

## **Medicamentos de consumo humano en el agua, propiedades físico-químicas**

### **Physic-chemical properties of human consumption drugs in water**

**Ing. Caridad Ramos Alvariño**

Ingeniera Química. Maestra en Ciencia, Investigadora Auxiliar, Biotecnóloga de II Nivel. Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC). Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

En los años más recientes se reconoce que los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático, constituyen uno de los eventos emergentes en la química ambiental, originados por la disposición de las aguas residuales municipales, hospitalarias y de producción, tratadas o no. Su presencia crea resistencia antibiótica, afectan los procesos biológicos de tratamiento y sobrepasan las etapas de potabilización, etc. El objetivo del trabajo es abordar los aspectos relacionados con la presencia de residuos de un grupo de medicamentos de consumo humano en el agua, su cuantificación y características físico-químicas, reportados por diversos autores en la última década, problema que aborda la contaminación que provocan estos compuestos y la necesidad de su estudio. Las características físico-químicas del grupo de medicamentos se obtuvieron consultando diferentes bases de datos y del estudio de más de 100 artículos científicos sobre el tema. Se evidenció su detección en el agua, se reporta la concentración en el agua del grupo de medicamentos seleccionados y sus características físico-químicas. Se reconoce que estos compuestos potencialmente se transportan de forma mayoritaria en los sistemas acuíferos. Se requiere profundizar más en el tema.

*Palabras clave:* residuos de medicamentos, aguas residuales, vertimientos de hospitales, medicamentos, calidad del agua.

---

## **ABSTRACT**

In recent past years it is recognized that the active pharmaceutical compounds in aquatic environment are one the emerging events in environmental chemistry, originated by disposition of the municipal, sewage, from hospitals and for production waters treated or not. Its presence originates an antibiotic resistance, affecting the treatment biological processes and exceeding the fitness for drinking, etc. The aim of present paper is to approach the features related to presence of wastes from human-consumption drugs present in water, its quantification and the physic-chemical characteristic, reported by many authors in past decade, it is a problem approaching the contamination provoking these compounds and the need of its study. Physic-chemical characteristic of drugs group were obtained consulting different databases and from study of more than 100 scientific articles on this matter. Its detection in water was demonstrated, concentration in water of the drugs selected and its physic-chemical characteristic was reported. It is recognized that these compounds potentially are carried in a majority was in aquiferous systems. We must to make a study in depth on this matter.

*Key words:* Drug residues, wastewater, medical waste disposal, drugs, water quality.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Uno de los mayores retos en todo el mundo es la cantidad limitada de agua no contaminada y aprovechable para diferentes usos futuros, como la producción de alimentos y bebida. Las Naciones Unidas proclamaron el período 2005-2015, como el decenio internacional para la acción "El agua fuente de vida".<sup>1</sup> En Cuba, por su parte, se cuenta con la Estrategia Ambiental Nacional<sup>2</sup> 2007- 2010 y el Programa Nacional para la Descontaminación del Medio Ambiente,<sup>3</sup> los cuales señalan la necesidad de reducir la contaminación de las aguas.

Alrededor de 3 000 medicamentos diferentes se emplean con diferentes propósitos, tales como: antibióticos, reguladores de lípidos, agentes citostáticos, beta-bloqueadores, analgésicos, antiinflamatorios y antiepilépticos, entre otros. Estos compuestos se transforman frecuentemente en el organismo y una mezcla de medicamentos y/o sus metabolitos son excretados por los pacientes. A su vez, los medicamentos se descargan en los hospitales y en las casas, a través de las aguas residuales, las cuales pueden llegar a las plantas de tratamiento.

Desde hace unos años, la detección de compuestos químicos, principalmente los medicamentos en el agua, se le presta atención por investigadores y profesionales de diferentes especialidades y países, mediante estudios de las aguas residuales, los efluentes de plantas de tratamiento y el agua de ríos, superficiales, subterráneas y otras.<sup>4-6</sup>

La composición de los vertimientos al medio ambiente varía mucho en función de los procesos de los cuales se deriven. En general, contienen restos de disolventes orgánicos, de materias primas y auxiliares y de principios activos. En el caso de los antibióticos y desinfectantes, ellos pueden afectar el óptimo funcionamiento<sup>7-10</sup> de los procesos biológicos de tratamiento a las aguas residuales y la microbiota de las aguas superficiales.

