



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y
DOCTORADO EN INGENIERÍA

FACULTAD DE INGENIERÍA

**“EFECTO EN EL CRECIMIENTO DE PLANTAS
DE CONSUMO HUMANO AL ADICIONAR EN LA TIERRA
TABLETAS CADUCAS DE AMOXICILINA Y DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

AMBIENTAL – SUSTANCIAS Y RESIDUOS PELIGROSOS

P R E S E N T A

Q.F.B. YULIANA LÓPEZ QUINTERO

TUTOR

DRA. GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ

México D.F.

2010



INGENIERÍA AMBIENTAL

JURADO ASIGNADO:

Presidente:	DRA. FRIDA MARÍA LEÓN RODRÍGUEZ
Secretario:	DR. ARTURO AGUIRRE GÓMEZ
Vocal:	DRA. GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ
1er. Suplente:	M. ADM. IND. LANDY IRENE RAMÍREZ BURGOS
2do. Suplente:	DRA. LILIANA SALDÍVAR Y OSORIO

Lugar donde se realizó la tesis:

LABORATORIO DEL DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA SANITARIA Y AMBIENTAL,
FACULTAD DE INGENIERÍA

TUTOR DE TESIS:

DRA. GEORGINA FERNÁNDEZ VILLAGÓMEZ

FIRMA

AGRADECIMIENTOS

Universidad Nacional Autónoma de México: Gracias por formar a la profesionista que ha de enfrentar los retos laborales. Y sobre todo, GRACIAS por darme el único lugar al que siempre perteneceré.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para la realización de mis estudios de posgrado.

Un profundo agradecimiento a la Dra. Georgina Fernández Villagómez, quien siempre estuvo al pendiente de la continuidad de este trabajo.

Maestra Landy Irene Ramírez Burgos, muchas gracias por sus consejos y por todas las facilidades que me brindó.

Dra. Frida María León Rodríguez, Dr. Arturo Aguirre Gómez y Dra. Liliana Saldívar: les agradezco todas y cada una sus invaluable observaciones, todas ellas me ayudaron a ser mejor. Gracias por formar parte de mi jurado.

También gracias a Livia y al Sr. Miguel porque su apoyo en el laboratorio fue vital para este trabajo.

DEDICATORIAS

Mamá: Cada vez se me dificulta más expresar en palabras todo lo que eres para mí. Dios me dio más de lo que a cada quien le corresponde cuando decidió que fueras mi madre. *¿Cuánto me debía la vida que contigo me pagó?* Gracias por tu inconmensurable amor, apoyo incondicional y eterna fe en mí. Este es otro paso más que damos juntas, soy afortunada porque en los trayectos más difíciles y más hermosos, siempre estás tú. Te lo debo todo. Te amo.

Elías: ¡Lo logramos! Eres el compañero, socio, cómplice y amor de mi vida. Cada etapa a tu lado ha sido “perfecta” porque eres tú. Esta tesis es tan tuya como mía. Al finalizar este ciclo sé que vendrá otro, pero por incierto que sea el futuro, tengo confianza de que será bueno porque nuestra manada está unida. Te adoro

Hadamie, Kika, Lola, Koko y Doris: han sido la manada perfecta que siempre hace tangible mi conexión con el cosmos.

Ana: En un mundo donde somos extraños y hasta ajenos siento alegría de saber que hay un mundito en el que sólo existimos nosotros. ¡Pa’ qué quiero hermanas si te tengo a ti! Tienes para siempre un cacho de mí.

Daniel: estás cuando tienes que estar. Gracias por las veces que me has permitido estar.

Rosger: Me encanta que sigamos compartiendo éxitos, porque tú y yo estamos destinados al éxito. Te quiero.

A mi familia por la que cada vez siento más amor, porque siendo tantos y tan diferentes siempre nos encontramos. Gracias por su amor, por su apoyo, por no dejarme sola. Y también gracias a los que están en el cielo, los extraño.

A mi otra familia, que ha crecido, la que no es de sangre sino de alma. Doy gracias a la vida por ponerlos en mi camino. Ha sido de mutuo acuerdo y les agradezco que me hayan adoptado en su vida.

A mis amigos, los que han estado cuando debían estar.

ÍNDICE

ÍNDICE	v
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	viii
LISTA DE ACRÓNIMOS	xi
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivo general	2
1.2 Objetivos específicos	2
1.3 Hipótesis	2
1.4 Alcance	2
CAPÍTULO 2 LEGISLACIÓN	3
2.1 La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA)	3
2.2 Ley General de Salud	5
2.3 SEMARNAT	5
2.4 Marco Internacional	6
2.4.1 Organización Mundial de la Salud (OMS)	6
2.4.2 Argentina	7
2.4.3 Colombia	8
2.4.4 Venezuela	9
2.4.5 Unión Europea	10
2.4.6 Estados Unidos de América	11
2.4.6.1 Environmental Protection Agency	11
2.4.6.2 Ley de Conservación y Recuperación de Recursos (RCRA)	11
CAPÍTULO 3 CASO DE ESTUDIO	13
3.1 Efectos en el suelo	16
3.1.1 Uso de antibióticos en agricultura	20
3.1.2 Residuos de antibióticos en alimentos e implicaciones en la salud	20
3.2 Efectos en el agua	22
3.2.1 Reuso del agua	23

3.2.2	Contaminantes en los efluentes de las plantas de tratamiento	24
3.3	Basurero abierto no diseñado técnicamente ni controlado	25
3.4	Productos farmacéuticos y productos para el cuidado personal (PPCP)	25
3.5	Consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente	30
3.5.1	Impacto en el medio ambiente	30
3.5	Propiedades físicas y químicas de la amoxicilina	32
3.6	Farmacocinética y farmacodinamia de la amoxicilina	32
3.7	Propiedades físicas y químicas del ácido acetilsalicílico	34
3.8	Farmacocinética y farmacodinamia del ácido acetilsalicílico	35
3.9	Frijol Bayo	38
3.10	Ácido penicilánico como inhibidor de las β -lactamasas	38
 CAPÍTULO 4 MATERIALES Y MÉTODOS		39
4.1	Validación del método analítico	40
4.1.1	Linealidad	41
4.1.2	Precisión, reproducibilidad y exactitud	43
4.2	Diseño estadístico del experimento	44
4.3	Metodología	45
4.3.1	Condiciones de cultivo	45
4.3.2	Tratamiento de las muestras	47
4.4	Lixiviados	49
 CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y SU EVALUACIÓN		50
5.1	Resultados	50
5.1.1	Porcentaje de germinación	50
5.1.2	Desarrollo de las plantas	52
5.1.2.1	Altura de los tallos	53
5.1.2.2	Hojas	56
5.1.2.3	Raíces	59
5.1.3	Detección de los medicamentos en la planta	61
5.1.3.1	Cromatografía de capa fina	61

5.1.3.2	Detección por espectrofotometría UV	63
5.1.4	Medicamentos en los lixiviados	64
5.2	Evaluación de resultados	65
5.2.1	Porcentaje de germinación	65
5.2.2	Desarrollo de las plantas	65
5.2.2.1	Altura de los tallos	66
5.2.2.2	Hojas	66
5.2.2.3	Raíces	67
5.2.3	Detección de los medicamentos en la planta	67
5.2.4	Medicamentos en los lixiviados	69
5.3	Acciones llevadas a cabo por la Secretaría de Salud	70
5.4	Acciones realizadas por SEMARNAT	73
5.5	Recolección de medicamentos caducos	74
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		76
6.1	Conclusión general	76
6.2	Conclusiones específicas	76
6.3	Recomendaciones	77
ANEXOS		
Anexo A	Determinación de la textura del suelo	78
Anexo B	Resultados y valores del experimento	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		80

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Legislación en México	3
Figura 3.1	Datos de ventas de fármacos. Datos obtenidos de doce países con la cantidad más grande de ventas de medicamentos prescritos y OTC en Norteamérica, Europa, Asia, Latinoamérica y Oceanía	14
Figura 3.2	Rutas principales de la exposición ambiental a los fármacos consumidos en la medicina humana y veterinaria	16
Figura 3.3	Rutas de ingreso al ambiente para medicamentos veterinarios	19
Figura 3.4	Fuentes y destino de los PPCPs en el ambiente	28
Figura 3.5	Estructura del ácido 6-amino penicilánico (6-APA)	38
Figura 4.1	Espectro de absorción AAS	39
Figura 4.2	Espectro de absorción amoxicilina	39
Figura 4.3	Curva de calibración AAS	41
Figura 4.4	Curva de calibración amoxicilina	42
Figura 4.5	Esquema de cultivo	46
Figura 4.6	Primera capa: grava	46
Figura 4.7	Segunda capa: arena	46
Figura 4.8	Tercera capa: tierra	46
Figura 4.9	Tallos deshidratados	47
Figura 4.10	Raíces deshidratadas	47
Figura 4.11	Determinación del peso de la muestra (hojas)	47
Figura 4.12	Extracción de las muestras	48
Figura 4.13	Filtrado del líquido de extracción	48
Figura 4.14	Evaporación del metanol	48
Figura 4.15	Experimento montado para el análisis de lixiviados	49
Figura 5.1	Efecto de los medicamentos caducos en la germinación de las semillas de frijol	50
Figura 5.2	Germinación de los tres lotes a los 7 días	52
Figura 5.3	Desarrollo de los tres lotes (10 días)	52
Figura 5.4	Desarrollo de los tres lotes (15 días)	53
Figura 5.5	Aspecto de las hojas	53
Figura 5.6	Manchas presentes en las hojas del lote con AAS	56
Figura 5.7	Hojas de cada lote	57
Figura 5.8	Altura de hoja (amox.)	57
Figura 5.9	Ancho de hoja (amox.)	57
Figura 5.10	Altura de hoja (control)	57
Figura 5.11	Ancho de hoja (control)	57
Figura 5.12	Altura de hoja (AAS)	57

