

## Valoración ecotoxicológica de algunos de los principales grupos terapéuticos encontrados en depósitos SIGRE de oficinas de farmacia

### *Ecotoxicological assessment of some of the main therapeutic groups present in the 'SIGRE' containers at pharmacies*

### *Avaliação ecotoxicológica de alguns dos principais grupos terapêuticos encontrados em depósitos SIGRE de farmácias*

Margarita Lobo Alonso<sup>1</sup>, María Teresa Frejo Moya<sup>1</sup>, María Jesús Díaz Plaza<sup>1</sup>, Jimena García Lobo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup>Farmacéutica Titular Oficina de Farmacia. Avenida de Viena, 6 Coslada. Madrid.

**Cita:** Lobo Alonso M, Frejo Moya MT, Díaz Plaza MJ, García Lobo J. Valoración ecotoxicológica de algunos de los principales grupos terapéuticos encontrados en depósitos SIGRE de oficinas de farmacia. Rev. salud ambient. 2012;12(2):137-150.

**Recibido:** 23 de febrero de 2012. **Aceptado:** 14 de septiembre de 2012. **Publicado:** 27 de diciembre de 2012.

**Autor para correspondencia:** Margarita Lobo Alonso. (Correo e: margaritalobo@vet.ucm.es)  
Avda de Viena nº 6. Coslada 28822 Madrid. Teléfono-Fax: 916716224.

**Financiación:** Ninguna.

**Declaración de conflicto de intereses:** Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

### Resumen

La protección del medio ambiente es uno de los principales retos de la sociedad actual. Con este objetivo a lo largo de los últimos años, la Unión Europea (UE) ha ido aprobando normativas que establecen normas de carácter medioambiental que deben cumplir los medicamentos de uso humano y veterinario para su registro por las agencias reguladoras. Para reducir al máximo posibles impactos negativos sobre el medio ambiente, la industria farmacéutica ha constituido un sistema de gestión exclusivo para los envases de medicamentos, vacíos o con restos, que se generan en los domicilios españoles. El Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases (SIGRE) del sector farmacéutico, es una entidad sin ánimo de lucro creada para la recogida y gestión de los residuos de medicamentos que los ciudadanos generan.

En este trabajo se ha llevado a cabo un estudio piloto sobre los envases depositados por la población en dos oficinas de farmacia situadas en la localidad de Coslada en Madrid, realizando una revisión bibliográfica de los efectos ecotoxicológicos de los grupos terapéuticos más frecuentemente encontrados en los depósitos SIGRE en este estudio.

**Palabras clave:** medicamentos, medio ambiente, residuos farmacéuticos, riesgo ecotoxicológico.

### Abstract

Protecting the environment is one of the main challenges of modern society. To this aim, especially in recent years, the European Union (EU) has approved legislation establishing the environmental standards that must be met by medicinal products for human and veterinary use, in order to be registered by the regulatory agencies. To minimize as far as possible negative impacts on the environment, the Pharmaceutical Industry has provided a management system exclusively for both empty pharmaceutical packaging and that still containing medicines accumulated in Spanish homes. The Integrated System of Management and Collection of Packaging Waste (SIGRE) in the Pharmaceutical Industry is a non-profit organization created for the collection and management of pharmaceutical waste accumulated by citizens in their homes. This study has carried out a pilot project by monitoring the pharmaceutical packaging deposited by the population in containers at two Pharmacies located in the town of Coslada in Madrid. A literature review was also conducted of the ecotoxicological effects of the therapeutic groups most frequently found in the SIGRE containers in this study.

**Keywords:** Medical products, environment, pharmaceutical waste, ecotoxicological risks.

### Resumo

A proteção do meio ambiente é um dos principais desafios da sociedade atual. Com esse objetivo, ao longo dos últimos anos, a

União Europeia (UE) tem aprovado regulamentos que estabelecem normas de âmbito ambiental que devem ser respeitadas pelos medicamentos de uso humano e veterinário para que os mesmos possam ser registados pelas agências reguladoras. Para minimizar ao máximo possíveis impactos negativos sobre o meio ambiente a indústria farmacêutica desenvolveu um sistema de gestão para embalagens de medicamentos, vazias ou com restos, que são originados nos lares espanhóis. O Sistema Integrado de Gestão e Recolha de Embalagens (SIGRE) do sector farmacêutico é uma organização sem fins lucrativos criada para a recolha e gestão de resíduos de medicamentos gerados pelos cidadãos.

Neste trabalho desenvolveu-se um estudo piloto sobre as embalagens depositadas pela população em duas farmácias localizadas na localidade de Coslada em Madrid realizando-se uma revisão bibliográfica dos efeitos ecotoxicológicos dos grupos terapéuticos mais frequentemente encontrados nos depósitos SIGRES deste estudo.

**Palavras-chave:** Medicamentos, Meio Ambiente, Resíduos Farmacêuticos, Risco Ecotoxicológico.

## INTRODUCCIÓN

El Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases y medicamentos (SIGRE), a través de las oficinas de farmacia, persigue un doble objetivo:

- Medioambiental: reduciendo los perjuicios medioambientales que los envases y restos de medicamentos pueden ocasionar, mediante la prevención de los residuos en origen y el correcto tratamiento medioambiental de los residuos generados.
- Sanitario: favoreciendo la no acumulación de medicamentos en los hogares y sensibilizando al ciudadano sobre los riesgos sanitarios derivados del uso inadecuado de los mismos.

La protección del medio ambiente es uno de los principales retos de la sociedad actual. Los medicamentos poseen mecanismos de acción específicos sobre los animales y el ser humano a los que son destinados pero esto no impide descartar unos posibles efectos sobre organismos no diana (flora y fauna) presentes en el medioambiente y que pueden ser sensibles al modo de acción de estos fármacos.

Los medicamentos suponen en la actualidad uno de los productos más perjudiciales para el medio ambiente. En España, según el informe sobre la declaración medioambiental del ejercicio 2008, se depositaron en los contenedores SIGRE de las farmacias una media mensual de 5,29 Kg de envases y restos de medicamentos por cada mil habitantes, un 9% más que el año anterior<sup>1</sup>.

En febrero de 2002 se implantó en la Comunidad de Madrid el sistema de recogida SIGRE a través de las oficinas de farmacia. La red de recogida la integran un total de 2.682 oficinas de farmacia en las que se encuentran instalados los depósitos (puntos SIGRE) en los que los usuarios han ido depositando restos de medicamentos o envases completos.