En los años más recientes, se reconoce<sup>8,11-13</sup> que la presencia y el destino de los compuestos farmacéuticos activos en el ambiente acuático constituye uno de los eventos emergentes en la química ambiental. Los aspectos más significativos son: la variación de la composición de los vertimientos,<sup>13-15</sup> su identificación como fuentes de contaminación orgánica, la afectación del óptimo funcionamiento de procesos biológicos de tratamiento<sup>7,15</sup> por los antibióticos y desinfectantes. A su vez, generan efectos tóxicos crónicos tales como: estrogénicos, genotóxicos, cancerígenos y teratogénicos, así como resistencia antibiótica. Además, se detectan medicamentos y se cuantifican indicadores de contaminación en las corrientes de aguas residuales, ríos, aguas superficiales y subterráneas, donde descargan los efluentes, tratados o no.<sup>4,5,9,16-20</sup>

## **Objetivos**

El objetivo del trabajo es abordar los aspectos relacionados con la presencia de residuos de un grupo de medicamentos de consumo humano detectados en el agua, su cuantificación y características físico-químicas, reportados por diversos autores en la última década.

*Estudio del estado del conocimiento*

Los 40 medicamentos seleccionados corresponden con los resultados mayormente difundidos en la literatura internacional, consultando la base de datos *Science Direct*.<sup>21</sup> La categoría farmacológica<sup>22</sup> y el número CAS (*Chemical Abstracts Service*) de cada medicamento, se presenta en la [tabla 1](#).

**Tabla 1.** Medicamentos seleccionados para el trabajo

Medicamento	Clase	No. casos
Trimetoprin	Antibióticos	000738-70-5
Sulfametoxazol		000723-46-6
Eritromicina		000114-07-8
Clarithromicina		081103-11-9
Roxitromicin		080214-83-1
Metronidazol		000443-48-1
Ciprofloxacina		085721-33-1
Ofloxacina		082419-36-1
Tilosin		001401-69-0
Diclofenaco	Antiinflamatorios	015307-86-5
Ibuprofeno		015687-27-1
Naproxeno		022204-53-1
Ketoprofeno		022071-15-4
Indometacina		000053-86-1
Bezafibrato	Reguladores de lípidos	041859-67-0
Clofibrate		000637-07-0
Acido clofibrico		000882-09-7
Fenofibrate		049562-28-9

Gemfibrozil		025812-30-0
Propranolol	$\beta$ -bloqueadores	000525-66-6
Bisoprolol		066722-44-9
Sotalol		003930-20-9
Betaxolol		063659-18-7
Atenolol	Antihipertensivos	029122-68-7
Metoprolol		037350-58-6
Carbamazepina	Antiepilépticos/anticonvulsivantes	000298-46-4
Diazepam		000439-14-5
Primidona	Anticonvulsivantes	000125-33-7
Estradiol	Estrógeno sintético	000050-28-2
Dietilestil bestro		000056-53-1
Estrona		000053-16-7
Ifosfamida	Citostáticos	003778-73-2
Ciclofosfamida		000050-18-0
5-fluorouracilo		000051-21-8
Doxorubicina		25316-40-9
Dipirona	Analgésicos	000068-89-3
Codeína		000076-57-3
Iopromide	Medios de contraste	073334-07-3
Iopamidol		060166-93-0
Iomeprol		78649-41-9

Para la búsqueda de las características físico-químicas de los principios activos, como son: la solubilidad en agua, la relación octanol/agua, la presión de vapor, la constante de la ley de Henry y el pka, así como los trabajos reportados sobre el monitoreo, la

detección en efluentes y las reacciones de biodegradación, adsorbió, hidrólisis y foto oxidación, se consultó la base de datos de *Syracuse Research Corporation* (2007).<sup>23</sup> Igualmente se estudiaron los trabajos de diferentes autores, relacionados con el tema, en artículos de revistas de alto factor de impacto y en libros.

