



ARTÍCULO REVISIÓN

Contaminación ambiental por productos farmacéuticos y su impacto en la salud humana

Environmental contamination by pharmaceuticals and its impact on human health

Andrés Sebastián Moreno-Barragán¹, Carlos Andrés Benalcázar-Pozo¹, Abdel Bermúdez-del Sol¹

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador.

Recibido: 14 de diciembre de 2022

Aceptado: 8 de agosto de 2023

Publicado: 10 de agosto de 2023

Citado como: Moreno-Barragán AS, Benalcázar-Pozo CA, Bermúdez-del-Sol A. Contaminación ambiental por productos farmacéuticos y su impacto en la salud humana. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2023 [citado Fecha de acceso]; 27(S1): e5855. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5855>

RESUMEN

Introducción: los contaminantes farmacológicos se describen como compuestos ampliamente utilizados no regulados por la legislación ambiental.

Objetivo: caracterizar la contaminación ambiental por medicamentos y su impacto negativo en la salud humana.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la bibliografía disponible utilizando los métodos analíticos sintético e histórico lógico mediante los artículos recuperados desde las bases de datos como PubMed, Scopus, Cinhal, SciELO. Se encontraron 600 artículos, de los cuales se incluyeron 26.

Resultados: en la actualidad, se han identificado diversas problemáticas sobre el impacto ambiental que ha provocado la contaminación por desechos desmedidos de productos farmacológicos al medio ambiente, tales como afecciones tóxicas en animales que ha causado un daño estructural, morfológico y reproductivo de mucho de ellos, así como también el impacto directo o indirecto que pueden recibir los seres humanos.

Conclusiones: la contaminación ambiental por fármacos afecta tanto de forma directa indirecta al ser humano; esto depende de complejas interacciones entre fármacos, compuestos presentes en las aguas residuales y la dinámica del ecosistema. La contaminación ambiental por fármacos afecta el comportamiento de los animales, lo cual influye en la disminución de las poblaciones de peces y el envenenamiento de otros con uso en la ganadería. Este fenómeno afecta los sectores agrícola y ganadero, que repercute de manera indirecta en alimentación y la salud humana.

Palabras clave: Preparaciones Farmacéuticas; Contaminación Ambiental; Residuos; Ecosistema; Legislación Ambiental.

ABSTRACT

Introduction: pharmacological contaminants are described as widely used compounds not regulated by environmental legislation.

Objective: to characterize environmental contamination by drugs and their negative impact on human health.

Methods: a narrative review of the available literature was carried out using synthetic and historical-logical analytical methods by means of articles retrieved from databases such as PubMed, Scopus, Cinhal, SciELO. A total of 600 articles were found, of which 26 were included.

Results: at present, several problems have been identified regarding the environmental impact caused by contamination by excessive waste of pharmacological products in the environment, such as toxic affections in animals that have caused structural, morphological and reproductive damage in many of them, as well as the direct or indirect impact that human beings may receive.

Conclusions: Environmental contamination by drugs affects both directly and indirectly human beings; this depends on complex interactions between drugs, compounds present in wastewater and ecosystem dynamics. Environmental contamination by drugs affects the behavior of animals, which influences the decrease in fish populations and the poisoning of others used in livestock farming. This phenomenon affects the agricultural and livestock sectors, which has an indirect impact on food and human health.

Keywords: Pharmaceutical Preparations; Environmental Contamination; Waste; Ecosystem; Environmental Legislation.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la adquisición y acceso de la población a los medicamentos es amplia, lo cual ocasiona acumulación de estos en el hogar.⁽¹⁾ Es común encontrar en los hogares medicamentos antipitéticos, analgésicos, antialérgicos, suplementos dietéticos, así como los fármacos específicos para diferentes tipos de enfermedades ya sean agudas o crónicas. A medida que se incrementa la esperanza de vida y la población en general envejece, el consumo de diferentes tipos de medicamentos crece, mejorando la calidad de vida y salud de los usuarios.⁽²⁾

En Ecuador, un estudio realizado durante el año 2017 por Ortiz Simbaña⁽³⁾ encuestó a 330 estudiantes de medicina y a 110 estudiantes de ingeniería, mostrando como resultado que el 50 % de los mismos reconocían tener un botiquín familiar en sus hogares. Por otra parte, el 59 % de los encuestados utilizaban los medicamentos de manera esporádica, mientras que el 13 % lo empleaban al menos dos veces al mes.