Para todos los medicamentos se debería evaluar sus efectos ecotoxicológicos, debido a que muchos de estos compuestos han alcanzado altas concentraciones en las aguas superficiales y en plantas de tratamiento de las aguas residuales. Los medicamentos pueden originar una contaminación antropogénica de gran importancia<sup>2,3</sup>.

El principal objetivo de este estudio piloto ha sido identificar y seleccionar el tipo de residuos de medicamentos depositados en diferentes contenedores SIGRE en oficinas de farmacia de Coslada, con el fin de evaluar la ecotoxicidad de los principios activos encontrados en mayor cantidad en dichos depósitos mediante una revisión bibliográfica.

### 1. IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE LOS ENVASES DE MEDICAMENTOS DEPOSITADOS EN PUNTOS SIGRE DE OFICINAS DE FARMACIA

Este estudio piloto se ha realizado en dos puntos SIGRE de oficinas de farmacia de la Comunidad de Madrid, en el municipio de Coslada.

El periodo de recogida de los residuos de medicamentos se realizó durante el primer semestre del año 2007. Se recogieron entre 40 y 50 Kg depositados en las farmacias objeto del estudio. Todas las semanas se identificaban y analizaban los medicamentos contenidos en los contenedores SIGRE, cuantificando los envases y clasificándolos por subgrupos y grupos terapéuticos según la clasificación internacional ATC (clasificación anatómica terapéutica) (Tabla 1).

Hemos elegido los subgrupos terapéuticos, encontrados en mayor número entre los envases depositados, M01AB, M01AE y N02BE. Dentro de estos subgrupos terapéuticos los principios activos encontrados en mayor proporción fueron: ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol, de los cuales hemos realizado una revisión bibliográfica de sus propiedades físico-químicas, estudios de persistencia, bioacumulación, toxicidad, niveles

medioambientales y efectos ecotoxicológicos con el fin de conocer el riesgo potencial medioambiental de estos tres principios activos así como sus posibles riesgos sanitarios para el ciudadano.

Tabla 1. Número de envases de medicamentos depositados en los puntos SIGRE en las dos farmacias clasificados por subgrupos terapéuticos (Año 2007)

Grupo terapéutico	Envases/ Unidades	Descripción del grupo terapéutico
A02BC	20	Antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones
A02BX	1	Otros farmacos para la ulcera peptica y el reflujo
A03AX	2	Otros farmacos para alteraciones funcionales intestinales
A03BB	2	Alcaloides semisinteticos de Belladona derivadosde amonio
A03FA	9	Procineticos
A06AD	4	Laxantes osmoticos
A06AX	5	Otros laxantes
A07CA	8	Formulas para rehidratación oral
A07DA	2	Inhibidores de la motilidad intestinal
A07FA	4	Microorganismos antidiarreicos
A09AA	1	Enzimas digestivos
A10AB	1	Antidiabeticos insulinas y analogos de accion rapida
A10AC	1	Antidiabeticos insulinas y analogos de accion intermedia
A10AD	1	Asociacion de insulinas y analogos de accion rapida e intermedia
A10BA	5	Antidiabeticos orales:biguanidas
A10BB	1	Antidiabeticos oralessulfonilureas no heterociclicas
A11AA	2	Polivitaminicos combinaciones con minerales
A11CC	1	Vitamina D y analogos
A11DB	2	Combinacionesde vitamina B1y B12/B6
A11HA	2	Otras vitaminas solas
A12AA	4	Suplementos minerales : calcio
B01AB	4	Antitroboticos: heparina y derivados
B01AC	1	Antiagregantes plaquetarios
B03AA	1	Hierro bivalente preparados orales
B03AB	2	Hierro trivalente preparados orales
B03BB	3	Acido folico y derivados
B06AA	2	Otros agentes hematologicos: enzimas
C01DA	1	Vasodilatadores : nitratos orgánicos
C01EB	3	Otros preparados para terapia cardiaca solos
C02CA	2	Antihipertensivos bloqueantes alfa adrenergicos
C03BA	4	Diureticos : sulfamidas solas
C03CA	4	Diureticos de alto techo : sulfamidas solas
C04AE	22	Vasodilatadores periféricos: alcaloides del cornezuelo
C05CA	3	Protectores capilares: bioflavonoides
C07AG	1	Alfa y beta bloqueantes adrenergicos
C08CA	2	Bloqueantes de los canales del calcio: dihidropirimidinas
C09AA	3	Inhibidores de la angiotensina convertasa solos
C09CA	3	Antagonista de angiotensina II solos
C09DA	1	Antagonistas de angiotensina II + diureticos

Grupo terapéutico	Envases/ Unidades	Descripción del grupo terapéutico
C10AA	4	Hipolipemiantes inhibidores de HMG COA reductasa
C10AB	1	Hipolipemiantes: fibratos
D01AC	1	Antifungicos topicos: imidazoles y triazoles
D01AE	1	Otros antifungicos topicos
D02AC	1	Preparados de vaselina y productos grasos
D03AX	1	Otros cicatrizantes
D03BA	1	Enzimas proteoliticos
D06AX	1	Otros antibioticos topicos
D06BA	1	Quimioterapicos topicos sulfamidas
D06BB	3	Quimioterapicos topicos antivirales
D06CA	1	Combinaciones de quimioterapicos y antibioticos topicos
D07AC	24	Corticoides potentes grupo III
D07CA	2	Combinaciones de corticoides de baja potencia con antibioticos
D07XA	1	Combinaciones de corticoides de baja potencia con otros
D07XB	1	Combinaciones de corticoides de mediana potencia con otros farmacos
D07XC	1	Combinaciones de corticoides de alta potencia con otros
D08AC	1	Antisepticos y desinfectantes derivados de biguanidas e iiminas
D08AF	2	Antisepticos y desinfectantes derivados nirofurano
D08AG	3	Antisepticos y desinfectantes derivados de yodo
D11AF	1	Callicidas y antiverrugas
D11AX	2	Otros preparados dermatologicos
G01AF	1	Antiinfecciosos y antisepticosginecologicos:derivados de imidazol
G03HB	2	Antiandrogenos asociados a estrogenos
G04BD	5	Antiespasmoticos urinarios
G04CB	2	Inhibidores de la testosterona 5-alfa-reductasa
G04CX	1	Otros farmacos usados en hipertrofia benigna prostatica
H02AB	7	Costicoides sitemicos combinaciones
H02BX	1	Combinacioens de corticoides sitemicos
H03AA	1	Hormonas tiroideas
H05BA	3	Calcitoninas
J01CA	26	Penicilinas de amplio espectro
J01CE	1	Penicilinas sensibles a betalactamasa
J01CF	1	Penicilinas resistentes a betalactamasas
J01CR	34	Combinaciones de penicilinas incluidas inhibidores de betalactamasas
J01DD	1	Cefalosporinas de tercera generación
J01EE	3	Combinaciones de sulfamidas y trimetropim
J01FA	7	Macrolidos
J01FF	1	Lincosamidas
J01MA	5	Quinolonas: antibacterianas: fluoroquinolonas
J01XD	2	Otros antibacterianos imidazoles
J01XX	1	Otros antibacterianos
J05AB	1	Antivirales
J01RA	1	Combinaciones de antibacterianos
L01BA	1	Antimetabolitos analogos del acido fólico

