

► Occurrence of anti-inflammatory drugs as emerging pollutants in the rivers of the world: a systematic review

# OCURRENCIA DE FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES EN LOS RÍOS DEL MUNDO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Por: Rosa Edith Grijalva-Guiza · Mildred María López-Vázquez · Mónica Cerro-López · Maria Luisa Toledo-Wall · Lucila Isabel Castro-Pastrana

## RESUMEN

En todo el mundo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son de fácil acceso y de amplio consumo. La ineficiencia de los métodos convencionales para removerlos de las aguas residuales y su toxicidad sobre organismos acuáticos los han convertido en contaminantes emergentes. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2008 y 2018 sobre la ocurrencia de AINEs en los ríos del mundo. Después de aplicar los criterios de inclusión se obtuvieron siete artículos que estudiaron en total doce ríos en Asia, Europa y América. El diclofenaco y el ibuprofeno fueron los AINEs más estudiados y, junto con el paracetamol y la aspirina, fueron también los encontrados en mayores concentraciones. El río chileno Maipo presentó los niveles más altos para 4 de 6 AINEs reportados. Los resultados muestran la necesidad de monitorizaciones ambientales que permitan aplicar medidas correctivas y regulatorias de protección ambiental.



**PALABRAS CLAVE:**  
AINEs · Anti-inflamatorios no esteroideos · Contaminantes emergentes · Ríos, aguas superficiales

**ABSTRACT**  
Throughout the world, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are easily accessible and widely consumed. The inefficiency of conventional methods to remove them from wastewater and their toxicity on aquatic organisms have turned them into emerging pollutants. The objective of this work was to carry out a systematic review of the literature published between 2008 and 2018 on the occurrence of NSAIDs in the world's rivers. After applying the inclusion criteria, we obtained 7 articles that studied a total of 12 rivers in Asia, Europe and America. Diclofenac and ibuprofen were the most studied NSAIDs and together with paracetamol and aspirin were also found in higher concentrations. The Chilean Maipo River presented the highest levels for 4 out of 6 reported NSAIDs. The results show the need for environmental monitoring in order to effectively apply corrective and regulatory measures of environmental protection.

**KEY WORDS:**  
NSAIDs · Nonsteroidal anti-inflammatory drugs · Emerging contaminants · Rivers · Surface waters

**INTRODUCCIÓN**  
Se consideran contaminantes emergentes a todas aquellas sustancias químicas cuya presencia es desconocida o ignorada por la carencia de regulación y monitoreo hasta que causan efectos tóxicos en el ambiente o alteran la salud de los organismos vivos. Se les encuentra alterando la composición de las aguas y aún en bajas concentraciones tienen efectos negativos en la vida acuática. Las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTARS) no los eliminan por completo y se combinan con otros contaminantes. En combinación pueden sinergizarse e inducir cambios en los organismos acuáticos (Pérez-Álvarez *et al.*, 2018) y, eventualmente, en el ser humano (Margel y Fleshner, 2011).

Un subgrupo importante de contaminantes emergentes lo comprenden los principios activos (fármacos) de los medicamentos por su amplio uso, su baja biodegradabilidad con métodos convencionales y porque se eliminan continuamente en el medio ambiente. Las excretas humanas, la actividad industrial, su uso agrícola y las malas prácticas para su desecho

## SE CONSIDERAN CONTAMINANTES EMERGENTES

A TODAS AQUELLAS SUSTANCIAS QUÍMICAS CUYA PRESENCIA ES DESCONOCIDA O IGNORADA POR LA CARENCIA DE REGULACIÓN Y MONITOREO HASTA QUE CAUSAN EFECTOS TÓXICOS EN EL AMBIENTE O ALTERAN LA SALUD DE LOS ORGANISMOS VIVOS.

constituyen las principales fuentes de contaminación por medicamentos. Los efluentes hospitalarios, por ejemplo, pueden ser hasta quince veces más tóxicos que los domésticos y, sin embargo, llegan a las PTAR públicas sin tratamiento previo (Palacios-Rosas y Castro-Pastrana, 2019). Recientemente se ha propuesto una lista de contaminantes de importancia potencial para México, entre los que destacan cinco fármacos del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE): ácido mefenámico, ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida y ketoprofeno (Ramírez-Sánchez et al., 2015).

En la última década, varios estudios en todo el mundo han reportado, tras el análisis de aguas superficiales de ríos, la presencia de compuestos químicos de origen farmacéutico, particularmente del grupo de los AINE (Khan et al., 2018; Huebner et al., 2015; Shanmugam et al., 2014; Ascar et al., 2013; Stasinakis et al., 2011; Zhao et al., 2010).

Los AINE conforman un grupo de medicamentos muy utilizados globalmente. Debido a su amplio uso para el manejo del dolor y la inflamación por diversas causas, se estima que aproximadamente del 5 al 10% de todos los medicamentos que se prescriben cada año son AINE (Wongrakpanich et al., 2018). Tan sólo en los Estados Unidos, cada año se emiten más de setenta millones de recetas de AINE y junto con su uso por venta libre, se alcanza un consumo anual de hasta treinta billones de dosis de estos medicamentos (Wiegand et al., 2017).

Después de su consumo, los compuestos activos de estos medicamentos, así como sus metabolitos, son excretados al medio ambiente por medio de la orina y las heces, por lo que constituyen una fuente importante de contaminantes emergentes que además son reemplazados continuamente en el ambiente.

Debido a su fácil accesibilidad, y a que en la mayoría de los países los AINE son de venta libre, su uso no ha sido regulado ni monitoreado a lo largo de los años, por lo que la evidencia sobre su impacto ambiental y sobre la salud humana aún es incipiente (Ascar et al. 2013).

Considerando que los ríos son un punto final de llegada de fármacos como contaminantes, es importante monitorearlos y conocer las concentraciones a las que llegan para estimar la magnitud del problema, para promover el análisis de fuentes y destinos previos de estas sustancias, para incentivar el diseño de estrategias más efectivas de descontaminación del agua y para impulsar la mejora regulatoria en el tema. Por lo anterior, y considerando la importancia de abordar este tema de interés para la salud pública, este trabajo tuvo como objetivo el realizar una revisión sistemática de la bibliografía disponible de los últimos diez años sobre la contaminación con AINE de las aguas de ríos del mundo.