En muchas ocasiones los medicamentos sobrantes son conservados fuera de su empaque, de ahí que resulta difícil identificar la fecha de caducidad; de igual manera es común que estos se almacenen sin su prospecto. Aquellos medicamentos que se encuentran fuera de sus envases primarios (blíster) o cuando su envase se encuentra cortado, y no se cuenta con la información de la fecha de caducidad, se convierten en medicamentos no aptos para el consumo.⁽⁴⁾

Los productos farmacéuticos hasta hace unas décadas no eran considerados contaminantes ambientales, dado que se desconocía su acumulación o la de sus productos de transformación en suelos, aguas, aire, tejidos vegetales y tejidos animales. Sin embargo, en algunos países se han empezado a cuantificar estos productos para determinar su ecotoxicidad.⁽⁵⁾

La disposición inadecuada de los medicamentos vencidos, dañados o no utilizados puede contaminar el medio ambiente debido a la composición química del suelo y sus componentes, así como también en los sistemas acuáticos.⁽⁶⁾ El desecho inadecuado produce que los fármacos pasen a incorporarse al ecosistema y circular en él, ya sea a través de las aguas u otros agentes.

Aunque exista una cultura de desechar los medicamentos caducados, una vez identificados, este proceder se realiza para evitar reacciones nocivas a una medicación equivocada. Sin embargo, es responsabilidad de las personas desechar de forma adecuada los medicamentos caducados, no utilizados o no deseados de sus hogares con el objeto de reducir la cantidad de medicamentos que ingresan al medio ambiente.^(2,7)

Aunque es de gran importancia el reciclado de medicamentos, las rutas adecuadas para informar y educar a la población no se han explotado correctamente, lo cual resulta en niveles significativos de desinformación, y por ende malas prácticas.^(6,8) En este sentido, el personal de salud, así como administrativos y la industria biotecnológica juegan un papel de gran importancia.

Las actividades dirigidas a la vigilancia y fiscalización de los desechos de los productos con efecto bioactivo y/o farmacológico son supervisadas por agencias sanitarias. Sin embargo, se cuenta con pocos datos referentes a las regulaciones; y aún es más escasa la difusión sobre los resultados que provocan los residuos industriales y productos farmacéuticos excretados incorrectamente al medio ambiente.^(9,10)

En Ecuador no se cuentan con suficientes estudios realizados y publicados sobre el tema, por lo que se decide realizar el presente artículo, con el objetivo de describir la contaminación ambiental por medicamentos y su impacto negativo en la salud humana.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva de la literatura referente a la contaminación ambiental por fármacos y su efecto sobre la salud humana. Para ello se realizó una búsqueda de información en las bases de dato PubMed, Scopus, Cinhal, SciELO.

Se utilizaron diversas combinaciones de términos para la búsqueda: Contaminación ambiental, medicamentos caducados, ecotoxicología, contaminantes emergentes, gestión de residuos, aguas residuales, salud humana. Se incluyeron estudios que respondieran a la temática, publicados en español e inglés.

Posterior a la obtención de los registros, el proceso de selección de los documentos se realizó en tres fases: una primera fase donde se revisaron los títulos y resúmenes, descartándose aquellos que no respondieran al objetivo del estudio. En la segunda fase se procedió a la eliminación de duplicados empleando el software Mendeley. La tercera fase consistió en la lectura de los textos *in extenso* para eliminar aquellos que no resultaran de interés.

