

Revisiones



Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional

Presence and elimination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plants. Worldwide review and national perspective

Angelina Correia^{1*} & Lily Marcano²

RESUMEN

La presencia de compuestos farmacéuticos en cuerpos de agua y sus potenciales efectos ecotoxicológicos se han convertido en un tema de interés mundial. Después de su ingestión y absorción en el organismo, los fármacos son metabolizados y excretados, lo que lleva a una descarga de mezclas complejas de ingredientes activos y metabolitos en las redes cloacales y finalmente en las plantas de tratamiento de aguas residuales. El objetivo del trabajo fue estimar, a través del análisis de los valores reportados, la concentración media de compuestos farmacéuticos de consumo humano en plantas de tratamiento a nivel mundial, así como su eficiencia de remoción. Para ello se realizó una revisión de 100 publicaciones científicas para un total de 23 fármacos. Los analgésicos y anti-inflamatorios no esteroides representan el grupo farmacológico más analizados, debido a su amplio uso a nivel mundial, con concentraciones medias más altas en el afluente de las plantas de tratamientos (entre 1 y 96 µg/L) y porcentajes de remoción mayores a 65%, a excepción del diclofenaco con 38%. Los antibióticos presentan concentraciones medias menores a 1µg/L en el efluente y eficiencias de remoción variables (42-76%), siendo la eritromicina el antibiótico con menor remoción (15%). Las concentraciones medias más bajas corresponden a las hormonas con alta tasas de remoción (>78%), mientras que los betabloqueadores y reguladores de lípidos presentan menores frecuencias de detección. Reviste especial atención la carbamazepina, que presenta muy baja eficiencia de remoción (<10%) siendo el compuesto farmacéutico más reportado en aguas residuales. Esta revisión permite elaborar un listado de fármacos de interés ambiental para establecer un plan de muestreo de estas sustancias en aguas residuales en el país, lo cual constituye un área de investigación emergente en Venezuela.

Palabras clave: preparaciones farmacéuticas, tratamiento de aguas residuales, remoción.

SUMMARY

The presence of pharmaceutical compounds in water bodies and its potential ecotoxicological effects has turned into a world interest topic. After their ingestion and absorption in the organism, the medicaments are converted due to metabolic reactions, where a fraction of the active molecule and a mixture of metabolites, as unaltered or conjunct substances, are excreted and conducted to the wastewater systems and finally sent to the wastewater treatment plants. The objective of this work was to determine the average concentration of pharmaceutical compounds of human consumption in worldwide treatment plants, as well as their removal efficiency. To do this objective, it was reviewed 100 scientific publications for a total of 23 medicaments. The analgesics and not steroid anti-inflammatories represent the most studied pharmacological group, due to their ample use worldwide, with the highest average concentrations in the affluent streams of the treatment plants (between 1 and 96 µg/L) and removal percentages higher than 65 %, with the exception of the diclofenac, which showed values of 38%. The antibiotics showed average concentrations lower than 1µg/L in the effluent and variable removal efficiencies (42-76%), while the antibiotic erythromycin showed the lower efficiency (15%). The lowest average concentrations correspond to the hormones with higher removal rates (>78%), whereas the beta-blockers and lipids metabolism regulators showed lower detection frequencies. The carbamazepine takes special attention because showed very low removal efficiency (<10%) being the pharmaceutical compound most reported in wastewaters. This review allows the elaboration of a medicament list of environmental attention to establish the sampling plan of these substances in wastewaters on the country, which will become into an emergent investigation area in Venezuela.

Key words: Pharmaceutical preparations, wastewater treatment, removal.

¹ Centro de Investigaciones Ambientales de la Universidad de Carabobo (CIAUC).

² Laboratorio de Investigación y Tecnología de Suelo y Ambiente (LITSA-UC). Facultad de Ingeniería. Universidad de Carabobo.

*Autor de correspondencia: acorreia@uc.edu.ve, angcorreias@gmail.com

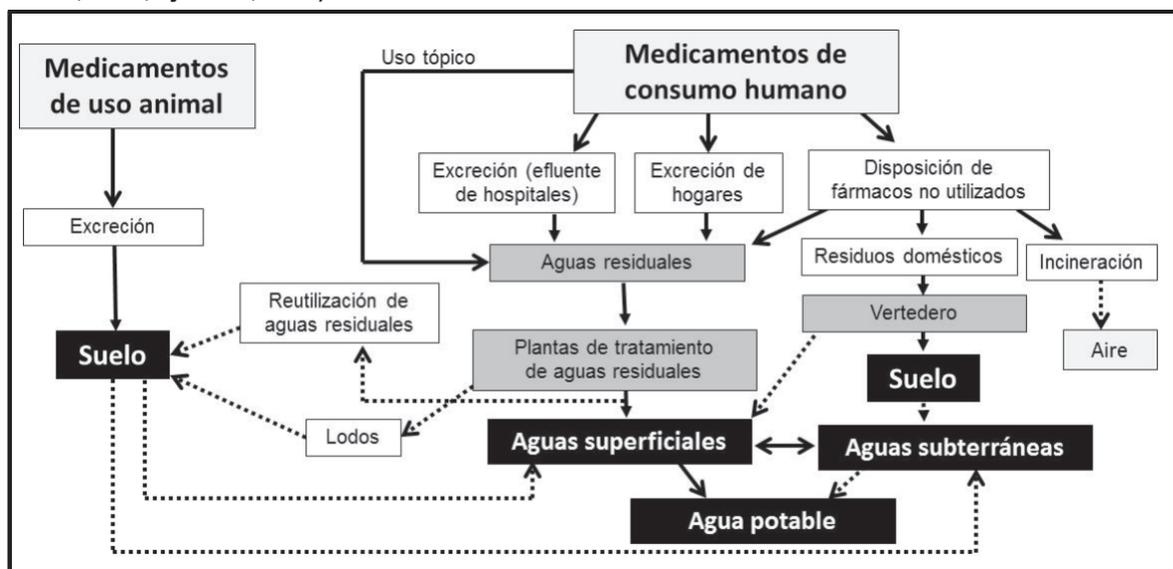
INTRODUCCIÓN

Un fármaco es aquella sustancia químicamente definida capaz de modificar la actividad celular en el organismo y por tanto produce un efecto biológico, beneficioso o tóxico según la dosis suministrada (Urbano, 2011). La evaluación tradicional de los riesgos asociados al uso de medicamentos incluye los efectos adversos después de la ingesta o aplicación. Sin embargo, no se considera que, después de su uso, el medicamento terminará en el ambiente después de la excreción, donde una cierta cantidad del compuesto farmacéutico (CF) (en forma inalterada) y sus productos de degradación (metabolitos) terminan en las redes cloacales y finalmente en las plantas de tratamiento de aguas residuales (Fig. 1). La excreción del principio activo no metabolizado depende de la composición del medicamento, de las propiedades físico-químicas, y de las condiciones idiosincráticas de cada individuo para metabolizar el principio activo, lo cual depende de la edad, sexo y salud. Un estudio realizado por Jjembra (2006) clasificó algunos fármacos, de acuerdo con el porcentaje de excreción del principio activo no metabolizado, como bajo ($\leq 5\%$), moderado bajo (6-39%), relativamente alto (40-69 %) y alto ($>70\%$). También es importante considerar los medicamentos de uso tópico cuyos excesos son removidos del cuerpo durante el baño y van directamente a las aguas servidas.

En el caso de fármacos de uso veterinario, la excreción directa de estas sustancias produce la contaminación del suelo lo cual afecta los ecosistemas terrestres. Algunas propiedades físico-químicas de los fármacos y sus metabolitos favorecen el transporte de estas sustancias a través del perfil del suelo, hasta alcanzar las aguas subterráneas lo que lleva a la contaminación de los acuíferos (Drillia *et al.*, 2005). La otra vía importante para la introducción de CFs al ambiente es la descarga directa de medicamentos vencidos o sin uso, por el desagüe o en la basura común, alcanzando de esta forma las aguas residuales o los vertederos municipales, respectivamente. En este sentido, Bound & Vovlvoulis (2005), construyeron un modelo conceptual para evaluar las fuentes de introducción de fármacos al medio ambiente, demostrando que la disposición inadecuada de productos farmacéuticos representa una vía importante que requiere gran atención.

