

## REVIEW / ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Presencia de productos farmacéuticos en el agua y su impacto en el ambiente Presence of pharmaceutical products in water and its impact on the environment

Checa Artos Miriam<sup>1</sup>, Sosa del Castillo Daynet<sup>1</sup>, Ruiz Barzola Omar<sup>1,2</sup>, Barcos-Arias Milton<sup>1\*</sup> DOI. 10.21931/RB/2021.06.01.27

**Resumen:** Los productos farmacéuticos (PFs) constituyen un grupo importante de los contaminantes emergentes (CE), debido a su potencial para inducir efectos fisiológicos adversos a bajas concentraciones en humanos y animales. Muchos estudios alrededor del mundo han reportado la presencia de un sin número de estos compuestos en diferentes medios acuáticos, lo que genera preocupación por los posibles efectos negativos que se producen en el agua, en la salud humana y la vida silvestre. En este contexto, este artículo tiene por objetivo presentar una revisión de los aspectos más relevantes sobre la presencia de PFs en el agua en un ámbito global desde el año 2010 hasta el 2019. El mayor número de estudios reportan presencia de contaminantes emergentes incluyendo fármacos de diferentes tipos en aguas superficiales, aguas subterráneas, aguas residuales y agua potable. Las principales fuentes de ingreso de fármacos en los sistemas acuáticos provienen de las aguas residuales que recogen aguas domésticas, efluentes hospitalarios y efluentes de fábricas sin tratamiento o inadecuadamente tratadas antes de ser liberadas a ríos y mares. La presencia de PFs en el ambiente acuático preocupa por su persistencia, la bioacumulación, la toxicidad y la generación de resistencia a antibióticos de muchos microorganismos, entre otras consecuencias aún no estudiadas en el ambiente.

**Palabras clave:** Productos farmacéuticos, contaminantes emergentes, riesgos ambientales, medio ambiente acuático.

**Abstract:** Pharmaceutical products (PPs) are an important group of emerging pollutants (EP), due to their potential to induce adverse physiological effects at low concentrations in humans and animals. Many studies around the world have reported the presence about these compounds in different aquatic ecosystems, raising concerns about the potential negative effects that occur on water, human health, and wildlife. In this context, this article aims to present a review on a global level of the most relevant aspects for the presence of PPs in water, since 2010 to 2019. The increased number of studies report the presence at emerging contaminants including PPs of different types in surface water, groundwater, wastewater and drinking water. The main sources of PPs entry into aquatic systems are due to discharges of wastewater that collect domestic water, hospital effluents and effluents from untreated or inadequately treated factories before being released into rivers and seas. The presence of PPs in the aquatic environment concerns about their persistence, bioaccumulation, toxicity and the generation of antibiotic resistance from many microorganisms, among other consequences not yet studied in the environment.

**Key words:** Pharmaceuticals, emerging pollutants, environmental risk, aquatic environment.

## Introducción

Los productos farmacéuticos (PFs) son contaminantes emergentes que en concentraciones muy bajas inducen efectos fisiológicos en seres humanos y potenciales efectos adversos en la vida silvestre acuática y terrestre. La mayoría de los productos farmacéuticos ingresan a los sistemas acuáticos después de la ingestión y posterior excreción como compuestos principales no metabolizados o como metabolitos, lo que ha llevado a que su presencia sea reportada en sistemas de tratamiento de aguas residuales, aguas subterráneas, agua potable, aguas superficiales fluviales y marinas<sup>1,2,3,4</sup>. Los PFs se caracterizan por ser usados extensamente en medicina humana y veterinaria y están conformados por diversos grupos de compuestos como antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos, drogas de abuso, antidiabéticos, suplementos alimenticios, entre otros. La gran mayoría de estos fármacos se excretan sin metabolizar después de su aplicación, llegando así a las aguas residuales<sup>4,5,6</sup>.

Durante las últimas dos décadas, los científicos, las agencias reguladoras y la Comisión Europea han reconocido que los productos farmacéuticos son un problema ambiental emergente y por tanto han sido considerados "contaminantes de preocupación emergente"<sup>7,8</sup>. Cabe indicar que las aguas re-

siduales tratadas frecuentemente se usan para riego, el lodo residual de la planta de tratamiento se utiliza muchas veces como fertilizante en la agricultura, asimismo, los productos veterinarios son usados indiscriminadamente por lo que la contaminación de suelos y de fuentes de agua ocurre en forma directa. Los PFs también pueden ser liberados a los ambientes acuáticos desde los sitios de fabricación y de asistencia médica como hospitales y clínicas<sup>9</sup>. Como contaminantes emergentes, los PFs presentan diferentes propiedades persistentes, pues la exposición prolongada a estos contaminantes, inclusive a concentraciones muy bajas, constituyen una amenaza significativa para el medio ambiente y la salud humana<sup>3,5,10,6</sup>. La aparición de contaminantes emergentes como los PFs a nivel de trazas en aguas residuales, aguas destinadas a potabilización y agua potable, requieren de estudios rigurosos<sup>5</sup>, dado que las plantas convencionales de tratamiento no están diseñadas para remover este tipo de contaminantes<sup>11</sup>. Aún existen vacíos de información y conocimiento sobre el transporte, el destino de los PFs en diferentes medios y los riesgos asociados a ello, de ahí la necesidad de estudiarlos en diferentes matrices, especialmente en agua potable, fuentes de agua superficial y subterránea con miras a desarrollar tecnologías de tratamiento,

<sup>1</sup> Escuela Superior Politécnica del Litoral, ESPOL, Facultad de Ciencias de la Vida, FCV, Centro de Investigaciones Biotecnológicas del Ecuador, CIBE, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, USal, Salamanca, España.

\*Autor para correspondencia; mbarcos@espol.edu.ec

control y generar conciencia sobre esta problemática<sup>12,13,6</sup>. La literatura reporta la presencia de contaminantes emergentes en el agua y sus múltiples implicaciones, por lo que esta revisión tiene como objetivo proporcionar una visión general de la presencia de PFs en el agua, analizando la importancia de la investigación de los riesgos ambientales asociados a los PFs, las brechas existentes de la investigación y las perspectivas para futuras investigaciones.

