).

Algunas de estas sustancias presentes en aguas residuales son genotóxicas y son sospechosas de ser una posible causa de cáncer observado en décadas anteriores. Es extremadamente difícil cuantificar el riesgo asociado con estos compuestos químicos porque ellos están usualmente en concentraciones por debajo de los límites detectables en las determinaciones analíticas; sin embargo, los efectos compuestos de las mezclas no se pueden determinar por métodos analíticos.

La toxicidad es frecuentemente evaluada por ensayos biológicos. Solo hay una parte de estos estudios de la genotoxicidad de las aguas residuales hospitalarias (Giuliani *et al.*, 1996; Steger-Hartman *et al.*, 1997; Hartmann *et al.*, 1999; Jolibois *et al.*, 2003; Boillot, 2008). Según la OPS (1993) se encuentran desinfectantes, drogas citostáticas y antibióticos, con actividad genotóxica.

La investigación del efecto ecotoxicológico de un agua residual proporciona más solidez a la evaluación de la calidad de agua (Wong y Pak, 2004). Por eso el uso de los bioensayos es extremadamente importante para determinar los efectos de los fármacos (Park y Choi, 2008).

Por estos estudios se establecen los criterios de calidad para la protección de la vida acuática, los que posteriormente se usan para determinar los estándares de calidad ambiental para cada agente químico (Burton y Nordstrom, 2004). Los parámetros de toxicidad más comúnmente empleados son la concentración letal media (CL_{50}), la concentración efectiva media (CE_{50}) y la concentración de inhibición media (CI_{50}).

Las aguas residuales hospitalarias tienen una elevada toxicidad, principalmente por la presencia de detergentes y desinfectantes (Deloffre-Bonnamour, 1995), principios activos (Kümmerer *et al.*, 1997; Halling-Sørensen *et al.*, 1998; Cleuvers, 2003; Ferrari *et al.*, 2003; Emmanuel, 2004), así como de los agentes contrastantes (Kümmerer *et al.*, 1998; Fent *et al.*, 2006; Besse y Garric, 2007).

En este trabajo se presenta una recopilación de los datos de la toxicidad determinada en un significativo número de principios activos de diferentes grupos farmacológicos, por varios autores.

La existencia muy elevada de principios activos en el ambiente acuático estimula a realizar mayores estudios de impacto ambiental (Brain *et al.*, 2008). Sin embargo los estudios ecotoxicológicos efectuados por muchos

investigadores para identificar medicamentos potencialmente peligrosos para el medio ambiente son aún insuficientes (Bila y Dezotti, 2003). Algunos investigadores han analizado el riesgo potencial de algunos medicamentos en el medio ambiente a través de la biodegradabilidad, del destino ambiental y de las pruebas de toxicidad con organismos acuáticos (Castiglioni *et al.*, 2004; Brain *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2008; Park y Choi, 2008).

Los medicamentos aplicados con propósitos medicinales pueden alcanzar finalmente al medio dulce-acuícola por rutas directas o indirectas (Kümmerer, 2003; Brain *et al.*, 2008). Sin embargo, no se conoce adecuadamente las consecuencias ecológicas del ingreso de estas sustancias a los cuerpos hídricos. Por lo tanto, la evaluación del efecto de estos compuestos en organismos acuáticos no destinatarios, como la pulga de agua *D. magna*, a través de una evaluación del riesgo ecológico, permitirá tomar las medidas de mitigación necesarias para la protección de los ambientes acuáticos por productos farmacéuticos (Zuccato *et al.*, 2006).

A continuación se describen los distintos efectos descritos en la literatura para medicamentos de diferentes grupos farmacológicos (cuadro V).

Analgésicos y antiinflamatorios. A pesar de la relevancia medioambiental adquirida en los últimos años por los principios activos farmacológicos, muchos de los efectos adversos de estos fármacos sobre el medioambiente son aún desconocidos.

Diversas investigaciones demuestran una

CUADRO V. DATOS DE ECOTOXICIDAD RECOGIDOS EN LA BIBLIOGRAFÍA PARA UN GRUPO DE PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS SELECCIONADOS

Fármaco	Especie	Dato ecotoxicológico, mg L ⁻¹	Referencia
Carbamazepina	<i>Daphnia magna</i> 48 h	CE ₅₀ 13,8	Ferrari <i>et al.</i> 2003
	Microtox <i>Vibrio</i> 30 min <i>fischeri</i>	CE ₅₀ 81	
	<i>C. dubia</i> 48 h	CE ₅₀ 77,7	
	<i>D. subspicatus</i> 3 d	CE ₅₀ 74	Cleuvers 2003
Diclorofenaco	ToxAlert 100, <i>Vibrio fischeri</i> 15 min	CE ₅₀ 13,5	Farré <i>et al.</i> 2001
	<i>Vibrio fischeri</i> 30 min	CE ₅₀ 11,45	Ferrari <i>et al.</i> 2003
	<i>Daphnia magna</i> 48 h	CE ₅₀ 224,3	
	<i>D. subspicatus</i> 3 d	CE ₅₀ 72	Cleuvers 2003
Ibuprofeno	<i>Daphnia Magna</i> 48 h	CE ₅₀ 9,06	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i> 2000
	<i>S. costatum</i> 96 h	CE ₅₀ 7,1	Halling-Sørensen <i>et al.</i> 1998
	<i>L. macrohiruz</i> (pez) 48 h	CE ₅₀ 10	
	ToxAlert 100 <i>Vibrio fischeri</i> 15 min	CENO 12,1	Farré <i>et al.</i> 2001
Ibuprofeno	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 175	Iannacone y Alvaríño (2009)
Ketoprofeno	ECOSAR Peces	CE ₅₀ 32	Sanderson <i>et al.</i> 2003
	ECOSAR <i>Daphnia magna</i>	CE ₅₀ 248	
	ECOSAR <i>Alga</i>	CE ₅₀ 164	
	ToxAlert 100, <i>Vibrio fischeri</i> 15 min	CENO 15,6	Farré <i>et al.</i> 2001
Naproxeno	Rotokit <i>B. calyciflorus</i> 24 h	CL ₅₀ 62,5	Isidoro <i>et al.</i> 2005
	Ceriodaphnids <i>C. dubia</i> 48 h	CE ₅₀ 66,4	
	Thamnotokit, 24 h <i>T. platyurus</i>	CE ₅₀ 84,09	
	ToxAlert 100 <i>Vibrio fischeri</i> 15 min	CENO 21,2	Farré <i>et al.</i> 2001
Paracetamol	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 62,3	Iannacone y Alvaríño (2009)
Diazepam	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 17,1	Iannacone y Alvaríño (2009)
Diazepam	<i>D. magna</i> a 24 h	4,3 a 14	Straub 2008
Diazepam	<i>Oncorhynchus mykiss</i> a 96 h	84	Straub 2008
Diazepam	<i>Scenedesmus subspicatus</i> y <i>Synechococcus leopoliensis</i>	CI ₅₀ 3,11 y 11,9, respectivamente	Straub 2008
Ciprofloxacino	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 230,6	Iannacone y Alvaríño (2009)
Trimethoprim	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 296	Iannacone y Alvaríño (2009)
Sulfamethoxazole	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 1480	Iannacone y Alvaríño (2009)
Amoxicillin	<i>D. magna</i> a 96 h	CL ₅₀ 6950	Iannacone y Alvaríño (2009)