Los artículos se escogieron por su relevancia para el propósito de la revisión con base en la experiencia clínica e investigación de los autores.

DESARROLLO

En la actualidad, entre los principales residuos generados en el quehacer diario se encuentran aquellos derivados de la limpieza de equipos. Estos remanentes antes de ser vertidos a la naturaleza transitan por procesos de limpieza e inactivación, donde se adicionan diferentes químicos, con el objetivo de minimizar el impacto ambiental. Sin embargo, aunque estos tengan un mínimo impacto, a largo plazo la suma de los mismos llega a ser representativo.^(11,12)

El avance de la industria biotecnológica ha producido un aumento de las plantas fabricadoras de diferentes productos, como fármacos y equipamiento médico. Muchos de estos procesos productivos derivan en sustancias de desecho o fármacos con efecto biológico, los cuales son vertidos a la naturaleza. Debido a la variada naturaleza de estos desechos, pueden llegar a contener residuos radioactivos, biológicos, ácidos y químicos puros, entre otros.^(12,13)

Los hospitales se han convertido de igual forma en una gran fuente de contaminantes emergentes, debido a las diversas actividades realizadas. Entre estos residuos se encuentran los medicamentos sobrantes, material quirúrgico, la excreta de los pacientes, residuos de laboratorio y productos de la actividad investigativa entre otros.⁽¹⁴⁾

Identificación de la contaminación por fármacos

En 1977 se descubrió ácido salicílico y clorofenoxiisobutirato en el río Missouri en Estados Unidos, confirmando que la contaminación por fármacos puede ser originada por los desechos eliminados en las plantas farmacéuticas como medicamentos inalterados.⁽¹⁵⁾ Sus resultados fueron ignorados por varios años, debido a la errónea creencia que la dilución era la solución a la contaminación.⁽¹⁶⁾ Esto fomentó que se restara interés al tema, y por ende desconocimiento sobre los efectos nocivos en la salud ecológica y humana debido a productos farmacéuticos en los ríos.

Un estudio internacional publicado durante el año 2021 por *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), indica el hallazgo de importantes cantidades de ingredientes farmacéuticos activos alrededor de varios ríos del planeta. El estudio refiere que la mayor acumulación se encontró en la zona de ingresos bajos y medios; los compuestos más identificados fueron la carbamazepina, la metformina y la cafeína.⁽¹⁷⁾

Un estudio realizado por el Instituto IMDEA Agua, estudió 258 ríos alrededor del mundo, incluido el Amazonas en Brasil y el Támesis en Londres, midiendo así, la presencia de 61 productos farmacéuticos, como la cafeína, la metformina y la carbamazepina. Los estudios se realizaron en más de la mitad de los países del mundo, monitoreando la presencia de productos farmacéuticos en 36 países que no se habían investigado.⁽¹⁴⁾

Una investigación en Australia encontró 69 medicamentos diferentes en más de 190 invertebrados de los arroyos cercanos a Melbourne. Los investigadores calcularon que un ornitorrinco que se alimentara de estos animales recibía la mitad de la dosis diaria de antidepresivos que se prescriben para los humanos. Esta investigación forma parte del Proyecto *Global Monitoring of Pharmaceuticals Project* que se encuentra liderado por la Universidad de York, la misma que actualmente se convierte en la primera investigación a nivel global sobre la contaminación de medicamentos en el medio ambiente.⁽⁵⁾

Varios estudios concluyeron que:^(14,18,19)

- La contaminación en el agua por fármacos se encuentra presente en todos los continentes del mundo.
- Se consideran fuertes correlaciones en el estatus socioeconómico de un país, así como también una mayor cantidad de contaminación de productos farmacéuticos en sus ríos (siendo los países de ingresos medios-bajos los más contaminados).
- Los niveles altos de contaminación ambiental farmacéutica se relacionan con países cuya media de edad es alta y con elevadas tasas locales de pobreza y desempleo.
- Países y regiones como África subsahariana, América del Sur y partes del sur de Asia son los más contaminados del mundo debido a sus escasas investigaciones.
- Actividades asociadas a niveles más altos de contaminación farmacéutica fueron infraestructuras de tratamiento de aguas residuales y de fabricación de productos farmacéuticos inadecuadas, vertido del contenido de tanques sépticos residuales a los ríos y vertidos de basura en las riberas de los ríos.