### Presencia de productos farmacéuticos y fuentes de contaminación en diferentes partes del mundo

Nuestra sociedad técnicamente desarrollada ha sido capaz de diseñar y producir una gran variedad de compuestos químicos, más de 300 mil químicos inventariados y regulados se usan actualmente en la industria, el hogar y la agricultura. Estos productos químicos incluyen aproximadamente 4000 productos farmacéuticos con una producción anual superior a cientos de toneladas, que se administran en todo el mundo como medicamentos recetados, medicamentos terapéuticos de venta libre y medicamentos veterinarios<sup>14,15</sup>. Los ingresos farmacéuticos mundiales han aumentado de 390.200 millones de dólares EE.UU en 2001 a 1105.200 millones de dólares EE.UU en 2016, lo que indica un aumento del consumo farmacéutico en 2,8 veces en los últimos 15 años<sup>15</sup>.

Según (16), un total de 110 PFs fueron identificados en el mar Ártico, gracias a la capacidad analítica moderna. En un estudio realizado en Algeria, se reportó la presencia de ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco en aguas superficiales, ibuprofeno y ketofreno en agua de grifo, confirmando la incapacidad de una planta de tratamiento de aguas residuales (PTAR) clásica para eliminar estos contaminantes y la presencia de otras fuentes de contaminación como la industria y la agricultura<sup>1</sup>. El estudio realizado por (17) analiza la aparición de PFs detectados frecuentemente como los antibióticos, antiinflamatorios, reguladores de lípidos, carbamazepina y cafeína en aguas subterráneas, señalando que las fuentes de emisión de PFs son las aguas residuales y aguas superficiales contaminadas, vertederos, sistemas sépticos, cría de ganado y fugas de alcantarillado, siendo estas mismas fuentes de contaminación las que afectan a las aguas superficiales<sup>18</sup>. En el agua potable provenientes de un acuífero ubicado en Massachusetts, EE. UU., los productos farmacéuticos más frecuentemente detectados fueron la fenitoína anticonvulsivante, carbamazepina y sulfametoxazol, a concentraciones que oscilaban entre 66 y 113 ng/L<sup>19</sup>.

Se detectó una amplia gama de antibióticos en la mayoría de las especies de peces estudiadas: bagre amarillo (*Pelteobagrus fulvidraco*), (*Misgurnus anguillicaudatus*), gudgeon de boca superior (*Pseudorasbora parva*); en especies de crustáceos como el cangrejo (*Eriocheir sinensis*), el caracol del río (*Viviparus*), los camarones (*Macrobrachium nipponense*) y la langosta (*Palinuridae*); y en plantas acuáticas como *Hydrocharis dubia*, *Ceratophyllum demersum* y *Salvinia natans* recolectados en el lago Baiyangdian, China. Las concentraciones de antibióticos en los crustáceos fueron de 129, 253 y 1769 µg/kg, respectivamente<sup>20</sup>. Compuestos farmacéuticamente activos como carbamazepina, eritromicina, propanolol, roxitromicina, ibuprofeno y diclofenaco se detectaron en las muestras de sedimentos y aguas superficiales en el lago Taihu, China, con concentraciones que oscilaban entre 0,78 y 42,5 ng/L de peso seco y 8,74 a 118 ng/L, respectivamente<sup>21</sup>. Por otra parte se informó que el nivel de contaminación y distribución de residuos farmacéuticos en el agua de mar costera y los efluentes de la planta de tratamiento de aguas residuales en el norte de Taiwán fueron considerables, de tal forma que la concentra-

ción notificada de ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco y ácido clófrico en el afluente fue de 128 a 184 ng/L, 724 a 2200 ng/L, 152 a 185 ng/L, 104-109 ng/L, y en el efluente fue 68 a 128 ng/L, 552 a 1600 ng/L, 100 a 131 ng/L, y 95 a 102 ng/L, respectivamente<sup>22</sup>.

Se comprobó la presencia de compuestos farmacéuticos en la entrada y salida de aguas residuales en algunas plantas de tratamiento de Inglaterra. Se detectaron cafeína (23.778 y 1744 ng/L); 1,7-dimetilxantina (20.400 y 121 9 ng/L); nicotina (3919 y 85 ng/L); codeína (1255 y 372 ng/L); tramadol (1122 y 738 ng/L)<sup>23</sup>. En otro estudio realizado en muestras de un sistema de tratamiento de agua potable cerca del río Medway, Reino Unido, se reportó la presencia de carbamazepina (53 a 265 ng/L), ácido meclofenámico (28 a 176 ng/L), propanolol (8 a 35 ng/L), entre otros<sup>24</sup>. Así mismo en las muestras de aguas subterráneas y superficiales recogidas de la zona industrial farmacéutica de Sango Ota, en el estado de Ogun en Nigeria, revelaron la presencia de ciprofloxacina, paracetamol, cloroquina y diclofenaco a concentraciones que oscilan entre 1 y 17g/L<sup>25</sup>. En una campaña en Lagos, Nigeria, en lodos de aguas residuales y aguas superficiales se detectó diclofenaco en concentraciones de hasta 1100 µg/kg de peso seco e ibuprofeno en concentraciones de hasta 8,8 g/L<sup>26</sup>.

En América latina, un total de 51 contaminantes emergentes se encontraron en estudios relacionados con aguas residuales. Ecuador fue el país con mayor número de muestras (11) en agua residual, seguido de México (7), Brasil y Colombia (3), Argentina y Venezuela (1). La cafeína presentó las concentraciones más altas (5.597.000 ng/L), seguida de la benzoilcogonina (1.065.000 ng/L) y la carbamazepina (830.000 ng/L). Los contaminantes con una mayor frecuencia de mediciones fueron ibuprofeno, carbamazepina, trimetoprima, sulfametoxazol, cafeína y naproxeno. Los países que investigaron estos contaminantes con más énfasis fueron Ecuador y México<sup>4</sup>. En varios estudios llevados a cabo alrededor del mundo, los fármacos acetaminofén, ibuprofeno, diclofenaco, sulfametaxazol y ciprofloxacina han sido detectados en aguas superficiales<sup>2,27-30</sup>; en aguas subterráneas<sup>17,20,31-33</sup>; en aguas residuales<sup>5,34-43</sup>; en agua potable<sup>44-46</sup>.

Los productos farmacéuticos como contaminantes emergentes se han estudiado en todo el mundo, sin embargo, la gran mayoría de los estudios incluyen estudios de caso en los Estados Unidos de América, Canadá, Europa y Asia. En América Latina y África, hay una falta de información relacionada con contaminantes emergentes en el medio acuático<sup>4,47</sup>. Los principales productos farmacéuticos que se han reportado en concentraciones diferentes y en distintas matrices se resume en la tabla 1.