Grupo terapéutico	Envases/ Unidades	Descripción del grupo terapéutico
M01AB	44	Antiinflamatorios derivados del ácido acético y acetamida
M01AC	5	Antiinflamatorios: oxicamas
M01AE	84	Antiinflamatorios derivados del ácido propionico
M01AH	2	Antiinflamatorios coxibes
M01AX	1	Otros antiinflamatorios y antirreumaticos no esteroideos
M02AA	22	Antiinflamatorios no esteroideos tópicos
M02AC	2	Antiinflamatorios tópicos: preparados con salicilatos
M03BA	6	Miorelajantes de acción central :carbamatos
M03BX	9	Otros miorelajantes de acción central
N01BA	1	Anestésicos locales ésteres de ácido amino benzoico
N02AX	2	Otros opioides
N02BA	4	Analgesios y antipiréticos derivados del ácido salicílico
N02BB	6	Analgesios y antipiréticos pirazonas
N02BE	48	Analgésicos y antipiréticos anilinas
N02BG	1	Otros analgésicos y antipiréticos
N03AF	3	Antiepilépticos: carboxamidas
N05BA	9	Ansiolíticos: benzodiazepinas
N05CD	1	Hipnóticos y sedantes benzodiazepinas
N05CF	1	Farmacos relacionados con benzodiazepinas
N05CM	1	Otros hipnóticos y sedantes
N06AA	1	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
N07AX	1	Otros parasimpaticomiméticos
N07CA	1	Antivertiginosos
R01AA	2	Preparados nasales simpaticomiméticos solos
R01AC	1	Preparados nasales antialérgicos excluidos corticoides
R01AD	9	Preparados nasales corticoides
R01AX	3	Otros preparados nasales
R01BA	7	Descongestionantes nasales uso sistémico simpaticomiméticos
R02AB	2	Preparados faríngeos antibióticos
R03AC	6	Antiasmáticos: agonistas betaadrenérgicos selectivos inhalados
R03AK	1	Adrenérgicos y otros para enfermedad obstructiva pulmonar
R03BA	3	Antiasmáticos: glucocorticoides
R03BB	1	Antiasmáticos : anticolinérgicos
R03BC	1	Antiasmáticos: antialérgicos excluidos corticoides
R03CC	7	Antiasmáticos: agonistas beta2 adrenérgicos selectivos sistémicos
R05CA	1	Expectorantes
R05CB	34	Mucolíticos

## 2. LEGISLACIÓN APLICABLE EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO ECOTOXICOLÓGICO DE LOS MEDICAMENTOS

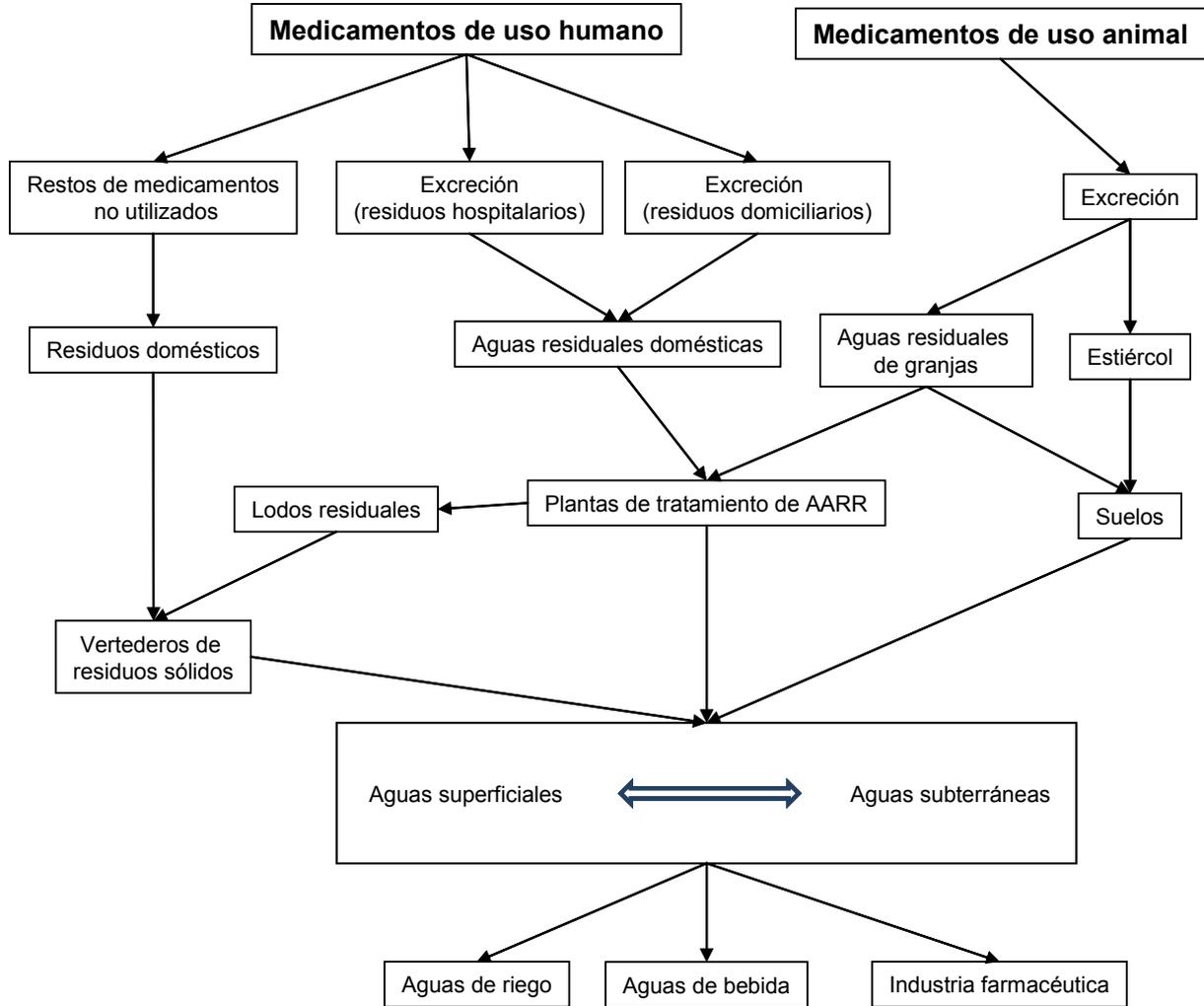
La evaluación de la seguridad medioambiental es una parte importante en los procesos de notificación y registro de los medicamentos fabricados industrialmente dentro la UE (Directiva 2004/27/EC del Parlamento Eu-