La presencia y potenciales efectos adversos de CFs en el ambiente se han convertido en un tema de interés científico en los últimos años. El primer trabajo de la presencia de fármacos en aguas residuales tratadas fue reportado en los EE.UU. en los años 1970 (Hignite & Azarnoff, 1977) y años después en Europa (Richardson & Bowron, 1985). No obstante, el enfoque analítico sobre contaminantes convencionales (tales como plaguicidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos,

Fig. 1. Rutas simplificadas de entrada de productos farmacéuticos en el ambiente (Adaptación de: EMEA, 2006; Jjembra, 2008).



bifenilopoliclorados, dioxinas, metales pesados, entre otros), redujo la investigación de los fármacos en el ambiente. Sin embargo, el análisis de los CFs en el ambiente volvió a cobrar gran importancia, después de la detección del ácido clofibico (metabolito obtenido a partir de profármacos tipo clorofibratos y utilizado para la reducción del colesterol) por parte de investigadores alemanes (Stan & Linkerhägner, 1992). Posteriormente, estudios en Alemania, Dinamarca y Suecia hallaron este mismo compuesto en ríos, lagos y en el Mar del Norte (Buser & Muller, 1998).

A partir del año 2000 ha aumentado el número de reportes relacionados con la presencia de CFs a niveles de trazas en distintas matrices ambientales, fundamentalmente enfocados en el desarrollo de técnicas instrumentales más sensibles (con límites de detección en el rango de $\mu\text{g/L}$ a ng/L), los cuales han permitido cuantificar y alertar a la comunidad científica de la presencia de estas sustancias en el ambiente. Estos contaminantes de origen farmacéutico son denominados globalmente como contaminantes emergentes (CE), no porque su presencia en el ambiente sea necesariamente nueva, sino su interés ambiental. La lista de CE incluye además una amplia variedad de productos de cuidado personal (champú, detergentes, fragancias, cremas, protectores solares, repelentes de insectos, entre otros), siendo el estudio de los CFs en el ambiente de gran importancia en la actualidad fundamentalmente por el aumento progresivo en su uso y por la naturaleza de estas moléculas con diversas propiedades fisicoquímicas y biológicas.

Desde el punto de vista clínico, los CFs están concebidos principalmente para llevar a cabo procesos fisiológicos y para resistir su inactivación antes de ejercer el efecto terapéutico para el cual fueron desarrollados. Estas mismas propiedades son también responsables de su baja biodegradabilidad y de los efectos tóxicos potenciales en ecosistemas acuáticos y terrestres, lo cual se acrecienta por la continua introducción de los mismos en el ambiente, lo que conlleva a exposiciones a largo plazo y al aumento de la susceptibilidad a otros tóxicos (Jjiemba, 2008). Lo complejo de la problemática radica en la gran diversidad de fármacos en cuanto a estructura y funciones, sin embargo en términos de peligrosidad, tales compuestos poseen una serie de características en común: a) Muchos son persistentes así como

sus metabolitos y productos de transformación en el ambiente; b) Por sus efectos fisiológicos, la biota puede volverse más susceptible a sus impactos; c) Aunque la concentración de los fármacos encontrados en el ambiente es baja, la combinación de ellos puede tener efectos pronunciados debido al mecanismo de acción sinérgica (Reis *et al.*, 2007); d) Los CFs pueden producir efectos por la exposición continua durante el ciclo de vida de los organismos acuáticos a concentraciones sub-terapéuticas, los cuales pueden bioacumularse y manifestarse en condiciones irreversibles que podrían llevar a la extinción de algunas poblaciones acuáticas (Santos *et al.*, 2010); e) La presencia de antimicrobianos puede promover la generación de microorganismos resistentes y alteraciones en la actividad enzimática de la microbiota, lo cual afecta los procesos de biodegradación tanto en PTARs como en cuerpos de agua (Jiménez, 2011). Otros estudios revelan que los antibióticos puede afectar la comunidad microbiana del suelo y ser absorbidos por las plantas (Thiele-Bruhn, 2003); f) Algunos CFs como los estrógenos, las hormonas sexuales más comúnmente encontradas en el ambiente, y la carbamazepina son considerados disruptores endocrinos, ya que son capaces de alterar el equilibrio hormonal en el sistema endocrino (Sanderson *et al.*, 2004).

La presencia de CFs en aguas residuales y sus potenciales efectos ecotoxicológicos son temas de actualidad y relevancia mundial, es por ello, que este trabajo tienen como objetivo presentar una revisión del desarrollo investigativo de los últimos quince años acerca de la presencia de CF pertenecientes a medicamentos de consumo humano en aguas residuales y sus eficiencias de remoción en plantas de tratamiento en el ámbito mundial, con la finalidad de alertar a las instituciones de control sanitario y ambiental en Venezuela para promover y financiar un programa de monitoreo ambiental en nuestro país.

METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica se realizó a través de búsqueda en la página web de la Dirección General de Biblioteca Central Universidad de Carabobo (<http://www.bc.uc.edu.ve/>; EBSCOhost Bases de Datos Académicas (GreenFILE:)) en fecha 19 de marzo, 2014. Esta base de datos cuenta con una colección de títulos de fuentes académicas, gubernamentales y de

interés general sobre ambiente, calentamiento global, ecología, polución, agricultura sustentable, energía renovable, reciclaje, entre otros, y provee índice y resúmenes de más de 384.000 registros.

Los términos de búsqueda se fijaron según los objetivos de la investigación utilizando el siguiente criterio: pharmaceutical OR PPCP OR PhAC AND (wastewater treatment OR removal) AND (fate OR occurrence) AND (effluent OR affluent) y se fijó un rango de tiempo entre 1999 y 2014. Esta búsqueda inicial arrojó 4730 trabajos, la cual posteriormente fue refinada a fin de conocer los estudios publicados en dos materias: contaminación de aguas y plantas de tratamiento de aguas residuales, con lo cual se llegó a 456 registros. Posteriormente se seleccionaron publicaciones académicas arbitradas relacionadas con el ambiente, excluyendo de esta manera estudios farmacológicos o toxicológicos aplicados al campo de la medicina. Esto llevó a una selección final de artículos científicos de los cuales se estudiaron sólo aquellos que reunieran los siguientes datos:

- a) Detalles técnicos y operacionales de la planta de tratamiento de aguas residuales (PTARs) tales como tipo de afluente (residencial, industrial, hospitalarios o mezclas), capacidad de diseño (población equivalente, tiempo de retención hidráulica y de lodos), y tipo de tratamiento (primario, secundario y terciario). En este último aspecto, se seleccionaron los trabajos con algún tipo de tratamientos primarios de acción física (sedimentación-flotación) o acción fisico-química (coagulación-floculación), seguidos de tratamientos secundarios basados en procesos de lodos activados (PLA), donde ocurre la oxidación de la materia orgánica por la acción de microorganismos.
- b) Reporte de la eficiencia de la remoción (% R) en fase acuosa, o en su defecto las concentraciones medidas en el afluente ($C_{Afluente}$) y efluente ($C_{Efluente}$) de muestras compuestas con al menos dos réplicas, que permitan así la determinación de R promedio utilizando la ecuación 1. Se excluyeron los valores de R negativos (en este caso se colocó el valor de cero remoción) y no se consideraron estudios a nivel de planta piloto ni experimentos de laboratorio.

$$\% R = \left(\frac{C_{Afluente} - C_{Efluente}}{C_{Afluente}} \right) * 100 \quad (1)$$