Vibrio fischeri (bacteria); *B. calyciflorus* (rotífero); *T. platyurus*, *Daphnia magna*, *C. dubia*, *S. costatum* (crustáceo); *D. subspicatus*, *Scenedesmus subspicatus* y *Synechococcus leopoliensis* (algas); *Oncorhynchus mykiss*, *L. Macrohiruz* (pez).

elevada toxicidad de los antiinflamatorios: diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno (Daughton y Ternes, 1999; Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000) en invertebrados o algas (Cleuvers 2003, Ferrari *et al.* 2003). El fármaco ibuprofeno inhibe el crecimiento de bacterias Gram+ (Halling-Sørensen *et al.* 1998) y el ácido salicílico afecta a la reproducción de *Daphnia magna* a concentraciones de $1,8 \text{ mg L}^{-1}$ (Marques *et al.*, 2004). El fármaco diclofenaco, tras días de exposición, causa efectos crónicos sobre ciertas especies de peces como la trucha, provocando lesiones renales, alteraciones en las escamas, o incluso diversos efectos a nivel celular (Schwaiger *et al.*, 2004).

En relación con el paracetamol sobre *D. magna* fue observado un valor de CL_{50} a 96 h de $62,3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (Iannacone y Alvariano, 2009).

Antibióticos. De todos los grupos terapéuticos los antibióticos han recibido mayor atención en cuanto a la presencia en el medio ambiente. En los últimos años se ha incrementado el uso de antibióticos, lo que ha producido una selección genética a nivel bacteriano, provocando la supervivencia de bacterias más perjudiciales (Jorgensen y Halling-Sørensen, 2000). Además, la presencia de antibióticos en aguas y suelos tiene como consecuencia la producción de una resistencia bacteriana a tales fármacos (Kümmerer y Henninger, 2003), pudiéndose producir dificultades a la hora de tratar ciertas enfermedades. No obstante, la falta de información relativa a este grupo de fármacos no permite la obtención de conclusiones en lo referente al impacto real que supone la presencia de tales sustancias en el medioambiente.

Varios organismos podrían sufrir efectos muy tóxicos ante la exposición a antibióticos como estreptomycin u oxitetraciclina (Halling-Sørensen *et al.*, 1998). Varias de estas sustancias muestran una fuerte inhibición en el crecimiento de ciertas algas, además, se pueden producir efectos de sinergismos a través de la combinación de fármacos empleados de forma habitual.

Ensayos realizados con sulfadimetoxina y oxitetraciclina muestran sus características tóxicas

para organismos invertebrados (Halling-Sorensen *et al.*, 1998; Wollenberger *et al.*, 2000). En consecuencia, concentraciones bajas de estas sustancias podrían afectar a la estructura de la comunidad microbiana, e incluso llegar a afectar a la cadena alimentaria (Hernando *et al.*, 2006).

El sulfametoxazol y la trimetoprima que fueron evaluados como una mezcla presentaron en secuencia al diazepam una alta ecotoxicidad potencial sobre *D. magna*. La trimetoprima y el sulfametoxazol al ser evaluados en comparación con otros nueve antibióticos, se encontraron entre los más tóxicos sobre *Vibrio fischeri* (Park y Choi, 2008; De Liguoro *et al.*, 2009).

El ciprofloxacino usado sobre *D. magna* produjo un valor de CL_{50} a 96 h de $230,6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (Iannacone y Alvariano, 2009).

Antiepilépticos. Tanto el diazepam como la carbamazepina han sido clasificados como sustancias potencialmente peligrosas para el medio acuático, debido a que la mayoría de las especies estudiadas muestran unos efectos agudos a concentraciones por debajo de los 100 mg L^{-1} . Para ambos compuestos, es la *D. Magna* el organismo más afectado, situándose los valores de toxicidad aguda a partir de concentraciones de $12,7 \text{ mg L}^{-1}$ (Fent *et al.*, 2006).

El diazepam fue la sustancia química que presentó mayor ecotoxicidad potencial y mayor CL_{50} a 96 h ($17,1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) sobre *D. magna* en comparación con los otros productos farmacéuticos. El valor de CL_{50} obtenido es bastante similar a lo registrado en la literatura por otros autores, de $4,3$ a $14 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ a 24 h de exposición. Los peces como *Oncorhynchus mykiss* a 96 h de exposición presentaron menor sensibilidad al diazepam ($84 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) y las algas como *Scenedesmus subspicatus* y *Synechococcus leopoliensis* presentaron valores similar al de *D. magna* (CI_{50} de $3,11$ y $11,9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectivamente) /Straub, 2008/.

El fármaco carbamazepina no es mutagénico en células de mamífero, pero se considera carcinogénico en ratas, además, resulta letal para el pez cebra a concentraciones de $43 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ (Thaker, 2005).

β -bloqueadores. Varias investigaciones señalan la importancia de estudiar los modos de acción de estos fármacos en los organismos acuáticos, tanto vertebrados como invertebrados (Daughton y Ternes, 1999). Debido a su modo de actuación, los fármacos β -bloqueantes pueden actuar sobre diversas actividades fisiológicas de los organismos acuáticos. Así, el β -bloqueante propranolol puede afectar a la reproducción de ciertos organismos acuáticos (Huggett *et al.*, 2002).

Los peces que contienen receptores beta en el corazón e hígado y en el tejido reproductor pueden sufrir los efectos de este tipo de fármacos. En ciertas especies de peces, el fármaco propranolol puede afectar al crecimiento tras 14 días de exposición a concentraciones de 0,5 mg L⁻¹. Además, a concentraciones inferiores, no afecta la producción de huevos, sin embargo, los niveles de esteroides en plasma se ven seriamente alterados (Huggett *et al.*, 2002).

Hormonas. Hormonas femeninas como el estradiol, el estriol o la estrona, que se hallan de forma natural en la mujer y, en menor cantidad, en el hombre, se pueden encontrar presentes en las aguas residuales como consecuencia de su excreción. Otra fuente de compuestos estrogénicos son las hormonas sintéticas como el etinilestradiol, un potente estrógeno que se prescribe como anticonceptivo y para el tratamiento de varios cánceres, especialmente de próstata y de mama.

La exposición a pequeñas cantidades de hormonas durante largos periodos puede alterar el desarrollo de tejidos, lo que podría conllevar cambios permanentes en la naturaleza del organismo. La mayoría de los datos de toxicidad de hormonas esteroideas están referidos al 17 α -etinilestradiol, dietilestibestrol. Estas sustancias pueden actuar como disruptores endocrinos, interfiriendo con el sistema hormonal que regula las funciones reproductoras.

Hasta el momento, el mecanismo de acción de tales sustancias es, en parte, desconocido. Sustancias como el 17 α -etinilestradiol, dietilestibestrol pueden resultar tóxicas para algas, invertebrados y peces (Halling-Sørensen *et al.*, 1998).