El mayor número de estudios analizados para esta revisión bibliográfica reportan fármacos como contaminantes emergentes en Europa con un total de 104 referencias de fármacos detectados en sistemas acuáticos. Del mismo modo, el menor número de reportes señalan a África y Latinoamérica como los continentes con menos estudios realizados acerca de PFs como contaminantes emergentes con un total de 22 y 27 referencias bibliográficas respectivamente. En este contexto, se puede evidenciar la necesidad de más estudios en Latinoamérica, donde se resalte la existencia y concentración de PFs en ambientes acuáticos y el inminente riesgo que su presencia representa para la salud pública.

Países de Europa y Asia se sitúan como líderes en la investigación biomédica, los laboratorios situados en estos continentes representan los mayores productores de fármacos, lo que justificaría el gran número de estudios realizados en relación con el impacto ambiental de dicha producción. Lati-

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS		PAÍS	REFERENCIA
COMPUESTO	CONCENTRACIÓN		
Acetaminofén	106,970 ng/L	Kenia	35
Sulfametaxazol	53,828 ng/L	Mozambique	
Ibuprofeno	17,600 ng/L	Sud África	
Ciprofloxacina	14,331 ng/L	Sud África	
Ciprofloxacina	8.3 ng/L	China	48
	14.2 ng/L	Unión Europea	
	135 ng/L	USA	
Ciprofloxacina	31,000 µg/L	Norte de India y Sur de India	49
Ciproflaxocina	200 a 600 ng/L	Canadá	37
Ibuprofeno	1440 ng/L	España	35
Acetaminofén	1289 ng/L	España	
Diclofenaco	18 a 49 ng/L	España	50
	34 a 145 ng/L	Argentina	51
	230 ng/L	China	52
	15 ng/L	Korea del Sur	53
	48 ng/L	Norte de la India	49
	0.26–1.49 ng/L	España	54
Acetaminofén	41.3 ng/L	China	48
	10.8 ng/L	USA	
	80.1 ng/L	Unión Europea	
Acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ácido salicílico y diclofenaco	0.5 a 41 µg/L	España	55
Acetaminofén	1890 mg/L	USA	56
	46.600 ng/L	Colombia	4
	31.2 a 38.9 ng/L	Arabia Saudita	36
	2143 ng / L	Taiwán	37
	2,200 a 92,000 ng/L	Canadá	37
	1.13–20 / µg L	España	54
	Menor a 4-485.5 ng / L	Singapur	58
Ácido acetil salicílico	261 a 4700 ng/L	Tailandia	59
	3.10–27 µg /L	España	54
Cafeína	23,778 a 1744 ng/L	Reino Unido	23
	7,21 µg /Kg	España	60
	307 a 2550 ng/L	Tailandia	59
	290 ng/L	USA	56
	4900 ng/L	USA	28
	9800 ng/L	USA	61
	2,11 ng / L	España	62
	3113 ng / L	Taiwán	57
	5928 ng/L	Costa Rica	4
	1,100,000 ng/L	Ecuador	4
	5,597,000 ng/L	China	48
	215 ng/L	Unión Europea	48

Tabla 1. Un resumen sobre la presencia de compuestos farmacéuticos reportados con mayor frecuencia en ambientes de agua dulce.

	249.6 ng/L	USA	48
	56 a 65 µg / L	India	63
	33.9-2980 ng / L	Singapur	58
<b>Cafeína</b>	2590 a 16500 ng/L	Arabia Saudita	43
<b>Diclofenaco sódico</b>	84.6 ng/L	Chile	4
<b>Cafeína</b>	8 a 15,000 ng/L	Chile	
<b>Azitromicina</b>	24 ng/L	España	64
	1100 ng/L	Croacia	35
	210 a 290 ng/L	Canadá	37
<b>Carbamazepina</b>	5000 ng/L	USA	61
	420 mg/L	USA	56
	2,11 ng / L	USA	62
	7.9 ng/L	China	48
	34.9 ng/L	Unión Europea	48
	70.7 ng/L	USA	48
	1670 ng/L	España	35
	240 a 1200 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Ácido clofibrico</b>	104 a 109 ng/L	Taiwán	22
<b>Codeína</b>	1275 a 372 ng/L	Reino Unido	23
	12 ng/L	España	64
	214 mg/L	USA	56
	260 a 940 ng/L	Canadá	37
<b>Codeína, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco indometacina</b>	25 a 900 ng/L; 1 a 7 µg/L	España	55
<b>Naproxeno</b>	59.300 ng/L	Sud África	35
<b>Diclofenaco</b>	152 a 185 ng/L	Taiwán	22
	121 ng/L	USA	61
	Mayor a 5040 ng/L	USA	28
	460 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Dihidrocodeína</b>	226 a 118 ng/L	Reino Unido	23
<b>Efedrina</b>	476 a 35 ng/L	Reino Unido	23
<b>Gemfibrozil</b>	6 ng/g	España	64
	269.4 ng/L	China	48
	11.1 ng/L	Unión Europea	48
	681.7 ng/L	USA	48
	119 ng / L	USA	62
	26 a 430 ng/L	Arabia Saudí	43
	0.16 a 2.120 µg / L	España	54
<b>Hidroclorotiazida</b>	6 ng/g	España	64
<b>Ibuprofeno</b>	724 a 2200 ng/L; 552 a 1600 ng/L	Taiwán	22
	13 ng/g	España	64
	702 ng/L	Tailandia	39
	Mayor a 1200 ng/L	USA	28
	1200 ng/L	USA	61
	49.9 ng/L	China	48
	93.8 ng/L	Unión Europea	48
	488 ng/L	USA	48
	26.45 µg/L	India	49
	17.600 ng/L	Sud África	35

**Tabla 1.** Un resumen sobre la presencia de compuestos farmacéuticos reportados con mayor frecuencia en ambientes de agua dulce.