Los medicamentos como contaminantes emergentes

El área ambiental más perjudicada que resulta de la contaminación por productos farmacéuticos ha sido la fauna, ya que se han visto afectadas por diversas enfermedades que han limitado su desarrollo y apareamiento.⁽¹¹⁾

Como se mencionaba anteriormente, los fármacos poseen una variedad de composiciones físico-químicas, las cuales determinan su metabolismo por el organismo humano. Esta misma variabilidad de propiedades determinan que, al ser desechadas en el medio, puedan circular por el ecosistema, ya sea mediante las aguas o consumidas por la flora y la fauna.

Los antibióticos tras ser consumidos por el hombre son metabolizados sólo en parte en el organismo, pero en su mayoría son excretados y vertidos al medio ambiente a través de la orina o de las heces; por lo tanto, en la mayoría de los casos, parte los antibióticos consumidos por los humanos van a parar a las aguas residuales. Dichas aguas normalmente se depuran en estaciones depuradoras, sin embargo, estas no fueron diseñadas para eliminar antibióticos, por lo que estos compuestos en algunos casos no son completamente eliminados y continúan presentes en sus efluentes.^(16,20)

Según un estudio preliminar sobre la presencia de antibióticos en las Estación Depuradora de Aguas Residuales (EDAR) del sureste de España, se ha observado que, de todos los antibióticos que han analizado, solo algunos de ellos estaban presentes tanto en los influentes como en los efluentes. La claritromicina, azitromicina y ofloxacino fueron los que se encontraban en mayores concentraciones en los influentes analizados, mientras que, en los efluentes, los que se encontraron en mayores concentraciones fueron azitromicina, claritromicina y ciprofloxacina.⁽²¹⁾

Algunos fármacos poseen funciones endocrinas causando variados efectos en la fauna. Aún en muy bajas, algunos pueden feminizar a los peces machos e impedir la reproducción de algunas especies.⁽²²⁾ Un ejemplo de ello son la metformina y los estrógenos, los cuales causan una feminización de los peces machos; esto provoca una afectación de especímenes aptos para la reproducción, lo cual conlleva a mermar la población de peces.

El diclofenaco tiene un efecto tóxico en las truchas en los ríos y los animales de ganadería, causando intoxicación y envenenamiento. Al ser los cadáveres consumidos por animales carroñeros como el buitro, este sufre un cuadro similar, impactando el equilibrio del ecosistema.⁽²³⁾

Los psicofármacos son medicamentos de interés por el efecto sobre el comportamiento. Martínez F y col.⁽²⁴⁾ señala el efecto de la fluoxetina (Prozac), el cual provocando cambios de comportamiento en peces, moluscos y crustáceos, incluyendo la adopción de conductas de riesgo ante sus depredadores, respuestas territoriales menos agresivas o una atracción anómala hacia la luz. De igual forma, el consumo de anfetaminas causa adicción en los peces y modifica las preferencias de hábitat con consecuencias adversas inesperadas de relevancia a nivel individual y de población.⁽²⁵⁾

Consecuencias de la contaminación ambiental por productos farmacéuticos en la salud humana

El posible impacto en la salud humana por los restos de medicamentos presentes en el medio ambiente está poco estudiado. La exposición puede ocurrir, principalmente al consumir agua potable, verduras y tubérculos, carnes, pescados y lácteos.⁽²⁶⁾ Debido a las bajas concentraciones que suelen hallar los contaminantes, puede parecer un riesgo insignificante si se analiza producto por producto.⁽¹⁸⁾ Preocupa el riesgo de la exposición a largo plazo (a dosis bajas, pero a una mezcla de contaminantes activos).