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

Compuestos farmacéuticos de mayor relevancia ambiental

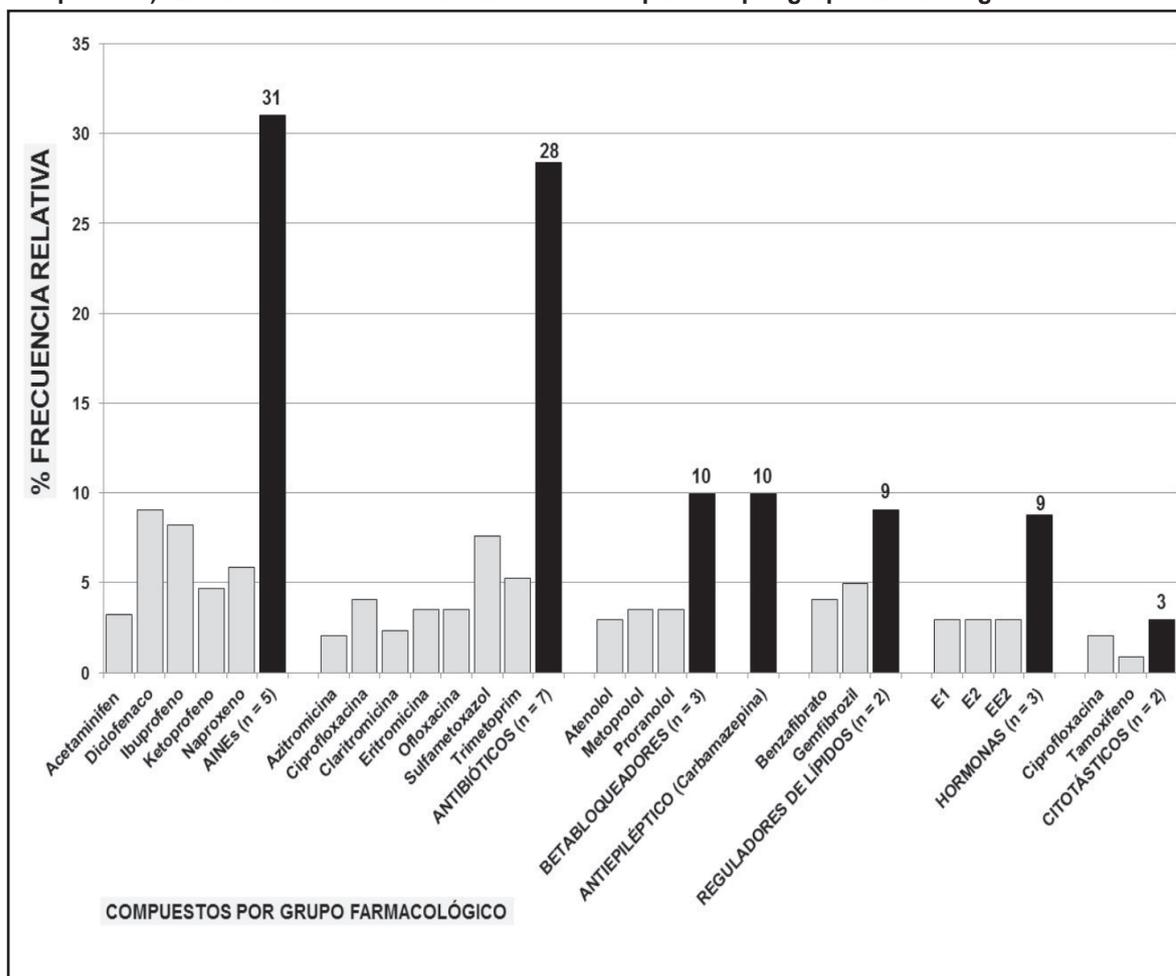
Los grupos farmacológicos más investigados en PTRAs en base a la data consultada son: los Analgésicos y Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINEs) y los antibióticos, seguidos por los betabloqueadores y antiepilépticos, los cuales representan aproximadamente el 80% de la frecuencia de estudio (Fig. 2). Los AINEs son altamente prescritos en Europa (Simó, 2012) siendo su continua descarga al ambiente la principal razón por la cual la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en la detección de estos CFs en aguas residuales. Por su parte, los cinco CFs más analizados son la carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno, sulfametoxolazol y naproxeno. Reviste especial atención la carbamazepina que presenta el mayor número de estudios a pesar de que es el único CF reportado dentro del grupo farmacológico de los antiepilépticos, el cual presenta características recalcitrantes y ecotoxicológicas que ha despertado el interés científico (Zhang *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2010).

Concentraciones de CFs en el afluente y efluente de PTARs

La base de datos recopilada presenta estudios realizados en América (Estados Unidos, Canadá y Brasil), en Europa (España, Grecia, Francia, Italia, Alemania, Reino Unido, Suiza, Suecia, Irlanda, Finlandia, Polonia, Holanda, Austria y Croacia), en Asia (China, Japón y Corea) y Australia con frecuencias de detección superior 80 % para la mayoría de los compuestos, tanto en el afluente como en el efluente. La concentración media de los CFs se presenta en la Tabla I con su respectivo porcentaje de coeficiente de variación, el cual está entre 50 y 200 %, debido al gran número y variedad PTARs consideradas en los trabajos reportados, en cuanto a equipos y condiciones de operación, y que además procesan mezclas de aguas residuales de origen doméstico, hospitalario e industrial.

Por otra parte, hay que considerar las distintas técnicas de análisis empleadas en los estudios reportados tales como Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC con detector UV o fluorescencia),

Fig. 2. Compuestos más investigados en PTARs a nivel mundial por grupo farmacológico. La frecuencia se determinó como la relación entre el número de estudios por CF y por grupo farmacológico y el total para todos los compuestos o grupos en la base de datos consultada (100 artículos, 343 datos para 23 compuestos). El valor de n se refiere al número de compuestos por grupo farmacológico.



Cromatografía Líquida (LC) y Gaseosa (GC) acopladas a detectores selectivos de masa [filtros de masa de cuadrupolo (Q), trampa de iones (IT) y tiempo de vuelo (TOF)], las cuales presentan diferentes niveles de detección y cuantificación. También se reportaron estudios que emplean más de un analizador másico [tándem o MS/MS con triple cuadrupolo (QqQ) o cuadrupolo de tiempo de vuelo (Q-TOF)], que son muy utilizados para el estudio de analitos que se encuentran en matrices complejas a niveles de trazas, tal como los CFs en aguas residuales (Petrović *et al.*, 2005).

Las variaciones encontradas en las concentraciones del afluente y el efluente se

discuten según las clases terapéuticas. Los AINEs, constituye uno de los grupos farmacológicos de más alto consumo mundial y mayor automedicación, debido principalmente a que son comercializados sin prescripción médica, factor muy importante en la continua descarga de los mismos al ambiente. Los AINEs son los fármacos que presentan las concentraciones medias más altas, principalmente en el afluente de las PTARs donde destacan el acetaminofén (97µg/L) y el ibuprofeno (31µg/L). Aun cuando las concentraciones de estos CFs son marcadamente más bajas en el efluente, revisten especial atención el diclofenaco, ketoprofeno y naproxeno donde esta disminución no es tan pronunciada. En el caso específico del diclofenaco

Tabla I. Concentraciones de CFs en el afluente y efluente de PTARs con procesos de lodos activados a nivel mundial.

Compuestos	Concentración en el afluente (µg/L)			Concentración en el efluente (µg/L)					Referencias				
	Media	%CV	Med.	Min.	Máx.	% F	Media	DER		Med.	Min.	Máx.	% F
AINES													
Acetaminofén (n = 11)	96.579	117	16,125	10,000	309,290	100	0,743	107	0,3405	0,0010	2,0000	73	a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k
Diclofenac (n = 31)	1,310	99	0,785	0,110	4,839	90	0,801	101	0,3465	0,1200	3,3280	90	a,b,d,e,f,g,h,i,j,m,n,o,p,q,r,s,t,u,v,w,x,y,z,aa,ab,ac,ad,ae,af,ag,ah
Ibuprofeno (n = 28)	30.500	138	12,000	0,300	115,040	96	2,073	145	0,5630	0,0010	10,3000	96	a,b,d,e,f,g,h,i,j,m,n,o,p,q,r,t,z,aa,ab,ac,ad,ae,af,ah,ai,aj,ak,al,am
Ketoprofeno (n = 16)	1,209	93	0,670	0,015	4,000	86	0,380	69	0,3300	0,0010	0,8400	93	a,b,g,h,i,j,m,n,o,p,q,r,y,ab,ae,ah
Naproxeno (n = 20)	4,414	68	4,500	0,099	11,600	95	0,907	82	0,5250	0,0935	2,1000	95	a,d,e,g,j,l,n,o,p,q,r,y,z,aa,ab,ad,ae,af,ah,aj
ANTIBIÓTICOS													
Azitromicina (n = 7)	0,507	77	0,357	0,152	1,163	100	0,347	90	0,1080	0,0800	0,8100	100	b,c,e,i,j,an,ao
Ciprofloxacina (n = 14)	0,538	54	0,529	0,090	1,030	100	0,179	72	0,1200	0,0010	0,3560	86	a,c,e,n,s,aa,ai,ak,ap,aq,ar,as,at,au
Claritromicina (n = 8)	0,455	101	0,208	0,600	1,098	88	0,163	112	0,0725	0,0310	0,5500	88	e,o,s,ak,an,ao,ar,av
Efitromicina (n = 12)	0,638	97	0,425	0,153	1,978	100	0,434	144	0,1300	0,0170	2,0540	100	b,d,e,g,j,n,ac,aq,aw,ax,ay,az
ANTIBIÓTICOS													
Ofloxacino (n = 12)	4,081	203	0,385	0,100	22,620	92	0,479	189	0,1520	0,0100	3,0200	83	a,b,e,g,j,n,ac,ak,ap,aq,au,ay
Sulfametoxazole (n = 26)	0,395	146	0,125	0,010	2,020	100	0,228	109	0,1655	0,0100	1,0500	100	a,b,d,e,g,i,j,n,o,p,s,t,v,x,aa,ac,ad,ak,ao,aq,ar,as,ax,ay,az,ba
Trimetoprim (n = 19)	0,287	111	0,186	0,050	1,172	100	0,136	63	0,1400	0,0100	0,2900	95	b,d,e,j,m,o,p,t,aa,ac,af,ao,aq,ar,as,aw,ax,ay,az