ropeo y del Consejo<sup>4</sup> y RD 1345/2007, de 11 de octubre)<sup>5</sup>.

La evaluación del riesgo ambiental (ERA) deberá estar presente en una solicitud de comercialización y autorización de un medicamento de uso humano según el documento guía de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>6</sup>.

En los estudios de distribución medioambiental de medicamentos en el medioambiente tal y como se describe en la Figura 1.

Figura 1. Fuentes de emisión y distribución de medicamentos en el medioambiente



La evaluación de los riesgos potenciales para el medio ambiente es un proceso gradual que se realiza en dos fases: fase I, cálculo de la concentración prevista (PEC) y fase II, estudios sobre su distribución medioambiental y

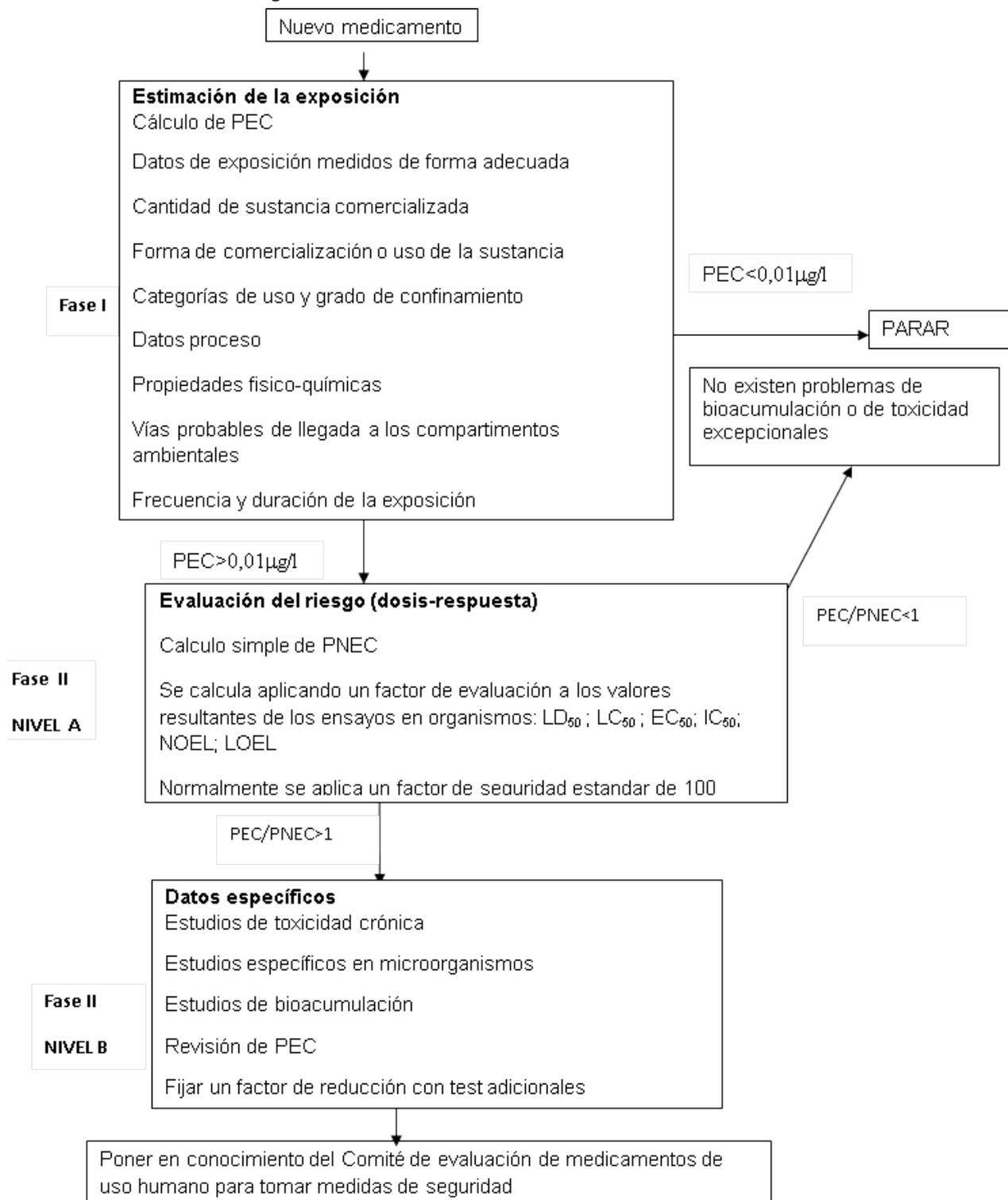
análisis de efecto calculando el valor de la concentración prevista sin efecto (PNEC) según el Reglamento 440/2008 de la Comisión Europea<sup>7</sup> (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayo gradual en la evaluación del riesgo medioambiental

Etapas en la evaluación	Etapas en la evaluación del riesgo medioambiental	Objetivo	Pruebas/datos
FASE I	Pre-selección	Estimación de la exposición	Datos de consumo, Log $K_{ow}$
FASE II Nivel A	Selección	Predicción inicial del riesgo	Distribución y toxicología acuática
FASE II Nivel B	Completo	Estudio del riesgo de la sustancia en un compartimento específico	Estudio completo de la emisión, destino y efectos

En la Figura 2 se presenta un esquema de las diferentes fases que comprenden la evaluación del riesgo medioambiental de un medicamento de acuerdo con el documento guía de la EMA y el Reglamento 1272/2008<sup>8</sup>.