### CONTAMINANTES DE IMPORTANCIA POTENCIAL PARA MÉXICO:

Entre los que destacan cinco fármacos del grupo de los antiinflamatorios:

1. Ácido mefenámico

2. Ibuprofeno

3. Diclofenaco

4. Nimesulida

5. Ketoprofeno

### METODOLOGÍA

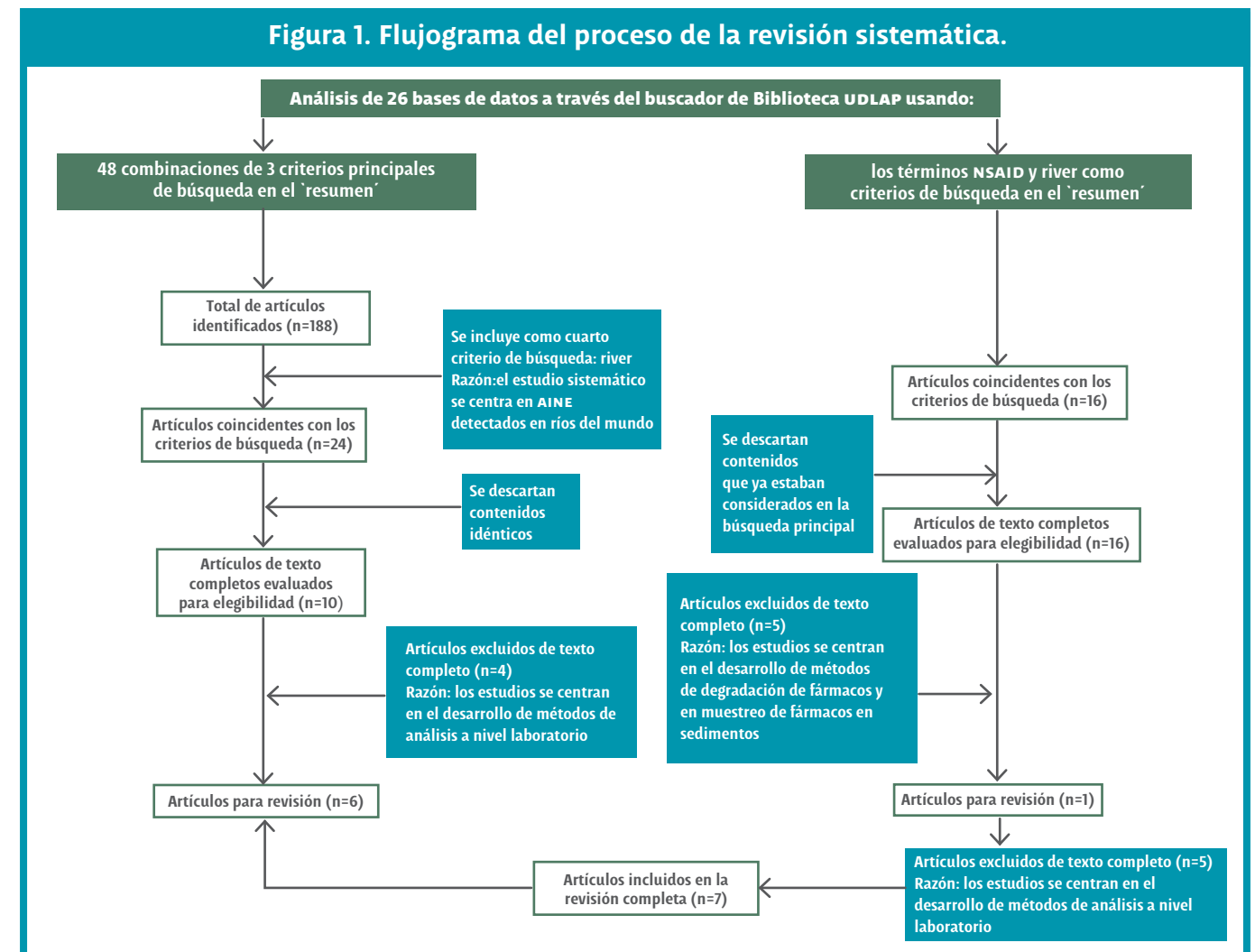
Para esta revisión se utilizó el buscador UDLAP, el cual contiene 26 bases de datos, entre las que destacaron para los fines de este trabajo: Academic Search Complete, ACS Publications, EBSCO Host, Food Science Source, Medline complete, SAGE Journals, SciFinder, Springer Link y Web of Science.

Se recopilaron todos los documentos existentes de 2008 a 2018 utilizando los siguientes criterios de búsqueda avanzada: («NSAID» o «non-steroidal anti-inflammatory») AND («water» o «water pollution» o «waste water» o «effluent») AND («aquatic» o «occurrence» o «detection» o «fate» o «contaminant» o «pollutant»). Todas las palabras clave fueron buscadas en el resumen o *abstract*; de las 48 combinaciones resultantes se encontraron 184 coincidencias. Posteriormente se adicionó a

cada búsqueda un cuarto criterio con fin de exclusión, la palabra clave fue «river», hallando 24 coincidencias. En una búsqueda adicional utilizando el buscador UDLAP se introdujeron los criterios «NSAID» y «river» incluidos en el resumen entre los años 2008 y 2018 resultando 16 coincidencias. De manera independiente, dos revisores compararon y excluyeron resultados idénticos, con lo cual la búsqueda se redujo a dieciséis artículos que fueron seleccionados para lectura completa.

Nueve de los artículos seleccionados para lectura se basaron en el desarrollo de métodos para identificación de AINE, en métodos para degradación de fármacos o en el análisis de fármacos en sedimentos, pero no incluían datos de cuantificación de los fármacos, por lo que se descartaron de la revisión (ver figura 1).

Figura 1. Flujo del proceso de la revisión sistemática.