Estudios realizados sobre peces muestran que una exposición a 17 β -estradiol puede producir una inversión sexual en el madeka japonés (*Oryzias latipes*) /Patyna *et al.*, 1999/ y carpa, así como una reducción del sexo masculino y de la producción de huevos. En invertebrados se han observado efectos similares, así como adelgazamiento de la cáscara del huevo en aves.

Anticancerígenos (citostáticos). Por su actividad metabólica, los anticancerígenos constituyen un grupo de medicamentos de importancia para el medioambiente, no sólo por su toxicidad aguda, sino además, por su capacidad para provocar alteraciones genéticas (Daughton y Ternes, 1999). Además, debido a su actividad farmacológica, actúan sobre las células cancerígenas, pero también sobre células sanas, pudiendo tener propiedades cancerígenas, mutagénicas o embriotóxicas, sobre diversos organismos acuáticos (Heberer, 2002).

Efectos causados en los organismos acuáticos por la combinación de principios activos farmacológicos

Aunque en casos específicos se ha probado que, incluso los productos farmacéuticos individuales provocan daño ambiental, las concentraciones de los productos farmacéuticos individuales que se encuentran en los ambientes europeos son, a menudo, demasiado bajas como para provocar efectos ecotoxicológicos directos. Sin embargo, toda una gama de diferentes productos farmacéuticos está presente en un compartimento ambiental determinado en un momento dado. Por consiguiente, la típica situación de exposición es por lo general una mezcla de múltiples componentes de concentraciones de bajo efecto de los productos farmacéuticos individuales.

Dos conceptos clásicos de toxicidad de mezcla, la adición de concentración y la acción independiente, se han aplicado, de manera exitosa, a una gama de mezclas farmacéuticas. Su poder para predecir la acción conjunta de los productos farmacéuticos es casi siempre de bueno a excelente.

Son raros los casos de toxicidades sinérgica o antagonística de las mezclas (una toxicidad más

elevada o más baja de la que se esperaba). Debido a que la toxicidad general de una mezcla de productos farmacéuticos es, en general, sustancialmente más elevada que la toxicidad de cada sustancia individual en su concentración presente en la mezcla, existe una clara necesidad de considerar de forma adecuada la acción conjunta de los productos farmacéuticos en su valoración de peligro y riesgo ambiental.

La adición de concentración y la acción independiente pueden proporcionar instrumentos valiosos para este propósito. Sin embargo, sigue habiendo diversos vacíos en el conocimiento: En casi todos los estudios ecotoxicológicos de las mezclas farmacéuticas en la literatura, la "adición de concentración" predijo una toxicidad de la mezcla ligeramente más elevada que la Acción Independiente; no obstante, en unas cuantas situaciones se observó lo contrario.

Todavía se desconoce la relación entre las dos predicciones en situaciones ambientalmente realistas; en particular se carece del conocimiento sistemático sobre el que las situaciones pudieran llevar a efectos sinérgicos y antagonísticos. Además de estos vacíos científicos, un gran desafío consiste en desarrollar estrategias que reflejen de productos farmacéuticos en la regulación ambiental, ya que los enfoques y marcos de reglamentación actuales se basan principalmente en el enfoque clásico de cada sustancia (Backhaus, 2009).

Desde 1993, se ha tenido que evaluar el riesgo ambiental potencial de los productos farmacéuticos antes de su comercialización. De acuerdo con las directrices relevantes (EMEA, 2006) la evaluación de riesgo ambiental es un proceso escalonado en varias fases.

Los residuos farmacológicos que se encuentran en el medio acuático, se encuentran presentes como mezcla, y no como componentes individuales. Por ello, la evaluación del riesgo para el medioambiente podría verse desde un enfoque conjunto, y no como el riesgo asociado a cada una de estas sustancias por separado. Sin embargo, se encuentran en la literatura pocos estudios sobre los efectos tóxicos de las mezclas de fármacos (Cleuvers, 2003; Cleuvers, 2004; Brain *et al.*, 2004).

Básicamente se podrían señalar dos modos de actuación a la hora de predecir los efectos sobre el medioambiente de una mezcla de fármacos: adición del total de concentraciones y efectos de concentraciones individuales. Su poder para predecir la acción conjunta de los productos farmacéuticos es casi siempre de bueno a excelente. Son raros los casos de toxicidad sinérgica o antagonística de las mezclas (una toxicidad más elevada o más baja de la que se esperaba). Se carece aun de conocimiento sistemático sobre si la situación en particular pudiera llevar a un efecto sinérgico o antagonístico.

Un gran desafío consiste en desarrollar estrategias que reflejen el conjunto de productos farmacéuticos en la regulación ambiental, ya que los enfoques y marcos actuales se basan principalmente en la forma clásica de sustancias individuales (Backhaus, 2009).

Debido a que la toxicidad de una mezcla de productos farmacéuticos es, en general, sustancialmente más elevada que la toxicidad de cada sustancia individual en su concentración presente en la mezcla, existe una clara necesidad de considerar de forma adecuada la acción conjunta de los productos farmacéuticos en su valoración de peligro y riesgo ambiental (Backhaus, 2009).

Ejemplos de los estudios realizados con mezcla de varios antiinflamatorios (diclorofenaco, ibuprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico) muestran que la concentración a la que dicha mezcla resulta ser tóxica, para *D. Magna* o *D. Subspicatus*, no lo son los componentes de la mezcla de forma individual. Esto indica que en la mezcla se produce un efecto sinérgico en la concentración de cada uno de los fármacos (Cleuvers, 2004).

Aunque en casos específicos se ha probado que incluso los productos farmacéuticos individuales provocan daño ambiental, las concentraciones de los mismos individuales que se encuentran en los ambientes de diferentes países son a menudo demasiado bajas como para provocar efectos ecotoxicológicos directos. Sin embargo, toda la gama de diferentes productos farmacéuticos está presente en un compartimento ambiental determinado en un momento dado. Por consiguiente, la típica situación de exposición es por lo general una mezcla de múltiples componentes de

concentraciones de bajo efecto de los productos farmacéuticos individuales (Mac-Quhae, 2002).

Entre los ensayos de respuesta directa, se encuentran los bioensayos de toxicidad: agudo y crónico. En el primero se cuantifican las concentraciones letales de un xenobiótico a una especie en particular. El valor calculado se denomina concentración letal media: CL_{50} , y representa la concentración que causa la muerte al 50 % de la población experimental, en un tiempo determinado (generalmente 48 o 96 h). En el crónico, se estima la concentración efecto media (CE_{50}), la cual es la concentración de la sustancia de prueba que causa un efecto al 50 % de la población experimental, al cabo de un tiempo determinado; depende del estadio de vida considerado o del ciclo de vida del organismo empleado (Esclapés, 1999).

Un resultado negativo en un ensayo de toxicidad aguda con una muestra dada, no garantiza la ausencia de toxicidad crónica. Adicionalmente, debido a la variabilidad temporal potencial que existe en la toxicidad de un desecho, un resultado negativo en una muestra particular, no excluye la posibilidad de que muestras colectadas de la descarga en otro momento, puedan mostrar toxicidad aguda o crónica. La frecuencia con que los ensayos de toxicidad se deben realizar en estudios de efluentes, dependerá de la variabilidad y grado de toxicidad del desecho, cronograma de producción y cambios en los procesos (Esclapés, 1999).