#### *Medicamentos detectados en las aguas residuales, los efluentes de plantas de tratamiento y en aguas superficiales*

La presencia de medicamentos en los efluentes de plantas de tratamiento ha sido confirmada en trabajos realizados en Alemania, Holanda, Francia, Grecia, Canadá, Brasil, Australia, Estados Unidos, España, Reino Unido, Suiza, entre otros países.<sup>20,24-27</sup>

Los aspectos estudiados fueron:

- Datos de monitoreos y detección de contaminantes (medicamentos e indicadores de contaminación) en los vertimientos de diversos orígenes como son: doméstico, industrial (de la producción de medicamentos) y hospitalarios, así como la detección en diferentes cuerpos hídricos donde ocurren las disposiciones de estos residuos.
- Datos de las características físico-químicas del grupo de medicamentos de uso en humanos, correspondientes a las clases: antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, reguladores de lípidos,  $\beta$ -bloqueadores, antiepilépticos, estrógenos, citostáticos y analgésicos, así como medio de contrastes.

La droga antiepiléptica carbamazepina se ha encontrado con frecuencia en muestras de aguas residuales municipales y superficiales.<sup>4,28-31</sup> Investigaciones ejecutadas en muestras de afluentes y efluentes de diferentes plantas de tratamiento municipales han mostrado que no se elimina significativamente (menos del 10 %) durante el tratamiento.<sup>4-5</sup> Los citostáticos son frecuentemente usados en la quimioterapia del cáncer. Debido a la alta potencialidad farmacológica, tales compuestos frecuentemente presentan propiedades carcinogénicas, mutagénicas o embriotóxicas. Los estudios en diferentes países, han conllevado a la detección de diversos antibióticos en concentraciones de  $\text{mg L}^{-1}$  o  $\text{ng L}^{-1}$ . Estas variaciones dependerán del origen, si son efluentes de hospitales, aguas residuales municipales, efluentes de plantas de tratamiento o aguas superficiales. La mayoría de los antibióticos no son eliminados durante los procesos de purificación, investigaciones al respecto indican que un número considerable de antibióticos no son biodegradables en el ambiente acuático.<sup>32</sup>

En los países con sistemas de atención médica de amplia cobertura se han detectado<sup>33</sup> los medios de contraste de rayos X, en los efluentes de residuos de los hospitales en cantidades apreciables, los cuales contaminan las aguas. Estos medios de contraste se les diseñan muy polares y persistentes, lo que provoca que después de unas horas de su aplicación, sean excretados sin metabolizar. Se ha confirmado la persistencia de estos compuestos durante el tratamiento a las aguas residuales, detectándose concentraciones, por ejemplo de iopromide, por encima de 20 mg L<sup>-1</sup>. Así, el diatrizoato, el iopromido, el iopomido y el ácido amidotrizoico<sup>34-36</sup> se cuantificaron en concentraciones de µg L<sup>-1</sup>.

En la [tabla 2](#) se presentan las concentraciones del grupo de medicamentos relacionado en la [tabla 1](#), detectados en aguas residuales, en efluentes de plantas de tratamiento y en las aguas superficiales. La variabilidad de los valores de concentración viene dado por los diferentes orígenes y procedencia. Por ejemplo, se reportaron concentraciones en las aguas residuales: procedentes de hospitales, de centros de producción de medicamentos o municipales; en el caso de los efluentes de plantas de tratamiento de diversos procesos aplicados para su depuración, y para las aguas superficiales, por la distancia a la que fueron descargados tanto las aguas residuales sin o con tratamiento.

**Tabla 2.** Concentración (µg L<sup>-1</sup>) de los medicamentos detectados en el agua

Medicamento	Agua residual	Referencias	Efluente de planta de tratamiento	Referencias	Agua superficial	Referencias
Trimetoprin	0,0002 - 10,7	24,32,37,38	0,154 - 0,39	24,26,37,39	0,00003	32
Sulfametoxazol	0,001 - 79,9	24,32,37,38,40	0,128 - 0,62	24,26,37,39	0,0001 - 0,050	26,32
Eritromicina	0,03 - 3,9	24,37,38	0,0006 - 1,1	24,26,32,37,39	0,034 - 0,0017	26,32
Claritromicin	0,46 - 1,7	24, 38	0,21	24,39	0,0001 - 0,0006	32