## RESULTADOS

Los resultados de la revisión se concentraron en la tabla 1. Se presentan los límites de detección para cada fármaco analizado, así como sus valores máximos, ya que no todos los estudios reportan mínimos y máximos encontrados. De los doce ríos estudiados, nueve son asiáticos, dos europeos y sólo se encontró un estudio en América, como se muestra en el mapa (ver figura 2). Los resultados más recientes encontra-

dos en esta revisión se han llevado a cabo en los ríos Indus y Kabul, en Pakistán. En este país no existe un programa para el tratamiento de las aguas residuales que desembocan en los ríos, por lo que la presencia de sustancias químicas, incluyendo los AINE es constante. Las muestras se recolectaron cada lunes en días soleados, sin haber llovido 48 horas antes del muestreo, en los meses de octubre y noviembre (Khan *et al.*, 2018).

Tabla 1. Concentraciones máximas de AINE medidas en aguas de ríos del mundo.

Río	País	Diclofenaco (ng/L) [LOD (ng/L)]	Ibuprofeno (ng/L) [LOD (ng/L)]	Ketoprofeno (ng/L) [LOD (ng/L)]	Naproxeno (ng/L) [LOD (ng/L)]	Otros AINEs (ng/L) [LOD (ng/L)]	Método de detección	Referencia
Indus	Pakistán	0.06* [ 2]	2.6 [ 2]	n.d.	n.d.	174.5 [ 5] Paracetamol	LC-MS/MS	Khan <i>et al.</i> , 2018
Kabul	Pakistán	0.18* [ 2]	11.8 [ 2]	n.d.	n.d.	3650 [ 5] paracetamol	LC-MS/MS	Khan <i>et al.</i> , 2018
Shenyang	China	n.d.	n.d.	2202 [ 18]	438 [ 12]	441 [ 91] Ácido mefenámico, 462 [ 76] Ácido tolfenámico, 366 [ 56] Piroxicam	UHPLC-MS/ MS	Guan <i>et al.</i> , 2016
Isar	Alemania	79 (Elisa), 66 (LC-MS) [ 7.8], n.r.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	ELISA,LC-MS	Huebner <i>et al.</i> , 2015
Vellar, Kaveri, Tamiraparani	India	103 [0.09]	200 [0.07]	100 [0.05]	28 [0.09]	660 [0.06] Ácido acetilsalicílico	GC-MS	Shanmugam <i>et al.</i> , 2014
Maipo	Chile	874.1 [ 23.3]	788.7 [ 35.4]	830.9 [ 15.8]	547.7 [ 5.8]	n.d.	HPLC-DAD	Ascar <i>et al.</i> , 2013
Aisonas	Grecia	1043 n.r.	67 n.r.	395 [ 0.37]	322 n.r.	n.d.	GC-MS	Stasinakis <i>et al.</i> , 2012
Liuxi **	China	11 [ 1.1]	11.3 [ 0.7]	n.d.	n.d.	63 [ 2.6] Ácido salicílico	GC-NCI/MS	Zhao <i>et al.</i> , 2010
Shijing **	China	150 [ 1.1]	685 [ 0.7]	n.d.	125 [ 1.3]	14736 [ 2.6] Ácido salicílico, 24.6 [ 2.2] Ácido mefenámico	GC-NCI/MS	Zhao <i>et al.</i> , 2010
Zhujiang**	China	32.7 [ 1.1]	31.1 [ 0.7]	n.d.	5.4 [ 1.3]	143 [ 2.6] Ácido salicílico 7 [ 2.2] Ácido Mefenámico	GC-NCI/MS	Zhao <i>et al.</i> , 2010

LC-MS-MS: Microextracción en fase sólida acoplado con cromatografía líquida en secuencia repetida de espectrometría de masas; UHPLC-MS/MS: Cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem (secuencia repetida); ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas; GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas; HPLC-DAD: Cromatografía líquida de alta resolución usando detector de arreglo de diodos; GC-NCI/MS: cromatografía de gases-ionización química en espectrometría de masas.

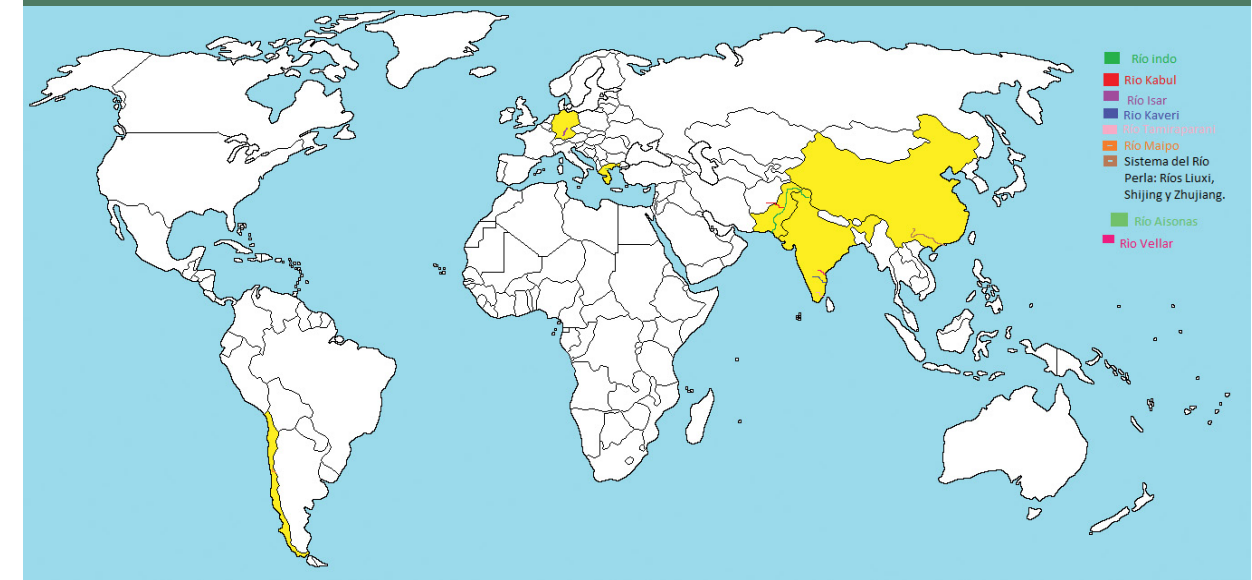
n.r. = no reportado.

n.d. = no se determinó. AINEs = fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. LOD = límite de detección

\*Valores promedio reportados, al tener mediciones iguales a cero promediadas genera valores menores al LOD

\*\*Sistema del río Perla: ríos Liuxi, Shijing y Zhujiang.