Cuando varias sustancias químicas se encuentran presentes en un cuerpo de agua, la interacción toxicológica entre estas sustancias puede invalidar los datos de toxicidad de las sustancias aisladas. Además, la elaboración de un inventario completo de las sustancias químicas presentes y sus concentraciones individuales puede resultar difícil o imposible de realizar; por lo que puede ser útil la determinación de la toxicidad total de las descargas al cuerpo de agua y también la del cuerpo de agua mismo. Esta medición de toxicidad puede emplearse para evaluar el significado de cada descarga en el cuerpo de agua (Mac-Quhae, 2002).

Toxicidad determinada en las aguas residuales hospitalarias

Los hospitales representan una fuente de liberación de muchos compuestos químicos en sus aguas residuales, las que pueden tener un impacto en el ambiente y en la salud humana. Algunos de los compuestos encontrados en las aguas residuales son genotóxicos y son sospechosos de ser una posible causa del cáncer observado en las pasadas décadas. Sin embargo el conocimiento acerca de la toxicidad de las aguas residuales hospitalarias es escaso y debe ser estudiado.

Diferentes revisiones de la literatura han reportado el destino de muchos compuestos farmacéuticos, así como su presencia y efectos en el medio acuático (Richardson-Bowron, 1985; Halling-Sørensen *et al.*, 1998).

En la literatura se reporta la alta toxicidad de las aguas residuales de un grupo de hospitales (Delaffre-Bonnamour, 1995; Leprat *et al.*, 1996; Villegas-Navarro *et al.*, 1997; Jehannin, 1999; Emmanuel *et al.*, 2005; Boillot, 2008).

Del estudio del riesgo ecotóxico de las aguas residuales hospitalarias en Francia se definieron dos efectos: los de estas aguas residuales en los procesos biológicos de las plantas de tratamiento, particularmente en la afectación sobre la comunidad de organismos responsables de la descontaminación de la materia orgánica y los efectos en los organismos acuáticos (EEC, 1996).

Muestras de aguas residuales hospitalarias estudiadas, de diferentes orígenes (Steger-Hartmann *et al.*, 1997; Hartmann *et al.*, 1999; Jolibois *et al.*, 2003) mediante los ensayos de umuC, *Salmonella* y V79 presentaron una genotoxicidad entre 50 y 56 %.

Jolibois y Guerbert (2006) mostraron que las muestras de las aguas residuales del hospital universitario son frecuentemente genotóxicas. La evaluación de la genotoxicidad del agua residual hospitalaria se determinó por los ensayos SSO y *Salmonella fluctuation*. Estos ensayos mostraron que las aguas residuales hospitalarias presentan efectos genotóxicos.

Es difícil comparar los resultados entre estudios porque algunos parámetros pueden influir en la respuesta del ensayo, como son: la composición de la muestra, el tamaño y la actividad del hospital, la naturaleza de los medicamentos empleados en los tratamientos, la naturaleza de los ensayos empleados, entre otros.

Como se ha corroborado que los hospitales son una fuente de descarga de compuestos genotóxicos en sus aguas residuales, deben emprenderse los esfuerzos por el personal de estas instituciones para integrar el conocimiento y el control de sus aguas residuales, y así proteger el ambiente mediante los programas de control de las infecciones y del medioambiente (Jolibois y Guerbert, 2006).

Boillot *et al.* (2008) determinaron que la ecotoxicidad de las aguas residuales de un hospital fluctúa considerablemente durante 24 h de funcionamiento. Los horarios se pueden clasificar como siguen, según el decrecimiento de la toxicidad: de 9 am- 1pm > 1- 5 pm > 5- 9am > 5- 11pm > 11 pm- 5 am (la mayoría de muestras menos tóxicas).

La variación de la toxicidad en los diferentes periodos es considerable. Durante el periodo 9 am a 1 pm, la EC_{20} determinada en los ensayos con *P. Subcapitata* y *D. Magna* (en 48 h) fueron de 3,9 y 4,9; respectivamente.

Lo anterior revela que el agua residual es muy tóxica para los organismos analizados y a su vez está muy relacionado con las actividades que se realizan en los hospitales en esos horarios.

● Discusión

El comportamiento de los indicadores sanitarios y ecotoxicológicos de las aguas residuales reportados en un grupo de hospitales de diferentes latitudes y desarrollo socio-cultural, evidencia los aspectos siguientes:

- Generación de aguas residuales en el intervalo de 50 a 1 800 L cama⁻¹ día⁻¹.
- Presencia de microorganismos, principalmente bacterias, que han adquirido los caracteres de multiresistencia a los antibióticos.

- Determinación de una flora variable de coniformes fecales en el intervalo de: $1,0 \cdot 10^2$ a $9,0 \cdot 10^9$ NMP 100 mL⁻¹.
- Cuantificación de principios activos de diferentes grupos farmacológicos.
- Ecotoxicidad identificada en diferentes bioindicadores de toxicidad (aguda y crónica) con valores de CE_{50} , CI_{50} y CL_{50} elevados, de los principios activos y de las aguas residuales hospitalarias.
- Características mutagénicas.

Por lo anterior, se hace necesario fomentar el conocimiento científico-técnico, y el control de las emisiones de productos al medioambiente, sobre los aspectos siguientes:

- revisar la efectividad de los procesos de las plantas de tratamiento de aguas residuales hospitalarias actuales, ya sea por medio de optimizar los sistemas existentes o por medio de introducir tecnologías mejoradas,
- analizar el destino y el efecto de los productos farmacéuticos y el manejo de medicamentos no usados, ya que los medicamentos no usados representan una de las maneras más sencillas para reducir la entrada de los productos farmacéuticos en el medioambiente,
- incrementar el conocimiento de los efectos ambientales que provocan las aguas residuales hospitalarias y de los principios activos que la componen; es necesario un trabajo para establecer la relevancia ecológica de respuestas agudas y crónicas, el significado de los metabolitos y los productos de transformación, e investigar cómo se puede evaluar el impacto de las mezclas,
- desarrollar estrategias de ensayo inteligentes para mejorar la evaluación de la toxicidad crónica, fundamentalmente de los medicamentos mayormente detectados,
- investigar adicionalmente el destino de los productos farmacéuticos en las plantas de tratamiento de aguas residuales de los hospitales, para lo que es necesario un estudio adicional acerca de la interacción entre los productos farmacéuticos y los sólidos,
- evaluar el papel del monitoreo ambiental en la evaluación de riesgos, por lo que se debe establecer una lista prioritaria de productos farmacéuticos

que se emplean en cada hospital; en donde sea posible se debe reemplazar el muestreo *in situ* por métodos integrales, y debe haber un registro central de datos para monitorear los datos usando un formato estandarizado, tomando en consideración los horarios de mayor actividad,

- evaluar los aspectos prácticos de adoptar la "farmacia ecológica", para lo que se necesario estimular el desarrollo de productos farmacéuticos "más ecológicos" mediante la incorporación del resultado de la evaluación de riesgo ambiental en el proceso de aprobación de los fármacos,
- evaluar las metodologías para informar de mejor manera a la población, por qué es necesario aumentar la conciencia pública sobre el impacto de los productos farmacéuticos en el medioambiente, a fin de estimular un enfoque más responsable al uso de medicamentos y su adecuada eliminación.