Figura 5.13	Ancho de hojas (AAS)	57
Figura 5.14	Largo de raíz (Control)	59
Figura 5.15	Ancho de raíz (Control)	59
Figura 5.16	Largo de raíz (AAS)	59
Figura 5.17	Ancho de raíz (AAS)	59
Figura 5.18	Largo de raíz (amox.)	60
Figura 5.19	Ancho de raíz (amox.)	60
Figura 5.20	CCF Hojas AAS y Control	61
Figura 5.21	CCF Tallos AAS y Control	62
Figura 5.22	CCF Raíces AAS y Control	62
Figura 5.23	CCF Hojas amox. y Control	62
Figura 5.24	CCF Tallos amox. y Control	62
Figura 5.25	CCF Raíces amox. y Control	63
Figura 5.26	Balance de masa para la determinación de AAS en lixiviados	64

LISTA DE TABLAS

Tabla 2.1	Extracto de LISTADO 5: Clasificación por tipo de residuos, sujetos a condiciones particulares de manejo	6
Tabla 3.1	Uso principal de los medicamentos veterinarios basado en los datos obtenidos para el Reino Unido y los Países Bajos	17
Tabla 3.2	Medicamentos veterinarios con alto potencial de ingresar al ambiente	19
Tabla 3.3	Revisión bibliográfica sobre las consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente	30
Tabla 4.1	Resultados del ensayo de linealidad para el método de determinación de AAS	41
Tabla 4.2	Resultados del ensayo de linealidad para el método de determinación de amoxicilina	42
Tabla 4.3	Evaluación de precisión y exactitud para el método de determinación de AAS	43
Tabla 4.4	Evaluación de precisión y exactitud para el método de determinación de amox.	44
Tabla 4.5	Diseño estadístico del experimento	44
Tabla 5.1	Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=7 días	51
Tabla 5.2	Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=14 días	51
Tabla 5.3	Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=28 días	51
Tabla 5.4	Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=35 días	52
Tabla 5.5	Análisis de varianza de los 3 lotes al t=7 días	54
Tabla 5.6	Análisis de varianza de los 3 lotes al t=21 días	54
Tabla 5.7	Análisis de varianza lote AAS vs. lote control al t=21 días	54
Tabla 5.8	Análisis de varianza lote amox. vs. lote control al t=21 días	55
Tabla 5.9	Análisis de varianza de los 3 lotes al t=35 días	55
Tabla 5.10	Análisis de varianza lote AAS vs. lote control al t=35 días	55
Tabla 5.11	Análisis de varianza lote amox. vs. lote control al t=35 días	56

Tabla 5.12	ANOVA para el área de las hojas de los tres lotes	58
Tabla 5.13	ANOVA para el área de las hojas de AAS vs. control	58
Tabla 5.14	ANOVA para el área de las hojas de amox. vs. control	59
Tabla 5.15	ANOVA para la longitud de las raíces de los tres lotes	60
Tabla 5.16	ANOVA para la longitud de las raíces del lote AAS vs. lote control	61
Tabla 5.17	ANOVA para la longitud de las raíces del lote amox. vs. lote control	61
Tabla 5.18	Rf de las muestras de hojas (AAS y Control)	61
Tabla 5.19	Rf de las muestras de tallos (AAS y Control)	62
Tabla 5.20	Rf de las muestras de raíces (AAS y Control)	62
Tabla 5.21	Rf de las muestras de hojas (amox. y Control)	62
Tabla 5.22	Rf de las muestras de tallos (amox. y Control)	62
Tabla 5.23	Rf de las muestras de raíces (amox. y Control)	63
Tabla 5.24	Determinación de concentración de AAS en hojas, raíces y tallos	63
Tabla 5.25	Determinación de concentración de amox. en hojas, raíces y tallos	64
Tabla 5.26	Determinación de la cantidad de AAS en 100 gramos de suelo	64
Tabla 5.27	Determinación de la cantidad de amox. en 100 gramos de suelo	64
Tabla 5.28	LMP en la NOM-004-ZOO-1994 para penicilinas	68
Tabla A.1	Resultados del tamizado del suelo	78
Tabla A.2	Denominación de la clase de textura del suelo	78
Tabla B.1	Resultados del porcentaje de germinación	79
Tabla B.2	Altura de los tallos (cm)	79
Tabla B.3	Longitud de las raíces (cm)	79
Tabla B.4	Área de las hojas (cm ²)	79

LISTA DE ACRÓNIMOS

6-APA	Ácido 6-amino penicilánico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AMOX.	Amoxicilina
AS	Ácido salicílico
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FDA	Food and Drugs Administration (Administración de alimentos y medicamentos)
OTC	Over the counter (medicamentos de venta en mostrador, no requieren receta médica)
PPCPs	Pharmaceuticals and Personal Care Products (Productos farmacéuticos y de cuidado personal)
RCRA	Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) (Ley de Conservación y recuperación de Recursos)
USEPA	United States Environmental Protection Agency (Agencia de Protección ambiental de Estados Unidos)
NOM	Norma Oficial Mexicana

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

En México, los dos grupos de medicamentos más vendidos son los analgésicos y los antibióticos. En el 2003, el ácido acetilsalicílico (en el grupo de los analgésicos) y la amoxicilina (en el grupo de los antibióticos) fueron los principios activos más producidos [INEGI, 2004].

En el laboratorio de Ingeniería Ambiental se hace acopio de los medicamentos caducos que la comunidad universitaria dona. El grupo de antibióticos presente en mayor cantidad es el de las penicilinas, lo cual puede ser reflejo de la presencia predominante de estos antibióticos en los hogares mexicanos.

Actualmente en México, el destino de los medicamentos caducados puede seguir varias vías, entre ellas el desecho como basura municipal o bien, son arrojados al sistema de drenaje (incluso debido a los metabolitos liberados en heces y orina) [Política Farmacéutica, 2005].

El desecho de los medicamentos caducos en la basura municipal es ilegal, pues los medicamentos se consideran residuos peligrosos por toxicidad ambiental, ya que pueden generar resistencia microbiana (en el caso de antibióticos y agentes antimicrobianos), desencadenar alergias, intoxicar a la fauna, contaminar los mantos acuíferos con citotóxicos o con sustancias potencialmente tóxicas; además pueden ser recolectados para destinarse al comercio ilegal [Torres y Fernández, 2001].

Sin embargo, no sólo es por la mala disposición de los medicamentos caducos que estos impactan al ambiente. Una vez que un medicamento ha sido consumido, una parte de esta sustancia es excretada sin metabolizar, o bien, convertida en un metabolito activo [Goodman y Gilman, 2003]. El uso veterinario y humano de los antibióticos son generalmente reconocidos como las fuentes más importantes de éstos en el ambiente acuático. Las descargas llegan a las plantas de tratamiento. Algunos de los metabolitos no son eliminados en las plantas de tratamiento de agua [Halling-Sorensen, 1998]. Por ejemplo, si los antibióticos alteran el funcionamiento de las plantas de tratamiento, y posteriormente las aguas se utilizan para el riego, las plantas terminan incorporando el antibiótico a su organismo y es probable que dicho medicamento se encuentre en las hojas o en los frutos que posteriormente consumirá el ser humano. Un destino similar pueden tener los analgésicos y otros medicamentos.

Comeau *et al.*, (2008) reportan la presencia de ácido salicílico (metabolito del ácido acetilsalicílico), entre otros medicamentos ácidos, en diferentes efluentes de aguas residuales y aguas receptoras en tres cuencas hidrográficas del Atlántico de Canadá.

Por otro lado, los antibióticos son ampliamente utilizados en el ganado y debido a que los animales absorben pequeñas cantidades de antibiótico, el resto se excreta en la orina y heces [Halling-Sorensen, 1998, Kumar *et al.*, 2005]. Bagger *et al.*, (2002) declaran que la fertilización utilizando estiércol contaminado con antibiótico es la ruta predominante de la liberación de antibióticos en el ambiente terrestre.

Para el caso del ácido acetilsalicílico, además, existe la teoría de que la adición de tabletas de Aspirina® en las flores las hace durar más, debido al ácido salicílico que contienen. Gutiérrez-Coronado *et al.*, (1998) realizaron un estudio previo del efecto del ácido salicílico en el crecimiento de las raíces de la semilla de soya.

1.1 OBJETIVO GENERAL:

- ✚ Evaluar el efecto en el crecimiento de plantas de consumo humano al adicionar en la tierra tabletas caducas de amoxicilina y de ácido acetilsalicílico considerando como sistema biológico la planta de frijol.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✚ Determinar cualitativamente la presencia de amoxicilina y ácido salicílico y acetilsalicílico en las diferentes secciones de las plantas sometidas a las tabletas caducas.
- ✚ Ampliar la información existente sobre las consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente consultando bibliografía de los últimos cinco años.

1.3 HIPÓTESIS:

- La adición de tabletas caducas de ácido acetilsalicílico o amoxicilina provocará una diferencia en el crecimiento de las plantas y raíces, así como en el número de hojas de las plantas.
- Los metabolitos de los medicamentos caducos seleccionados estarán presentes en las hojas, tallos o raíces de la planta.
- La presencia de los medicamentos caducos retrasa la germinación de las semillas.

1.4 ALCANCE:

La germinación de las plantas se evaluará con los parámetros siguientes:

- ☑ Número de plantas que germinaron
- ☑ Tiempo de germinación

La evolución de las plantas se evaluará tomando en cuenta:

- ☑ Altura de las plantas (largo del tallo),
- ☑ Área de las hojas y
- ☑ La longitud de la raíz.

La presencia de los medicamentos caducos en las diferentes secciones de la planta sólo será determinada cualitativamente, es decir, si hay o no presencia de sus metabolitos. No se procederá a cuantificarlos.

Únicamente se determinará el efecto en la planta, se sugiere que los efectos en el suelo sean estudiados en otra investigación.