	17,600 ng/L	Sud África	35
	1763 ng / L	Taiwán	57
	510 a 8600 ng/L	Canadá	37
	1260 ng/L	Arabia Saudí	43
	2.28–39.80 µg /L	España	54
<b>Ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido tolfénico y ácido flufenámico</b>	90 a 4000 ng/L	Venezuela	4
<b>Ketoprofeno</b>	128 a 184 ng/L; 68 a 128 ng/L	Taiwán	22
<b>Ácido mefenámico</b>	251 ng/L	Tailandia	59
<b>Morfina</b>	371 a 59 ng/L	Reino Unido	23
<b>Naproxeno</b>	11.2 µg/kg	España	60
	49.9 ng/L	USA	62
	59.3 ng/L	Sud África	35
	580 a 6280 ng/L	Canadá	37
	105 q 310 ng/L	Arabia Saudí	43
	0.27 a 3.58 µg /L	España	54
<b>Nicotina</b>	3919 a 85 ng/L	Reino Unido	23
<b>Nortramadol</b>	397 a 144 ng/L	Reino Unido	23
<b>Propranolol</b>	3.37 µg/kg	España	60
<b>Ácido salicílico</b>	9.49 µg/kg	España	60
	10 ng/L a 100 a 200 ng/L	España	35
	274 ng/L	Costa Rica	4
	5 a 838 ng / L	Singapur	58
<b>Sulfametoxazol</b>	252 ng/L	USA	61
	Mayor a 1900 ng/L	USA	28
	8.11 ng/L	USA	62
	0.14 ng/L	Bolivia	4
	10.1 ng/L	China	48
	56.6 ng/L	Unión Europea	48
	115 ng/L	USA	48
	136 (3.8-407) ng/L	Korea del Sur	57
<b>Sulfametaxazol</b>	160 a 570 ng/L	Canadá	37
	145 a 730 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Carbamazepina, Venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, Sulfametoxazol, Etinilestradiol.</b>	Menor a 20 ng/L	Ecuador	65
<b>Tetraciclinas</b>	6 ng/L	España	64
	9.4 a 53 ng/L	Canadá	37
<b>Tramadol</b>	1122 a 738 ng/L	Reino Unido	23
	1 ng/L	China	48
	53.9 ng/L	Unión Europea	48
	152.2 ng/L	USA	48
<b>Trimetoprima y Sulfametoxazol</b>	18 a 70 mg/L	USA	56
<b>Trimetoprima</b>	11.383 ng/L	Kenia	35
	5 ng/L	China	48
	9.2 ng/L	Unión Europea	48
	52.4 ng/L	USA	48
	4.73 ng / L	USA	62
	170 a 240 ng/L	Canadá	62
	10 a 41 ng/L	Arabia Saudí	43

**Tabla 1.** Un resumen sobre la presencia de compuestos farmacéuticos reportados con mayor frecuencia en ambientes de agua dulce.

	10 a 41 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Paroxetina</b>	120 mg/L	USA	56
<b>Dimetilxantina</b>	20 400 a 1200 ng/L	Reino Unido	23
<b>Diclofenaco sódico</b>	30 ng/L	Argentina	4
	335 ng/L	Bolivia	
	0.04 ng/L	Brasil	
	103 ng/L	Uruguay	
	3.70 ng / L	USA	
<b>Triclocarbán</b>	2.6 ng/L	China	48
	21 ng/L	Unión Europea	48
	14 ng/L	USA	48
	75 a 260 ng/L	Arabia Saudí	43
	4.01 ng/L	USA	62
<b>Triclosán</b>	14.7 ng/L	China	48
	5.1 ng/L	Unión Europea	
	14.6 ng/L	USA	
<b>Triclosán</b>	250 a 845 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Atenolol</b>	1634 ng / L	Taiwán	57
	105 a 2210 ng/L	Arabia Saudí	43
<b>Primidona</b>	645 a 3000 ng/L	Arabia Saudí	43

Tabla 1. Un resumen sobre la presencia de compuestos farmacéuticos reportados con mayor frecuencia en ambientes de agua dulce.

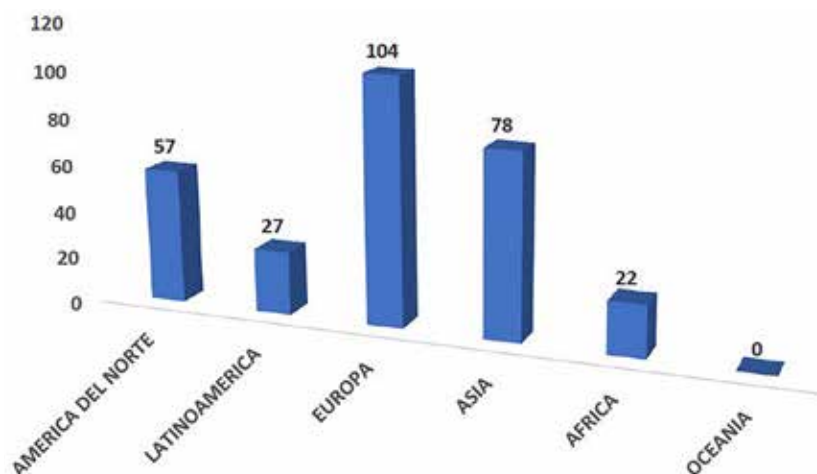
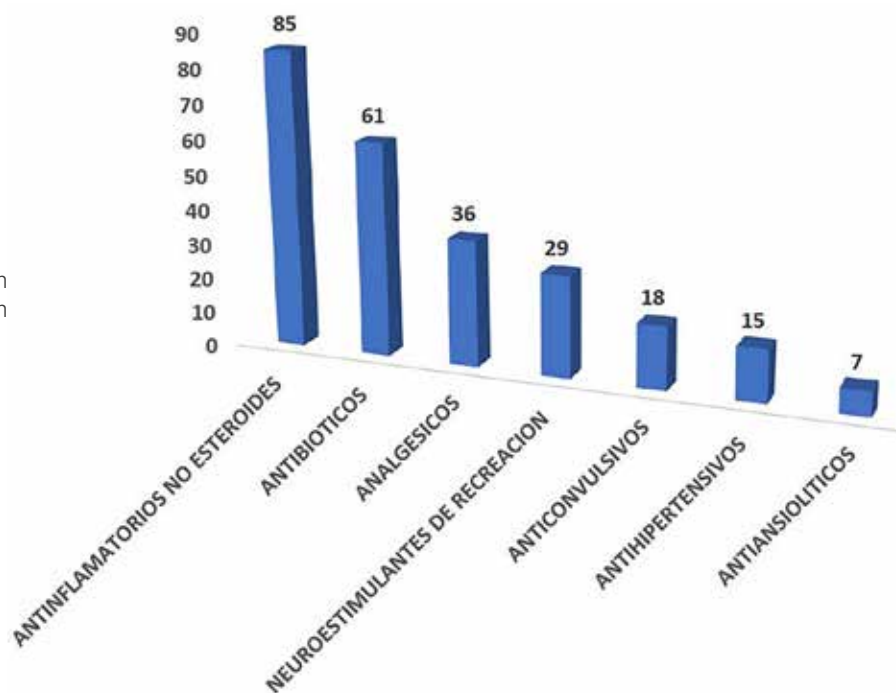


Figura 1. Discriminación de la presencia de PF en sistemas acuáticos según el continente.