Los grupos farmacológicos cuyos residuos causan mayor preocupación son aquellos que eliminan a sus organismos o células diana como son antibióticos, antiparasitarios y antimicóticos. De igual forma, la exposición de disímiles microorganismos a estos pueden tener efectos en los mapas microbianos de la comunidad, y a largo plazo, provocar resistencia a los antibióticos.^(20,27,28)

Los medios de contraste radiológicos y los antineoplásicos suscitan interés, debido a su elevada persistencia y por sus propiedades carcinogénicas, mutagénicas y teratógenas.^(20,27)

Las consecuencias de la contaminación por fármacos que afecta de forma indirecta a la salud humana dependen de complejas interacciones entre los fármacos y otros compuestos tóxicos presentes en las aguas. Debe resaltarse que en algunos lugares o sectores vulnerables el agua muy pocas veces es tratada o procesada para el consumo humano y por ello puede conjugar en varias complicaciones.⁽¹⁹⁾

El envenenamiento de animales de ganadería posterior al consumo de aguas con restos de fármacos provoca una disminución de la población de lo mismo. De igual forma, la ganadería se enfrentará a infecciones resistentes a medicamentos que causará una reducción de las poblaciones.⁽²⁹⁾ Esto tiene efecto en varias áreas, como por ejemplo la industria láctea, por una disminución del aporte de leches. De igual forma, la pérdida de estos animales causa una disminución de la producción de carnes y procesados, los cuales son necesarios en la alimentación humana.

Uno de los efectos negativos de la contaminación por fármacos es feminización de los peses machos de algunas especies, lo cual causa una reducción de la población de los mismos por la incapacidad reproductiva. La disminución de las poblaciones de peces causa una menor actividad pesquera, afectando la economía de las poblaciones dedicadas a esta actividad, así como una de sus principales fuentes de alimentación.

Políticas ambientales y desechos farmacológicos

Los contaminantes emergentes se caracterizan por su gran bioconcentración, persistencia, bioacumulación y movilidad ambiental. Wilkinson et al.⁽²⁷⁾ buscan realizar un llamado de atención a toda la comunidad sobre la contaminación que provocan los medicamentos desechados en el medio ambiente y el daño a la salud humana. Además, señala la necesidad de disponer de una normativa legal que ayude a la regulación de este tema.

Niemuth et al.⁽³⁰⁾ señala una preocupación cada vez mayor sobre los denominados contaminantes emergentes, se trata de compuestos de distinta naturaleza y origen, que se encuentran en el agua a diferentes concentraciones y que, en su mayoría, no están regulados.

Rodríguez-Borlado Díaz et al.⁽¹⁾ identificaron que la población no se encuentra muy familiarizada con los contaminantes emergentes y dentro de ellos los medicamentos. De esta manera surge la necesidad difundir las dimensiones del problema, y educar a la población en este tema.

La Educación Ambiental como herramienta de gestión integral de conocimientos constituye una estrategia necesaria para una correcta educación sobre la disposición perjudicial de los medicamentos y su efecto sobre el medio ambiente. Esta funciona para lograr una concientización de los individuos desde el nivel individual hasta el compromiso grupal o colectivo.⁽³¹⁾

Entre las políticas públicas a promover, se señala la creación de centros de acopio para los medicamentos vencidos o en mal estado. Se deben promover leyes en la que se creen protocolos y sistemas para una correcta eliminación de sustancias como los fármacos. La innovación en materia de máquinas de depuración y procesamiento constituye una necesidad, preparándolas para eliminar este tipo de compuestos.