CAPÍTULO 2 LEGISLACIÓN

En México la máxima autoridad legislativa es la Constitución de los Estados Unidos Mexicanos. En materia ambiental, le sigue la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), Reglamentos de la Ley General del Equilibrio y Protección al Ambiente y posteriormente las Normas Oficiales Mexicanas (NOM). Esta estructura legal se ilustra en la Figura 2.1.



Figura 2.1 Legislación en México

2.1 LA LEY GENERAL DEL EQUILIBRIO ECOLÓGICO Y LA PROTECCIÓN AL AMBIENTE (LGEEPA)

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la protección al Ambiente (publicada desde 1988) define en el Artículo 3:

Residuo: cualquier material generado en los procesos de extracción, beneficio, transformación, producción, consumo, utilización, control o tratamiento cuya calidad no permita usarlo nuevamente en el proceso que lo generó.

Residuos peligrosos: todos aquellos residuos, en cualquier estado físico, que por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables o biológico-infecciosas, representen un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente.

Residuo especial: un residuo se considera especial cuando demanda un manejo, disposición o control especial, diferente al de los residuos municipales sin que se considere peligroso [Hernández, 1995].

Así mismo, la NOM-083-SEMARNAT-2003 define:

Residuos de Manejo Especial: Son aquellos generados en los procesos productivos, que no reúnen las características para ser considerados como peligrosos o como residuos sólidos urbanos, o que son producidos por grandes generadores de residuos sólidos urbanos.

Por lo tanto casi todas las sustancias químicas así como los medicamentos caducos son clasificadas como residuos peligrosos [INE, 2000]. Aunque también es posible considerarlos en una clasificación intermedia que es la de los *residuos especiales*, los cuales se pueden disponer en los rellenos sanitarios previo tratamiento de inactivación o destrucción [INE-CENAPRED, 1995].

La LGEEPA en el Capítulo IV establecen los criterios para la Prevención y Control de la Contaminación del Suelo, específicamente por residuos peligrosos:

ARTÍCULO 134.- Para la prevención y control de la contaminación del suelo, se considerarán los siguientes criterios:

“V.- En los suelos contaminados por la presencia de materiales o residuos peligrosos, deberán llevarse a cabo las acciones necesarias para recuperar o restablecer sus condiciones, de tal manera que puedan ser utilizados en cualquier tipo de actividad prevista por el programa de desarrollo urbano o de ordenamiento ecológico que resulte aplicable”

Esta misma ley dedica un capítulo (Capítulo VI) para tratar el tema de los Materiales y Residuos Peligrosos.

En el Artículo 150 se establece que:

“Los materiales y residuos peligrosos deberán ser manejados con arreglo en la presente Ley, su reglamento y las normas oficiales mexicanas que expida la Secretaría, previa opinión de las Secretarías de Comercio y Fomento Industrial, de Salud, de Energía, de Comunicaciones y Transportes, de Marina y Gobernación. La regulación del manejo de esos materiales y residuos incluirá según corresponda, su uso, recolección, almacenamiento, transporte, reuso, reciclaje, tratamiento y disposición final.

...Así mismo, la Secretaría en coordinación con las dependencias a que se refiere el presente artículo, expedirá las normas oficiales mexicanas en las que se establecerán los requisitos para el etiquetado y envasado de materiales y residuos peligrosos, así como para la evaluación de riesgo e información sobre contingencias y accidentes que pudieran generarse por su manejo, particularmente tratándose de sustancias químicas.”

En este mismo capítulo, en el Artículo 152 BIS se indica:

“Cuando la generación, manejo o disposición final de materiales o residuos peligrosos produzca contaminación del suelo, los responsables de dichas operaciones deberán llevar a cabo las acciones necesarias para recuperar y restablecer las condiciones del mismo, con el propósito de que éste pueda ser destinado a alguna de las actividades previstas en el programa de desarrollo urbano o de ordenamiento ecológico que resulte aplicable, para el predio o zona respectiva.”

2.2 LEY GENERAL DE SALUD

La Ley General de Salud en el Capítulo IV Medicamentos, en el artículo 233 establece:

“ARTICULO 233. Quedan prohibidos la venta y suministro de medicamentos con fecha de caducidad vencida.”

Más adelante, en el capítulo XII indica:

“ARTICULO 279. Corresponde a la Secretaría de Salud:

I. Establecer, en coordinación con las dependencias del Ejecutivo Federal competentes y para fines de control sanitario, la clasificación y las características de los diferentes productos a que se refiere este Capítulo, de acuerdo al riesgo que representen directa o indirectamente para la salud humana...”

2.3 SEMARNAT

Es responsabilidad de la SEMARNAT la disposición de los residuos. Para esto ha emitido diferentes Normas Oficiales Mexicanas que rigen y facilitan esta labor.

Entre ellas, se encuentra una NOM que ofrece un listado de los residuos calificados como peligrosos: **Norma Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.**

Tabla 2.1 Extracto de LISTADO 5: Clasificación por tipo de residuos, sujetos a condiciones particulares de manejo.

QUÍMICA FARMACÉUTICA		
CARBÓN ACTIVADO GASTADO DE LA PRODUCCIÓN DE FARMOQUÍMICOS Y MEDICAMENTOS QUE HAYA TENIDO CONTACTO CON PRODUCTOS QUE CONTENGAN CONSTITUYENTES TÓXICOS DE LOS LISTADOS 3 Y 4 DE ESTA NORMA	(T)	RP 7/38
LOS MEDICAMENTOS FUERA DE ESPECIFICACIONES O CADUCOS QUE NO APAREZCAN EN LOS LISTADOS 3 Y 4 DE ESTA NORMA OFICIAL MEXICANA	(T)	RP 7/39
RESIDUOS BIOLÓGICOS NO INACTIVADOS DE LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS Y HEMODERIVADOS	(B)	RP 7/40
RESIDUOS DE LA PRODUCCIÓN DE BIOLÓGICOS Y HEMODERIVADOS QUE CONTENGAN CONSTITUYENTES TÓXICOS DE LOS LISTADOS 3 Y 4 DE ESTA NORMA	(B)	RP 7/41
RESIDUOS DE LA PRODUCCIÓN DE FARMOQUÍMICOS Y MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN CONSTITUYENTES TÓXICOS DE LOS LISTADOS 3 Y 4 DE ESTA NORMA	(T)	RP 7/42

Fuente: **NOM-052-ECOL-2005**

Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana “NOM-073-ECOL-1994, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a cuerpos receptores provenientes de las industrias farmacéutica y farmoquímica” está relacionada con la descarga de productos farmacéuticos a cuerpos receptores.

2.4 MARCO INTERNACIONAL

2.4.1 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, OFICINA REGIONAL DE LA OMS

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) establece en “Directrices de seguridad para el desecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia”:

Los fármacos que nunca deben usarse y siempre deben considerarse desechos son:

- todos los medicamentos caducados
- todos los jarabes o gotas para ojos en recipientes no sellados (aunque no hayan caducado)
- todos los fármacos que deben manipularse en una cadena de frío y que se echaron a perder por falta de refrigeración (por ejemplo: insulina, hormonas de polipéptidos, gammaglobulina y vacunas)

- todos los comprimidos y cápsulas sueltos o a granel. Si no han caducado, sólo podrán utilizarse si el envase está todavía sellado, adecuadamente rotulado o dentro de los paquetes originales de plástico transparente
- todos los tubos no sellados de cremas, ungüentos, etc. (aunque no hayan caducado)

2.4.2 ARGENTINA

En los últimos años Argentina ha tomado conciencia de la problemática de los medicamentos caducos, propone diferentes acciones por parte de los farmacéuticos para evitar la acumulación de éstos, e incluso indica alternativas para el farmacéutico una vez que se acumulan.

El farmacéutico debe:

- Dispensar primero el lote más viejo.
- Almacenar los productos en condiciones adecuadas.
- Observar los productos para detectar cualquier evidencia de inestabilidad.
- Distribuir los medicamentos y otros insumos en el envase adecuado y con el cierre correcto.
- Informar y educar al paciente y a los integrantes del equipo de salud sobre el almacenamiento y el uso de los medicamentos.
- Estipular condiciones de devolución de productos vencidos o próximos a vencer con los proveedores, de lo contrario deberá procurar que sean desechados de manera adecuada.

Existen diferentes alternativas para el farmacéutico cuando tiene medicamentos caducos:

- Devolución de los medicamentos caducados o próximos a caducar a los proveedores según el “Convenio de Devolución de Medicamentos Vencidos”. En este convenio se establece que los medicamentos vencidos que se encuentren en la cadena de comercialización deberán ser reconocidos por el laboratorio titular del registro para su canje o reconocimiento siempre que no se hubieren superado los plazos establecidos, de modo contrario las droguerías, las distribuidoras y los laboratorios aceptarán la devolución de sus productos para su destrucción sin mediar acreditación o restitución alguna.
- Aún después de intentar vehiculizar los medicamentos vencidos por medio de los proveedores, puede ocurrir que algunos de ellos sigan quedando en la oficina de farmacia. En este caso el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba ofrece, a los profesionales matriculados que facturan por medio de esta entidad, la posibilidad de eliminar los medicamentos caducados a través de la empresa "PATOGENOS SRL", autorizada por la Municipalidad de Córdoba para tal fin.

2.4.3 COLOMBIA

En la legislación de Colombia, el DECRETO 2676 DE DICIEMBRE 22 DE 2000 “Por el cual se reglamenta la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares”, en el artículo 5 se presenta la clasificación de los residuos hospitalarios y similares, y la definición de Residuos peligrosos es muy similar a la definición presentada en la NOM-052-SEMARNAT-2005 de México.

“ARTICULO 5. CLASIFICACIÓN. Los residuos hospitalarios y similares, de que trata el presente decreto se clasifican en...