Roxitromicin	0,025 - 1,7	24,37,38,40	0,54 - 0,87	24,26,37,39	0,0001 - 0,0006	32
Metronidazol	0,006 - 24,5	32,38	---	---	---	---
Ciprofloxacina	0,2 - 124,5	32,37,38,41	0,249 - 0,405	37,42	0,0001	32
Ofloxacina	0,2 - 7,6	38	0,600	20	0,0331 - 0,306	20
Tilosin	1,5	37	0,128 - 0,886	26,37	0,002 - 0,050	26
Diclofenaco	0,35 - 4,114	24, 27,40,43,44	0,005 - 2,134	24,26,27,39,43,44	0, 225	26
Ibuprofeno	1,200 - 84	24,27,40,43-45	0,005 - 7,3	24,27,26,39,43,44,45	0,226	26
Naproxeno	0,700 - 17,1	43-45	0,025 - 1,847	26, 39,43-45	0,068 - 0,266	26
Ketoprofeno	0,289 - 2,0	43,44	0,005 - 0,210	43,44	---	---
Indometacina	0,64 - 0,95	44,46	0,10 - 0,507	39,44	---	---
Ác. metanámico	---	---	---	---	0,068	4
Bezafibrate	0,42 - 7,60	24,40,43,46	0,005 - 4,6	4, 24,26,43	0,27 - 3,1	4,26
Ác. clofibrico	< 0,066 - 1,0	24,44,46	0,066 - 0,361	24,26,39,44	0,270	26
Fenolibrate	< 0,026	44	< 0,026 - 2,353	26,44	---	---
Gemfibrozil	0,965	44	0,436 - 2,366	26,44	---	---
Propranolol	---	---	0,18 - 0,676	24,26,39	0,025 - 0,18	24,26
Bisoprolol	---	---	0,190 - 0,777	26	0,025 - 2,0	26
Sotalol	---	---	1,32 - 2,5	24,39	1,3	47
Betaxobol	---	---	0,190	26	0,028	26
Atenolol	---	---	0,36 - 2,3	24,39	0,145 - 0,36	24,26
Metoprolol	---	---	0,777 - 4,9	24,26,39	1,7 - 2,200	26,47
Carbamazepina	0,325 - 2,0	24,27,40	0,16 - 2,1	24,26,27,39	0,460	26
Diazepán	20	48	0,5 - 0,01	48	---	---
Estradiol	0,005 - ,0139	44, 45	0,0001 - 0,007	26,44,45	0,0024	26
Dietilestil bestrol	0,001 - 0,008	45	0,0001 - 0,020	26,45	0,0024 - 0,0075	26
Estrona	0,008 - 0,0302	44,45	0,0015 - 0,038	39,44,45	---	---
Ifosfamida	0,006 - 1,9	16,49	0,01 - 0,03	16	---	---
Ciclofosfamida	0,02 - 4,5	16,49	0,006 - 0,14	4,16	---	---

5-fluorouracilo	3,9 - 124	16,47,50	0,04 - 1,13	16	---	---
Doxorubicina	0,26 - 1,35	50	---	---	---	---
Dipirona	14	27	4,9	27	---	---
Codeína	5,2	27	3,7	27	---	---
Iopromide	0,026 - 18	24,40,45	0,9 - 5,2	24,39,45	---	---
Iopamidol	2,3	47	1,1 - 1,9	39,47	---	---
Iomeprol	10	24	1,1 - 2,3	24,39,---	---	---

*Propiedades físico-químicas de los medicamentos*

Para entender cómo se comporta un medicamento en el ambiente, se necesita conocer cierta información sobre las propiedades físico-químicas del mismo, así como las características del medio ambiente y geográficas, del lugar donde se encuentra. Con la complejidad y cantidad de datos requeridos, no siempre se puede predecir exactamente lo que ocurrirá con un medicamento cuando ha entrado en el ambiente. A lo anterior se le puede sumar que los datos de las investigaciones son obtenidos en condiciones controladas de laboratorio y con cantidades conocidas del medicamento, lo cual no ocurre en la naturaleza. A pesar de lo complejo del problema, los científicos han logrado determinar características físico-químicas cuantificables para los medicamentos, como son la solubilidad, la presión de vapor, la constante de la ley de Henry, el coeficiente de partición octanol-agua, entre otras. Con esta información pueden predecirse el lugar donde pudiera encontrarse un medicamento en dependencia de su concentración. Se debe de tener en cuenta que un medicamento no permanece intacto por tiempo indefinido en el medio ambiente, ya que con el tiempo puede sufrir una transformación, influenciado por los microorganismos, la actividad química, el pH, el clima, entre otros.