Figura 2. Discriminación de PF en medios acuáticos de acuerdo con el tipo de fármaco.



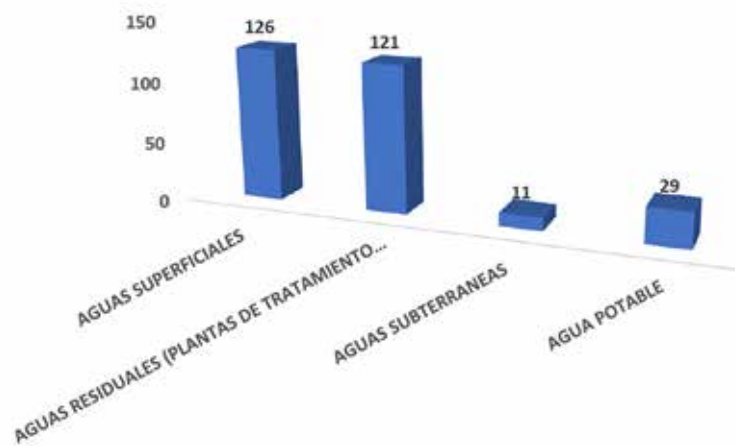


Figura 3. Distribución de fármacos en diferentes sistemas acuáticos en el ámbito mundial.

noamérica no reporta estudios en agua potable, sin embargo, de los reportes realizados en otras partes del mundo se puede deducir la existencia de compuestos farmacéuticos en aguas para el consumo. Es necesario el estudio del agua potable en Latinoamérica para determinar las concentraciones de fármacos existentes y así implementar soluciones para su remoción efectiva.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES), representan el grupo farmacológico con mayor incidencia a nivel mundial, su presencia ha sido reportada en estudios en todos los continentes a excepción de Oceanía. De este grupo los fármacos más representativos son el Ibuprofeno y el Ketoprofeno. Los antibióticos representan el segundo grupo con mayor presencia a nivel mundial, dentro de los más comunes se incluye el Sulfametoxazol. De este punto, se puede hacer referencia la creciente resistencia que presentan muchas bacterias a los antibióticos y que en los últimos años ha ido en aumento representando un grave riesgo para la salud pública, dado que en algunos años muchas bacterias perjudiciales para el ser humano no podrán ser controladas por los antibióticos existentes. El porcentaje de neuroestimulantes o drogas de recreación detectado en los sistemas acuáticos alrededor del mundo es preocupante. La cafeína lidera este grupo de fármacos seguido de la nicotina y otras drogas de recreación. Se detectaron en total 29 referencias de presencia de neuroestimulantes en esta revisión.

El mayor número de estudios reportan presencia de contaminantes emergentes como fármacos de diferentes clases en aguas superficiales, incluyendo lagos, ríos y manantiales. La mayor fuente de ingreso de fármacos en los sistemas acuáticos proviene de las aguas residuales que recogen aguas domésticas, efluentes hospitalarios y efluentes de fábricas no debidamente tratadas antes de ser liberadas a ríos y mares. Las aguas residuales representan el segundo medio acuático con mayor presencia de fármacos como contaminantes emergentes. Registros demuestran la presencia de fármacos en el agua potable, un total de 29 referencias fueron identificadas a lo largo de esta revisión. Un tema preocupante debido al contacto directo al que el ser humano está expuesto de diferentes contaminantes farmacéuticos y a concentraciones no conocidas. La presencia de contaminantes farmacéuticos en aguas subterráneas podría explicar la existencia de estos en aguas potables, debido a que estos pueden filtrarse del suelo hacia las tuberías de flujo. Los PFs fueron detectados incluso en aguas de cisterna a mayores concentraciones, lo que reforzaría esta teoría.

### Riesgo ambiental de los PFs

La presencia de compuestos farmacéuticamente activos (CFA) en el medio acuático se conoce desde mediados del siglo XX. Sin embargo, en los últimos años, con el advenimiento de nuevas tecnologías analíticas y después de minuciosos estudios sobre los impactos ecológicos de los CFA, su presencia se ha convertido en una preocupación emergente. Los productos farmacéuticos están diseñados para mejorar la salud humana y animal, sin embargo, inclusive los productos farmacéuticos más beneficiosos en niveles traza y con una exposición prolongada puede tener efectos nocivos sobre la salud humana, la vida acuática y otros ecosistemas, debido a su pseudopersistencia y su actividad biológica<sup>15,66,67</sup>. Productos farmacéuticos como ibuprofeno, paracetamol, naproxeno, diclofenaco, sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacina, triclosán, fluoxetina, estrona, 17 $\beta$ -estradiol y estriol presentaron concentraciones más altas que sus niveles de ecotoxicidad. Los compuestos identificados con niveles medidos de concentración ambiental (MEC) en África fueron hasta 7850 veces que los puntos finales de toxicidad<sup>68</sup>. La contaminación del agua por PFs puede suceder de varias maneras, como por las descargas de aguas residuales domésticas a través del alcantarillado, aguas residuales tratadas, descargas de las industrias productoras de los PFs, escorrentías de lixiviados<sup>2,5,16</sup>. La presencia de PFs en el ambiente acuático preocupa por su persistencia, la bioacumulación, la toxicidad y la creación de resistencia a antibióticos de muchos microorganismos, entre otras consecuencias aún no estudiadas en el ambiente acuático<sup>2</sup>.

Los PFs se consideran contaminantes pseudopersistentes y se han detectado más de 160 productos en bajas concentraciones del orden de ng/L y  $\mu$ g/L, en diferentes ambientes acuáticos hasta la fecha<sup>2</sup>. Una revisión realizada por (67), ha demostrado que muchos productos farmacéuticos, incluyendo analgésicos, antibióticos, diuréticos, hormonas y antihistamínicos, están presentes en diferentes tipos de agua que fluyen hacia el mar Mediterráneo, cuyos niveles de contaminación de los medicamentos alcanzan cientos de ng/L en aguas residuales, mientras que los niveles en las aguas superficiales naturales están en el rango de decenas de ng/L. Ciertos PFs pueden bioacumularse en peces y otras especies acuáticas. Se ha encontrado que algunos PFs producen impactos en la reproducción y cambios histopatológicos en el pez cebra<sup>10</sup>. En otro estudio realizado en la Laguna del Mar Menor (España), se detectaron hasta 17 productos farmacéuticos en salmonete gris dorado (*Liza aurata*) y goby negro (*Gobius niger*) a concentraciones similares o inferiores a las reportadas en los peces

del río Suquía (Argentina). Asimismo, las concentraciones de carbamazepina en peces del río Suquía (hasta 33 ng/gd.w.) fueron similares a las reportadas en carpa común (*Cyprinus carpio*) del lago Taihu en China<sup>47,51</sup>.