Claramente se requiere investigación adicional sobre los impactos ambientales potenciales, especialmente para los efectos poco comunes, los metabolitos y los productos de transformación y las mezclas de productos farmacéuticos. Ya existe evidencia de que la toxicidad agregada de las mezclas es, en algunas ocasiones, sustancialmente más elevada que la toxicidad de las sustancias individuales.

A pesar de los nuevos resultados de la investigación que se resumen en el presente reporte, en la actualidad existen muy pocos datos sobre la exposición ambiental, el destino y los impactos de la mayoría de las aguas residuales hospitalarias en diferentes países. Esto implica la necesidad de un mayor monitoreo, considerando la determinación de las sustancias presentes, especialmente en el agua y en los sedimentos. Este monitoreo se debería enfocar en prioridades tales como antibióticos, antiparasitarios, hormonas, analgésicos y medicamentos psicotrópicos, especialmente aquellos que se liberan en el medioambiente en grandes cantidades y que se espera que tengan efectos ambientales; así como estudiar las características físico-químicas (solubilidad en agua, coeficiente octanol/agua, persistencia, biodegradación) de las mismas. Este monitoreo tendrá que estar complementado por directrices de la calidad del agua para las sustancias prioritarias.

Para proteger el medio acuático es necesario fijar límites superiores a las descargas de contaminantes perjudiciales, químicos y físicos, además de vigilar y regular las descargas que se realicen posteriormente. Los límites superiores de las descargas se derivan de la consideración de los criterios apropiados de calidad de agua, formulados a partir de datos de respuestas para sistemas biológicos (bioensayos crónicos o agudos) según plantea la FAO (1981).



Bibliografía

- ALDER, A. C., *et al.* "Occurrence and Fate of Fluoroquinolone, Macrolide and Sulfonamide Antibiotics During Wastewater Treatment and in Ambient Waters in Switzerland". *Pharmaceutical and Personal Care Products in the Environment: Scientific and Regulatory Issues*. C.G. Daughton, T. Jones-Lepp. Eds. American Chemical Society. Washington DC: 2001, Symposium Series 781, p. 56-69.
- _____. "Consumption and Occurrence". *Human Pharmaceuticals, hormones and fragrances: The Challenge of micro pollutants in urban water management*. T.A. Ternes and A. Joss. Eds. IWA Publishing London, UK: 2006.
- ANAM (2009). *Guía de prevención de la contaminación del recurso hídrico, caracterización y tratamiento de aguas residuales para el sector de hospitales. Autoridad nacional del Ambiente de la República de Panamá* [en línea]. 74 p. Disponible en Web: <<http://www.cnpml.org/html/archivos/GuiasDocumentos/GuiasDocumentos-ID4.pdf>> [Consulta: 10 de agosto de 2010].
- ANH, H., *et al.* (2008). *Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterial in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam*. *Chemosphere* 72, p. 968- 973.
- BACKHAUS, T. *Peligros predecibles y evaluación de riesgos de las mezclas farmacéuticas – posibles generalizaciones y brechas. Productos Farmacéuticos en el Medio Ambiente* [en línea]. Agencia Europea de Medio Ambiente. EFA Reporte Técnico 1/2000. Taller de la EEA, Agencia Europea de Medio Ambiente, 13 y 14 de enero de 2009, Copenhagen, 41 p. Disponible en Web: <http://www.canifarma.org.mx/descargables/00_documentos_interes/20.Pharmaceuticals_in_the_environment_espa.pdf> [Consulta: 24 de junio de 2010].
- BARQUERO, R.; AGULLA, M. M.; RUIZ, A. "Liquid discharges from the use of radionuclide in medicine (diagnosis)". *Journal of Environmental Radioactivity*. 2008, 99, p. 1535-1538.
- BASSI, M. D.; MORETTON, J. "Mutagenicity of antineoplastic drug residues treated in health care waste autoclave". *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2003, 71, p. 170-175.
- BERNET, S.; FINES, M. *Effluents du CHU de CAEN: Etude qualitative et quantitative de la flore microbienne et recherche de bactéries multirésistantes*. Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Limoges, Quatrième journée du Réseau Régional d'Hygiène de Basse-Normandie, Caen. Poster. 2000 Disponible en Web: <<http://www.rhbn.org/attachments/>