En la [tabla 3](#) reportan algunas características físico-químicas de los medicamentos expuestos en el [tabla 1](#), según datos obtenidos de diferentes bibliografías.

**Tabla 3.** Características de los medicamentos detectados en el agua

Medicamento	Peso molecular g mol <sup>-1</sup>	Solubilidad en agua (25 °C) mg L <sup>-1</sup> ¶	Constante ley de Henry (25°C) atm·m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup>	Presión de vapor (25 °C) mm Hg	Constante de disociación, pka	Coefficiente octanol-agua, Log P
Trimetoprin	290,32	400	2,39E-014	9,88E-009	7,12	0,91
Sulfametoxazol	253,28	610 (37 °C)	6,42E-013	6,93E-008	5,7; 1,8 <sup>24</sup>	0,89
Eritromicina	733,95	1,44	5,42E-029	2,28E-027	8,88	3,06
Claritromicina	747,97	0,342	1,73E-029	8,6E-027	8,99	3,16
Roxitromicin	837,07	0,0189	4,97E-031	1,04E-029	9,2; 8,8 <sup>24</sup>	2,75
Metronidazol	171,16	9500	1,69E-011	3,05E-007	2,5 <sup>24</sup>	-0,02
Ciprofloxacina	331,35	3E+004 (20 °C)	5,09E-019	1,65E-012	6,09	0,28
Ofloxacina	361,38	2,83E+004	4,98E-020	1,55E-013	---	-0,39
Tilosin	916,12	5	5,77E-038	1,98E-034	7,73	1,63
Diclofenaco	296,16	2,37	4,73E-012	6,14E-008	4,15	4,51
Ibuprofeno	206,29	21	1,5E-007	0,000186	4,91	3,97
Naproxeno	230,27	15,9	3,39E-010	1,89E-006	4,15	3,18
Ketoprofeno	254,29	51 (22 °C)	2,12E-011	3,72E-007	4,45	3,12
Indometacina	357,80	0,937	3,13E-014	9,89E-011	4,5	4,27
Bezafibrato	361,83	0,355	2,12E-015	6,12E-011	3,6 <sup>24</sup>	4,25
Clofibrate	242,70	69,1	9,31E-006	0,00254	3,0 <sup>24</sup>	3,62
Acido clofibrico	214,65	583	2,19E-008	0,000113	3,0 <sup>24</sup>	2,57
Fenofibrate	360,84	0,418	4,46E-009	6,2E-007	---	5,19
Gemfibrozil	250,34	10,9	1,19E-008	3,05E-005	---	4,77
Propranolol	257,34	61,7	7,98E-013	3,82E-008	9,42	3,48
Bisoprolol	325,45	2240	2,89E-015	9,54E-009	---	1,87
Sotalol	272,37	5510	2,49E-014	5,3E-009	8,2; 9,8 <sup>24</sup>	0,24
Betaxolol	307,44	451	1,45E-013	1,33E-008	9,4	2,81