Figura 2. Ubicación en el mundo de los ríos contaminados por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) incluidos en la revisión sistemática.



Las aguas residuales de la región de Mardán, al norte de Pakistán, llegan a drenajes abiertos, formando la corriente de Kalpani que desemboca en el río Kabul y, finalmente, se une al río Indus al sur del país. Estas aguas caen en canales de irrigación, poniendo en riesgo la vida acuática, contaminando los suelos y las aguas subterráneas. El manejo de aguas de desecho es similar en todo el país (Khan *et al.*, 2018).

Los AINE que se encuentran en concentraciones más altas en las aguas de ríos en Pakistán son el paracetamol (detectado con un promedio de 3640 ng/L), el ibuprofeno y el diclofenaco. En la corriente de Kalpani las concentraciones fueron mayores que en los ríos Kabul e Indo, ya que en ella existe una menor degradación que en los otros ríos, a donde llegan después estas aguas (Khan *et al.*, 2018).

El paracetamol es uno de los AINE de venta libre con mayor presencia en las aguas residuales en Pakistán, comparado con los resultados de otros países. También los resultados en

las concentraciones de diclofenaco e ibuprofeno son mayores que en otros sitios (Khan *et al.*, 2018).

Por su parte en Asia, en los ríos Vellar, Kaveri y Tamiraparani, principales ríos en India situados al sur del país, las concentraciones de AINE han sido similares a las encontradas en otras partes del mundo, en un rango de n.d. hasta los 200 ng/L (n.d. = no detectado), excepto para el ácido acetilsalicílico que se encontró en concentraciones hasta de 660 ng/L (Shanmugam *et al.*, 2014).

Por su parte, en China, Zhao *et al.*, (2010) reportaron la presencia de AINE en el sistema Pearl compuesto por los ríos Liuxi, Shijing y Zhujiang. Se usó como sitio de control el río Liuxi por ser el de menor contaminación y actividad humana; otros catorce sitios fueron elegidos para recolectar muestras, en las cuales fueron encontrados los siguientes AINE: ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico y diclofenaco. El ácido salicílico junto



**EL AINE QUE SE ENCUENTRA EN CONCENTRACIONES MÁS ALTAS EN LAS AGUAS DE RÍOS EN PAKISTÁN ES EL PARACETAMOL.**

con el ibuprofeno fueron los fármacos con mayores niveles de detección, alcanzando concentraciones medias de 66 y 17.5 ng/L y concentraciones máximas de 14736 y 685 ng/L, respectivamente. El diclofenaco fue el tercer AINE mayormente detectado, con una concentración media de 17.6 ng/L y una concentración máxima de 150 ng/L. Los fármacos con menor presencia fueron el naproxeno y el ácido mefenámico en concentraciones medias de 20.9 y 7.1 ng/L respectivamente (Zhao *et al.*, 2010). Al norte de China, Guan y colaboradores detectaron la presencia de seis antiinflamatorios en el canal Sur de Shenyang: ketoprofeno, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, naproxeno, sulindaco y piroxicam, siendo el ketoprofeno el fármaco de mayor presencia, con una concentración de 2202 ng/L, seguido por el ácido tolfenámico, ácido mefenámico y naproxeno (462, 441, 438 ng/L, respectivamente) que, aunque están presentes en cantidades considerables, resultan mucho menores en comparación con el ketoprofeno (Guan *et al.*, 2016).

A su vez, en Europa, se analizaron muestras de agua de los ríos Isar (Alemania) y Aisonas (Grecia). El río Isar atraviesa la región de Bavaria en Alemania, por diferentes localidades como Scharnitz, Munich, Freising y Marzling. En Alemania se analizaron aguas superficiales para determinar las concentraciones de diclofenaco en el río Isar utilizando el método de ELISA (79 y 25 ng/L) y por LC-MS (66 a 25 ng/L) como método de referencia para las mismas muestras (Huebner *et al.*, 2015).

El río Aisonas que se sitúa al norte de Grecia, es impactado por las actividades humanas que se traducen entre un 4% a 12% de las aguas provenientes de PTAR en su flujo total. Las muestras para el estudio de AINE se tomaron en cuatro puntos del río, en la temporada de baja precipitación, encontrándose para ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y diclofenaco valores

medios entre 1345 ng/L y 2704

ng/L. Asimismo se muestreó la salida de una PTAR en la cual se encontró una concentración media máxima de diclofenaco de 3328 ng/L y una pequeña concentración para el resto de los fármacos, llegando a una descarga diaria hacia el mar Egeo de 4 g de ibuprofeno y 82 g de diclofenaco (Stasinakis *et al.*, 2011).

Finalmente, en América, muestras del río Maipo, en Chile, fueron recolectadas antes y después de pasar por las PTAR. Se tomaron trece muestras divididas en dos partes, las cuales tenían un pH entre 7.28 y 8.23. Se determinó la presencia de naproxeno, ketoprofeno e ibuprofeno en un intervalo de concentraciones de 320-550 ng/L. Sólo la muestra cercana a la PTAR mostró la presencia de diclofenaco, además se cuantificó una mayor cantidad de ibuprofeno que de ketoprofeno y naproxeno, lo cual sugiere un mayor consumo de este último fármaco en dicha región (Ascar *et al.*, 2013).

#### ● Métodos utilizados para el análisis en las diferentes regiones

La presencia de fármacos en las aguas superficiales se ha convertido en un riesgo prioritario, ambiental y sanitario, a caracterizar, gestionar y en consecuencia, minimizar. En términos analíticos sus concentraciones son muy bajas, por lo que, para implementar regulaciones y programas de monitoreo, se requieren métodos de análisis altamente sensibles y selectivos que permitan detectar y cuantificar contaminantes farmacéuticos en muestras de agua de ríos y aguas residuales.

El método utilizado para el análisis de AINE en aguas de ríos en Pakistán se basó en un cromatógrafo de líquidos Agilent serie 1200 acoplado con un espectrómetro de masas Agilent serie 6460 (LC-MS/MS). Todas las muestras fueron filtradas (Khan *et al.*, 2018).