- 026_Poster%20Effluents.pdf> [Consulta: 30 de agosto de 2010].
- BESSE, J. P.; GARRIC, J. *Médicaments à usage humain: risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales*. Agence de l'Eau R.M.C., Lyon, 2007, 241 p. Disponible en Web: <http://www.norman-network.net/public/library/docs/rmc-medic_vf_juin2007.pdf> [Consulta: 10 de septiembre de 2010].
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. "Fármacos no medio ambiente". *Química Nova*. 2003, 26, p. 523-530.
- BOILLOT, C. "Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques". [Tesis Doctoral]. L'Institut National des sciences Appliquées de Lyon, Francia, 2008.
- BOILLOT, C., *et al.* "Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuation of a hospital effluent according to technical and care activities". *Sci. Total Environ.* 2008, 403, p. 113-129.
- BOILLOT, C.; PERRODIN, Y. "Joint-action ecotoxicity of binary mixtures of glutaraldehyde and surfactants used in hospital: Use of TI model and Isoblogram representation". *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2008, 71, p. 252-259.
- BRAIN, R. A., *et al.* "Microcosm evaluation of the effects of an eight pharmaceutical mixture to the aquatic macrophytes *Lemna gibba* and *Myriophyllum sibiricum*". *Aquatic Toxicology*. 2004, 70, p. 23-40.
- _____. "Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: effects and risks". *Rev Environ Contam Toxicol*. 2008, 192, p. 67-115.
- BROWN, K. D. *Pharmaceutically active compounds in residential and hospital effluent, municipal wastewater and the río Grande in Albuquerque, New Mexico* [en línea]. Water Resources Program, The University of New Mexico Albuquerque, New Mexico, 2004, 62 p. Disponible en Web: <[www.uam.edu/wrp/Publication No. wrp-9](http://www.uam.edu/wrp/Publication%20No.%20wrp-9)> [Consulta: 7 de octubre de 2008].
- BURTON, G. A. Jr.; NORDSTROM, J. E. "An *in situ* toxicity identification evaluation method Part I: Laboratory validation". *Environ Toxicol Chem*. 2004, 23, p. 2844-2850.
- CASTIGLIONI, S., *et al.* "Methodology approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in the river Po, Italy". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2004, 39, p. 25-32.
- CCLIN Paris-Nord. *Élimination des effluents liquides des établissements hospitaliers-Recommandations* [en línea]. Institut Biomédical des Cordeliers, Paris, 1999, 74 pp. Disponible en Web: <http://www.cclinparisnord.org/Guides/guide_effluents_liquides.pdf> [Consulta: 26 de noviembre de 2008].
- CHAPMAN, P. M. "Emerging substances-emerging problems?". *Environ Toxicol Chem*. 2006, 25, p. 1445-1447.
- CHOI, K., *et al.* "Occurrence and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han river, Korea". *Environ Toxicol Chem*. 2008, 27, p. 711-719.
- CLEUVERS, M. "Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects". *Toxicol. Lett.* 2003, 142, p. 185-194.
- _____. "Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen and acetylsalicylic acid". *Ecotoxicol. Environ. Safe*. 2004, 59, p. 309-315.
- DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. "Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agent of subtle change?" *Environ. Health Perspect.* 1999, 107, p. 907-938.
- DE ARMAS, J.R. "Variaciones del caudal y consumos de agua relativos a una cama en el hospital Abel Santamaría de Pinar del Río". *Ingeniería Hidráulica y Ambiental*. 2002, XXIII, p. 20- 24.
- DELAFFRE- BONNAMOUR, N. *Les rejets des établissements de santé: des effluents liquides aux déchets solides*. Mémoire de Maîtrise, Université Claude Bernard-Lyon 1. Institut Universitaire Professionnalisé, Génie de l'Environnement-Ecodéveloppement, Lyon, 1995, 75 p.
- DE LIGUORO, M., *et al.* "The toxicity of sulfamethazine to *Daphnia magna* and its additivity to other veterinary sulfonamides and trimethoprim". *Chemosphere*. 2009, 75, p. 1519-1524.
- EITEL, A.; SCHERRER, M.; KÜMMERER, K. *Instituto para Medicina Ambiental e Higiene en los Hospitales Manejo Citostáticos. ISOPP y Bristol-Myers Squibb GMBH, Munich* [en línea]. 1ª edición en español. 23 p. Disponible en Web: <<http://www.uniklinikfreiburg.de/iuk/live/informationenmaterial/zytobrosplan.pdf>> [Consulta: 9 de enero de 2010].
- EKHAISE, F. O.; OMAVWOYA, B. P. "Influencia of Hospital wastewater Dischargeed from University of Benin Teaching Hospital (UBTH), Benin City on its receiving Environment". *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* 2008, 4, p. 484-488.
- ELMANAMA, A. A.; ELKICHAOUI, A. Y.; MOHSIN, M. "Contribution of Hospital Wastewater to the Spread of Antibiotic Resistance in Comparison to Non-Health Institution". *J. Al-Aqsa Univ*. 2006, 10.
- EMEA. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK. Committee for proprietary medicinal products*. EMEA/CPMP/SWP/4447/00, 2006, 12 p. Disponible en Web: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>> [Consulta: 10 de septiembre de 2010].
- EMMANUEL, E. "Évaluation des risques sanitaires et écotoxicologiques liés aux effluents hospitaliers. Thèse de doctorat". L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2004, 259 p.
- EMMANUEL, E., *et al.* *Caractérisation chimique, biologique et écotoxicologique des effluents hospitaliers*. Déchets, revue francophone d'écologie industrielle n° 22 - 2ème trimestre, 2001, p. 31-33. Disponible en Web: <<http://www.pro-environnement.com/environnement/DST/caracterisation-chimique-biologique-et-ecotoxicologique-des-effluents-hospitaliers-c3bdfdb2ba8780i1367.htm>> [Consulta: 31 de agosto de 2010].

- _____. *Effects of hospital wastewater on aquatic ecosystem*. XXVIII Congreso de Ingeniería Sanitaria y Ambiental México, 27-31 octubre, 2002. Disponible en Web: <<http://www.bvsde.paho.org/bvsaidis/mexico26/xii-ii-001.pdf>> [Consulta: 9 de enero de 2010].
- _____. "Toxicological effects of disinfections using sodium hypochlorite on aquatic organisms and its contribution to AOX formation in hospital wastewater". *Environment International*. 2004, 30, p. 891-900.
- _____. "Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network". *J. Hazard Mater.* 2005, 117, p. 1-11.
- _____. "Groundwater contamination by microbiological and chemical substances released from hospital wastewater: health risk assessment for drinking water consumers". *Environment International*. 2009, 35, p. 718-726.
- ERLANDSSON, B.; MATSSON, S. "Medically used radionuclides in sewage sludge". *Water, Air, and Soil Pollution*. 1978, 9, p. 199-206.
- ESCLAPÉS, M. *Protocolos estándares para bioensayos de toxicidad con especies acuáticas y terrestres*. Versión 2.0. PDVSA. INTEVEP. 1999, 213 p.
- ESTRUCH, L.; EUGENIO, T.; GONZÁLEZ VELASCO, E. J. "Estudio de volúmenes de aguas de consumo, perdidas y residuales en un hospital clínico quirúrgico docente". *Rev. Cuba. Adm. Salud*. 1984, 10, p. 41-52.
- FAO. "Bases para la elección de ensayos biológicos para evaluar la contaminación marina". Parte 4ª. Manual de métodos de investigación del medio ambiente acuático. FAO, Doc. Tec. Pesca, 164, 1981, 34 p.
- FARRÉ, M. *et al.* "Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio* fishery". *J. Cromatogr. A*. 2001, 938, p. 187-197.
- FENT, K.; WESTON A. A.; CAMINADA, D. "Ecotoxicology of human pharmaceuticals". *Aquatic Toxicology*. 2006, 76, p. 122-159.
- FERRARI, B. *et al.* Ecotoxicity of 6 pharmaceuticals found in effluent of sewage treatment plants and surface water in Europe: Overview and interest for the current European draft guideline. In: *Envipharma*, Cemagref, Lyon, 2003a.
- _____. "Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac". *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2003, 55, p. 359-370.
- FERREIRA LA ROSA, A. M., *et al.* *Gestão de efluentes de serviços de saúde em Porto Alegre*. Anais XXVII Congresso Interamericano de Engenharia Sanitaria e Ambiental. ABES. Associação Brasileira de Engenharia Sanitaria e Ambiental. Porto Alegre, Brazil: 2000, VI-037, p. 1-13.
- FILHO, R. W. R., *et al.* "Fármacos, ETEs e corpos hídricos". *Revista Ambiente & Água. An International Journal of Applied Science*. 2007, 2, p. 54-61.
- GADELLE, F. "Le monde manquera-t-il bientôt d'eau?" *Sécheresse*. 1995, 6, p. 11-15.
- GARTISER, S., *et al.* "Untersuchung von Krankenhausabwasser am Beispiel des Universitätsklinikums Friburg". *Korresp. Abw*, 1994, 49, p. 1618-1624.
- _____. "Contamination of hospital wastewater with hazardous compounds as defined by §7a WHG. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 1996, 24, 90-97.
- GAUTAM, A. K.; KUMAR, S.; SABUMON, P. C. "Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater". *Journal of Environmental Management*. 2007, 83, p. 298-306.
- GIL, R., *et al.* *Impacto ambiental de un diseño conceptual de instalación de evacuación de desechos radiactivos. Contribución a la Educación y la Protección Ambiental*. 2004.
- GIULIANI, F., *et al.* "Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test". *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1996, 368, 1, p. 49-57.
- GÓMEZ, M. J., *et al.* "Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewater". *J. Chromatogr.* 2006, 1114, p. 224-233.
- GUARDABASSI, L., *et al.* "Antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. isolated from sewers receiving waste effluent from a hospital and a pharmaceutical plant". *Appl. Environ. Microbiol.* 1998, 64, p. 3499-3502.
- HALLING-SØRENSEN, B., *et al.* "Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-a review". *Chemosphere*. 1998, 36, p. 357-393.
- HARTMANN, A., *et al.* "Identification of fluoroquinolone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater". *Environ. Toxicol. Chem.* 1998, 17, p. 377-382.
- _____. "Primary DNA Damage But Not Mutagenicity Correlates with Ciprofloxacin Concentrations in German Hospital Wastewaters". *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1999, 36, p. 115-119.
- HARTEMANN, P.; HAUTEMANIERE, A.; JOYEUX, M. "La problématique des effluents hospitaliers". *Hygiène*. 2005, 13, p. 369-374.
- HEBERER, T. "Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data". *Toxicology Letters*. 2002, 131, p. 5-17.
- HERNANDO, M. D., *et al.* "Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments". *Talanta*. 2006, 69, p. 334-342.
- HIRSCH, R., *et al.* "Occurrence of antibiotics in the aquatic environment". *Sci. Total Environ.* 1999, 225, p. 109-118.
- HUGGETT, D. B., *et al.* "Toxicity of selected beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (β -blockers) on aquatic organisms". *Arch. Environ. Contam.* 2002, 43, p. 229-235.
- ININ. *Vertimiento de aguas residuales a las aguas terrestres y al alcantarillado. Especificaciones*. Norma Cubana 27:1999. Instituto Nacional de Investigaciones Normalización, 1999.
- ISIDORO, M., *et al.* "Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms". *Sci. Total Environ.* 2005, 346, p. 87-98.