Una toxicidad dramática causada por el ganado expuesto al diclofenaco fue reportada desde Pakistán por la infortunada disminución de la población de buitres que se alimentaban de ellos. Concentraciones en el rango de 0,051 a 0,643 µg /g se encontraron en los riñones de 25 buitres que se encontraron muertos debido a una insuficiencia renal completa<sup>6</sup>. También se ha notificado la presencia del antibiótico ciprofloxacino (hasta 795 µg/kg) en la planta acuática *Echinodorus amazzonicus* en un microcosmos simulado<sup>6</sup>. En la red fluvial de Bangkok, los cocientes de peligro para el ácido acetilsalicílico, ciprofloxacino, diclofenaco y ácido mefenámico en la mayoría de los canales y el de ciprofloxacino en el río, fueron mayores o cercanos a 1, lo que sugiere riesgos ecológicos potenciales<sup>59</sup>. La evaluación del riesgo debido a la distribución y aparición de compuestos farmacéuticos en el lago Dongting, China, mostró que los detectados con mayor frecuencia fueron cafeína, carbamazepina, diclofenaco, N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), ibuprofeno, fluoxetina y ácido mefenámico. Sus concentraciones estaban en el rango de 2,0 y 80,8 ng/L<sup>69</sup>. Se detectó la presencia de antibióticos y de sus metabolitos en cuatro tipos de hortalizas cultivadas comercialmente en el norte de España, como son hojas de lechuga (*Lactuca sativa* L.), frutos de tomate (*Solanum lycopersicum* L.), coliflores fluorescentes (*Brassica oleracea* L.) y semillas de habas (*Vicia faba* L.). Estos cultivos fueron regados con agua de un río que recibía descargas de aguas residuales. La ingesta prolongada de estos productos podría afectar negativamente a la salud<sup>70</sup>.

Algunos estudios sobre el comportamiento ambiental y las tecnologías de monitoreo y control de PFs sugieren que deben implementarse estrategias para evaluar las toxicidades crónicas y agudas para poder establecer sus potenciales riesgos ecológicos y para la salud, considerando que la mayoría de fuentes de agua del mundo aún no han sido estudiadas<sup>3,10,11,69,70</sup>.

Es importante señalar, que a pesar de que los PFs han sido hallados frecuentemente en diversos medios y que están generando afectaciones en los ecosistemas acuáticos, aún no se cuenta con la regulación ambiental necesaria en el ámbito global. La Unión Europea, Los Estados Unidos y Canadá lideran la inclusión de regulaciones para la vigilancia y control de PFs. Los países latinoamericanos no han trabajado todavía sobre normativa para el control de los PFs en el agua<sup>73,74</sup>.

Asimismo, por la gran importancia ambiental de la presencia de PFs en el agua, en los últimos años se ha investigado sobre diferentes tratamientos aplicables a aguas residuales que contienen PFs, cuyo método principal es la tecnología fisicoquímica que incluye técnicas como la flotación, adsorción de carbón activado, procesos avanzados de oxidación, membrana de separación, coagulación y sedimentación. En teoría, luego del tratamiento secundario, las aguas residuales farmacéuticas no deben ser tratadas por métodos biológicos debido a su poca biodegradabilidad, sin embargo, este método tiene ventajas como el bajo costo, su amigabilidad con el ambiente y su potencial aceptación social<sup>75,76</sup>.

### Perspectivas para investigaciones futuras

Es necesario realizar más estudios de productos farmacéuticos para determinar sus fuentes de contaminación, así como los riesgos asociados al ambiente, salud humana y vida acuática en los países en desarrollo, debido a que existen pocos datos para África, y América del Sur en comparación con

Europa, Asia y América del Norte. Por lo que resulta imprescindible investigar sobre técnicas y tecnologías sostenibles de tratamiento para la eliminación eficiente de estos contaminantes emergentes y de esta forma disminuir el impacto a los ecosistemas acuáticos y a la salud humana. Es necesario trabajar con equipos de alta sensibilidad para determinar la presencia de productos farmacéuticos en los diferentes medios (aguas residuales, aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable) con la finalidad de lograr su identificación y caracterización de forma más exacta.

### Conclusiones

Se ha podido determinar que, en el ámbito mundial existe evidencia científica de la presencia de productos farmacéuticos en aguas residuales, aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable. Las principales fuentes de ingreso de productos farmacéuticos a los ecosistemas acuáticos constituyen las aguas residuales que recolectan aguas servidas, aguas residuales industriales, efluentes hospitalarios y efluentes veterinarios no tratados adecuadamente previo a su descarga a lagos, lagunas, manantiales, ríos y mares.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES), representan el grupo farmacológico con mayor incidencia alrededor del mundo, seguido por los antibióticos, dentro de los más comunes se incluyen al ibuprofeno, ketofreno y Sulfametoxazol. Se reportan evidencias de un inminente riesgo ambiental por la presencia de compuestos farmacéuticos en ecosistemas acuáticos, debido a la bioacumulación, persistencia o toxicidad para la flora y fauna acuáticas. La importancia de la investigación científica radica en la propuesta de alternativas al generar conocimiento desde la investigación básica conformando grupos serios y comprometidos con el estudio de contaminantes emergentes como la presencia y consecuencia de los productos farmacéuticos en el agua.

### Referencias bibliográficas

1. Kermia, A. E. B., Fouial-Djebbar, D. & Trari, M. Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers. *Comptes Rendus Chim.* 19, 963–970 (2016).
2. Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M. & Harrad, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg. Contam.* 3, 1–16 (2017).
3. Liu, J. L. & Wong, M. H. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Environ. Int.* 59, 208–224 (2013).
4. Peña-Guzmán, C. et al. Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *J. Environ. Manage.* 237, 408–423 (2019).
5. Gogoi, A. et al. Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. *Groundw. Sustain. Dev.* 6, 169–180 (2018).
6. Kalia, V. C. Pharmaceutical and personal care product contamination: a global scenario. *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* (Elsevier Inc., 2019). doi:10.1016/b978-0-12-816189-0.00002-0
7. Küster, A. & Adler, N. Pharmaceuticals in the environment: Scientific evidence of risks and its regulation. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 369, (2014).
8. Miller, T. H., Bury, N. R., Owen, S. F., MacRae, J. I. & Barron, L. P. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environ. Pollut.* 239, 129–146 (2018).
9. Zhang, Z. et al. Discharge inventory of pharmaceuticals and personal care products in Beijing, China. *Emerg. Contam.* 2, 148–156 (2016).



10. Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K. H., Kwon, E. E. & Tsang, Y. F. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci. Total Environ.* 596–597, 303–320 (2017).
11. Zhao, W., Guo, Y., Lu, S., Yan, P. & Sui, Q. Recent advances in pharmaceuticals and personal care products in the surface water and sediments in China. *Front. Environ. Sci. Eng.* 10, (2016).
12. Bu, Q., Wang, B., Huang, J., Deng, S. & Yu, G. Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. *J. Hazard. Mater.* 262, 189–211 (2013).
13. Cizmas, L., Sharma, V. K., Gray, C. M. & McDonald, T. J. Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk. *Environ. Chem. Lett.* 13, 381–394 (2015).
14. Acuña, V. et al. Balancing the health benefits and environmental risks of pharmaceuticals: Diclofenac as an example. *Environ. Int.* 85, 327–333 (2015).
15. Majumder, A., Gupta, B. & Gupta, A. K. Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: A status, toxicity and insights of remediation. *Environ. Res.* 176, 108542 (2019).
16. Kallenborn, R., Brorström-Lundén, E., Reiersen, L. O. & Wilson, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Arctic environments: indicator contaminants for assessing local and remote anthropogenic sources in a pristine ecosystem in change. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 25, 33001–33013 (2018).
17. Sui, Q. et al. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerg. Contam.* 1, 14–24 (2015).
18. Sim, W. J. et al. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere* 82, 179–186 (2011).
19. Schaidt, L. A., Rudel, R. A., Ackerman, J. M., Dunagan, S. C. & Brody, J. G. Pharmaceuticals, perfluorosurfactants, and other organic wastewater compounds in public drinking water wells in a shallow sand and gravel aquifer. *Sci. Total Environ.* 468–469, 384–393 (2014).
20. Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J. & Cai, Y. Occurrence of antibiotics in water, sediments, aquatic plants, and animals from Baiyangdian Lake in North China. *Chemosphere* 89, 1307–1315 (2012).
21. Xie, Z. et al. Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere* 138, 140–147 (2015).
22. Fang, T.-H., Nan, F.-H., Chin, T.-S. & Feng, H.-M. The occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the effluents of a major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. *Mar. Pollut. Bull.* 64, 1435–1444 (2012).
23. Baker, D. R. & Kasprzyk-Hordern, B. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: New developments. *Sci. Total Environ.* 454–455, 442–456 (2013).
24. Zhou, J. & Broodbank, N. Sediment-water interactions of pharmaceutical residues in the river environment. *Water Res.* 48, 61–70 (2014).
25. Olatunde, J. O., Chimezie, A., Tolulope, B. & Aminat, T. T. Determination of pharmaceutical compounds in surface and underground water by solid phase extraction-liquid chromatography. *J. Environ. Chem. Ecotoxicol.* 6, 20–26 (2014).
26. Oluwatosin, O., Adekunle, B., Obih, U. & Arne, H. Quantification of pharmaceutical residues in wastewater impacted surface waters and sewage sludge from Lagos, Nigeria. *J. Environ. Chem. Ecotoxicol.* 8, 14–24 (2016).
27. Fang, W., Peng, Y., Muir, D., Lin, J. & Zhang, X. A critical review of synthetic chemicals in surface waters of the US, the EU and China. *Environ. Int.* 131, 104994 (2019).
28. Brausch, J. M., Connors, K. A., Brooks, B. W. & Rand, G. M. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 218. 218, (2012).
29. Paíga, P. et al. Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Sci. Total Environ.* 573, 164–177 (2016).
30. Lai, W. W. P., Lin, Y. C., Tung, H. H., Lo, S. L. & Lin, A. Y. C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated compounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen. *Emerg. Contam.* 2, 135–144 (2016).
31. Kibuye, F. A. et al. Fate of pharmaceuticals in a spray-irrigation system: From wastewater to groundwater. *Sci. Total Environ.* 654, 197–208 (2019).
32. Sharma, B. M. et al. Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Sci. Total Environ.* 646, 1459–1467 (2019).
33. Jiang, Y. et al. Occurrence, seasonal variation and risk assessment of antibiotics in Qingcaosha reservoir. *Water (Switzerland)* 10, (2018).
34. Balakrishna, K., Rath, A., Praveenkumarreddy, Y., Guruge, K. S. & Subedi, B. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 137, 113–120 (2017).
35. Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R. & Van der Bruggen, B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Science of the Total Environment* 654, (2019).
36. Shraim, A. et al. Analysis of some pharmaceuticals in municipal wastewater of Almadinah Almunawarah. *Arab. J. Chem.* 10, S719–S729 (2017).
37. Guerra, P., Kim, M., Shah, A., Alaei, M. & Smyth, S. A. Occurrence and fate of antibiotic, analgesic/anti-inflammatory, and antifungal compounds in five wastewater treatment processes. *Sci. Total Environ.* 473–474, 235–243 (2014).
38. Semerjian, L., Shanableh, A., Semreen, M. H. & Samarai, M. Human health risk assessment of pharmaceuticals in treated wastewater reused for non-potable applications in Sharjah, United Arab Emirates. *Environ. Int.* 121, 325–331 (2018).
39. Kwarciak-Kozłowska, A. Removal of pharmaceuticals and personal care products by ozonation, advance oxidation processes, and membrane separation. *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* (Elsevier Inc., 2019). doi:10.1016/b978-0-12-816189-0.00007-x
40. Rivera-Jaimes, J. A. et al. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 613–614, 1263–1274 (2018).
41. Gamarra, J. S., Godoi, A. F. L., de Vasconcelos, E. C., de Souza, K. M. T. & Ribas de Oliveira, C. M. Environmental Risk Assessment (ERA) of diclofenac and ibuprofen: A public health perspective. *Chemosphere* 120, 462–469 (2015).
42. Lin, H. et al. Mass loading and emission of thirty-seven pharmaceuticals in a typical municipal wastewater treatment plant in Hunan Province, Southern China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 147, 530–536 (2018).
43. Alidina, M. et al. The occurrence of emerging trace organic chemicals in wastewater effluents in Saudi Arabia. *Sci. Total Environ.* 478, 152–162 (2014).
44. Rasheed, T., Bilal, M., Nabeel, F., Adeel, M. & Iqbal, H. M. N. Environmentally-related contaminants of high concern: Potential sources and analytical modalities for detection, quantification, and treatment. *Environ. Int.* 122, 52–66 (2019).
45. Batt, A. L., Furlong, E. T., Mash, H. E., Glassmeyer, S. T. & Kolpin, D. W. The importance of quality control in validating concentrations of contaminants of emerging concern in source and treated drinking water samples. *Sci. Total Environ.* 579, 1618–1628 (2017).
46. Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K. H., Kwon, E. E. & Tsang, Y. F. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Science of the Total Environment* 596–597, (2017).
47. Llorca, M. et al. Review of emerging contaminants in aquatic biota from Latin America: 2002–2016. *Environ. Toxicol. Chem.* 36, 1716–1727 (2017).
48. Fang, W., Peng, Y., Muir, D., Lin, J. & Zhang, X. A critical review of synthetic chemicals in surface waters of the US, the EU and China. *Environ. Int.* 131, 104994 (2019).
49. Philip, J. M., Aravind, U. K. & Aravindakumar, C. T. Emerging contaminants in Indian environmental matrices – A review. *Chemosphere* 190, 307–326 (2018).