continúa en la pág. 35

viene de la pág. 34

BETABLOQUEADORES													
Atenolol (n = 10)	0,993	99	0,725	0,030	3,220	100	0,456	38	0,4500	0,1600	0,7000	100	a, b, e, g, j, o, p, af, ak, ap
Metoprolol (n = 12)	0,497	99	0,230	0,065	1,300	83	0,517	66	0,7300	0,0490	0,9800	75	b, e, g, h, j, m, p, t, aa, af, ap, bb
Propranolol (n = 12)	0,266	75	0,219	0,050	0,545	82	0,375	113	0,2900	0,0300	1,5000	91	b, d, e, h, j, p, t, v, x, aa, ac, bb
REGULADORES DE LÍPIDOS													
Bezafibrato (n = 14)	0,642	92	0,510	0,023	1,786	87	0,446	142	0,1680	0,0047	2,2000	87	a, b, e, g, h, l, m, n, o, t, aa, ab, ak, ar
Gemfibrozil (n = 17)	0,710	164	0,267	0,025	3,750	88	0,505	122	0,2135	0,0835	2,3750	88	a, b, e, f, g, h, j, n, o, p, s, t, z, aa, ab, ae, af
ANTIÉPILÉPTICOS													
Carbamazepina (n = 34)	0,953	103	0,490	0,038	3,112	100	0,906	91	0,7110	0,0725	3,1170	100	b, c, d, e, g, h, i, j, l, m, n, o, p, r, s, t, v, x, aa, ad, a, ag, ah, ai, ap, ar, ax, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi
HORMONAS													
Estrona (E1) (n = 10)	0,051	49	0,058	0,020	0,086	100	0,006	53	0,006	0,001	0,012	100	n, bj, bk, bl, bm, bn, bo, bp, bq, br
17 b-estradiol (E2) (n = 10)	0,027	60	0,022	0,006	0,048	89	0,001	34	0,001	0,009	0,002	78	ad, aj, bj, bk, bm, bn, bo, bp, bq, br
17 b-etimilestradiol (EE2) (n = 10)	0,002	90	0,012	0,001	0,036	70	0,003	86	0,002	0,0001	0,006	70	ai, bj, bk, bl, bm, bn, bo, bp, bq, br
CITOSTÁTICOS													
Ciclofosfamida (n = 7)	0,171	137	0,006	0,006	0,500	100	0,002	85	0,018	0,002	0,006	100	h, n, bs, bt, bu, bv, w
Tamoxifen (n = 3)	0,089	91	0,089	0,008	0,170	100	0,124	92	0,124	0,010	0,238	100	ac, bs, bx

%CV: % coeficiente de variación; Med.: mediana; Min.: valor mínimo; Máx.: valor máximo; % F: porcentaje de frecuencia de detección; n: número de estudios.

Referencias: a) Gros *et al.* (2010); b) Fatta-Kassinos *et al.* (2011); c) Sim *et al.* (2010); d) Roberts *et al.* (2006); e) Gros *et al.* (2009); f) Han *et al.* (2006); g) Radjenovic *et al.* (2007); h) Termes (1998); i) Bartel-Hund *et al.* (2009); j) Gros *et al.* (2006); k) Wu *et al.* (2012); l) Santos *et al.* (2009); m) Sui *et al.* (2010); n) Chen *et al.* (2006); o) Jelcic *et al.* (2011); p) Bendz *et al.* (2005); q) Stasinakis *et al.* (2012); r) Santos *et al.* (2007); s) Spangberg *et al.* (2008); t) Lacey *et al.* (2008); u) Koutsoubas *et al.* (2003); v) Kasprzyk-Hordern *et al.* (2008); w) Kimura *et al.* (2007); x) Zhou *et al.* (2008); y) Nosek *et al.* (2012); z) Lishman *et al.* (2006); aa) Andreozzi *et al.* (2003); ab) Stumpf *et al.* (1999); ac) Ashon *et al.* (2004); ad) Carballa *et al.* (2004); ae) Farre *et al.* (2001); af) Paxéus *et al.* (2008); ah) Santos *et al.* (2005); ai) Karnjanapiboonwong *et al.* (2011); aj) Boyd *et al.* (2003); ak) Castiglioni *et al.* (2006); al) Clara *et al.* (2005); am) Kanda *et al.* (2003); an) Yasojima *et al.* (2006); ao) Göbel *et al.* (2005); ap) Vieno *et al.* (2007); aq) Chang *et al.* (2010); ar) Metcalfe *et al.* (2003); as) Karthikeyan *et al.* (2006); at) Golet *et al.* (2001); au) Nakata *et al.* (2005); av) McArdell *et al.* (2003); aw) Gulkowska *et al.* (2008); ax) Kin *et al.* (2007); ay) Xu *et al.* (2007); az) Zhang *et al.* (2013); ba) Yang *et al.* (2004); bb) Huggett *et al.* (2003); bc) Leclercq *et al.* (2009); bd) Zuehlke *et al.* (2009); be) Petrovic *et al.* (2003); bf) Miao *et al.* (2005); bg) Walker *et al.* (2012); bh) Ferrari *et al.* (2003); bi) Subedi *et al.* (2013); bj) Belfroid *et al.* (1999); bk) Cicek *et al.* (2007); bl) Pauwels *et al.* (2008); bm) Itelebuegu, (2011); bn) Komori *et al.* (2004); bo) Chimehirian *et al.* (2007); bp) Zhou *et al.* (2012); bq) Andersen *et al.* (2003); br) Braga *et al.* (2005); bs) Xie *et al.* (2012); bt) Kosjek & Health (2011); bu) Besse *et al.* (2012); bv) Steger-Hartmann *et al.* (1997); bw) Tauxe-Wuersch *et al.* (2006); bx) Buerge *et al.* (2006).

un estudio realizado por Lahti & Oikari (2011) revela que la concentración del diclofenaco no disminuye en ensayos de biotransformación bajo condiciones aeróbica y anaeróbica, lo explica su incompleta eliminación en PTARs.

Los antibióticos por su parte, se clasifican en varios grupos según su composición química, presentan una alta frecuencia de prescripción y muchos de ellos requieren de recípe médico para su venta. Los antibióticos tipo macrolidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina) y las sulfonamidas (sulfametoxazol) son los antibióticos con mayor frecuencia de detección en aguas residuales con concentraciones medias menores de 1µg/L, tanto el afluente como el efluente, mostrando sin embargo una alta persistencia. El sulfametoxazol se administra frecuentemente en combinación con la trimetropina (diaminopirimidina) por lo que comúnmente se analizan juntas. La ofloxacina presenta las concentraciones más altas entre los antibióticos reportados, siendo más persistente en su paso por las PTARs en comparación con la otra fluoroquinolona (ciprofloxacina) que presenta una remoción media mayor al 75%.

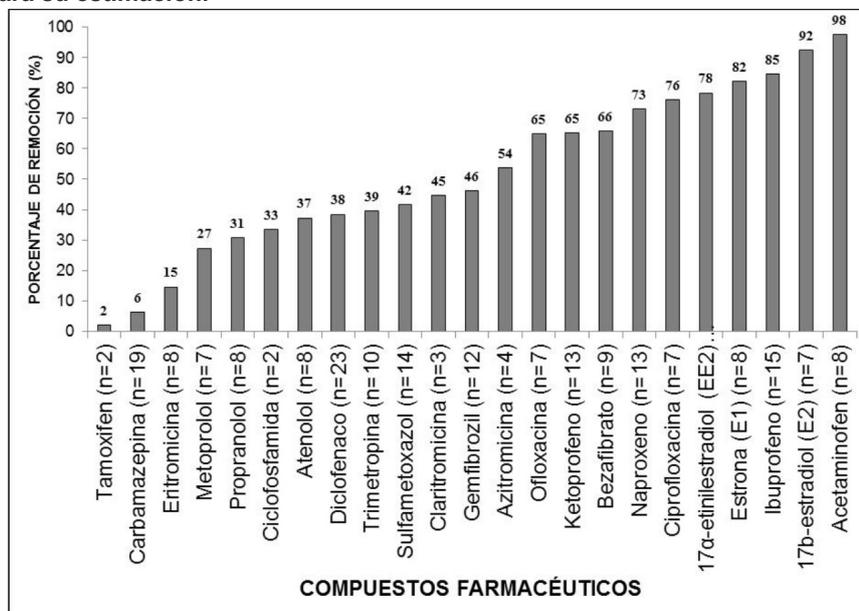
Las concentraciones medias más bajas corresponden a las hormonas, debido posiblemente a

la menor dosis del principio activo requerida en los tratamientos clínicos. Por otra parte, las hormonas presentaron los menores coeficientes de variación en el cálculo de las concentraciones promedios, lo cual hace inferir que su presencia en el ambiente es menos dependiente de las condiciones de operación de las PTARs. Los betabloqueadores y reguladores de lípidos presentan menores frecuencias de detección y se encuentran en pequeñas concentraciones (menores de 1µg/L), lo cual está en concordancia con su menor consumo en comparación con otros grupos farmacológicos como los AINEs (Simó, 2012). Es importante resaltar al antiepiléptico carbamazepina con una concentración media cercana a 1 µg/L y muy similares entre el afluente y el efluente, lo cual refleja su baja degradación en los procesos de tratamientos a los cuales es sometido en las PTARs. Finalmente, los agentes citostáticos son detectados principalmente en efluentes de hospitales, donde se aplican los tratamientos contra el cáncer.