2. Residuos peligrosos: Son aquellos residuos producidos por el generador con alguna de las siguientes características: infecciosas, combustibles, inflamables, explosivos, reactivas, radiactivas, volátiles, corrosivas y/o tóxicas, que pueden causar daño a la salud humana y/o al medio ambiente. Así mismo se consideran peligrosos los envases, empaques y embalajes que hayan estado en contacto con ellos. Se clasifican en:

2.1. Residuos Infecciosos o de Riesgo Biológico...

...2.2. Residuos químicos: Son los restos de sustancias químicas y sus empaques ó cualquier otro residuo contaminado con éstos, los cuales, dependiendo de su concentración y tiempo de exposición pueden causar la muerte, lesiones graves o efectos adversos a la salud y al medio ambiente. Se clasifican en:

2.2.1. Fármacos parcialmente consumidos, vencidos y/o deteriorados: Son aquellos medicamentos vencidos, deteriorados y/o excedentes de las sustancias que han sido empleadas en cualquier tipo de procedimiento.

2.2.2. Citotóxicos: Son los excedentes de fármacos provenientes de tratamientos oncológicos y elementos utilizados en su aplicación tales como: jeringas, guantes, frascos, batas, bolsas de papel absorbente y demás material usado en la aplicación del fármaco.

2.2.3. Metales Pesados: Son cualquier objeto, elemento o restos de éstos en desuso, contaminados o que contengan metales pesados como: Plomo, Cromo, Cadmio, Antimonio, Bario, Níquel, Estaño, Vanadio, Zinc, Mercurio.

2.2.4. Reactivos: Son aquellos que por sí solos y en condiciones normales, al mezclarse o al entrar en contacto con otros elementos, compuestos, sustancias o residuos, generan gases, vapores, humos tóxicos, explosión o reaccionan térmicamente, colocando en riesgo la salud humana o el medio ambiente.

2.2.5. Contenedores Presurizados: Son los empaques presurizados de gases anestésicos, óxidos de etileno y otros que tengan esta presentación.

2.2.6. Aceites usados: Son aquellos con base mineral o sintética que se han convertido o tornado inadecuados para el uso asignado o previsto inicialmente.

2.3. Residuos Radiactivos: Son las sustancias emisoras de energía predecible y continua en forma alfa, beta o de fotones, cuya interacción con la materia, puede dar lugar a la emisión de rayos x y neutrones.

Así mismo en el CAPITULO IV DISPOSICIONES GENERALES establece la obligación del generador de los Residuos Peligrosos, de disponer de éstos.

“ARTICULO 8. OBLIGACIONES DEL GENERADOR. Son obligaciones del generador:

1. Garantizar la gestión integral de sus residuos hospitalarios y similares y velar por el cumplimiento de los procedimientos establecidos en el Manual para tales efectos.

2. Velar por el manejo de los residuos hospitalarios hasta cuando los residuos peligrosos sean tratados y/o dispuestos de manera definitiva o aprovechados en el caso de los mercuriales. Igualmente esta obligación se extiende a los afluentes, emisiones, productos y subproductos de los residuos peligrosos, por los efectos ocasionados a la salud o al ambiente.

El fabricante o importador de un producto o sustancia química con propiedad peligrosa que dé lugar a un residuo hospitalario o similar peligroso, se equipara a un generador, en cuanto a responsabilidad por el manejo de los embalajes y residuos del producto o sustancia, de conformidad con la Ley 430 de 1998.”

Finalmente, en el CAPITULO V GESTIÓN INTEGRAL DE RESIDUOS HOSPITALARIOS Y SIMILARES ARTICULO 13. DESACTIVACIÓN, TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL indica la desactivación, tratamiento y disposición final de los residuos químicos.

La desactivación, el tratamiento y la disposición final de los residuos hospitalarios y similares, se debe hacer de la siguiente manera:

2.2. Residuos químicos. Los residuos químicos tales como: fármacos parcialmente consumidos, vencidos y/o deteriorados, citotóxicos, reactivos, deben ser incinerados en una planta incineradora o de producción de cemento, que posea las características técnicas determinadas por el Ministerio del Medio Ambiente y las autorizaciones ambientales pertinentes, a excepción de los mercuriales y demás metales pesados, los cuales deben ser reciclados o dispuestos en rellenos sanitarios cumpliendo los procedimientos que para el efecto establezcan los Ministerios del Medio Ambiente y Salud.

2.4.4 VENEZUELA

Decreto 2.635: Normas para el control de la recuperación de materiales peligrosos y el manejo de los desechos peligrosos.

Publicado en la Gaceta Oficial de la República de Venezuela, el 3 de agosto de 1998, N° 5.245 Extraordinario, tiene por objeto regular la recuperación de materiales y el manejo de

desechos, cuando los mismos presenten características, composición o condiciones peligrosas, representando una fuente de riesgo a la salud y al ambiente.

De acuerdo a la composición química, estado físico y el tipo de principio activo, es importante tomar en cuenta el Artículo 6° donde, basado en la definición de las Naciones Unidas para el transporte de mercancías, se incluyen las características que le confieren al desecho la categoría de peligroso.

También se consultará el Artículo 8°, que incluye cinco niveles de riesgo, dependiendo de su estado físico y del tipo de peligrosidad.

En la Ley de Medicamentos en el artículo 51:

Artículo 51: Los laboratorios farmacéuticos producirán formas de presentación de los medicamentos, bajo la modalidad de dosis individualizada, para que puedan ser dispensadas al detal en cantidades variables que se ajusten a las exactamente requeridas por el paciente para cubrir el tratamiento prescrito por el facultativo.

Este artículo tiene como fin evitar que en los hogares se acumulen medicamentos debido a que el paciente termina su tratamiento y después no sabe que hacer con el medicamento sobrante, de tal manera que no sepa su disposición adecuada.

Por otro lado, esta ley prohíbe la reventa de medicamentos caducos. En el artículo 77, del Capítulo II, establece las sanciones para este delito:

“Capítulo II

De los Delitos Contra la Salud pública

Artículo 77: Serán castigados con las penas de prisión de seis (6) meses a dos (2) años; multas equivalentes a trescientas sesenta unidades tributarias (360 U.T.) e inhabilitación especial para ejercer la profesión u oficio de seis (6) meses a dos (2) años; los que expendan o despachen medicamentos deteriorados o caducados que incumplan las exigencias relativas a su composición, estabilidad, eficacia y con ello pongan en peligro la salud o la vida de las personas.”

2.4.5 UNIÓN EUROPEA

En la Unión Europea el Consejo europeo presentó la “Directiva 91/689/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1991, relativa a los residuos peligrosos”.

Esta Directiva tiene por objeto aproximar las legislaciones de los Estados miembros en materia de gestión controlada de residuos peligrosos. Y en el ANEXO I CATEGORÍAS O TIPOS GENÉRICOS DE RESIDUOS PELIGROSOS CLASIFICADOS SEGÚN SU NATURALEZA O LA ACTIVIDAD QUE LOS GENERA (*) (LOS RESIDUOS PUEDEN PRESENTARSE EN FORMA LÍQUIDA, SÓLIDA O DE LODOS).

ANEXO I.A establece que son considerados peligrosos:

“Residuos que presenten alguna de las propiedades enumeradas en el Anexo III y estén formados por:

1. Sustancias anatómicas: residuos hospitalarios u otros residuos clínicos
2. Productos farmacéuticos, medicamentos, productos veterinarios...”

De tal manera que cada generador debe darles un tratamiento a los productos farmacéuticos, o asegurarse de que reciban un tratamiento adecuado debido a cualidad de residuo peligroso.

2.4.6 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2.4.6.1 ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA)

La EPA se encarga de la ciencia, la investigación, la educación y actividades de evaluación en materia de medio ambiente en Estados Unidos de América. La misión de la Agencia de Protección Ambiental (EPA por sus siglas en inglés) es proteger la salud humana y el medio ambiente [USEPA, 2008].

2.4.6.2 LEY DE CONSERVACIÓN Y RECUPERACIÓN DE RECURSOS (RCRA)

La Ley de Conservación y Recuperación de Recursos (RCRA) es una ley federal de control del manejo y disposición de los residuos sólidos y los desechos peligrosos producidos por una amplia variedad de industrias y fuentes.

El programa RCRA regula la gestión y eliminación de residuos farmacéuticos peligrosos producidos por los fabricantes de productos farmacéuticos y la industria de la salud. En términos de la RCRA, un desecho es un residuo peligroso si es específicamente enlistado por la EPA o si presenta una o más de las siguientes cuatro características: inflamabilidad, corrosividad, reactividad y toxicidad [USEPA, 2008].

En febrero de 2007, la Oficina Nacional de Control de Drogas de la Casa Blanca emitió la primera guía de orientación para la “Disposición adecuada de los medicamentos recetados”. La eliminación de las drogas es una forma sencilla de disposición para las personas para prevenir la contaminación. [USEPA, 2008]

RCRA no regula ninguna de residuos domésticos, que incluye medicamentos / productos farmacéuticos residuos generados en un hogar. Si bien descartan los productos farmacéuticos bajo el control de los consumidores no están regulados por la RCRA, pero la Oficina Nacional de Control de Drogas publicó las Directrices Federales.

Directrices Federales:

- Sacar los medicamentos de venta con receta no utilizados, innecesarios, o caducados de sus envases originales y tirarlos a la basura.
- Mezclar los medicamentos con una sustancia desechada como el café usado o arena para gato y colocarlos en contenedores impermeables, tales como latas vacías o bolsas sellables, para garantizar que los medicamentos no sean dispersados.
- Desechar los medicamentos recetados en el baño sólo si la etiqueta o la información del instructivo lo especifica.
- Aprovechar los programas de recuperación de medicamentos, los cuales permiten al público llevar los medicamentos que ya no utilizan a una ubicación central para su disposición adecuada. Algunas comunidades tienen programas de recuperación de fármacos o programas de desechos sólidos que permiten al público llevar los medicamentos no utilizados a una ubicación central para su disposición. En donde estos existan, son una buena manera de deshacerse de los medicamentos no utilizados.