- IANNACONE, J.; ALVARIÑO, L. "Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *Daphnia magna*". *Ecología Aplicada*. 2009, 8, p. 71-80.
- JEHANNIN, P. *Caractérisation et gestion des rejets liquides hospitaliers-Etude particulière de la situation du C.H. de Hyères (Var)*. Mémoire de fin d'études, Ecole Nationale de la Santé Publique, Rennes, 1999, 100 p. Disponible en Web: <<http://ressources.ensp.fr/memoires/1999/igs/jehannin.pdf>> [Consulta: 30 de agosto de 2010].
- JEMBA, P. K. "Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment". *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2006, 63, p. 113-130.
- JOLIBOIS, B.; GUERBET, M.; VASSAL, S. "Detection of hospital waste water genotoxicity with the SOS chromotest Ames fluctuation test". *Chemosphere*. 2003, 51, p. 539-543.
- JOLIBOIS, B.; GUERBERT, M. "Hospital Wastewater Genotoxicity". *Ann. Occup. Hyg.* 2006, 50, p. 189-196.
- JØRGENSEN, S. E.; HALLING-SØRENSEN, B. "Drugs in the environment". *Chemosphere*. 2000, 40, p. 691-699.
- KRATZ, W. "Ecotoxicological risk of human pharmaceuticals in Brandenburg surface waters?". In: Schmidt M., Glasson J., Emmelin L. y Helbron H. (eds.). *Standards and thresholds for impact assessment. Environmental Protection in the European Union*. Berlin: Ed. Springer-Verlag, Vol. 3, p. 379-389.
- KÜMMERER, K. "Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic, aids and disinfectants into wastewater by hospital in relation to other sources-a review". *Chemosphere*. 2001, 45, p. 957-969.
- _____. "Significance of antibiotics in the environment". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003, 52, p. 5-7.
- _____. *Effluent management in hospitals. University Freiburg Hospital Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology* [en línea]. Disponible en Web: <http://w3.ufsm.br/isrmu/conferencias/Klaus_Kummerer.pdf> [Consulta: 31 de agosto de 2010].
- KÜMMERER, K., *et al.* "AOX Emission from hospital into municipal waste water". *Chemosphere*. 1998, 36, p. 2437-2445.
- KÜMMERER, K.; HELMERS, E. "Hospitals as a source of gadolinium in the aquatic environment". *Environ. Sci. Technol.* 2000, 34, p. 573-577.
- KÜMMERER, K.; HENNINGER, A. "Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent". *Clin. Microbiol. Inf.* 2003, 9, p. 1203-1214.
- KÜMMERER, K.; STEGER-HARTMANN, T.; MEYER, M. "Biodegradability of the anti-tumor agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage". *Wat. Res.* 1997, 31, p. 2705-2710.
- LENZ, K., *et al.* "Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge". *Sci. Total Environ.* 2005, 345, p. 141-152.
- LEPRAT, P., *et al.* "Diagnostic physico-chimique et microbiologique des rejets hospitaliers. État des lieux à l'hôpital Dupuytren CHU de Limoges". *Techniques hospitalières*. 1996, 612, p. 35-38.
- LEPRAT, P. *Les rejets liquides hospitaliers, quels agents et quelles solutions techniques?. Troisième journée du Réseau Régional d'Hygiène de Basse-Normandie, Caen* [en línea]. Disponible en Web: <<http://www.pharmacie.unicaen.fr/rrh/Documents/resj3/Res2.htm>> [Consulta: 21 de marzo de 2009].
- LINDBERG, R., *et al.* "Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards". *Chemosphere*. 2004, 57, p. 1479-1488.
- MAC-QUHAE, C. A. *Descripción de un protocolo estandarizado de toxicidad aguda para cladóceros*. Disponible en Web: <<http://www.emagister.com/descripcion-protocolo-estandarizado-toxicidad-aguda-para-cladoceros-cursos-315821.htm>> [Consulta: 17 de septiembre de 2010].
- MAJLESI, M.; YAZDANBAKHAH, A. R. "Study on wastewater treatment systems in hospitals of Iran". *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2008, 5, p. 211-215.
- MANSOTTE, F.; JESTIN, E. *Les rejets liquides des établissements de santé: Caractérisation à la source et impact sur l'environnement marin côtier. Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales de la Seine Maritime, Agence de l'Eau de la Seine Normandie, Nanterre*. Disponible en Web: <<http://www.memoireonline.com/.../evaluation-risques-sanitaires-ecotoxicologiques-effluents-hospitaliers.html>> [Consulta: 27 de agosto de 2010].
- MARQUES, C. R.; ABRANTES, N.; GONÇALVES, F. "Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans. I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid". *Environ. Toxicol.* 2004, 19, p. 518-526.
- MÉNDEZ, A. "Evaluación y comparación del patrón de susceptibilidad a antibióticos de bacilos Gram negativos aislados de una quebrada aldeaña a un hospital clase A y de la quebrada Los Negritos". *Hidrogénesis*. 2006, 4, p. 8-21.
- MOHEE, R. "Medical wastes characterisation in healthcare institutions in Mauritius". *Waste Management*. 2005, 25, p. 575-581.
- NUÑEZ, L.; MORETTON, J. "Perfil microbiológico y resistencia bacteriana a desinfectantes en agua residuales de hospitales". *Hig. Sanid. Ambiente*. 2006, 6, p. 197-201.
- _____. "Disinfectant-resistant Bacteria in Buenos Aires City hospital wastewater". *Brazilian Journal of Microbiology*. 2007, 38, p. 644-648.
- OLEKSY-FRENZEL, J.; WISCHNACK, S.; JEKEL, M. "Applications of ion-chromatography for the determination of the organic-group parameters AOCI, AOCl, AOBr and SOI in water". *Fresenius. J. Anal. Chem.* 2000, 366, p. 89-94.
- OPS. Organización Panamericana de la Salud. *Nuestro planeta, nuestra salud. Informe de la comisión de salud y medio ambiente de la OMS*. Washington DC, 1993, Publicación científica N° 544, 340 p.
- ORTOLAN, M. G. S. "Avaliação do efluente do Hospital de Clínicas de Pôrto Alegre: citotoxicidade, genotoxicidade, perfil microbiológico de bacterias mesofílicas e resistencia a antibióticos". Dissertação de Mestrado-Faculdade de Agronomia (UFRGS). Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil, 1999, 115 p.