Remoción de CFs en las PTARs

Los porcentajes de remoción medios de los CFs se muestran en la Fig. 3. En función a ello, los CFs se pueden dividir en cuatro grupos: a) Altos valores de remoción (%R > 80%) donde destacan los analgésico-antiflamatorios (ibuprofeno

Fig. 3. Porcentaje de remoción medio en PTARs con procesos de lodos activados. El valor de n se refiere al número de estudios que reportaron los valores de remoción o en su defecto las concentraciones necesarias para su estimación.



y acetaminofén) y las hormonas; b) Moderados valores de remoción ($50 > \%R < 80$) para los AINEs ketoprofeno y naproxeno, los antibióticos tipo azitromicina, ofloxacino y ciprofloxacino y el regulador de lípidos benzafibrato; c) Bajos valores de remoción ($20 < \%R < 50$) para el antiinflamatorio diclofenac o los antibióticos tipo claritromicina, trimetropina y sulfametoxazol, el regulador de lípidos gemfibrozil y los betabloqueadores metoprolol, propranolol y atenolol; d) Muy bajos valores de remoción ($\%R < 20$) para el antiepiléptico carbamazepina y el antibiótico eritromicina.

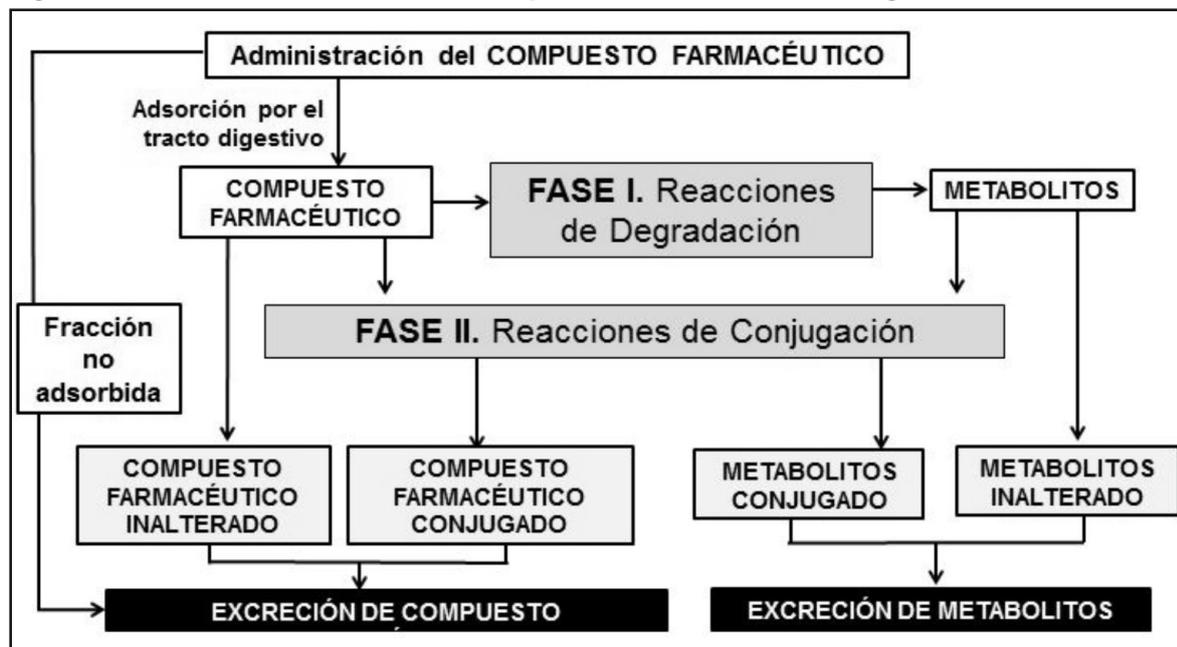
El término remoción en los artículos reportados se refiere a la conversión del CF en otro compuesto diferente, y se calcula como una relación entre la cantidad disuelta en el afluente y efluente, sin tomar en cuenta los siguientes aspectos: a) Procesos de adsorción en lodos o sólidos suspendidos a través de fenómenos superficiales de interacción electrostática o de fuerzas de Van der Waals (interacciones hidrofóbicas); b) Transformación química o biológica en compuestos de menor tamaño molecular conocidos como productos de transformación ambiental y c) Volatilización (despreciable debido a las bajas presiones de vapor de los fármacos en general). Estos mecanismos de eliminación están altamente relacionados con la complejidad estructural de los CFs (y de allí su tendencia a la degradación) y con sus propiedades fisicoquímicas, ya que se tratan de moléculas orgánicas con grupos polares, con cierto grado de ionización dependiendo del pH del medio. Por otra parte, los procesos de adsorción en la materia orgánica se correlacionan con la solubilidad y el grado de repartición del fármaco entre la fase orgánica y el agua. Un estudio realizado por Suarez et al (2008) establecen que la disminución de la concentración del CF de la fase acuosa no proporciona información suficiente para concluir si la sustancia fue alterada estructuralmente o fue mineralizada. A través de un balance de masas reportaron que el diclofenaco presenta una baja biodegradabilidad, debido a la presencia de dos átomos de cloro en su estructura, y una mediana adsorción en lodos; el ibuprofeno muestra una alta biodegradabilidad pero una baja adsorción, mientras que la carbamazepina arroja baja biodegradabilidad y adsorción siendo considerado un compuesto recalcitrante que no se elimina en los procesos convencionales de PTRAs e incluso en tratamientos avanzados de bioreactores de membranas.

Por otra parte, Huggett *et al.* (2003) encontraron que el principal mecanismo de remoción de betabloqueadores en PTARs se debe a la biotransformación y Jelic *et al.* (2011) reportaron que la adsorción de reguladores de lípidos en el material particulado contribuye con un 20% al valor de remoción total. En cuanto a los antibióticos, debido a su limitada biodegradabilidad y propiedades de adsorción, el sulfametoxazol y trimetropina presentan baja remoción en PTARs convencionales. Los macrólidos (azitromicina y claritromicina) exhiben una importante interacción hidrofóbica con los lodos activados, siendo este mecanismo de adsorción predominante en las fluorquinolonas (ofloxacina y ciprofloxacina) (Karthikeyan *et al.*, 2006).

En los organismos, los ingredientes activos sufren una serie de reacciones que transforman los fármacos liposolubles en sustancias más ionizadas y por lo tanto más hidrosolubles, características que hacen que el metabolismo sea un proceso fundamental, tanto para condicionar la actividad farmacológica del medicamento, como para favorecer su eliminación. Estas transformaciones se pueden resumir en dos fases: Fase I (reacción de degradación: oxidación-reducción e hidrólisis) y Fase II (reacciones de conjugación, principalmente con el ácido glucurónico y otros compuestos endógenos del cuerpo) (Fig. 4).