La descarga de materiales farmacéuticos y de síntesis y los productos de fabricación ya están bien definidos y controlados. La información acerca de los vertidos de fabricación, se encuentra en: Documento de desarrollo para las Directrices de las limitaciones del efluente final y estándares para la Categoría de Fuente de la Fabricación de Productos Farmacéuticos, Oficina de Agua, EPA-921-R-98-005, septiembre de 1998.

CAPÍTULO 3

CASO DE ESTUDIO

El uso clínico inapropiado o económicamente ineficiente de los medicamentos supone un problema muy grave a nivel mundial: se estima que más de la mitad de todos los fármacos se prescriben, dispensan o venden de forma inadecuada. Además, casi la mitad de los pacientes que reciben los medicamentos no los usan como se debe y aproximadamente una tercera parte de la población mundial carece de acceso a los medicamentos esenciales. Esto se determina por la alta incidencia de los siguientes problemas [Arcos *et al.*, 2007]:

1. Uso de más medicamentos por paciente de los clínicamente necesarios (polifarmacia).
2. Uso inadecuado de medicamentos antimicrobianos para infecciones no bacterianas.
3. Selección o dosificación inapropiadas de los antibióticos para infecciones microbianas.
4. Uso excesivo de vías parenterales en casos en los que se deberían utilizar formulaciones orales.
5. Emisión de prescripciones no acordes con las directrices clínicas.
6. Automedicación no justificada, a menudo con medicamentos que requieren receta médica.

Motivos que pueden propiciar el uso irracional de los medicamentos

1. La falta de conocimiento, habilidades o información confiable acerca de los medicamentos.
2. La falta de acceso a la atención médica.
3. La disponibilidad sin restricciones de medicamentos.
4. El exceso de trabajo del personal sanitario.
5. La promoción inadecuada de medicamentos.
6. Las ventas de medicamentos exclusivamente con ánimo de lucro.
7. La falta de capacitación de empleados de mostrador de farmacias.

Caracterización del riesgo sanitario según la utilización inadecuada de medicamentos [Arcos *et al.*, 2007]

Algunos ejemplos de consecuencias indeseables:

1. Ausencia del efecto terapéutico esperado.
2. Hemorragia gastrointestinal por antiinflamatorios.
3. Síndrome de Cushing por uso prolongado de corticoesteroides, aún en formas de aplicación tópica.
4. Progresión de cáncer por uso prolongado de medicación sintomática (incluyendo antiácidos potentes).
5. Toxicidad de medicamentos (varios).
6. Otros efectos adversos imprevistos.
7. Aparición de microorganismos resistentes por abuso de antimicrobianos.
8. Costo innecesario de medicación inadecuada.

En México se presentan múltiples situaciones que han sido identificadas internacionalmente como promotoras del uso irracional de medicamentos: la oferta indiscriminada de medicamentos, inequidad en el acceso a los servicios de atención médica, conceptualización de los medicamentos como bienes de consumo y de la farmacia como establecimiento meramente comercial, desconfianza en la calidad de los medicamentos, comercialización de medicamentos caducados, falsificados o vendidos en el mercado negro, entre otros [Arcos, 2007].

En los Estados Unidos, el uso de medicamentos prescritos y de venta en mostrador (OTC) continúa creciendo. Estados Unidos actualmente es el mercado más grande de productos farmacéuticos en el mundo, con ventas combinadas de ambos tipos de medicamentos excediendo los 200 billones de dólares en 2007 [IMS Health, 2008], casi igualando la cantidad adquirida en otros doce países en donde las ventas también son monitoreadas (ver figura 3.1).

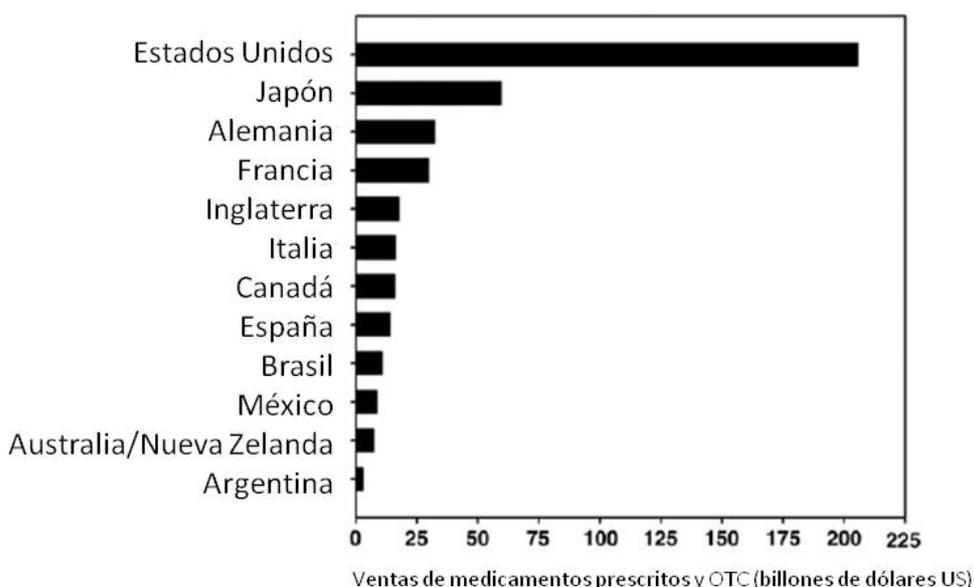


Fig. 3.1 Datos de ventas de fármacos. Datos obtenidos de doce países con la cantidad más grande de ventas de medicamentos prescritos y OTC en Norteamérica, Europa, Asia, Latinoamérica y Oceanía. Adaptado de IMS Retail Drug Monitor 2008.

Los medicamentos caducos en la actualidad representan una parte importante de los residuos que diariamente se desechan; los cuales, pueden provenir de la industria, hospitales, farmacias y de nuestros propios hogares, ya que las presentaciones en el mercado por lo general no se ajustan al régimen terapéutico que el paciente requiere. Existen datos que al menos tres millones de cajas de medicamento caducan al año, resultando esto en un serio problema en México [Gracia, 2008].

Actualmente la normativa no se cumple ya que el medicamento caduco o no utilizado es considerado un desecho, siendo dispuesto de una manera inadecuada en el bote de la basura, terrenos baldíos o en el drenaje, ocasionando problemas de salud y ecológicos. Existen estudios que demuestran que en algunos países donde la disposición de la basura

se realiza a cielo abierto y está sujeta a que el medicamento se recupere y pueda ser vendido, especialmente si es controlado (narcótico y psicotrópico) [Gracia, 2008].

Cada año se utilizan toneladas de sustancias farmacológicamente activas para el tratamiento, diagnóstico y prevención de enfermedades o para la prevención de embarazos no deseados. En la cría de animales y peces hay una mayor dependencia de los fármacos (la mayoría administrados como aditivos alimentarios) para la prevención de enfermedades, o como promotores del crecimiento o parasiticidas. Exceptuando a los antibióticos y los antineoplásicos, la finalidad de la mayoría de los productos farmacéuticos es simplemente controlar los síntomas, pero no curar. Como tales, muchos medicamentos son tomados durante largos períodos de tiempo, incluso durante la mayor parte de la vida del usuario. Algunas de estas sustancias se excretan sin metabolizar o como metabolitos activos, los cuales no son eliminados en las plantas de tratamiento de residuos y por lo tanto entran en el medio ambiente [Halling-Sorensen, 1998].

La introducción de fármacos en el medio ambiente es una función de la combinación de varios factores: la cantidad de fármacos fabricados; la dosis (cantidad, frecuencia y duración), la eficiencia de excreción del compuesto y sus metabolitos, la adsorción / desorción según la capacidad del suelo; y, la descomposición metabólica en el tratamiento de aguas residuales [Díaz *et al.*, 2003].

La cantidad de los productos farmacéuticos y sus metabolitos bioactivos que se introducen en el medio ambiente es probablemente baja. Sin embargo, su continua entrada en el medio ambiente puede conducir a una concentración alta a largo plazo y promover efectos adversos inadvertidos en los organismos acuáticos y terrestres. Los efectos se pueden acumular lentamente hasta volverse irreversibles [Díaz *et al.*, 2003].

Hay tres rutas principales de ingreso al ambiente de los productos farmacéuticos utilizados en el hogar: (1) excreción después de la ingestión, inyección o infusión, (2) eliminación de los medicamentos tópicos durante el baño, (3) disposición de los productos farmacéuticos no deseados o restantes después del tratamiento [Ruhoy y Daughton, 2007].

Previo a la excreción, los fármacos pueden ser transformados en el cuerpo para dar lugar a gran variedad de metabolitos, algunos de los cuales pueden tener una mayor actividad biológica que el compuesto original. El grado de metabolismo y de transformación abarca un amplio espectro, siendo una función de la farmacocinética de un fármaco en particular, así como la genética y la salud del paciente. Además, los productos farmacéuticos pueden ser transformados casi por completo a metabolitos inactivos o ser excretados sin cambios. Aun si un fármaco es biotransformado significativamente, los metabolitos pueden ser revertidos a los compuestos originales durante el tratamiento del agua residual, o en el ambiente [Daughton, 2007].

En la figura 3.2 se presentan las rutas principales de la exposición ambiental a los fármacos consumidos en la medicina humana y veterinaria.