CONCLUSIONES

La contaminación ambiental por fármacos afecta tanto de forma directa indirecta al ser humano; esto depende de complejas interacciones entre los fármacos, compuestos presentes en las aguas residuales y la dinámica del ecosistema. La contaminación ambiental por fármacos afecta el comportamiento de los animales, lo cual influye en la disminución de las poblaciones de peces y el envenenamiento de otros con uso en la ganadería. Este fenómeno afecta los sectores agrícola y ganadero, que repercute de manera indirecta en alimentación y la salud humana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Borlado Díaz B, Sanz-Rosa D, Sanz Pozo B, Llisterri Caro JL, Herrero Barbero M. Dolor, calidad de vida y salud mental en pacientes con gonalgia por gonartrosis: estudio de casos y controles. Med Fam Semer [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(1):45-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321002197>
2. Burke JP. Infection control - a problem for patient safety. N Engl J Med [Internet]. 2003 [citado 12/12/2022]; 348(7):651-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584377/>
3. Ortiz Simbaña JA. Análisis de las características del botiquín familiar de estudiantes del área de la salud en la ESPOCH, como aporte al control de la automedicación y la educación sanitaria [Internet]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2017 [citado 12/12/2022]. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/handle/123456789/6830>
4. Calderón JM, M T. Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública? Salud Colect [Internet]. 2021 [citado 12/12/2022]; 17:e3599. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2021.v17/e3599/>
5. aus der Beek T, Weber F-A, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, et al. Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. Environ Toxicol Chem [Internet]. 2016 [citado 12/12/2022]; 35(4):823-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.3339>
6. de Simón Gutiérrez R, Ginel Mendoza L, Hidalgo Requena A, Rico Munilla D, Cantalapedra Fernández F. ¿Desechan correctamente los pacientes sus dispositivos de inhalación? Proyecto AIRE. Semergen [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(1):14-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359321002276>
7. Randle J, Clarke M. Infection control nurses' perceptions of the Code of Hygiene: Infection control nurses' perceptions of the code of hygiene. J Nurs Manag [Internet]. 2011 [citado 12/12/2022]; 19(2):218-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2834.2010.01147.x>
8. Saint S, Kowalski C, Forman J, Damschroder L, Hofer T, Kaufman S. A multicenter qualitative study on preventing hospital-acquired urinary tract infection in US hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2008 [citado 12/12/2022]; 29(4):333-41. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/18462146>
9. Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C. Revisión narrativa de la terapia inhalatoria en la EPOC. Med Fam Semer [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(3):214-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321002318>
10. López-Simarro F, Cols-Sagarra C, Mediavilla Bravo JJ, Cañís-Olivé J, Hernández-Teixidó C, González Mohino Loro MB. Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia. Med Fam Semer [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(1):54-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321001398>

11. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 [citado 12/12/2022]; 13(2):155-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309912703171>
12. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science* [Internet]. 2013 [citado 12/12/2022]; 339(6121):814-5. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1226850>
13. Kookana RS, Williams M, Boxall ABA, Larsson DGJ, Gaw S, Choi K, et al. Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2014 [citado 12/12/2022]; 369(1656):20130586. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2013.0586>
14. Hughes SR, Kay P, Brown LE. Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2013 [citado 12/12/2022]; 47(2):661-77. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es3030148>
15. Hignite C, Azarnoff DL. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci* [Internet]. 1977 [citado 12/12/2022]; 20(2):337-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/839964>
16. Obaya Rebollar JC, Miravet Jiménez S, Aranbarri Osoro I, Carramiñana Barrera FC, García Soidán FJ, Cebrián Cuenca AM. Manejo de perfiles de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la práctica clínica de la atención primaria en España: Programa CONTROVERTI2. *Med Fam Semer* [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(1):23-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321002252>
17. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY, Lai RWS, Galban-Malag C, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 119(8). Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2113947119>
18. Huang Q, Yu Y, Tang C, Peng X. Determination of commonly used azole antifungals in various waters and sewage sludge using ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* [Internet]. 2010 [citado 12/12/2022]; 1217(21):3481-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967310003869>
19. Gornik T, Kovacic A, Heath E, Hollender J, Kosjek T. Biotransformation study of antidepressant sertraline and its removal during biological wastewater treatment. *Water Res* [Internet]. 2020 [citado 12/12/2022]; 181:115864. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0043135420304012>
20. Muñoz-Pindado C, Muñoz-Herrera E, Arribas-Peña V, Roura-Poch P, Ruiz-Mori F, Sánchez-Belmonte S, et al. Implementación del método simplificado ApnealinkTMAir® por médicos de atención primaria para el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. *Med Fam Semer* [Internet]. 2022 [citado 12/12/2022]; 48(1):3-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359321002185>