Atenolol	266,34	1,33E+004	1,37E-018	2,92E-010	9,6	0,16
Metoprolol	267,37	1,69E+004	1,4E-013	2,88E-007	9,6	1,88
Carbamazepina	236,38	17,7	1,08E-010	1,84E-007	< 1;13, 9 <sup>24</sup>	2,45
Diazepan	284,75	50	3,64E-099	2,78E-008	3,4	2,82
Primidona	218,26	500	1,94E-010	3,64E-009	---	0,91
Estradiol E2	272,39	3,6 (27 °C)	3,64E-011	---	10,71 <sup>24</sup>	4,01
Dietilestilbestrol	268,36	12	5,8E-012	1,41E-008	---	5,07
Estrona	270,37	30	3,8E-010	1,42E-007	10,71	3,13
Ifosfamida	261,09	3780	1,36E-011	2,98E-005	---	0,86
Ciclofosfamida	261,09	4E+004 (20 °C)	1,4E-011	4,45E-005	---	0,63
5-fluorouracilo	130,08	1,11E+004 (22 °C)	1,66E-010	2,68E-006	8,02	-0,89
Doxorubicina	579,99	soluble	---	---	---	---
Dipirona	333,34	1E+006	1,1E-015	7,6E-017	---	-4,76
Codeína	299,37	9000 (20 °C)	7,58E-014	4,15E-009	8,21	1,19
Iopromide	791,12	23,8	1E-028	1,59E-028	---	-2,05
Iopamidol	777,09	1,4E+005 (20 °C)	1,14E-025	1,33E-030	10,70 <sup>24</sup>	-2,42
Iomeprol	---	---	---	---	---	-2,79 <sup>24</sup>

La volatilización que representa la tendencia de cualquier sustancia a pasar a la fase gaseosa en algún grado (en dependencia de su presión de vapor, el estado físico y la temperatura ambiente), puede analizarse mediante los valores de la constante de Henry y esta a su vez, depende de la presión de vapor en estado líquido y de su solubilidad en agua.

De los medicamentos estudiados se observa que presentan una baja presión de vapor, con valores menores a los  $1 \times 10^{-3}$  mm Hg, así como de la constante de la ley de Henry. De acuerdo a los valores de la solubilidad, tenderán a disolverse principalmente en agua. Presentaron un bajo potencial para volatilizarse, siendo fácilmente transportados del lugar del vertimiento por una fuerte lluvia, riego o escurrimiento, hasta cuerpos de agua superficial y/o subterránea.

Cuando el valor del coeficiente de partición octanol-agua es alto, el medicamento puede fijarse a la materia orgánica, sedimento o biota. Valores bajos dan noción de presencia del medicamento en los acuíferos y en aguas superficiales.

### *Estado del conocimiento*

De la revisión realizada se evidencia que queda un considerable número de medicamentos y sus metabolitos, que no ha sido cuantificada su concentración en el agua, principalmente aquellos que presentan mayor persistencia.

Los estudios de la detección de medicamentos en el agua, se han centrado en un grupo de países, quedando un número considerable en el cual vive un elevado porcentaje de la población mundial, con diferentes condiciones climáticas e higiénico-sanitarias, que se requeriría estudios al menos en las fuentes hídricas para consumo, en las cuales detectar los compuestos de mayor persistencia.

Se debe prestar atención al problema de las mezclas, ya que ninguna molécula se encuentra de forma aislada en el agua.

Profundizar en las características de los medicamentos detectados en el agua, que propicien su persistencia, así como en el estudio de la cinética y las condiciones de reacción para su degradación.

Queda por estudiar a fondo los riesgos de toxicidad de las principales moléculas con un ciclo de vida persistente en los vertimientos de origen farmacéutico (o parafarmacéutico), sobre todo en lo concerniente a las dosis muy bajas, y proponer las soluciones de tratamientos eficaces y factibles de implementar.

## **CONCLUSIONES**

Todas las investigaciones relacionadas con la presencia y el destino de algunos principios activos en el agua son de un interés inestimable, por el riesgo potencial para el medio ambiente y muy especialmente para los seres vivos y la calidad del agua, además por lo escaso y costoso de sus investigaciones.

Se evidencia que los restos de los medicamentos se detectan en las aguas residuales, efluentes de plantas de tratamiento y en las aguas superficiales.

Las características físico-químicas indicaron que potencialmente se pueden transportar mayoritariamente en los sistemas acuíferos hasta las aguas superficiales y subterráneas, con una baja potencialidad de su afinidad por los suelos.