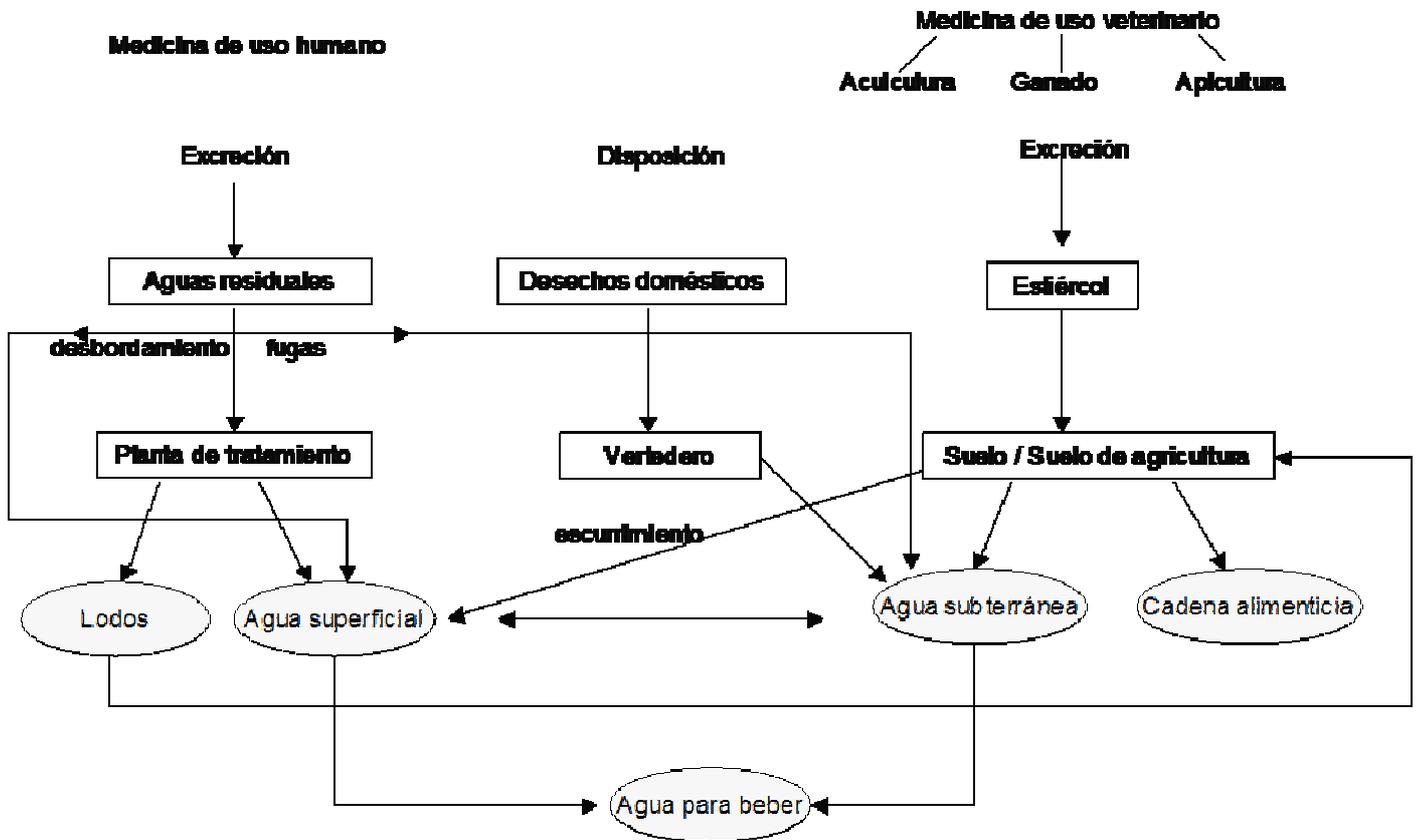


Figura 3.2 Rutas principales de la exposición ambiental a los fármacos consumidos en la medicina humana y veterinaria [Díaz *et al.*, 2003]

3.1 EFECTOS EN EL SUELO

Los medicamentos veterinarios son ampliamente utilizados para tratar enfermedades y proteger la salud de los animales. Algunos de los fármacos son considerados aditivos alimenticios, frecuentemente mejorando y por lo tanto permitiendo que los animales sean puestos en el mercado más rápido y a un costo más bajo. Los ganaderos complementan la alimentación de los animales con una amplia gama de compuestos de diferentes clases terapéuticas, incluidos los antimicrobianos, antiprotozoarios, ecto y endo-parasiticidas, y las hormonas. Ver tabla 3.1 [Boxall *et al.*, 2003].

TABLA 3.1 Uso principal de los medicamentos veterinarios basado en los datos obtenidos para el Reino Unido y los Países Bajos

Grupos	¿Qué son?	Detalles de tratamiento	Ejemplos
Antimicrobianos	Sustancias que matan microorganismos o suprimen su multiplicación o crecimiento	tratamiento y prevención de enfermedades bacterianas	amoxicilina, dihidroestreptomicina, enrofloxacina, lincomicina, oxitetraciclina, sulfadiazina, tilosina.
Endectocidas	Agentes antiparasitarios usados para controlar parásitos internos y externos.	control de lombrices gastrointestinales, trematodos hepáticos, y lombrices pulmonares	ivermectina, pirantel, triclabendazol
Coccidiostáticos y Antiprotozoarios	Agentes químicos eficaces para el control de las infecciones del tracto intestinal causadas por parásitos de una sola célula; utilizado en todos los ámbitos de la agricultura, especialmente aves de corral.	Prevención de la coccidiosis y la disentería porcina	amprolium, clopidol, dimetridazol, narasin, nicarbazin
Antifúngicos	Agentes que matan o controlan a los hongos	tratamiento de infecciones causadas por hongos y levaduras	clorhexidina, griseofulvina, miconazol
Tratamientos de Acuicultura	Utilizados en la propagación y la crianza de las especies acuáticas en ambientes controlados o selectivos	El tratamiento de los piojos marinos plagas y furunculosis.	amoxicilina, azamethifos, cipermetrina, emamectina, flrfenicol, peróxido de hidrógeno, ácido oxolínico, oxitetraciclina
Hormonas	Químicos regulatorios activos que son señales para la coordinación de las funciones celulares	inducción al estro ovulatorio, supresión del estro, terapia sistémica de progesterona	altrenogest, benzoato de estradiol, etinil estradiol, metilttestosterona, melatonina, progesterona
Promotores de crecimiento	Usados para promover el crecimiento de animales productores de alimento	incrementa la digestión de la comida	flavofosfolipol, monensina, salinomicina
Anestésicos	Utilizados para anestesiarse animales		halotano, isoflurano, lidocaína/lignocaina, procaina
Productos para eutanasia	Usado para sacrificar animales enfermos		pentobarbital sódico

Tabla 3 traducida de Boxall *et al.*, 2003. Are veterinary medicines causing environmental risks?

Continuación TABLA 3.1 Uso principal de los medicamentos veterinarios basado en los datos obtenidos para el Reino Unido y los Países Bajos

Grupos	¿Qué son?	Detalles de tratamiento	Ejemplos
Tranquilizadores	Usados para sedar animales		fenobarbital
NSAIDS	Agentes anti-inflamatorios no esteroideos que funcionan inhibiendo la producción de prostaglandinas		fenilbutazona
Preparaciones para inflamaciones entéricas	Usado para tratar la inflamación entérica, principalmente en el ganado bovino		dimeticonas, ploxaleno

Tabla 3 traducida de Boxall *et al.*, 2003. Are veterinary medicines causing environmental risks?

La figura 3.3 muestra que los medicamentos veterinarios pueden entrar al ambiente por diferentes rutas, incluidas las emisiones durante los procesos de producción, formulación y tratamiento, y como resultado de la disposición de los medicamentos no utilizados y sus contenedores [Boxall *et al.*, 2003].

La forma en que el fármaco es emitido durante el proceso de tratamiento dependerá de si el animal recibió el tratamiento vía tópica, en el alimento, por una inyección o bolo, y de los métodos de cría del animal [Boxall *et al.*, 2003].

Los medicamentos veterinarios pueden seguir varias rutas para ingresar al agua y al suelo.

Las vías más importantes de entrada al medio ambiente, probablemente son: el vertido directo de productos de la acuicultura, la excreción de las sustancias en la orina y heces del ganado y las aguas de lavado de los tratamientos tópicos de los animales de ganado [Boxall *et al.*, 2003].

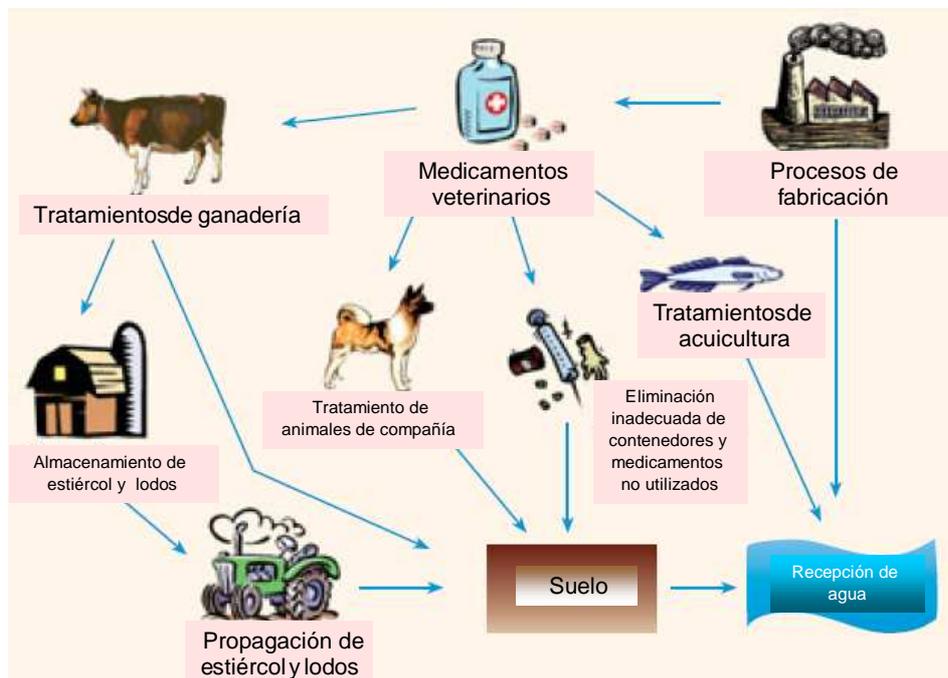


Figura 3.3 Rutas de ingreso al ambiente para medicamentos veterinarios [Boxall *et al.*, 2003].