Por su parte, el método de ELISA con anticuerpos monoclonales específicos para diclofenaco es de bajo costo, rápido, fácil de realizar, robusto, altamente sensible y reproducible para muestras de agua superficiales y de desecho (Huebner *et al.*, 2015).

Las muestras de la India se analizaron con un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro cuádruple de masas, procesando las muestras de acuerdo al método de Togola y Budzinski (2007) con muy pocas modificaciones (Shanmugam *et al.*, 2014).



## LA PRESENCIA DE FÁRMACOS EN LAS AGUAS SUPERFICIALES SE HA CONVERTIDO EN UN RIESGO PRIORITARIO, AMBIENTAL Y SANITARIO, A CARACTERIZAR, GESTIONAR Y EN CONSECUENCIA, MINIMIZAR.

La cuantificación de AINE en las muestras del río Maipo se realizó a través de cromatografía líquida de alta resolución con detector de arreglo de diodos (HPLC-DAD), técnica que tiene una alta sensibilidad en la cuantificación de naproxeno y que puede ser de utilidad para muchos laboratorios químicos debido a su disponibilidad (Ascar *et al.*, 2013).

Para los análisis cuantitativos y cualitativos de las muestras recolectadas en los ríos Vellar, Kaveri, Tamiraparani (India), Aisonas (Grecia) y en el sistema de ríos Pearl (China) se utilizó un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas; dicha técnica presentó una precisión satisfactoria en la medición (Stasinakis *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2010).

El método, mediante el cual se determinaron simultáneamente seis antiinflamatorios en el Canal Sur de Shenyang, resulta no estar descrito previamente en la literatura y se llevó a cabo utilizando microextracción líquido-líquido dispersivo asistido por ultrasonido (DLLME), seguido de cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) (Guan *et al.*, 2016).

#### ◆ DISCUSIÓN

Al ser una revisión de tipo sistemática se siguió una metodología estricta en la búsqueda de artículos, en la cual «NSAID» o «non-steroidal anti-inflammatory» fue el término principal, seguido de dos términos relacionados con el tema de contaminación de aguas. De esta manera quedaron excluidos de la búsqueda algunos artículos que, aun habiendo analizado AINES en ríos, no incluían dicho término en el contenido de su resumen o *abstract*. Para revisiones sistemáticas futuras será importante incluir en los términos de búsqueda los nombres de los fármacos AINE más usados para incluir otros trabajos que hayan analizado principios activos de diversos grupos. Entre los estudios que tuvieron que excluirse del presente trabajo se encuentra el de Rivera-Jaimes *et al.* (2018) que, por medio de cromatografía líquida acopla-

da a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS), reportó una alta concentración de naproxeno (732-4880 ng/L) y diclofenaco (258-1398 ng/L) en la PTAR de Acapantzingo y en las aguas superficiales del río Apatlaco en Morelos, México. Estos hallazgos ponen de manifiesto la urgente necesidad de estudiar y regular las aguas residuales no tratadas debido a la práctica común en nuestro país de utilizarlas para riego agrícola (Rivera-Jaimes *et al.*, 2018). Otro estudio también excluido, por no mencionar los criterios de búsqueda en el resumen, fue el de Patrolecco *et al.* (2013), que reporta concentraciones en rangos de 200-264 ng/L para naproxeno, n.d.-120 ng/L para diclofenaco, 95-210 ng/L para ibuprofeno y n.d.-150 ng/L para ketoprofeno en el río Tiber, Italia (Patrolecco *et al.*, 2013).

Guzel *et al.* (2018) reportaron concentraciones de diclofenaco (17.60 ng/L) en el río Ceyhan de Turquía, sin embargo, al reportarlo como compuesto activo en farmacéuticos y no como AINE dicho estudio no apareció en la búsqueda sistemática (Guzel *et al.*, 2018).

El consumo de AINE en el mundo se refleja en la contaminación de las aguas residuales y su presencia en las aguas superficiales de ríos que contaminan los mantos acuíferos y los mares. Por su actividad biológica, los contaminantes emergentes, como los fármacos, tienen el potencial de causar diversos daños a la salud o al ambiente, aun en muy bajas concentraciones (Corcoran *et al.*, 2010). Los investigados en esta revisión, los AINE, representan un riesgo ambiental y de salud debido a su alto consumo y a su disponibilidad inmediata sin necesidad de receta médica (Khan *et al.*, 2018; Huebner *et al.*, 2015; Shanmugam *et al.*, 2014; Ascar *et al.*, 2013; Stasinakis *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2010).

Tan sólo en Alemania el consumo de diclofenaco excede las ochenta toneladas por año, en Europa se ha incluido dentro de las sustancias peligrosas que deben ser monitoreadas, además se reportan otros países como Grecia, España e Irlanda con concentraciones altas de diclofenaco detectadas en efluentes (Huebner



**EL CONSUMO DE AINE EN EL MUNDO SE REFLEJA EN LA CONTAMINACIÓN DE LAS AGUAS RESIDUALES Y SU PRESENCIA EN LAS AGUAS SUPERFICIALES DE RÍOS QUE CONTAMINAN LOS MANTOS ACUÍFEROS Y LOS MARES.**



et al., 2015). Del mismo modo se debería establecer este tipo de regulación en otros países como India, Chile y China, donde se encuentran valores mayores al límite propuesto (100 ng/L) para efluentes de plantas de tratamiento de aguas en Europa.

En México, los AINE ocupan alrededor de un 10% del volumen total de medicamentos que produce la industria farmacéutica anualmente (INEGI, 2017). A nivel nacional se ha estimado un consumo anual de ibuprofeno de hasta 0.02 kg per cápita (Castro-Pastrana et al., 2015), y fármacos como el diclofenaco, el naproxeno y el ketorolaco son consumidos por usuarios del Instituto Mexicano del Seguro Social en un orden promedio de treinta, dieciséis y trece millones de piezas cada año, respectivamente (IMSS, 2019). Los AINE que toma la población mexicana con mayor frecuencia cuando se automedica son el ibuprofeno y el diclofenaco y, el paracetamol, que aunque no se clasifica como AINE por carecer de propiedades antiinflamatorias, es un fármaco relacionado que encabeza destacadamente esta lista (PROFECO, 2010). En consecuencia, el paracetamol y los AINE preceden, con un 24%, la lista de sustancias activas más encontradas en las recolecciones de medicamentos caducos, residuos y envases que realiza el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos AC (SINGREM), resaltando el ácido acetilsalicílico, el diclofenaco y el ibuprofeno (SINGREM, 2014).