## RECOMENDACIONES

- Aumentar la atención que deben prestar los directivos y científicos, al impacto real de los productos farmacéuticos sobre el medio ambiente, intercambiar experiencias y difundir los resultados de las investigaciones.
- Comunicar los nuevos conocimientos sobre la toxicidad de los diferentes productos, así como de la analítica que se desarrolle.
- Completar el estudio con otros compuestos químicos como los excipientes y la mezcla de varios medicamentos.
- Profundizar en aquellos compuestos que se han detectado en el agua de beber con mayor persistencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naciones Unidas. Medidas adoptadas para organizar las actividades del Decenio Internacional para la acción "El agua, fuente de vida" 2005-2015. Informe del secretario general. 2005. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/events/waterday/2005/> [Consultado: julio 2008].
2. CITMA. Estrategia Ambiental Nacional 2007-2010, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Cuba. La Habana: Editorial Academia; 2007.
3. CITMA. Programa Nacional de lucha Contra la Contaminación Ambiental, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Cuba. La Habana: Editorial GAIA; 2009.
4. Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res* 1998;32(11):3245-60.
5. Heberer Th. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters* 2002;131(5):5-7.
6. Thomas KV, Langford K. Fate and occurrence of pharmaceuticals in the water cycle. En: Petrovi M, ed. *Analysis, Fate and Removal of Pharmaceuticals in the Water Cycle* 2007; 50: 1-564.

7. Ramos C, Espinosa M del C, López M, Pellón A. Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la industria de medicamentos. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 2005; 36(1): 39-44.
8. Ramos C. Los residuos en la industria farmacéutica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2006; 37(1):25-31.
9. Kümmerer K. Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources. A review. *Chemosphere* 2001; 45(6-7):957-69.
10. Arslan-Alaton I, Caglayan A. Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent. *Ecotoxicol Environ Saf* 2006; 63: 131-40.
11. Ramos C. Residuos de medicamentos en las aguas residuales de la industria farmacéutica y de los hospitales. *Revista CENIC* 2005; 36 (número especial).
12. Ramos C, González R. Aspectos de la contaminación de las aguas con residuos farmacéuticos. *Revista Ingeniería Hidráulica y Ambiental* 2007; xxviii(2): 31-5.
13. Ramos C, Espinosa MC, López M, Pellón A. Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la industria de medicamentos. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 2005; 36: 39-44.
14. Ramos C, Pellón A, Espinosa MC, Mayarí R. Indicadores de contaminación ambiental en residuos líquidos de la industria farmacéutica y su reducción. *Rev Cubana Química* 2007; xix: 1.
15. Ramos C. Los residuos en la industria farmacéutica. *Revista CENIC Ciencias Químicas* 2006; 37: 25-31.
16. Kümmerer K, Al-Ahmad, A, Mersch-Sundermann, V. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and effecton of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 2000; 40(7): 767-73.
17. Kolpin D, Skopec M, Meyer M, Furlong E, Zaugg S. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Sci Total Env* 2004; 328(1-3): 119-30.
18. Weigel S, Aulinger A, Brockmeyer R, Harms H, Löffler J, Reincke H, Schmidt R, Stachel B, von Tümpling W, Wanke A. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 2004; 57(2): 107-26.

19. Carballa M, Omil F, Juan JM, Lema M, Lompart M, García-Jares C, et al. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res* 2004; 38(12): 2918-26.
20. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Reinato G, Bagnati R, Chiabrando Ch, et al. Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, occurrence, effects and control. *Env Sci Polluion Res* 2006; 13(1): 15-21.
21. Science Direct. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com> [Consultada: durante el 2007 y el 2008].
22. Base de datos, Biblioteca virtual de salud, Cuba. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/iah/> [Consultada: 21/01/08].
23. Syracuse SRC, physProp Database, 2006, Syracuse Research Corporation. Disponible en: <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm/> [Consultada: julio 2007].
24. Ternes TA, Bonerz M, Herrmann N, Teiser B, Andersen HR. Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere* 2007; 66(5): 894-904.
25. Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E. Removal of pharmaceuticals in Sewage treatment plants in Italy. *Env Sci Technol* 2006; 40: 357-63.
26. Hernando MD, Mezcua M, Fernández-Alba AR, Barceló D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta* 2006; 69: 334-42.
27. Gómez MJ, Martínez Bueno MJ, Lacorte S, Fernández-Alba AR, Agüera A. Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. *Chemosphere* 2007; 66: 993-1002.
28. Möhle E, Horvath S, Merz W, Metzger JW. Determination of hardly degradable organic compounds in sewage water. Identification of pharmaceutical residues. *Vom Wasser* 1999; 92: 207-23.
29. Heberer T, Fuhrmann B, Schmid-Baumler K, Tsipi D, Koutsouba V, Hiskia A. Occurrence of pharmaceutical residues in sewage, river, ground and drinking water in Greece and Germany. En: Daughton CG, Jones-Lepp T, eds. Scientific and regulatory insures symposium series 791, American Chemical Society, Washington DC; 2001. p. 70-83.