Figura 2. Esquema de las diferentes fases que se deben realizar para la evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos de uso humano según EMEA



La cuantificación del riesgo medioambiental es expresada por el cociente PEC/PNEC. Valores inferiores a 1 nos indican que el medicamento no presenta riesgo de bioacumulación o toxicidad. Si el valor es superior a 1 se pasaría a la Fase II nivel B donde se obtendrán datos específicos sobre toxicidad crónica, en microorganismos, y estudios de bioacumulación. En esta Fase II se realizan estudios de biodegradabilidad. Un coeficiente de reparto n-octanol/agua ( $K_{ow}$ ) > 1000, indica que el medicamento se acumula en los organismos acuáticos, por lo que hay que tener en cuenta un factor de bioconcentración. El valor de la constante de adsorción/desorción ( $K_{oc}$ ) indica la mayor o menor afinidad del medicamento por los lodos en las plantas de depuración (EDAR); si  $K_{oc}$  es mayor de 10.000 L/kg, se debe realizar una evaluación del medicamento en los compartimentos terrestres.

La constante de la Ley de Henry ( $H=C_{gas}/C_{agua}$ ) es el coeficiente de partición entre la concentración del compuesto en estado de equilibrio en el aire y el agua

en contacto. Regula la volatilización de los compuestos que se encuentran en el medio acuoso. Un alto valor de la constante de Henry de un contaminante puede sugerir que la exposición sería a través de la vía inhalatoria.

El valor del coeficiente de partición octanol-aire ( $K_{oa}$ ) nos indica la posible bioacumulación de la sustancia en los vegetales a través del aire.

Estos estudios experimentales deben seguir los protocolos fijados por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) o Normas de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO)<sup>5</sup>.

Además de los estudios sobre propiedades físico-químicas (Tabla 3), toxicológicas y ecotoxicológicas exigidas por las reglamentaciones antes señaladas hay que tener en cuenta otro parámetro, el índice de persistencia, bioacumulación y toxicidad (PBT), que nos da una idea de la persistencia del medicamento en el medio ambiente.

Tabla 3. Afinidad de los medicamentos por los compartimentos medioambientales según sus propiedades físico-químicas

AFINIDAD	AGUA S (g/L)	AIRE Cte Henry atm.m <sup>3</sup> /mol	SUELO Log K <sub>oc</sub> ml/g carbono organico	BIOTA ANIMAL Log K <sub>ow</sub>	BIOTA VEGETAL Log K <sub>oa</sub>
Alta	>1	>10	>5	<5	>8
Media alta	1-10 <sup>-2</sup>	10-10 <sup>-1</sup>	5-4	5-3,5	8-7
Media	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-1</sup> -10 <sup>-2</sup>	4-2	3,5-3	7-5
Media baja	10 <sup>-3</sup> -10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-2</sup> -10 <sup>-4</sup>	2-1	3-1	>4
Baja	<10 <sup>-5</sup>	<10 <sup>-4</sup>	<1	<1	<4

### Indice PBT

El análisis de la ecotoxicidad de los medicamentos es el objetivo del modelo PBT desarrollado en *Stockholms Läns Landsting*<sup>9</sup> (Consejo del Condado de Estocolmo) y la *Apoteket AB* (Sociedad Farmacéutica Sueca). Se calcula el índice PBT, a partir de datos científicos, generalmente aportados por los propios laboratorios farmacéuticos.

El índice PBT está formado por la suma de tres parámetros, persistencia (P), bioacumulación (B) y toxicidad (T), de donde deriva el término PBT. Cada uno de ellos tiene un valor que puede ir de 0 hasta 3 y, por lo tanto, un índice PBT=0 significa que el medicamento en cuestión es plenamente biodegradable, no es bioacumulable y tiene baja ecotoxicidad; por el contrario un PBT= 9 indica un producto que no es biodegradable, es potencialmente bioacumulable y presenta una elevada ecotoxicidad.

El potencial de bioacumulación será máximo para sustancias con valor de  $K_{ow}$  > 4 y la toxicidad tendrá el valor más elevado para compuestos con valores de concentración eficaz que ejerce efecto en el 50% de los organismos estudiados ( $CE_{50}$ ) < 1mg/L en estudios de toxicidad aguda y en estudios de toxicidad crónica para valores de concentración sin efecto observable, (NOEC) < 0,1mg/L.

## 3. ESTIMACION DE LA EXPOSICION

### 3.1. Frecuencia de consumo y prescripción

En la conferencia internacional titulada "Medicamentos en el medio ambiente: tendencias hacia la reducción, la presencia y el impacto" celebrada en el marco del proyecto Knappe<sup>10</sup> se presentó el consumo de medicamentos en diferentes países de la UE y entre ellos se encuentran los principios activos objeto de este estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Consumo medio anual en toneladas métricas en Francia, Alemania, Polonia, España e Inglaterra de los medicamentos que contienen diclofenaco, ibuprofeno y paracetamol durante el periodo 1999-2006

Tm/año Nº de medica- mentos	Clase terapéutica (ATC)	Francia 50	Alemania 130	España 31	Reino Unido 98	Polonia 25
Diclofenaco	M01AB	10	73	2	28	19
Ibuprofeno	M01AE	203	261	108	149	193
Paracetamol	NO2BE	2799	367	147	821	ND

En España, los medicamentos más prescritos contienen como principios activos paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno<sup>11</sup>. Los datos en unidades de envases prescritos a través del Sistema Nacional de Salud, durante el periodo 2004-2008 por subgrupos terapéuticos y por principios activos se presentan en la Tabla 5. Los valores

de PEC en aguas superficiales españolas, según los datos de consumo de ibuprofeno, paracetamol y diclofenaco, han sido de 0,724; 0,739 y 0,065 µg/ml respectivamente. El valor de PEC para diclofenaco es muy inferior a la de los otros dos principios activos<sup>10</sup>.