Por todo lo anterior, ya se han detectado AINE en importantes cuerpos de agua de México como el Valle del Mezquital (naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco) (Siemens et al., 2008); en aguas superficiales y subterráneas de la Ciudad de México como pozos, presas y estanques (ácido salicílico, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno) (Félix-Cañedo et al., 2013); y en la región del Valle de Tula, donde se han detectado en el suelo ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco debido a que ocurre irrigación con aguas residuales sin tratar (Gibson et al., 2010).

Estos compuestos presentan una estabilidad considerable en fase acuosa y no son eliminados por completo en las PTAR (Jelic et al., 2012). Entre los casos tóxicos ambientales mejor documentados, se encuentra el de las tres especies de buitres que colapsaron de manera importante en el sur de Asia debido a concentraciones de diclofenaco en los riñones de estas aves, llevando a su especie al peligro de extinción (Castro-Pastrana et al., 2015).

El consumo de AINE en exceso, de manera voluntaria o involuntariamente a través del consumo de agua potable contaminada, puede causar graves problemas de salud, tal es el caso del consumo de ibuprofeno en altas concentraciones que actúa como un disruptor endócrino, afectando el balance hormonal. En hombres adultos ha demostrado inducir en los testículos un estado de hipogonadismo compensado, lo cual provoca problemas reproductivos y físicos, además de que se asocia con un riesgo mayor de mortalidad (Kristensen et al., 2018).

La importancia de medir las concentraciones de AINE en las aguas de desecho y ríos es cada vez más necesaria al constatar los daños que pueden causar. Algunos términos que se utilizan para medir la toxicidad y que han ayudado a establecer límites de toxicidad, son los cocientes de peligro HQ (del inglés, *Hazard quotient*) o cocientes de riesgo RQ (del inglés, *Risk quotient*) (Khan et al., 2018). Con estos cocientes (HQ o RQ) se puede predecir si una sustancia puede tener efectos adversos a la salud como resultado de la exposición. Se calculan como la razón entre la concentración ambiental medida MEC (*Measured Environmental Concentration*) del fármaco y su concentración prevista sin efecto PNEC (*Predicted No-Effect Concentration*), donde MEC corresponde a la concentración de fármaco más alta encontrada en muestras reales analizadas y PNEC es la concentración en el agua que no causa efecto. Las concentraciones PNEC se calculan a partir del valor más bajo de concentración media efectiva ( $CE_{50}$ ) o letal ( $CL_{50}$ ) para organismos acuáticos, datos que se obtienen de estudios de ecotoxicidad reportados en la bibliografía, realizados con especies centinelas o indicadoras. El criterio de clasificación de riesgo potencial comúnmente utilizado es el valor de HQ. Los valores HQ entre 0.1 y 1 representan un riesgo bajo o insignificante, mientras que para valores HQ entre 1 y 10 se espera un riesgo medio. Finalmente, los valores HQ superiores a 10 indican un alto riesgo ecológico (Rivera-Jaimes, 2018).

$$HQ = \frac{MEC}{PNEC}$$

Es posible calcular los HQ para cada especie acuática que está en contacto con cada uno de los AINE conociendo los datos de MEC y PNEC correspondientes, para conocer el impacto ambiental que en cada sitio es causado por los contaminantes analizados. Estos HQ se cal-

culan para especies sensibles que se utilizan de referencia, como por ejemplo la *Daphnia magna*, algunas algas y peces. En el caso de los ríos Vellar, Kaveri y Tamiraparani en la India, los valores de HQ para todos los organismos analizados fueron menores a 0.1, lo cual corresponde a un riesgo insignificante. Sin embargo, los riesgos potenciales de estos fármacos y otros contaminantes del medio estando mezclados, aún no se conocen (Shanmugam et al., 2014).

Para la corriente de Kalpani en Pakistán se calcularon HQ muy altos para diclofenaco, ibuprofeno y paracetamol que afectan a *Daphnia* y a algas, sin embargo, cuando los contaminantes llegan a los ríos los valores disminuyen considerablemente hasta representar un riesgo medio de los mismos AINE. En el estudio de Khan et al. (2018) la degradación más significativa fue observada para diclofenaco, mientras que ibuprofeno y paracetamol permanecieron con valores de HQ en rangos mayores a 0.1 y menores a 1, lo que indica una degradación de estos fármacos por diferentes factores incluyendo el efecto del sol, considerando que la corriente de la que proviene está abierta (Khan et al., 2018).

Los resultados de la cuantificación de AINE en el río Aisonas en Grecia muestran que se descargan diariamente 4 g de ibuprofeno y 82 g de diclofenaco al mar Egeo. La principal fuente de ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenaco del río Aisonas es el efluente de la PTAR. Se han calculado los valores de HQ para los contaminantes del río y se recomienda un tratamiento dirigido a la degradación de éstos para evitar su toxicidad (Stasinakis et al., 2011).

En los análisis efectuados en ríos de Pakistán se encontró que, generalmente, la variabilidad en las concentraciones se debió a las descargas de efluentes sin tratamiento de un hospital (Khan et al., 2018).

Cuando las aguas de la corriente de Kalpani son utilizadas para la irrigación de cultivos se ha observado que el paracetamol tiene efectos inhibitorios en la elongación de raíces del trigo, sin embargo, aun en bajas concentraciones de paracetamol el efecto de una exposición crónica no debe ser ignorado (Khan et al., 2018).

Una de las sustancias que se considera prioritaria para monitorearse en la Unión Europea es el diclofenaco, por lo que se han desarrollado técnicas de análisis rápido usando anticuerpos específicos para detectar sus concentraciones tanto en aguas de desecho como

en aguas superficiales de ríos (Huebner et al., 2015). Es necesario tomar medidas similares en todos los países del mundo para prevenir futuros problemas de salud. Se ha propuesto un límite máximo de 100 ng/L para el diclofenaco en los efluentes de las PTAR y en ríos (Huebner et al., 2015).