En la tabla 3.2 se muestran los medicamentos veterinarios con el mayor potencial de ingresar al ambiente [Boxall *et al.*, 2003]:

Tabla 3.2 Medicamentos veterinarios con alto potencial de ingresar al ambiente

amitraz	enrofloxina	ácido oxolínico
amoxicilina	fenbendazol	oxitetraciclina
amprolio	flavomicina	fosmet
antisépticos	flavofosfolipol	piperonil butóxido
baquiloprim	florfenicol	poloxaleno
cefalexina	flumetrin	bencilpenicilina procaínica
clorotetraciclina	productos inmunológicos	penicilina procaínica
ácido clavulánico	ivermectina	hidrocloruro de robenidina
clindamicina	lasalocid sódico	salinomycin sódico
clopidol	levamisol	sarafloxacin
cipermetrina	lidocaína HCl	sulfadiazina
ciromazina	lincomicina	tetraciclina
decoquinato	maduramicin	tiamulina
deltametrina	monensina	tilmicosina
diazinon	morantel	toltrazuril
diclazuril	neomicina	triclabendazol
dihidroestreptomycin	nicarbazina	trimetoprim
dimeticona	nitroxinil	tilosina
benzoato de emamectina		

Fuente: Boxall *et al.*, 2003

3.1.1 USO DE ANTIBIÓTICOS EN AGRICULTURA

Hace aproximadamente 50 años la Administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso de antibióticos en alimentos veterinarios en concentraciones subterapéuticas o bajas dosis para ayudar a los animales crecer más rápidamente, incrementar la producción de carne y prevenir la enfermedades infecciosas [Crosby, 2008].

El incremento en la utilización de antibióticos tanto en animales como humanos durante las dos últimas décadas ha generado problemas en salud pública debido a la aparición de patógenos resistente y multirresistentes. Debido a este fenómeno que afecta la salud pública, agencias internacionales como la Administración de alimentos y medicamentos (FDA), la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) han reglamentado en la última década el uso sub-terapéutico de antibióticos en animales. El 90% de los antibióticos utilizados en agricultura se emplean en dosis sub-terapéuticas y dentro de éstos se encuentran antimicrobianos de la familia de las tetraciclinas, penicilinas, estreptomycin, quinolonas y sulfonamidas y otros antibióticos de uso humano [Crosby, 2008].

3.1.2 RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN ALIMENTOS E IMPLICACIONES EN LA SALUD HUMANA

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, los antibióticos se distribuyen en los diversos tejidos y fluidos animales permaneciendo por tiempo variable en cada uno de ellos. En los productos de consumo humano derivados de la industria pecuaria (cárnicos, lácteos, huevos), los antibióticos puede permanecer por un largo periodo de tiempo. Los antibióticos acumulados en carne y excretados a través de la leche pueden tener efectos nocivos sobre la salud humana en personas susceptibles a éstos. Dentro de las reacciones adversas a antibióticos reportadas en humanos se tiene: alergias (β -lactámicos, sulfonamidas), intolerancia gástrica (macrólidos), discrasias sanguíneas, nefrotoxicidad y ototoxicidad (aminoglucósidos), y efectos teratogénicos (quinolonas/ claritromicina) [Crosby, 2008].

Debido al desarrollo de reacciones adversas a los antibióticos en humanos y a que la concentración del antibiótico en el alimento puede tener un efecto sobre la flora microbiana intestinal del humano, la FDA ha reglamentado el uso de los mismos y determinado el tiempo de retiro, con el fin de establecer el tiempo en el cual la concentración del antibiótico ha descendido lo suficiente para hacer seguro el consumo de productos cárnicos y lácteos para humanos [Crosby, 2008].

Sin embargo, se dispone de información limitada sobre los efectos de los medicamentos veterinarios en los organismos del suelo. Las lombrices de tierra parecen ser sensibles a los parasiticidas, mientras que las plantas parecen ser sensibles a muchos de los grupos de antimicrobianos y las lactonas macrocíclicas [Boxall *et al.*, 2003].

La resistencia a los antimicrobianos es un creciente problema de salud pública y ha sido objeto de debate durante décadas. Los antibacterianos suministrados a los animales en dosis subterapéuticas previenen las enfermedades infecciosas, aumentan la eficiencia alimentaria, y aumentan la tasa de ganancia de peso. Numerosos estudios sugieren un vínculo entre el uso de antibacterianos en la agricultura y las infecciones con microorganismos resistentes, y hay pruebas de que la resistencia antibacteriana de la agricultura puede ser transferida a los seres humanos [Boxall *et al.*, 2003].

Efectos interactivos, incluyendo la aditividad, el antagonismo, y la sinergia podría aumentar o disminuir los posibles efectos en el medio ambiente. Por ejemplo, cabría esperar que los antibacterianos interactúen con otras sustancias antibacterianas, lo que lleva a un mayor efecto sobre el medio ambiente del que se predice para cada compuesto por separado. Además, los medicamentos veterinarios pueden afectar a los procesos clave del destino de otros grupos químicos. Por ejemplo, los antibacterianos son tóxicos para los microorganismos del suelo y, por tanto, podrían reducir la capacidad del sistema del suelo para degradar a otros contaminantes, tales como plaguicidas [Boxall *et al.*, 2003].

De acuerdo con Jones *et al.*, (2002), los antibióticos pueden ser clasificados como extremadamente tóxicos para los microorganismos (EC50 menor a 0.1 mg/L) y muy tóxicos para algas (EC50 entre 0.1 y 1 mg/L).

Vázquez-Moreno y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue obtener información de la frecuencia y niveles de residuos tóxicos en los tejidos de origen animal en la región Noroeste de México.

De las seis familias de antibióticos que se determinaron, la que se encontró con mayor frecuencia fue la de las sulfonamidas, la cual se detectó en las tres especies estudiadas, con porcentajes de frecuencia de 7.3, 7.3 y 10.6% para bovino, aves y porcino, respectivamente. Esto puede deberse tanto a su amplio uso, como al alto poder residual de las mismas [Vázquez-Moreno *et al.*, 2002].

Las concentraciones promedio más altas de antibióticos se detectaron para la estreptomina (0.13-0.56 µg/g), seguida por las tetraciclinas (0.12-0.16 µg/g) y las sulfonamidas (0.02-0.09 µg/g). La eritromicina estuvo presente en una de las muestras de riñón, penicilina se detectó en los tres tejidos de una muestra de bovino [Vázquez-Moreno *et al.*, 2002].

En 2007, Li y sus colaboradores realizaron un estudio para determinar el efecto de la amoxicilina en el DNA de células de mamíferos, encontrando lesiones probablemente inducidas vía la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno.

3.2 EFECTOS EN EL AGUA

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (publicada desde 1988) en el Artículo 123 establece que:

“Todas las descargas en las redes colectoras, ríos, acuíferos, cuencas, cauces, vasos, aguas marinas y demás depósitos o corrientes de agua y los derrames de aguas residuales en los suelos o su infiltración en terrenos, deberán satisfacer las normas oficiales mexicanas que para tal efecto se expidan, y en su caso, las condiciones particulares de descarga que determine la secretaría o las autoridades locales, corresponderán a quien genere dichas descargas, realizar el tratamiento previo requerido.”

Sin embargo, aproximadamente el 70% (considerando un flujo de 74.5 m³/s) [Jiménez *et al.*, 2001] del agua residual del Área Metropolitana de la Ciudad de México, es descargada sin un tratamiento previo, a través de tres canales al Valle del Mezquital en donde es utilizada para tierras de agricultura. Este estudio (Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City–Mezquital Valley) reporta la presencia de medicamentos en esta red acuífera [Siemens *et al.*, 2008].

Muchos de los contaminantes, incluidos los productos farmacéuticos, no son totalmente eliminados durante el tratamiento de aguas residuales. La descarga de efluentes en aguas superficiales resulta en una exposición crónica a bajas concentraciones de los organismos acuáticos a estos compuestos, con efectos desconocidos. La exposición de bacterias virulentas que están en las aguas residuales a los residuos de antibióticos puede inducir a la resistencia, lo cual puede poner en peligro la salud humana [Cooper *et al.*, 2008].

Según la base de datos para determinar el mayor riesgo ambiental, generada por Cooper *et al.*, (2008), los medicamentos que se encuentran en primer lugar de la lista de los 100 medicamentos con mayor riesgo ambiental son aquellos que afectan al sistema nervioso central (analgésicos, anti-inflamatorios y psicoterapéuticos), en segundo lugar se encuentran los medicamentos cardiovasculares, y en tercer lugar los medicamentos anti-infectivos.

Por otro lado, en la costa sur de Nueva Escocia, Canadá, cuya cuenca desemboca en Bedford Basin y Halifax Harbor antes de llegar al océano Atlántico, se realizó un monitoreo en estos puntos, en el que los fármacos predominantes en las muestras fueron naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozil, ácido salicílico y diclofenaco [Comeau *et al.*, 2008]. La presencia predominante de ácido salicílico en las aguas residuales coincide con el amplio uso que tiene su precursor, el ácido acetilsalicílico.

Los antibióticos recientemente han sido clasificados como un grupo de riesgo prioritario debido a su alta toxicidad para las algas y bacterias a bajas concentraciones y su potencial para causar resistencia entre las poblaciones naturales de bacterias [Hernando *et al.*, 2006].

Por lo tanto, los antibióticos en las aguas superficiales tienen el potencial para interrumpir los ciclos y procesos bacterianos clave críticos para la ecología acuática

(nitrificación/desnitrificación) o la agricultura (fertilidad del suelo) y la producción animal (procesos rudimentarios) [Costanzo *et al.*, 2005; Kinney *et al.*, 2006; Kummerer, 2004; citados por Comeau *et al.*, 2008].