- ORTOLAN, M. G. S.; AYUB, M. A. Z. "Cytotoxicity and Genotoxicity of untreated hospital effluents". *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2007, 50, p. 637-643.
- PAGGI, J.; DE PAGGI, S. *Daphnia magna: el «canario» de las aguas* [en línea]. 2000. Disponible en Web: <http://www.santafe-conicet.gov.ar/servicios/comunica/canario.htm> [Consulta: 17 de agosto de 2010].
- PALOMO, C. E. *Una aportación a la Ecología y Medio Ambiente con el funcionamiento de la planta tratadora de aguas residuales del hospital militar regional de San Luís Potosí*. Sección de Control ambiental de la secretaría de la Defensa Nacional, 2008, 6 p. Disponible en Web: <www.sedena.gob.mx/pdf/sanidad/p.t.ag._slp.pdf> [Consulta: 25 de septiembre de 2008].
- PANOUILLÈRES, M.; BOILLOT, C.; PERRODIN, Y. "Study of the combined effects of a paracetic acid-based disinfectant and surfactants contained in hospital effluents on *Daphnia magna*". *Ecotoxicology*. 2007, 16, p. 327-340.
- PARK, S.; CHOI, K. "Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems". *Ecotoxicology*. 2008, 17, p. 526-538.
- PATYNA, P. J., *et al.* "A proposed multigeneration protocol for Japanese medaka (*Oryzias latipes*) to evaluate effects of endocrine disruptors". *Sci. Total Environ.* 1999, 233, p. 211-2000.
- PAZ, M., *et al.* "Aguas residuales de un centro hospitalario de Buenos Aires, Argentina: características químicas, biológicas y toxicológicas". *Higiene y Sanidad Ambiental*. 2004, 4, p. 83-88.
- RAMOS, C. "Residuos de medicamentos en las aguas residuales de la industria farmacéutica y de los hospitales". *Rev. CENIC*. 2005, 36, Número especial.
- _____. "Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas". *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2009, 47, 2.
- REZACC, A., *et al.* "Hospital wastewater treatment using an integrated anaerobic aerobic fixed film bioreactor". *American Journal of Environmental Sciences*. 2005, 1, p. 259-263.
- RICHARDSON, M. L.; BOWRON, J. M. "The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment". *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, 37, p. 1-12.
- ROBERT, E. *Étude des résultats disponibles sur les effluents des hospices civils de Lyon. Mémoire de Licence professionnelle-Protection de l'environnement-Mentio Traitement des Eaux et des Déchets*. Lyon: Université de Bourgogne, 2006, 28 p.
- SANDERSON, H., *et al.* "Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening". *Toxicol. Lett.* 2003, 144, p. 383-395.
- SANTIAGO, S., *et al.* *Guide pour l'utilisation des tests écotoxicologiques avec les daphnies, les bactéries luminescentes et les algues vertes appliqués aux échantillons de l'environnement*. Technical report, Editeur S. Soluval, 2002, 55 p. Disponible en Web: <http://www.cipel.org/sp/IMG/pdf/Guide-ECOTOX-Nov2002.pdf> [Consulta: 25 de septiembre de 2008].
- SCHWAIGER, J., *et al.* "Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout". *Aquat. Toxicol.* 2004, 68, p. 141-150.
- SCHWARTZ, T., *et al.* "Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms". *FEMS Microb. Ecol.* 2003, 43, p. 325-335.
- SKOV, T., *et al.* "Risks for physicians handling antineoplastic drugs". *The Lancet*. 1990, 336, p. 1446.
- SEILER, J. P. "Pharmacodynamic Activity of Drugs and Ecotoxicology-Can the Two Be Combined?". *Toxicology Letters*. 2002, 131, p. 105-115.
- SPREHE, M.; GEIÄEN, S. U.; VOGELPOHL, A. "Treatment of AOX containing wastewater from hospitals-degradation of iodized X ray contrast medium". *Korresp Abwasser*. 1999, 46, p. 548-558.
- STEGE-HARTMAN, T.; KÜMMERER, K.; HARTMANN, A. "Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water". *Ecotox. Environ. Saf.* 1997, 36, p. 176-179.
- STRAUB, J. O. "Deterministic and probabilistic environmental risk assessment for diazepam". In: KÜMMERER, K. *Pharmaceuticals in the Environment Sources, Fate, Effects and Risks*. 3th Ed. Springer Berlin Heidelberg, 2008, p. 343-383.
- STUER-LAURIDSEN, F., *et al.* "Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use". *Chemosphere*. 2000, 40, p. 783-793.
- SUÁREZ, S.; LEMA, J. M.; OMIL, F. "Pre-treatment of hospital waste water by coagulation-flocculation and flotation". *Bioresource Technology*. 2009, 100, p. 2138-2146.
- TERNES, T. A. "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers". *Water Res.* 1998, 32, p. 3245-3260.
- TERNES, T. A.; HIRSCH, R. "Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment". *Environ. Sci. Technol.* 2000, 34, p. 2741-2748.
- THAKER, P. D. "Pharmaceutical data elude researchers". *Environ. Sci. Technol.* 2005, 139, 9, p. 193A-194A.
- VILLEGAS-NAVARRO, A., *et al.* "Determination of LC50 from *Daphnia magna* in treated industrial waste water and non-treated hospital effluents". *Environ. Int.* 1997, 23, p. 535-540.
- WEN, X. H., *et al.* "Treatment of hospital wastewater using a submerged membrane bioreactor". *Process Biochem.* 2004, 39, p. 1427-1431.
- WOLLENBERGER, L.; HALLING-SØRENSEN, B.; KUSK, O. K. "Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*". *Chemosphere*. 2000, 40, p. 723-730.
- WONG, C. K.; PAK, A. P. "Acute and subchronic toxicity of the heavy metals copper, chromium, nickel, and zinc, individually and in mixture, to the freshwater copepod *Mesocyclops pehpeiensis*". *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2004, 73, p. 190-196.

ZAPATA, M.; TORRICO, F.; SOLANO, M. "Estudio microbiológico de aguas residuales hospitalarias de la Ciudad de Cochabamba". En: *V Congreso Nacional Bolivariano 15-19 septiembre 1991, Asociación Boliviana de Ingeniería Sanitaria y Ambiental*. La Paz Bolivia, 1991, p. 1-15.

Disponible en Web:<www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd68/CochabambaEst.pdf> [Consulta: 9 de enero de 2010].

ZUCCATO, E., et al. "Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control". *Environmental Science and Pollution Research* . 2006, 13, p. 15-21.