Tabla 5. Numero de envases prescritos de cada grupo terapéutico y de los principios activos, ibuprofeno, paracetamol y diclofenaco durante el periodo 2004-2008 a través del SNS

UNIDADES DE ENVASES PRESCRITOS		2004	2005	2006	2007	2008
<b>Subgrupo terapéutico M01AE</b>	Totales	22.050.000	24.061.970	26.750.680	29.155.120	31.140.490
Principio activo	Ibuprofeno	16.677.110	18.670.400	20.930.000	22.790.000	23.763.250
<b>Subgrupo terapéutico M01AB</b>	Totales	11.830.000	11.219.980	N.D.	N.D.	N.D.
Principio activo	Diclofenaco	5.462.303	5.292.263	N.D.	N.D.	N.D.
<b>Subgrupo terapéutico NO2BE</b>	Totales	37.750.000	39.988.640	36.921.020	36.195.270	37.009.260
Principio activo	Paracetamol	30.741.410	32.252.674	32.565.870	32.480.000	33.368.730

N.D.: no disponible

### 3.2. Niveles de exposición. Presencia de medicamentos en las aguas superficiales, plantas de tratamiento de aguas residuales, suelos y sedimentos

Para la evaluación del riesgo medioambiental es necesario realizar una estimación de la exposición cuantificando los niveles en los diferentes compartimentos ambientales.

La baja volatilidad de la mayoría de los medicamentos nos indica que su distribución en el medio ambiente podría ocurrir a través de medios acuáticos. En diferentes estudios<sup>12,13</sup> se han encontrado niveles a la salida de

las plantas de depuración de las aguas residuales en un intervalo de 0,81-33,9 mg/L y de 0,37-85 mg/L de ibuprofeno y diclofenaco. En aguas superficiales estos valores fueron de 6,2 ng/L-1,8 mg/L y de 70 ng/L-2,7 mg/L para diclofenaco e ibuprofeno respectivamente.

En un estudio realizado en el río Ebro y sus afluentes antes y después de pasar por las plantas de tratamiento, se encontraron para el ibuprofeno y diclofenaco, cantidades que oscilaban en un intervalo de 0,1 a 2 g/d/1000 habitantes antes de los procesos de depuración y en un intervalo de 0,02 a 0,7 g/d/1000 habitantes tras los procesos de depuración<sup>14</sup>. Se ha realizado durante 1 año

(2004 - 2005) un seguimiento sobre la presencia de medicamentos y sus principios activos en las plantas de tratamiento de depuración de aguas residuales en la ciudad de Sevilla<sup>15</sup> analizándose niveles de cuatro antiinflamatorios (diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno). Todos los principios activos monitorizados a excepción de diclofenaco fueron detectados en las aguas residuales a la entrada y a la salida de las plantas de depuración. Las concentraciones medias encontradas a la entrada de las plantas fueron, para ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno de 93,6; 1,83 y 5,41 µg/L, respectivamente. Las concentraciones encontradas a la salida de las plantas de depuración fueron de 8,20; 0,84 y 2,10 µg/L. En el proyecto europeo Aquaterra<sup>16</sup>, los niveles encontrados de ibuprofeno en las aguas de diferentes ríos catalanes, se encontraban en un intervalo de 16-1600 ng/L y de 680 ng/L antes y después de los procesos de depuración respectivamente. En otros estudios realizados en diferentes ríos de Cataluña también se detectaron niveles de ibuprofeno tras los procesos de depuración en un intervalo

de concentración de 1,5-85 µg/L<sup>17,18</sup>.

En todos estos estudios se ha comprobado que el diclofenaco presentaba una baja eficacia de la depuración (26%), sin embargo tanto el ibuprofeno como paracetamol fueron depurados con una mayor eficacia (94-100%).

Los estudios a escala europea EU-Project Poseidon<sup>19</sup> realizados durante los años 2007-2008 señalan que los principios activos más difíciles de ser depurados en las plantas de tratamiento fueron entre otros ibuprofeno y paracetamol pudiéndose utilizar como indicadores de la capacidad depuradora de las plantas de tratamiento.

### 3.3. Breve descripción de la propiedades fisicoquímicas de los tres principios activos: ibuprofeno, paracetamol y diclofenaco

Las propiedades físico-químicas de estos compuestos se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Principales parámetros fisicoquímicos de ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol que afectan a su comportamiento medioambiental

Sustancias	AGUA S (g/L)	AIRE Cte Henry atm.m <sup>3</sup> /mol	SUELO Log Koc	BIOTA ANIMAL Log Kow	pk <sub>a</sub>	Presión de vapor (mmHg)	PBT	BCF
Ibuprofeno	0,02	1,5X10 <sup>-7</sup>	3400	3,97	4,91	1,162E-11	2	3
Diclofenaco	-	4,73X10 <sup>-12</sup>	830	4,51	4,15	6,14E-8	7	3
Paracetamol	-	6,4X10 <sup>-13</sup>	42	0,46	9,38	6,29E-5	5	3

**Ibuprofeno:** En función del valor de Koc, cte de Henry y solubilidad en agua, el ibuprofeno no sufre volatilización en las superficies terrestre ni acuática. La degradación biológica del ibuprofeno es eficaz.

**Bioconcentración medio ambiental (BCF).** Se ha estimado un valor de BCF de 3 derivado de su Log Kow de 3,97. Este valor nos sugiere que la bioconcentración de este compuesto en organismos acuáticos es baja. **Índice PBT:** posee un valor de PBT de 2, derivado de un valor de P=0, B=0 y T=2. Valor que nos indica que el Ibuprofeno presenta un riesgo medioambiental insignificante.

**Paracetamol:** Presenta una alta movilidad del suelo en función de sus valores de Koc y de la Kow. La volatilización a partir de la superficie terrestre no es un proceso importante según el valor de la cte de Henry. Un valor de BCF de 3 sugiere que su bioconcentración en organismos acuáticos es baja.

**Índice PBT:** el valor de PBT es de 5, derivado de un valor de P=3, B=0 y T=2. El paracetamol presenta un riesgo bajo para el medioambiente.

**Diclofenaco:** Según su valor del Log Koc (830) posee baja movilidad en el suelo, adsorbiéndose en partículas sólidas en suspensión y sedimentos. El valor de la cte de Henry (4,73x10<sup>-12</sup>) indica que posee baja volatilidad tanto de la superficie terrestre como acuática. No sufre degradación aeróbica.