50. Carmona, E., Andreu, V. & Picó, Y. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Sci. Total Environ.* 484, 53–63 (2014).
51. Valdés, M. E., Amé, M. V., Bistoni, M. de los A. & Wunderlin, D. A. Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquía River basin (Córdoba, Argentina). *Sci. Total Environ.* 472, 389–396 (2014).
52. Ma, R. et al. Characterization of pharmaceutically active compounds in Dongting Lake, China: Occurrence, chiral profiling and environmental risk. *Sci. Total Environ.* 557–558, 268–275 (2016).
53. Yoon, Y., Ryu, J., Oh, J., Choi, B.-G. & Snyder, S. A. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). *Sci. Total Environ.* 408, 636–643 (2010).
54. Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., Serrano, R. & Hernández, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere* 87, 453–462 (2012).
55. Gros, M., Petrović, M., Ginebreda, A. & Barceló, D. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ. Int.* 36, 15–26 (2010).
56. Fram, M. S. & Belitz, K. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. *Sci. Total Environ.* 409, 3409–3417 (2011).
57. Lai, W. W.-P., Lin, Y.-C., Tung, H.-H., Lo, S.-L. & Lin, A. Y.-C. Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated compounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen. *Emerg. Contam.* 2, 135–144 (2016).
58. You, L. et al. Investigation of pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting chemicals in a tropical urban catchment and the influence of environmental factors. *Sci. Total Environ.* 536, 955–963 (2015).
59. Tewari, S., Jindal, R., Kho, Y. L., Eo, S. & Choi, K. Major pharmaceutical residues in wastewater treatment plants and receiving waters in Bangkok, Thailand, and associated ecological risks. *Chemosphere* 91, 697–704 (2013).
60. Martín, J., Santos, J. L., Aparicio, I. & Alonso, E. Multi-residue method for the analysis of pharmaceutical compounds in sewage sludge, compost and sediments by sonication-assisted extraction and LC determination. *J. Sep. Sci.* 33, 1760–1766 (2010).
61. Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E. & Ward, R. S. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.* 163, 287–303 (2012).
62. Dodgen, L. K. et al. Characterizing pharmaceutical, personal care product, and hormone contamination in a karst aquifer of southwestern Illinois, USA, using water quality and stream flow parameters. *Sci. Total Environ.* 578, 281–289 (2017).
63. Anumol, T., Vijayanandan, A., Park, M., Philip, L. & Snyder, S. A. Occurrence and fate of emerging trace organic chemicals in wastewater plants in Chennai, India. *Environ. Int.* 92–93, 33–42 (2016).
64. Osorio, V., Larrañaga, A., Aceña, J. & Pérez, S. Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. *Sci. Total Environ.* 540, 267–277 (2016).
65. Voloshenko-Rossin, A. et al. Emerging pollutants in the Esmeraldas watershed in Ecuador: Discharge and attenuation of emerging organic pollutants along the San Pedro-Guayllabamba-Esmeraldas rivers. *Environ. Sci. Process. Impacts* 17, 41–53 (2015).
66. Richardson, S. & A. Ternes, T. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Anal. Chem.* 86, 2813–2848 (2014).
67. Desbiolles, F., Malleret, L., Tiliacos, C., Wong-Wah-Chung, P. & Laffont-Schwob, I. Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? *Science of the Total Environment* 639, (2018).
68. Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R. & Van der Bruggen, B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Sci. Total Environ.* 654, 324–337 (2019).
69. Ma, R. et al. Characterization of pharmaceutically active compounds in Dongting Lake, China: Occurrence, chiral profiling and environmental risk. *Sci. Total Environ.* 557–558, 268–275 (2016).
70. Tadić, Đ. et al. Occurrence and human health risk assessment of antibiotics and their metabolites in vegetables grown in field-scale agricultural systems. *J. Hazard. Mater.* 401, 123424 (2021).
71. Qin, Q., Chen, X. & Zhuang, J. The fate and impact of pharmaceuticals and personal care products in agricultural soils irrigated with reclaimed water. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 45, 1379–1408 (2015).
72. Weissinger, R. H., Blackwell, B. R., Keteles, K., Battaglin, W. A. & Bradley, P. M. Bioactive contaminants of emerging concern in National Park waters of the northern Colorado Plateau, USA. *Sci. Total Environ.* 636, 910–918 (2018).
73. Caviedes, Diego., Delgado, D. Environmental normativity to regulate the presence of residual pharmaceutical products in aquatic environments. *Rev. Jurídica* 16, 121–130 (2017).
74. Jose, J., Sandra Pinto, J., Kotian, B., Mathew Thomas, A. & Narayana Charyulu, R. Comparison of the regulatory outline of ecopharmacovigilance of pharmaceuticals in Europe, USA, Japan and Australia. *Sci. Total Environ.* 709, 134815 (2020).
75. Su, R. et al. Treatment of Antibiotic Pharmaceutical Wastewater Using a Rotating Biological Contactor. *J. Chem.* 2015, (2015).
76. Guo, Y., Qi, P. S. & Liu, Y. Z. A Review on Advanced Treatment of Pharmaceutical Wastewater. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 63, (2017).

Received: 20 Diciembre 2020

Accepted: 15 Enero 2021