21. Bartolomé Antonio MM. Educación ambiental para la sostenibilidad: Una alternativa para una disposición adecuada de medicamentos en el hogar. AVFT – Arch Venez Farmacol y Ter [Internet]. 2023 [citado 12/05/2023]; 40(9). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/26189
22. Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2007 [citado 12/12/2022]; 104(21):8897-901. Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0609568104>
23. Shultz S, Baral HS, Charman S, Cunningham AA, Das D, Ghalsasi GR, et al. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. Proc R Soc London Ser B Biol Sci [Internet]. 2004 [citado 12/12/2022]; 271(suppl_6). Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsbl.2004.0223>
24. Martínez F, Molina R, Rodríguez I, Pariente MI, Segura Y, Melero JA. Techno-economical assessment of coupling Fenton/biological processes for the treatment of a pharmaceutical wastewater. J Environ Chem Eng [Internet]. 2018 [citado 12/12/2022]; 6(1):485-94. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213343717306474>
25. Horký P, Grabic R, Grabicová K, Brooks BW, Douda K, Slavík O, et al. Methamphetamine pollution elicits addiction in wild fish. J Exp Biol [Internet]. 2021 [citado 12/12/2022]; 224(13):[aprox. 10 pp]. Disponible en: <https://journals.biologists.com/jeb/article/224/13/jeb242145/270755/Methamphetamine-pollution-elicits-addiction-in>
26. Burns EE, Thomas-Oates J, Kolpin DW, Furlong ET, Boxall AB. Are exposure predictions, used for the prioritization of pharmaceuticals in the environment, fit for purpose? Environ Toxicol Chem [Internet]. 2017 [citado 12/12/2022]; 36(10):2823-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/etc.3842>
27. Wilkinson J, Boxall A, Kolpin D. A Novel Method to Characterise Levels of Pharmaceutical Pollution in Large-Scale Aquatic Monitoring Campaigns. Appl Sci [Internet]. 2019 [citado 12/12/2022]; 9(7):1368. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/7/1368>
28. Hendriksen RS, Munk P, Njage P, van Bunnik B, McNally L, Lukjancenko O, et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. Nat Commun [Internet]. 2019 [citado 12/12/2022]; 10(1):1124. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-08853-3>
29. Villalobos Araya A, Estrada-König S, Chaves Ramírez S, Rivera-Castillo J, Chaverri-Fonseca F, Gutiérrez-Espeleta G, et al. Medidas para la reducción del riesgo de contaminación ambiental con residuos de antibióticos y propagación de bacterias resistentes. Biocenosis [Internet]. 2023 [citado 08/07/2023]; 34(1):31-40. Disponible en: <https://revistas.uned.ac.cr/index.php/biocenosis/article/view/4823>
30. Niemuth NJ, Klaper RD. Low-dose metformin exposure causes changes in expression of endocrine disruption-associated genes. Aquat Toxicol [Internet]. 2018 [citado 12/12/2022]; 195:33-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X17303545>

31. Reyes-Diaz MG, Tovar-Torres JV, Trillo-Cardenas AD, Peña-Donayre CJ, Orellana-Torres G del P, Hernandez-Baldeon MA, et al. Uso y desecho de medicamentos del botiquín familiar desde la educación ambiental. Biotempo [Internet]. 2023 [citado 04/04/2023]; 20(1):91-6. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/Biotempo/article/view/5717>