El diclofenaco tiene un valor de log Kow mayor de 4,5, por lo que se recomienda realizar estudios para determinar su persistencia, bioacumulación y toxicidad (PBT). Se ha señalado que el diclofenaco se degrada rápidamente y que los productos de fototransformación tienen una alta toxicidad potencial. El valor de PBT de 7 nos indica una alta persistencia medioambiental del diclofenaco.

En función del valor de BCF=3, se asume que la bioconcentración de este compuesto en organismos acuáticos es baja. En un estudio realizado en diferentes tejidos de truchas arcoiris los niveles encontrados de diclofenaco en hígado, riñón, agallas y músculo estaban en un intervalo de: 12-2.732 ng/g; 5-971 ng/g; 3-763 ng/g y 0,3-69 ng/g respectivamente<sup>20,21,22</sup>.

Estos resultados muestran que tras 28 días de exposición a concentraciones de 1-500 µg/L se observan altos niveles de diclofenaco en diferentes tejidos lo que puede

conducir a alteraciones patológicas en diferentes organismos acuáticos.

#### 4.- EVALUACIÓN DEL RIESGO: DOSIS-RESPUESTA

##### 4.1. Propiedades ecotoxicológicas de los tres principios activos: ibuprofeno, paracetamol y diclofenaco

Los datos ecotoxicológicos de los principios activos objeto de este estudio se presentan en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7. Parámetros de evaluación de la toxicidad aguda en algas, invertebrados y peces de los principios activos objeto de nuestro estudio

	Algas		Invertebrados		Peces	
	CE <sub>50</sub> mg/L	Especie	CE <sub>50</sub> mg/L	Especie	CL <sub>50</sub> mg/L	Especie
Diclofenaco	72	D.subspicatus	68	D.magna	-	-
	16	P.subcapitata	41	D.platyurus	-	-
	19	C.meneghiniana	80	D.magna	-	-
	14,5	S. Leopoliensis	22	D.magna	-	-
23			C.dubia	-	-	
Ibuprofeno	4	Lemma	-	-	173	Lepomis macrochirus
	342	D.subspicatus	101	D.magna		
Paracetamol	134	S.subcapitata	50	D.magna	378	B.rerio

CE<sub>50</sub>: Concentración eficaz 50  
CL<sub>50</sub>: Concentración letal 50

Tabla 8. Parámetros de evaluación de la toxicidad crónica en algas, invertebrados y peces de los principios activos objeto de nuestro estudio

	Algas		Invertebrados		Peces	
	NOEC mg/L	Especie	NOEC mg/L	Especie	NOEC mg/L	Especie
Diclofenaco	49	D.subspicatus	68	D.magna	4	B.rerio
	10	P.subcapitata	10	D.magna	0,5	B.rerio
	10	C.meneghiniana	1	C.dubia	0,0015	S.trutta
	10	S.Leopoliensis			0,05	O.mykiss
				<0,001	O.mykiss	
Ibuprofeno	<0,001	Lemma	-	-	-	-
	>1	Synechocystis sp.	20	D.magna	-	-
	103	D.subspicatus	1,02	P.carinatus	-	-
Paracetamol	>1 (EC10)	Lemma gibba	>0,01	Hydra vulgaris	-	-

El compuesto que presenta una mayor toxicidad aguda frente a todos los organismos ensayados es el diclofenaco. Los valores de la  $CE_{50}$  y de la concentración inhibitoria 50, ( $CI_{50}$ ) estaban por debajo de 100 mg/L. No se han encontrado estudios sobre la toxicidad aguda de estos compuestos en peces para el diclofenaco pero sí que se han descrito para Ibuprofeno un valor de concentración letal 50 ( $CL_{50}$ ) en *Lepomis macrochirus* de 173 mg/L y para el paracetamol, un valor de  $CL_{50}$  en *Brachydanio rerio* de 378 mg/L. En los estudios de toxicidad aguda realizados con paracetamol, se encontraron valores de  $CE_{50}$  para la mortalidad de bacterias luminiscentes, embriones de peces, algas ciliadas y para células *in vitro* de 650, 378, 112 y 19 mg/L respectivamente<sup>12</sup>.

Hay pocos estudios de toxicidad crónica de estos compuestos<sup>23</sup>. Muchas especies acuáticas están expuestas durante largos periodos de tiempo. Por lo tanto la evaluación de la toxicidad crónica es un hecho muy importante. Solo hemos encontrado estudios de toxicidad crónica del diclofenaco en peces y estos estudios reflejan que este compuesto presenta una alta toxicidad para peces. En los estudios de toxicidad crónica realizados con el diclofenaco se observan efectos o cambios histopatológicos en trucha arcoiris tras 28 días de exposición. El valor de la concentración más baja con efectos adversos observados (LOAEC) que produce lesiones renales fue de 5 µg/L, observándose degeneración del epitelio tubular, nefritis intersticial y en las agallas. En buitres se observó que el órgano diana para este compuesto era el riñón, observándose depósitos de ácido úrico en los órganos internos. En los embriones de pez cebra el diclofenaco no presentaba efectos sobre el desarrollo embrionario, pero sí un retraso en el periodo de incubación a dosis entre 1 y 2 mg/L<sup>24</sup>.

El ibuprofeno se sospecha que influye en las hormonas sexuales esteroideas a través de diferentes vías. En estudios realizados tanto "in vitro" como "in vivo" tras la exposición a ibuprofeno en crustáceos (*Daphnia* y *Moina macroscopa*) durante 144 días, y en peces (*Oryzias latipes*) durante 21 días, se observa un aumento de la producción del 17-beta estradiol. En células (H295R) se observa un aumento de la actividad de la aromatas<sup>25</sup> lo que apunta a sus posibles efectos como alterador endocrino.

#### 4.2. CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO

Para evaluar el riesgo para el medio ambiente acuático se debe conocer la relación PEC/PNEC. El valor del PEC/PNEC no se puede realizar a partir de la bibliografía publicada.

En la bibliografía consultada se han encontrado ele-

vados niveles de medicamentos en las plantas de tratamiento de aguas residuales, así como en aguas subterráneas, y aguas superficiales como ríos y lagos. La mayoría de los medicamentos no son eliminados en el proceso de depuración de las aguas<sup>10,12</sup>.

Hoy en día los nuevos medicamentos y los que ya están en el mercado están siendo reevaluados con el fin de ver sus efectos sobre el medio ambiente implantándose nuevas normativas reguladoras por la UE bajo la revisión de la EMA.