Es por ello que en el afluente de las PTARs además de encontrarse CF excretado en forma inalterada, también pueden estar presentes los metabolitos y compuestos de conjugación formados. Tales compuestos de conjugación por la acción de ciertas enzimas y microorganismos presentes en las PTARs pueden llevar a cabo reacciones de hidrólisis que liberan la fracción del metabolito o ingrediente activo conjugado, originando un incremento en su concentración, lo cual ha sido detectado en varias plantas de tratamiento a nivel mundial, donde los niveles de ciertos fármacos es mayor en el efluente que en el afluente, arrojando porcentajes de remoción negativos. En esta revisión se encontraron valores de remoción negativos, particularmente con la carbamazepina (10 estudios), eritromicina, sulfametoxazol, diclofenaco y propranolol (con 4 estudios cada uno). En este sentido, Lacey *et al.* (2008) encontraron que el diclofenaco, sulfametoxazol y la carbamazepina no fueron detectados en el afluente de las tres PTRAs en estudio; sin embargo, si fueron cuantificados en las correspondientes muestras del

Fig. 4. Reacciones de transformación de compuestos farmacéuticos en el organismo.



efluente, lo cual fue atribuido a la presencia de estos fármacos en forma conjugada siendo posteriormente liberados con los tratamientos. Por otra parte, Vieno *et al.* (2007) reportaron que la carbamazepina no fue eliminada en ninguna de las doce de PTRAs analizadas, aumentado su concentración con los tratamientos aplicados. Según Jjiembra (2008), sólo el 15% de la dosis suministrada del diclofenaco y sulfametoxazol y 2% de la carbamezepina, es excretada sin cambios y el resto en forma de metabolitos y compuestos conjugados.

CONCLUSIONES y PERSPECTIVA A NIVEL NACIONAL

Los resultados de la revisión permiten inferir que muchos fármacos son persistentes en el ambiente (carbamazepina, eritromicina, metoprolol, propranolol, atenolol, diclofenac, trimetropina con eficiencias de remoción < 40%), siendo resistentes a los procesos convencionales de regeneración de aguas residuales, distribuyendo entre la fracción disuelta y los sólidos presentes, lo cual dependerá de las propiedades fisicoquímicas de cada fármaco. Muchas PTARs a nivel mundial han considerado nuevas estrategias de tratamiento tales como la modificación de las condiciones de funcionamiento (tiempo de retención de sólidos, temperatura), la

implementación de las nuevas tecnologías (reactores de biomembrana) y la instalación de unidades de post-tratamiento avanzadas (ozonólisis, procesos de oxidación avanzada, filtración con membranas y adsorción con carbón activado) como una opción para la remoción de estos microcontaminantes.

En comparación con otros tipos de contaminantes, cuyos riesgos están bien establecidos, la mayoría de los CE están poco estudiados y para ellos no se han establecidos normativas relacionadas con niveles máximos permisibles que sirvan como criterios de calidad ambiental. Es por ello pertinente ampliar las investigaciones especialmente sobre técnicas de detección, transporte y transformación en el ambiente, toxicidad de los CFs y sus metabolitos, así como valoración de riesgos ambientales. La liberación de CFs y los metabolitos no degradados al ambiente puede provenir del efluente final de la PTRAs, los cuales son vertidos a los cuerpos de agua o descargados directamente al suelo mediante técnicas de reutilización de los recursos hídricos, o a través del uso de lodos de PTRAs de origen doméstico como fertilizantes. En este sentido, se han detectado CFs en aguas subterráneas de sitios irrigados con efluentes residuales (Oppel *et al.*, 2004) y en suelos que han utilizado biosólidos como enmiendas orgánicas (Barron *et al.*, 2010).

La preocupación creciente sobre los posibles riesgos ambientales de los medicamentos de uso humano o veterinario ha conducido en los países desarrollados al establecimiento de legislaciones que incluyen la evaluación de riesgos ambientales de los ingredientes activos como complemento a las evaluaciones de efectos secundarios al paciente. En analogía a las prácticas de farmacovigilancia, se establece el concepto de farmacovigilancia para extender las preocupaciones sobre los efectos adversos de los fármacos a poblaciones no objetivo presentes en el ambiente. En este sentido, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, a través de su oficina de Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, 1998) estableció un procedimiento de valoración ambiental como parte de los requerimientos aprobatorios de ciertas drogas y productos biológicos. Más recientemente, la Agencia de Medicina Europea (EMA, 2006) presentó una metodología de evaluación de riesgo ambiental a los nuevos medicamentos de cumplimiento obligatorio por parte de las compañías farmacéuticas a fin de obtener la autorización de comercialización en el mercado europeo.

Los productos farmacéuticos de consumo humano son usados en grandes volúmenes a nivel nacional. Según la Cámara Venezolana del Medicamento (Caveme), para el año 2010 el mercado farmacéutico creció un 6% con 450 millones de unidades vendidas, lo cual representó un consumo per capita de 19, comparado con el consumo promedio de 9 de los cuatro principales mercados de la región (Brasil, México, Argentina y Colombia). Sin embargo para el año 2012, hubo un incremento del 9% con 550 millones de unidades, lo cual constituye una elevación del consumo per capita a 21 (Deniz, 2013). En cuanto a los grupos farmacológicos de mayor consumo, un estudio realizado por Correia y Marcano (2014) en el Municipio Valencia del Estado Carabobo, revela que los AINEs presentan mayor frecuencia de uso, seguido por los antibióticos y betabloqueadores. Con el aumento en el consumo de estos fármacos, surge la preocupación sobre el destino y los potenciales efectos ambientales de estas sustancias en Venezuela, sobre todo cuando ya algunos CFs, pertenecientes a estos grupos farmacológicos, han sido detectado en diferentes compartimientos ambientales a nivel mundial, no sólo en aguas residuales como se presentó en esta revisión, sino también en aguas superficiales (Benz *et al.*, 2005), aguas subterráneas

(Schwarzbauer *et al.*, 2002), agua de mar (Weigel *et al.*, 2002) y agua potable tratada (Benotti *et al.*, 2009), sólo para referenciar algunos de los muchos estudios reportados, los cuales han venido en constante incremento desde el año 2000.

Según un estudio realizado por la Alcaldía de Valencia (2008), las plantas de tratamiento de aguas residuales La Mariposa y los Guayos ubicadas en el estado Carabobo, requieren de rehabilitación y mantenimiento de sus equipos, presentando la primera un déficit de tratamiento de un 50%, originado por un aumento de la población que ha incrementado los caudales superando su capacidad de diseño, mientras que en los Guayos el déficit es aún mayor. Todo esto origina contaminación de los cuerpos de aguas debido a la descarga de aguas residuales sin tratamiento alguno, por lo que el informe establece propuestas de rehabilitación y ampliación, que según reporte de prensa publicados en periódicos de circulación local aún no se han realizado. Aunado a la poca capacidad de tratamiento de estas plantas, existe una insuficiencia en las redes de recolección de las aguas servidas, ya que el 14% de la población del estado Carabobo no cuenta con sistemas de recolección de este tipo de aguas (Hidrocentro, 2012), originando contaminación ambiental por descargas directas en los cauces naturales (ríos, quebradas y caños).

Con esta realidad planteada, y tomando en cuenta que estudios a nivel mundial evidenciaron la presencia de CFs en efluentes de plantas de tratamientos completamente operativas y con sus respectivos controles, se presume que las aguas residuales del estado Carabobo, y del país, contienen compuestos farmacéuticos cuya concentración va a depender de las características propias del fármaco (solubilidad, constante de ionización K_a , constante de partición octanol/agua K_{ow} , biodegradabilidad), su consumo (frecuencia de administración, automedicación, cambio en la receta médica), procesos fisiológicos (porcentaje de excreción, características del paciente) y la eficiencia de remoción en las plantas de tratamiento. Esta valoración ambiental de fármacos no se ha realizado en Venezuela y la realización de esta revisión permitió elaborar un listado de CFs de interés ambiental que sirve de base para el establecimiento de un plan de muestreo que se encuentra en curso.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no hubo conflicto de intereses con persona o institución alguna en ninguna de las etapas de ejecución de este trabajo.

REFERENCIAS

Alcaldía de Valencia (2008). Programa de gobierno socialista para la Alcaldía de Valencia 2009-2012. Siete líneas estratégicas para el gobierno municipal socialista.

Andersen H., Siegrist H., Halling-Sorensen B. & Ternes T. A. (2003). Fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant. *Environ. Sci. Technol.* **37**: 4021-4026.

Andreozzi R., Raffaele M. & Nicklas P. (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere.* **50**: 1319-1330.

Ashton D., Hilton M. & Thomas K. V. (2004). Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci. Total Environ.* **333**: 167-184.

Barron L., Nesterenko E., Hart K., Power E., Quinn B., Kelleher B. y Paull B. (2010). Holistic visualisation of the multimodal transport and fate of twelve pharmaceuticals in biosolid enriched topsoils. *Anal. Bioanal. Chem.* **397**: 287-296.

Bartelt-Hunt, S., Snow, D. D., Damon, T., Shockley, J., & Hoagland, K. (2009). The occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska. *Environ. Pollut.* **157** (3): 786-791.

Belfroid A. C., Van d. H., Vethaak A. D., Schäfer A. J., Rijs G. B., Wegener J. & Cofino W. P. (1999). Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in the Netherlands. *Sci. Total Environ.* **225**: 101-108.