Aunque el diclofenaco es particularmente difícil de remover en las PTAR (Shanmugam et al., 2014), para el caso de los muestreos en ríos debe ser tomada en cuenta la vía principal de degradación del diclofenaco que *in situ* es la fotodegradación, es decir, que la concentración depende de la estación del año en que se tome la muestra de los ríos (Huebner et al., 2015).

Guan et al. (2016) describen un cuadro comparativo de métodos utilizados para determinar compuestos farmacéuticos con algunos otros métodos, en los que se observan que los valores menores de LOD se logran con el método descrito por ellos utilizando (DLLME) UHPLC-MS/MS y el que utiliza extracción de fase sólida (SPE) GC-MS/MS (Guan et al., 2016). Estos dos métodos presentan los menores datos de LOD comparados con el resto de los métodos de esta revisión (tabla 1).

## CONCLUSIONES

En los estudios analizados se refleja la contaminación de diferentes ríos en el mundo por fármacos de tipo antiinflamatorio no esteroideo que tienen la característica de ser de uso frecuente y de consumirse sin receta médica. Este grupo de fármacos tiene el potencial de causar efectos adversos en ecosistemas acuáticos, suelos y aguas subterráneas.

Es importante establecer a la brevedad monitorizaciones ambientales que permitan regular las concentraciones de fármacos en los cuerpos de agua. En este sentido, el análisis de aguas superficiales y residuales por el método de ELISA resulta práctico porque no requiere de un tratamiento adicional para las muestras más que la filtración (Huebner et al., 2015).

Por otra parte, es importante considerar la implementación de métodos de tratamiento capaces de eliminar estos contaminantes. Las PTAR convencionales no logran eliminar por completo los AINE y estos llegan a través de los efluentes a contaminar los ríos en cualquier parte del mundo donde se consume este tipo de medicamentos, por lo que es necesario establecer normas que regulen el tratamiento de las aguas de desecho, para poder garantizar la se-



**LOS AINE QUE TOMA LA POBLACIÓN MEXICANA CON MAYOR FRECUENCIA CUANDO SE AUTOMEDICA SON EL IBUPROFENO, EL DICLOFENACO Y EL PARACETAMOL.**

guridad en cuanto a los riesgos que representa para la salud humana y el medio ambiente.

Las interacciones potenciales de algunos de estos medicamentos como diclofenaco y sus metabolitos con otros contaminantes presentes en las aguas, pone de manifiesto la relevancia de contar con una legislación que asegure el correcto tratamiento de las aguas residuales (Lonappan *et al.*, 2016). En México se requiere monitorear su concentración sobre todo en ríos de poblaciones donde sus aguas sean utilizadas para el riego o el consumo humano (Rivera-Jaimes *et al.*, 2018).

Es prioritaria la determinación de las concentraciones de AINE en las aguas superficiales y tratadas para llevar un mejor control de los residuos y poder tomar medidas correctivas adecuadas que protejan la salud y el medio ambiente. Por último, debe incentivarse la realización de un mayor número de estudios de este tipo para poder documentar adecuadamente este tema en diferentes zonas del mundo, y tener un mayor soporte científico que coadyuve a la legislación ambiental y sanitaria en países como México, porque a pesar de que los cocientes de riesgo HQ reportados actualmente para AINE sugieren un riesgo bajo para el ambiente acuático no se conoce el riesgo potencial que representan estos compuestos químicos como una mezcla con otros contaminantes (Shanmugam *et al.*, 2013).

#### ◆ AGRADECIMIENTOS

Las autoras Rosa E. Guizalva y Mildred M. López agradecen a la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP) por financiar sus estudios de Doctorado en Biomedicina Molecular. Las autoras Mónica Cerro y Lucila Castro agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento del proyecto 3620 en el marco del programa de Proyectos de Desarrollo Científico para atender Problemas Nacionales 2016.



#### 📍 Rosa Edith Grijalva-Guiza

Licenciada en Quimicofarmacobiología con especialidad en Análisis Clínicos por la Universidad de las Américas-Puebla (1995), obtuvo el mejor promedio por generación. Egresada de la Maestría en Biotecnología por la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (2018) con mención honorífica por Investigación y durante la cual realizó una estancia de investigación en la Universidad de British Columbia, Canadá (verano 2017). Actualmente estudia el Doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP. [rosa.grijalvaga@udlap.mx](mailto:rosa.grijalvaga@udlap.mx)



#### 📍 Mildred María López-Vázquez

Licenciada en Ingeniería Química por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) donde también obtuvo la Maestría en Ciencias Químicas. Actualmente es estudiante del doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP. [mildred.lopez@udlap.mx](mailto:mildred.lopez@udlap.mx)



#### 📍 Mónica Cerro-López

Doctora en Electroquímica por el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ). Es profesora de tiempo completo en la UDLAP y miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Actualmente es líder del proyecto de investigación «Eliminación de contaminantes emergentes de aguas residuales mediante el empleo de nanocompuestos a base de materiales de carbono y dióxido de titanio», financiado por CONACYT. [monica.cerro@udlap.mx](mailto:monica.cerro@udlap.mx)



#### 📍 Maria Luisa Toledo-Wall

Estudia las Licenciaturas en Bioquímica Clínica y en Ciencias Farmacéuticas en la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Es miembro del Programa de Honores en el proyecto de investigación titulado «Caracterización epidemiológica de la seguridad en el uso de los medicamentos en los hospitales mexicanos». Actualmente está realizando un intercambio académico en Ludwig-Maximilians Universität en Alemania. [maria.toledowl@udlap.mx](mailto:maria.toledowl@udlap.mx)



#### 📍 Lucila Isabel Castro-Pastrana

**AUTOR DE CORRESPONDENCIA**  
Doctora en Bioquímica Farmacéutica por la Universidad de Tübingen, Alemania. Fue profesora visitante en la Universidad de British Columbia en temas de farmacovigilancia y farmacogenómica. Es autora y compiladora de 3 libros sobre farmacovigilancia. Se encuentra certificada por trayectoria profesional en el perfil Farmacia por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Es profesora de tiempo completo de la UDLAP. [lucila.castro@udlap.mx](mailto:lucila.castro@udlap.mx)