#### CONCLUSIONES

Los principios activos diclofenaco, ibuprofeno y paracetamol pertenecientes a los grupos terapéuticos M01AB, M01AE y N02BE presentes en los residuos de medicamentos identificados en mayor cantidad en los depósitos SIGRE analizados en este estudio piloto, han sido los más frecuentemente encontrados en los diferentes compartimentos medioambientales de nuestra revisión bibliográfica. Estos principios activos se encuentran dentro de la lista de compuestos prioritarios para su evaluación ecotoxicológica según la Agencia Americana de Protección Ambiental (US-EPA) debido a su potencial nefrotoxicidad.

Son necesarios estudios actualizados sobre sus efectos ecotoxicológicos a largo plazo. A día de hoy no existe en la UE una legislación que regule los niveles máximos de las concentraciones de medicamentos en el agua. Las estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR) no cuentan con la tecnología adecuada para su eliminación y ya son muy numerosos los estudios europeos que evidencian la presencia de este tipo de contaminantes en sus ríos. También se desconoce el efecto de exposiciones crónicas a bajas dosis de estas sustancias sobre los organismos acuáticos y especialmente cuál puede ser su efecto sobre la salud humana. Existe una creciente preocupación entre los ecotoxicólogos por la posibilidad de que los medicamentos, junto con otros contaminantes, puedan actuar de forma sinérgica a concentraciones consideradas seguras, con un efecto acumulativo en lo que se denomina 'toxicidad de mezclas', especialmente en exposiciones crónicas que pueden constituir una seria amenaza para los organismos acuáticos pudiendo originar efectos tóxicos a largo plazo.

De acuerdo a estos estudios encontrados y con el fin de evitar riesgos en los diferentes ecosistemas, los envases de medicamentos deberían mostrar símbolos o frases sobre su posible riesgo medioambiental. La industria farmacéutica debería comercializar envases que se adecuaran a las dosis diarias definida de uso de cada medicamento especialmente los del grupo de analgésicos.

cos y antiinflamatorios cuya presencia mayoritaria en los depósitos SIGRE demuestra o un uso incorrecto o un exceso en el número de unidades por envase.

## REFERENCIAS

- SIGRE INFORMA [en línea] 2009 , vol. 28 mayo 2009 , pp 9-10. [Citado el 1 de enero de 2010] Disponible en Internet: <http://sigre.es/material/boletines/boletin28.pdf>.
- Ternes T, Bonerz M, Schmidt T. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2001;938(1/2):175-85.
- Heberer T. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* 2002;131(1/2):5-17.
- Directiva 2004/27/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. DO L136 de 30 de abril.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Londres. European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. 2006 (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00).
- Reglamento (CE) 440/2008, de 30 de mayo, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH). DO L142, de 31 de mayo.
- Reglamento 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de Diciembre de 2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas y se derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) no 1907/2006 DO L 353 de 31 de diciembre.
- Stockholms Läns Landsting. Environmental Classified Pharmaceuticals, [Citado en enero de 2010] Disponible en :[www.janus-info.se/v/Miljo-och-lakemedel/Miljoklassificerade-lakemedel/Miljoklassificerade-lakemedel---M-Rorelseapparaten---Lakemedel-och-miljo/?id=8014](http://www.janus-info.se/v/Miljo-och-lakemedel/Miljoklassificerade-lakemedel/Miljoklassificerade-lakemedel---M-Rorelseapparaten---Lakemedel-och-miljo/?id=8014) [Consulta enero 2010].
- Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters (Knappe) D1.2.Proposal of an environmental indicator and classification system of PP residues for environmental management. [Citado en enero de 2010] Disponible en: [http://environmentalhealthcollaborative.org/images/KNAPPE\\_REPORT\\_FINAL.pdf](http://environmentalhealthcollaborative.org/images/KNAPPE_REPORT_FINAL.pdf).
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [en línea] 2005, vol. 29 nº 2, pp.49-53; 2006, vol. 30 nº 2, pp.42-46; 2007, vol. 31 nº 4, pp.130-135; 2008, vol. 32 nº 4, pp.128-131; 2009, vol. 33 nº 4, pp.120-122. [citado en enero de 2010] Disponible en: [www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/subgruposAtc.pdf](http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/subgruposAtc.pdf).
- Merete G ,Torsten K, Solveig S, Svetlana S, Kevin V. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2008;71:328-40.
- Corcoran J, Winter MJ, Tyler CH R. Pharmaceuticals in the aquatic environment: A criticalreview of the evidence for health effects in fish. *Critical Reviews in Toxicology* 2010;40(4):287-304.
- Gros M, Petrovic M, Barcelo D. Wasterwater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (northeast Spain). *Enviromental Toxicology and Chemistry* 2007;286(8):1553-62.
- Santos JL, Aparicio I, Callejón M, Alonso E. Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Sevilla (Spain). *Journal of Hazardous Materials* 2009;164:1509-16.
- AquaTerra Integrated Modelling of the river-sediment-soil-groundwater system; advanced tools for the management of catchment areas and river basins in the context of global change (2009). [citado en enero de 2010] Disponible en: <http://eu-aquateerra.de/103.0.html#c1651>.
- Farre M, Ferrer I, Ginebreda A, Figueras M et al. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio Fischeri*. *Journal of Chromatography* 2001;938:187-97.
- Fent K, Weston A.A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 2006; 6:122-59.
- EU-Project Poseidon. (2004). Final report of the EU-Project Poseidon. [Citado en enero de 2010] Disponible en <http://poseidon.bafg.de/servlet/is/2884/> [Consulta enero 2010].
- Schmitt-Jansen M, Bartels P, Adler N, Altenburger R. Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products. *Anal Bioanal Chem* 2007;387:1389-96.
- Schwaiger J, Ferling H, Malow U, Wintermayr H, Negele RD. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology* 2004;68:141-50.
- Triebskorn R, Casper H , Heyd A , Eikemper R, Köhler H.-R., Schwaiger J. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic toxicology* 2004;151-66.
- Crome M, Watts Ch, Boucard T. Chronic acuatic environmental risk from exposure to human pharmaceuticals. *Science of the total Environmental* 2006;367:23-41.
- Hallare AV, Kohler HR, Triebskorn R. Development toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to di-

- clofenac and its solvents, DMSO. *Chemosphere*. 2004 ;56 :659-66.
25. Han S, Choi K, Kim J, Ji K et al. Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese madaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology* 2010;96(4):247-328.