Bendz D., Paxéus N., Ginn T. & Loge F. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *J. Hazard. Mater.* **122**: 195-204.

Benotti M. J., Trenholm R. A., Vanderford B. J., Holady J. C., Stanford B. D. & Snyder S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ. Sci. Technol.* **43**: 597-603.

Besse J., Latour J. & Garric J. (2012). Anticancer drugs in surface waters: What can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ. Int.* **39**: 73-86.

Bound J. & Vovloulis N. (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Perspect.* **113**: 1705-1711.

Boyd G. R., Reemtsma H., Grimm D. A. & Mitra S. (2003). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* **311**: 135-149.

Braga O., Smythe G. A., Schäfer A. I. & Feitz A. J. (2005). Fate of Steroid Estrogens in Australian Inland and Coastal Wastewater Treatment Plants. *Environ. Sci. Technol.* **39**: 3351-3358.

Buerge I. J., Buser H., Poiger T., & Müller M. D. (2006). Occurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.* **40**: 7242-7250

Buser H. R. & Muller M. D. (1998). Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and the herbicide mecoprop in various swiss lakes and in the North Sea. *Environ. Sci. Technol.* **3**: 188-192.

Cámara Venezolana de Medicamentos (CAVEME). (2010). *Mercado farmacéutico venezolano. Cierre 2010*. Disponible en: <http://www.caveme.org/documentos/Estadisticas%202010.pdf>

Carballa M., Omil F., Lema J. M., Llopart M., García-Jares C., Rodríguez I. & Ternes T. (2004). Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res.* **38**: 2918-2926.

- Castiglioni S., Bagnati R., Fanelli R., Pomati F., Calamari D. & Zuccato E. (2006). Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.* **40**: 357-363.
- Chang X., Meyer M. T., Liu X., Zhao Q., Chen H., Chen J. & Shu W. (2010). Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China. *Environ. Pollut.* **158**: 1444-1450.
- Chen M., Ohman K., Metcalfe C., Ikonomou M. G., Amatya P. L. & Wilson J. (2006). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary, Alberta, Canada. *Water Qual. Res. J. Can.* **41**: 351-364.
- Chimchirian R. F., Suri R. P. S. & Fu H. (2007). Free synthetic and natural estrogen hormones in influent and effluent of three municipal wastewater treatment plants. *Water Environ. Res.* **79**: 969-974.
- Cicek, N., Londry, K., Oleszkiewicz, J. A., Wong, D., & Lee, Y. (2007). Removal of selected natural and synthetic estrogenic compounds in a canadian full-scale municipal wastewater treatment plant. *Water Environ. Res.* **79**: 795-800.
- Clara M., Strenn B., Gans O., Martinez E., Kreuzinger N. & Kroiss H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Res.* **39**: 4797-4807.
- Correia A. & Marcano L. (2014). *Revisión de la problemática ambiental de la inadecuada disposición de medicamentos domésticos vencidos. Propuesta de manejo para Venezuela*. Memorias. 3er Congreso Venezolano de Ciencia, Tecnología e Innovación. Caracas, 27 al 29 de noviembre, 2014.
- Deniz R. (2013, 15 de enero). En 2012 las ventas de medicamentos crecieron 9%: El Universal. Recuperado de: <http://www.eluniversal.com/economia/130115/en-2012-las-ventas-de-medicamentos-crecieron-9>
- Drillia P., Stamatelatou K. & Lyberatos G. (2005). Fate and mobility of pharmaceuticals in solid matrices. *Chemosphere.* **60**: 1034-1044.
- EMEA (2006). *Guideline on the environmental risk of medicinal product for human*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00
- Farre M., Ferrer I., Ginebreda A., Figueras M., Olivella L., Tirapu L., et al. (2001). Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *J. Chromatogr. A.* **938**: 187-197.
- Fatta-kassinos D., Hapeshi E., Achilleos A., Meric S., Gros M., Petrovic M. & Barcelo D. (2011). Existence of pharmaceutical compounds in tertiary treated urban wastewater that is utilized for reuse applications. *Water Resour. Manag.* **25**: 1183-1193.
- Ferrari B., Paxéus N., Lo Giudice R., Pollio A. & Garric J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: Study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **55**: 359-370.
- Göbel A., Thomsen A., Mcardell C. S., Joss A., & Giger W. (2005). Occurrence and Sorption Behavior of Sulfonamides, Macrolides, and Trimethoprim in Activated Sludge Treatment. *Environ. Sci. Technol.* **39**: 3981-3989.
- Golet E. M., Alder A. C., Hartmann A., Temes T. A. & Giger W. (2001). Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Chem.* **73**: 3632-3638.
- Graber E. R., Gerstl Z., Fischer E. & Mingelgrin U. (1995). Enhanced transport of atrazine under irrigation with effluent. *Soil Sci. Soc. Am. J.* **59**: 1513-1519.
- Gros M., Petrović M. & Barceló D. (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for

- screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*. **70**: 678-90.
- Gros M., Petrović M. & Barceló B. (2009). Tracing Pharmaceutical Residues of Different Therapeutic Classes in Environmental Waters by Using Liquid Chromatography/Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Automated Library Searching. *Anal. Chem.* **81**: 898-912.
- Gros M., Petrović M., Ginebreda A. & Barceló D. (2010). Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ. Int.* **36**: 15-26.
- Gulkowska A., Leung H. W., So M. K., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung L. & Lam P. (2008). Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China. *Water Res.* **42**: 395-403.
- Han G. H., Hur H. G. & Kim S. D. (2006). Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.* **25**: 265-271.
- HIDROCENTRO (2012). *Logros en cuanto a la recolección de aguas servidas a la población*. Ministerio del Poder Popular para el Ambiente. Disponible en: <http://www.hidrocentro.gob.ve/hc/sispro/proyectos/logros/>
- Hignite C. & Azarnoff D. L. (1977). Drugs and drugs metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci.* **20**: 337-341.
- Huggett D. B., Khan I. A., Foran C. M. & Schlenk D. (2003). Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent. *Environ. Pollut.* **121**: 199-205.
- Ifelebuegu A. O. (2011). The fate and behavior of selected endocrine disrupting chemicals in full scale wastewater and sludge treatment unit processes. *Int. J. Environ. Sci. Te.* **8**: 245-254.
- Jelic A., Gros M., Ginebreda A., Cededes-Sáncrez R., Venture F. & Barcelo D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Res.* **45**: 1165-1176.
- Jiménez C. (2011). Contaminantes emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación.* **8**: 143-153.
- Jjembra P. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care product in the environmental. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **63**: 113-130.
- Jjembra P. (2008). *Pharma-ecology. The occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care product in the environment*. USA: Wiley & Sons.
- Kanda R., Griffin P., James H. A. & Fothergill J. (2003). Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works. *J. Environ. Monit.* **5**: 823-830.
- Karnjanapiboonwong A., Suski J. G., Shah A. A., Cai Q., Morse A. N. & Anderson T. A. (2011). Occurrence of PPCPs at a wastewater treatment plant and in soil and groundwater at a land application site. *Water Air Soil Poll.* **216**: 257-273.
- Karthikeyan K. G. & Meyer M. T. (2006). Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA. *Sci. Total Environ.* **361**: 196-207.
- Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R. M. & Guwy A. J. (2008). Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **391**: 1293-1308.
- Kim S. D., Cho J., Kim I. S., Vanderford B. J. & Snyder S. A. (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Res.* **41**: 1013-1021.
- Kimura K., Hara H. & Watanabe Y. (2007). Elimination of selected acidic pharmaceuticals