30. Ahrer W, Scherwenk E, Buchberger W. Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. *J Chromatography A* 2001;919(1):69-78.
31. Öllers S, Singer HP, Fässler P, Müller SR. Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceutical and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. *J Chromatography A* 2001; 911(2):225-34.
32. Kümmerer K. Resistance in the environment. *J Antimicrobial Chemother* 2004; 54: 311-20.
33. Heberer Th. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicology Letters* 2002a;131: 5-7.
34. Ternes TA, Hisch R. Occurrence and behaviour of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Env Sci Technol* 2000; 34(13):2741-8.
35. Putschew A, Wischnack S, Jekel M. Occurrence of triiodinated X ray contrast agents in the aquatic environment. *Sci Total Env* 2000;255: 129-34.
36. Sacher F, Lange F, Brauch HJ, Blankenhorn I. Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J Chromatography A* 2001;938(1-2):199-210.
37. Karthikeyan KG, Meyer MT. Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA. *Sci Total Env* 2006;361(1-3):196-207.
38. Kümmerer K, Henninger A. Promoting resistance by emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(12): 1203-14.
39. Ternes TA, Stüber J, Herrmann N, McDowell D, Ried A, Kampmann M, et al. Ozonation: A tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Res* 2003; 37(8):1976-82.
40. Clara M, Strenn B, Gans O, Martínez E, Kreuzinger N, Kroiss H. Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Res* 2005; 39(19): 4797-807.

41. Hartmann A, Golet EM, Gartiser S, Alder AC, Koller T, Widmer RM. Primary DNA damage but not mutagenicity correlates with ciprofloxacin concentrations in German hospital waste water. *Arch Env Contam Toxicol* 1999; 36: 115-9.
42. Golet EM, Alder AC, Hartmann A, Ternes TA, Giger W. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Chem* 2001; 73(15):3632-38.
43. Lindqvist N, Tuhkanen T, Kronberg L. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewage and receiving waters. *Water Res* 2005; 39(11):2219-28.
44. Lishman L, Smyth SA, Sarafin K, Kleywegt S, Toito J, Peart T, et al. Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada. *Sci Total Env* 2006; 367: 544-58.
45. Joss A, Keller E, Alder A, Gobel A, McArdell C, Ternes T, et al. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Res* 2005; 39(14): 3139-52.
46. Stumpf M, Ternes Th, Haberer K, Wilken RD, Rodriguez SV, Baumann W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Sci Total Env* 1999; 225: 135-41.
47. Mahnik SN, Mader RM, Fuerhacker M. Cytostatic agents in the wastewater of the Vienne University Hospital. En: 4<sup>th</sup> IWA Specialized Conference on Assessment and Control of Hazardous Substances in Water. *Ecoazard* 2003, Aachen University; Sep 14-17; 2003.
48. Carballa M, Omil F, Ternes T, Lema JM. Fate of pharmaceutical and personal care products (PPGPs) during anaerobic digestion of sewage sludge. *Water Res* 2007; 41(10):2139-50.
49. Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Schecker J. Trace analysis of antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatography A* 1996; 726(1-2): 179-84.
50. Mahnik SN, Lenz K, Weissenbacher N, Mader RM, Fuerhacker M. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* 2007; 66(1): 30-7.

Recibido: 27 de agosto del 2009.  
Aprobado: 15 de septiembre del 2009.

Ing. *Caridad Ramos Alvariño*. Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Dpto. de Estudios sobre Contaminación Ambiental. Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana. e-mail: [caridad.ramos@cnic.edu.cu](mailto:caridad.ramos@cnic.edu.cu) [deca@infomed.sld.cu](mailto:deca@infomed.sld.cu)