#### ◆ REFERENCIAS

- Ascar, L., Ahumada, I., López, A., Quintanilla, F. y Leiva, K. (2013). Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Determination in Water Samples by HPLC-DAD under Isocratic Conditions. *J. Braz. Chem. Soc.*, 24, 1160-1166.
- Castro-Pastrana, L., Baños-Medina, M., López-Luna, M. y Torres-García B. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, 46(3), 16-40.
- Corcoran, J., Winter, M. J. y Tyler, C. R. (2010). Pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review of the evidence for health effects in fish. *Crit Rev Toxicol* 40, 287-304.
- Félix-Cañedo, T. E., Durán-Álvarez, J. C. y Jiménez-Cisneros, B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Sci y Total Environ.* 454-455; 109-18.
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J. C., Estrada, K. L., Chávez, A. y Jiménez-Cisneros, B. (2010). Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, 81(11), 1437-45.
- Guan, J., Zhang, C., Wang, Y., Guo, Y., Huang, P. y Zhao, L. (2016). Simultaneous determination of 12 pharmaceuticals in water samples by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction coupled with ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 408, 8099-9109.
- Guzel, E., Cevik, F. y Daglioglu, N. (2018). Determination of pharmaceutical active compounds in Ceyhan River, Turkey: Seasonal, spatial variations and environmental risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 1-16.
- Huebner, M., Weber, E., Niessner, R., Boujday, S. y Knopp, D. (2015). Rapid analysis of diclofenac in freshwater and wastewater by monoclonal antibody-based highly sensitive ELISA. *Anal. Bioanal. Chem.*, 407, 8873-8882.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2019). *Compra consolidada 2016-2017 y 2017-2018*. México: IMSS. Recuperado <http://www.imss.gob.mx/compraconsolidada>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2017). Estadísticas a propósito de la industria farmacéutica y sus proveedores. Aguascalientes: INEGI.
- Jelic, A., Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A. y Barceló, D. (2012). Occurrence and elimination of pharmaceuticals during conventional wastewater treatment. En H., Guasch, A., Ginebreda, A., Geislinger (eds.) (p. 270). *Emerging and priority pollutants in rivers*. Berlín: Springer.
- Khan, A., Shams, D. F., Khan, W., Ijaz, A., Qasim, M., Saad, M., Hafeez, A., Baig, S. A. y Ahmed, N. (2018). Prevalence of selected pharmaceuticals in surface water receiving untreated sewage in northwest Pakistan. *Environ. Monit. Assess.*, 190, 324.
- Kristensen, D. M., Desdoits-Lethimonier, C., Mackey, A. L., Dalgaard, M. D., De Masi, F., Munkbøl, C. H. ... y Jégou, B. (2018). Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 23,115(4), E715-E724.
- Lonappan, L., Brar, S. K., Das, R. K., Verma, M. y Surampalli, R. Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity-A review. *Environ Int.*, 96, 127-138.
- Margel, D., Fleshner, N. E. (2011). Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. *BMJ open*, 1(2), e000311.
- Palacios-Rosas y E., Castro-Pastrana, L. I. (2019) Pharmaceuticals Reaching the Environment: Concepts, Evidence, and Concerns. En L., Gómez-Oliván L. (ed.) *Ecofarmacovigilancia: Multidisciplinary Approaches to Environmental Safety of Medicines* (pp. 21-42). Springer International Publishing AG.
- Patrolecco, L., Ademollo, N., Grenni, P., Tolomei, A., Barra-Caracciolo, A. y Capri, S. (2013). Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples by solid phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection. *Microchem J.*, 107, 165-171.
- Pérez-Alvarez, I., Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., Barceló, D., López De Alda, M., Pérez-Solsona, S. ... Galar-Martínez, M. (2018). Determination of metals and pharmaceutical compounds released in hospital wastewater from Toluca, Mexico, and evaluation of their toxic impact. *Environ Pollut.*, 240, 330-341.
- PROFECO. (2010). Sondeo en línea sobre hábitos de consumo de medicamentos. México: Procuraduría Federal del Consumidor. Ramírez-Sánchez, I. M., Martínez-Austria, P., Quiroz-Alfaro, M. A. y Bandala, E. R. (2015). Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. *Tecnol. Cienc. Agua*, 6(5), 31-42.
- Ramírez-Sánchez, I. M., Martínez-Austria, P., Quiroz-Alfaro, M. A. y Bandala, E. R. (2015). Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. *Tecnol. Cienc. Agua* 6(5), 31-42.
- Rivera-Jaimes, J. A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R. M., Aceña, J., Barceló, D. y López de Aldam. (2018). Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Sci Total Environ.*, 613-614; 1263-1274.
- Shanmugam, G., Sampath, S., Selvaraj, K., Larsson, D. G. J. y Ramaswamy, B. (2014). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in India rivers. *Environ Sci Pollut Res*, 21, 921-931.
- Siemens, J., Huschek, G., Siebe, C. y Kaupenjohann, M. (2008). Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley. *Water Res.*, 42(8-9), 2124-34.
- Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A. C. (SINGREM) (2014). Casos de éxito. Ponencia en la XXIII Convención de la Industria Farmacéutica. México.
- Stasinakis, A., Mermigka, S., Samaras, V., Farmaki, E. y Thomaidis, N. (2011). Occurrence of endocrine disruptors and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ Sci Pollut Res.*, 19, 1574-1583.
- Togola, A. y Budzinski, H. (2007). Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS. *Anal Bioanal. Chem.*, 388, 627-635.
- Wiegand, T. J., Verneti, C. M., VanDeVoort, J. T., et al. (2017). Nonsteroidal Anti-inflammatory drug (NSAID) toxicity. *Medscape*.
- Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K. y Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging. Dis.*, 9(1), 143-150.
- Zhao, J., Ying, G., Liu, Y., Chen, F., Yang, J., Wang, L., Yang, X., ... St. J. Warne, M. (2010). Occurrence and a screening-level risk assessment of human pharmaceuticals in the pearl river system, South China. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29, 1377-1384.