- from municipal wastewater by an activated sludge system and membrane bioreactors. *Environ. Sci. Technol.* **41**: 3708-3714.
- Komori K., Tanaka H., Okayasu Y., Yasojima M., Sato C. (2004). Analysis and occurrence of estrogen in wastewater in Japan. *Water Sci. Technol.* **50**: 93-100.
- Kosjek T. & Heath E. (2011). Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *TrAC Trends in Anal. Chem.* **30**: 1065-1087.
- Koutsouba V. V., Heberer T. h., Fuhrmann B. B., Schmidt-Baumler K. K., Tsipi D. D. & Hiskia A. A. (2003). Determination of polar pharmaceuticals in sewage water of Greece by gas chromatography-mass spectrometry. *Chemosphere.* **51**: 69.
- Lacey C., McMahon G., Bones J., Morrissey A. & Tobin J. M. (2008). An LC-MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples. *Talanta.* **75**: 1089-1097.
- Lahti M. & Oikari A. (2011). Microbial transformation of pharmaceuticals naproxen, bisoprolol, and diclofenac in aerobic and anaerobic environments. *Arch. Environ. Con. Tox.* **61**: 202-210.
- Leclercq M., Mathieu O., Gomez E., Casellas C., Fenet H. & Hillaire-buys D. (2009). Presence and fate of carbamazepine, oxcarbazepine, and seven of their metabolites at wastewater treatment plants. *Arch. Environ. Con. Tox.* **56**: 408-415.
- Lishman L., Smith S.A., Sarfin K., Kleywegt S., Toito J., Peart T., *et al.* (2006). Occurrence and reductions of pharmaceutical and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* **367**: 544-558.
- McArdell C. S., Molnar E., Suter M. J. & Giger W. (2003). Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the glatt valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* **37**: 5479-5486.
- Metcalfé, C. D., Xiu-Sheng, M., Koenig, B. G., & Struger, J. (2003). Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower great lakes, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* **22**: 2881-2889.
- Miao X., Yang J. & Metcalfe C. D. (2005). Carbamazepine and its metabolites in wastewater and in biosolids in a municipal wastewater treatment plant. *Environ. Sci. Technol.* **39**: 7469-7475.
- Nakata H., Kannan K., Jones P. D. & Giesy J. P. (2005). Determination of fluoroquinolone antibiotics in wastewater effluents by liquid chromatography-mass spectrometry and fluorescence detection. *Chemosphere.* **58**: 759-766.
- Nosek K., Styszko K. & Janusz Golás J. (2012). Determination of acidic pharmaceuticals in municipal wastewater by using solid-phase extraction followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Geomatics and Environmental Engineering.* **6**: 45-60.
- Oppel J., Broll G., Loffler D., Meller M., Rombke J. y Ternes T. (2004). Leaching behavior of pharmaceuticals in soil-testing-systems: a part of an environmental risk assessment for groundwater protection. *Sci. Total Environ.* **328**: 265-273.
- Pauwels, B. B., Noppe, H. H., De Brabander, H. H., & Verstraete, W. W. (2008). Comparison of Steroid Hormone Concentrations in Domestic and Hospital Wastewater Treatment Plants. *J. Environ. Eng.* **134**: 933-936.
- Paxéus, N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Sci. Technol.* **50**: 253-260.
- Petrović M., González S. & Barceló D. (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *TrAC Trends in Anal. Chem.* **22**: 685-696.
- Petrović, M., Hernando, M. D., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2005). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of

- pharmaceutical residues in environmental samples: A review. *J. Chromatogr. A*. **1067**: 1-14.
- Radjenovic J., Petrovic M., and Damiá Barceló D. (2007). Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Anal. Bioanal. Chem.* **387**: 1365-1377.
- Reis R. W., Barreiro J., Vieira E. & Bezerra Q. (2007) Fármacos, ETEs e Corpos Hídricos. *Revista Ambiente e Água - An interdisciplinary Journal of Applied Science*. **3**: 54-61.
- Richardson M. L. & Bowron J. M. (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *J. Pharm. Pharmacol.* **37**: 1-12.
- Roberts P. H. & Thomas K. V. (2006). The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci. Total Environ.* **356**: 143-153.
- Sanderson H.; Brain R.; Johnson D.; Wilson C.; Solomon K. (2004). Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*, 203 (1/3): 27-40.
- Santos H. M. L. M., Araújo A. N., Fachini A., Pena A., Delerue C. & Montenegro M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* **175**: 45-95.
- Santos J. L., Aparicio I. & Alonso E. (2007). Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). *Environ. Int.* **33**: 596-601.
- Santos J. L., Aparicio I., Alonso E. & Callejón M. (2005). Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors. *Anal. Chim. Acta.* **550**: 116-122.
- Santos J. L., Aparicio I., Callejón M. & Alonso E. (2009). Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *J. Hazard. Mater.* **164**: 1509-1516.
- Schwarzbauer J., Heim S., Brinker S. & Littke R. (2002). Occurrence and alteration of organic contaminants in seepage and leakage water from a waste deposit landfill. *Water Res.* **36**: 2275-2287.
- Shenker M., Harush D., Ben-Ari J. & Chefetz B. (2011). Uptake of carbamazepine by cucumber plants - A case study related to irrigation with reclaimed wastewater. *Chemosphere.* **82**: 905-910.
- Sim W., Lee J. & Oh J. (2010). Occurrence fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and rivers in Korea. *Environ. Pollut.* **158**: 1938-1947.
- Simó J. (2012). Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria.* **44**: 335-347.
- Spongberg A. L. & Witter J. D. (2008). Pharmaceutical compounds in the wastewater process stream in northwest Ohio. *Sci. Total Environ.* **397**: 148-157.
- Stan H. J. & Linkerhägner M. (1992). Identification of 2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-propionic acid in ground water using capillary-gas chromatography with atomic emission detection and mass spectrometry. *Vom Wasser.* **79**: 75-88.
- Stasinakis A. S., Mermigka S., Samaras V. G., Farmaki E. & Thomaidis N. S. (2012). Occurrence of endocrine disrupters and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **19**: 1574-1583.
- Steger-Hartmann T., Kümmerer K. & Hartmann A. (1997). Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **36**: 174-179.
- Stumpf M., Ternes T., Wilken R. & Rodrigues S., Baumann W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.* **225**: 135-141.
- Suárez S., Carballa M., Omil F. & Lema J. M. (2008). How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters? *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* **7**: 125-138.

- Subedi B., Sunggyu L., Hyo-Bang M. & Kannan K. (2013). Psychoactive Pharmaceuticals in Sludge and Their Emission from Wastewater Treatment Facilities in Korea. *Environ. Sci. Technol.* **47**: 13321-13329.
- Sui Q., Huang J., Deng S., Yu G. & Fan Q. (2010). Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Res.* **44**: 417-426.
- Tauxe-Wuersch A., de Alencastro L. F., Grandjean D. & Tarradellas J. (2006). Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **86**: 473-485.
- Ternes T. A. (1998). Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* **32**: 3245-3260.
- Ternes T. A. (2001). Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in Anal. Chem.* **20** (8): 419-434.
- Thiele-Bruhn S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *J. Plant Nut. Soil Sci.* **166**: 145-167.
- U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (2009). *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)*. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/FDCAActChaptersIandIIShortTitleandDefinitions/ucm086297.htm>
- Urbano G. (2011). *Principios básicos de farmacología: Farmacocinética*. 1ª edición. Editorial Lito-Formas, San Cristóbal, Venezuela.
- Vieno N., Tuhkanen T. & Kronberg L. (2007). Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Res.* **41**: 1001-1012.
- Walker C. W., Watson J. E. & Williams C. (2012). Occurrence of carbamazepine in soils under different land uses receiving wastewater. *J Environ Qual.* **41**: 1263-1267.
- Weigel S., Kuhlmann J. & Hühnerfuss H. (2002) Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea, *Sci. Total Environ.* **295**: 131-141.
- Wu S., Zhang L. & Chen J. (2012). Paracetamol in the environment and its degradation by microorganisms. *Appl. Microbiol. Biot.* **96**: 875-884.
- Xie H. (2012) Occurrence, Ecotoxicology, and Treatment of Anticancer Agents as Water Contaminants. *J. Environ. Anal. Toxicol.* **S2:002**: 1-11.
- Xu W., Zhang G., Li X., Zou S., Li P., Hu Z. & Li J. (2007). Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the pearl river delta (PRD), South China. *Water Res.* **41**: 4526-4534.
- Yang S. & Carlson K. (2004). Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique. *Water Res.* **38**: 3155-3166.
- Yasojima M., Nakada N., Komori K., Suzuki Y., Tanaka H. (2006). Occurrence of levofloxacin, clarithromycin and azithromycin in wastewater treatment plant in Japan. *Water Sci. Technol.* **53**: 227-233.
- Zhang R., Tang J., Li J., Cheng Z., Chaemfa C., Liu D. & Zhang G. (2013). Occurrence and risks of antibiotics in the coastal aquatic environment of the Yellow Sea, North China. *Sci. Total Environ.* **450-451**: 197-204.
- Zhang Y., Geißen S. & Gal C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere.* **73**: 1151-1161.
- Zhou J. L., Zhang Z. L., Banks E., Grover D. & Jiang J. Q. (2008). Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. *J. Hazard. Mater.* **166**: 655-661.
- Zhou Y., Zha J. & Wang Z. (2012). Occurrence and fate of steroid estrogens in the largest wastewater

treatment plant in Beijing, China. *Environ. Monit. Assess.* **184**: 6799-6813.

Zuehlke S., Duennbier U. & Heberer T. (2004).
Determination of polar drug residues in sewage

and surface water applying liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* **76**: 6548-6554.

Recibido el 04/11/2014
Aceptado el 26/06/2015