En las aguas residuales de los hospitales el rango en el que se han encontrado los antibióticos beta lactámicos es de 0.85 -80 µg/L [Watkinson *et al.*, 2009].

En una investigación realizada en Australia por Watkinson *et al.*, (2009), de los 10 antibióticos más usados en ese país, se identificaron nueve en el influente de las plantas de tratamiento de aguas residuales, incluyendo amoxicilina, cefaclor, cefalexina, penilina V, ciprofloxacino, doxiciclina, eritromicina, sulfasalazina y sulfametoxazol.

3.2.1 REUSO DEL AGUA

El aumento de la eficiencia en la gestión de los cultivos y en los rendimientos de los cultivos ha incrementado la demanda sobre los recursos hídricos para el riego. Los efluentes son reutilizados para riego en muchos países de todo el mundo en todos los continentes poblados [USEPA, 1992]. Varios de estos países han elaborado directrices que dan criterios de calidad y consejos sobre cómo reutilizar los efluentes para riego; ejemplos de éstas se resumen en el manual de directrices de la USEPA para la reutilización del agua [USEPA, 1992].

Hay diferentes mecanismos que pueden utilizarse para reducir la presión sobre los recursos de agua dulce para riego. Un posible mecanismo es el reciclado de aguas residuales y agua de drenaje que pueden ser utilizados en el lugar de otras fuentes de agua dulce para el riego [Toze, 2006].

Los tipos de aguas residuales que son utilizadas para el reciclaje incluyen efluentes de aguas residuales tratadas y no tratadas [Shereif *et al.*, 1995; Asano *et al.*, 1996; Haarhoff y Van der Merwe, 1996, citados por Toze, 2006], escorrentías de aguas pluviales [Dillon *et al.*, 1994; Asano *et al.*, 1996, citados por Toze, 2006], aguas grises domésticas [Anderson, 1996, citado por Toze, 2006], y aguas residuales industriales [Asano *et al.*, 1996; y Guillaume Xanthoulis, 1996, citados por Toze, 2006].

Sin embargo, una de las principales preocupaciones relacionadas con los compuestos farmacéuticamente activos, es el desarrollo de resistencia a antibióticos en los microorganismos del suelo y el agua debido a la descarga de antibióticos en el ambiente [Guardabassi *et al.*, 1998 citado por Toze, 2006].

Se ha reportado la presencia de antibióticos en las aguas residuales de hospitales (Kummerer, 2001; Lindberg *et al.*, 2004; citados por Watkinson *et al.*, 2009), en los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales [Batt *et al.*, 2006; Costanzo *et al.*, 2005; Watkinson *et al.*, 2007; citados por Watkinson *et al.*, 2009], aguas superficiales [Batt *et al.*, 2006; Kolpin *et al.*, 2002; citados por Watkinson *et al.*, 2009], aguas subterráneas [Hirsch *et al.*, 1999; Lindsey *et al.*, 2001; citados por Watkinson *et al.*, 2009], sedimentos [Capone *et al.*, 1996; Kerry *et al.*, 1996; Kim and Carlson, 2006: citados por Watkinson *et*

al., 2009], biota [Dolliver *et al.*, 2007; Kong *et al.*, 2007; citados por Watkinson *et al.*, 2009] y agua de consumo humano [Zuccato *et al.*, 2000; citados por Watkinson *et al.*, 2009].

3.2.2 CONTAMINANTES EN LOS EFLUENTES DE LAS PLANTAS DE TRATAMIENTO

En Beijing, China, se realizó un monitoreo en una planta de tratamiento de aguas residuales durante cuatro semanas, cuya prioridad fueron los contaminantes orgánicos hidrofóbicos. Dicho estudio reveló la presencia de contaminantes persistentes en el influente y en los efluentes, incluso en el efluente final de la planta de tratamiento [Wang, 2003].

Por otro lado Lindqvist y sus colaboradores realizaron un estudio en el 2005 en siete plantas de tratamiento de aguas residuales en Finlandia para detectar la ocurrencia de cinco fármacos ácidos: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco y bezafibrato. La eliminación de estos productos farmacéuticos se determinó mediante el análisis de las muestras tomadas diariamente de los influentes y los efluentes. Dos o más de los compuestos investigados se encontraron en cada efluente de las siete plantas de tratamiento de aguas residuales. A pesar de que el ibuprofeno presentó la mayor velocidad promedio de eliminación ($92\pm 8\%$), el compuesto sigue siendo fácilmente detectable en la mayoría de las muestras [Lindqvist *et al.*, 2005]

Carballa *et al.*, realizaron un estudio en una planta de tratamiento de aguas residuales localizada en Galicia (al noroeste de España). Esta planta corresponde a una población de aproximadamente 100000 habitantes. Se monitoreó la presencia de trece productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCPs por sus siglas en inglés), los cuales corresponden a diferentes grupos terapéuticos (almizcles, antibióticos, tranquilizantes, antiepilépticos, antibióticos, estrógenos y medios de contraste). Sólo ocho compuestos fueron cuantificados (galzolida, tonalida, ibuprofeno, naproxeno, sulfametoxazol, estrona, estradiol e ioprimida) debido a que el resto se encontraba por debajo de los límites de cuantificación (carbamazepina, diazepam, diclofenaco, roxitromicina y etinilestradiol) [Carballa *et al.*, 2005].

Todos los PPCPs detectados, con excepción de la iopromida, son removidos durante el tratamiento biológico con eficiencias entre 30–75% para los almizcles, 40–75% para los antiflogísticos, aproximadamente 70% para antibióticos y 50% para el estrógeno natural, estradiol.

Los resultados de estos estudios permiten deducir que no se remueve el 100% de los fármacos y sus metabolitos de las aguas residuales, incluso después de haber sido tratadas.

Un estudio realizado por Watkinson *et al.*, (2009) demostró que aunque las plantas de tratamiento de aguas residuales no están diseñadas para remover antibióticos, la remoción en algunos casos alcanza valores de 80%. Sin embargo, las implicaciones de estos resultados aun no pueden ser completamente comprendidas hasta que haya un

completo entendimiento de los efectos potenciales de estas bajas concentraciones así como la presencia potencial y los efectos de los productos de degradación.

Los efectos de los productos de degradación se desconocen y aunque es comúnmente considerado que estos metabolitos son menos potentes que los compuestos originales, en algunos casos, estos compuestos aun pueden tener una actividad significativa [Boxall *et al.*, 2003] o incluso ser más nocivos que los compuestos originales [Boyd *et al.*, 2005; citado por Watkinson *et al.*, 2009].

3.3 BASURERO ABIERTO NO DISEÑADO TÉCNICAMENTE NI CONTROLADO COMO LA ÚLTIMA OPCIÓN DE DISPOSICIÓN

Aunque la OMS propone el uso de **Basurero abierto no diseñado técnicamente ni controlado como la última opción de disposición**, este es probablemente el método de desecho más común en los países en desarrollo. Los desechos sin tratar son descargados en un lugar abierto, que no fue trazado específicamente y carece de controles, por lo cual no existe ninguna protección para el ambiente local y no deben utilizarse. No se recomienda arrojar productos farmacéuticos en este tipo de basureros, a menos que sea como último recurso. Preferentemente deberán descargarse después de la inmovilización por encapsulación o inertización. Como último recurso, cuando no sea posible inmovilizar los medicamentos desechados, habrá que cubrirlos rápidamente con grandes cantidades de residuos urbanos para evitar el acceso a la gente que ronda los basureros. Cabe mencionar que la eliminación de medicamentos en basureros abiertos, no controlados, con aislamiento insuficiente del acuífero u otras vías de agua pueden dar lugar, en el peor de los casos, a la contaminación del agua potable [OMS, 1999].

3.4 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y PRODUCTOS PARA EL CUIDADO PERSONAL (PPCP)

Los productos farmacéuticos y productos para el cuidado personal (PPCP por sus siglas en inglés) como contaminantes se refiere, en general, a cualquier producto utilizado por las personas para su salud personal o motivos cosméticos, o bien, utilizadas por la agroindustria para aumentar el crecimiento o la salud del ganado. Los PPCPs comprenden una diversa colección de miles de sustancias químicas, incluyendo los medicamentos prescritos y de venta en mostrador (OTC), medicamentos veterinarios, fragancias y cosméticos [USEPA, 2008].

Los estudios han demostrado que los productos farmacéuticos están presentes en los cuerpos de agua de Estados Unidos. Además, la investigación sugiere que ciertos medicamentos pueden causar daños ecológicos. La EPA se ha comprometido a investigar este tema y el desarrollo de estrategias para ayudar a proteger la salud del medio ambiente y el público [USEPA, 2008].

Los PPCP probablemente han estado presentes en el agua y el medio ambiente tanto tiempo como el que los seres humanos han estado usándolos. Los medicamentos que se

consumen no son totalmente absorbidos en el cuerpo, y son excretados pasando a las aguas residuales y aguas superficiales. Con los avances en la tecnología que han mejorado la capacidad para detectar y cuantificar estos productos químicos, ahora se puede empezar a identificar qué efectos, si los hay, tienen estos productos químicos sobre la salud humana y ambiental [USEPA, 2008].

Los productos farmacéuticos y productos para el cuidado personal se denominaron "PPCP" hace sólo unos años, pero estos productos químicos bioactivos (sustancias que tienen un efecto sobre el tejido vivo) han estado en el ambiente durante décadas. Su efecto sobre el medio ambiente es ahora reconocido como una importante área de investigación [USEPA, 2008].

Los PPCPs incluyen:

- ✓ Medicamentos con prescripción y OTC
- ✓ Medicamentos veterinarios
- ✓ Fragancias
- ✓ Cosméticos
- ✓ Productos de protección solar
- ✓ Agentes de diagnóstico
- ✓ Nutracéuticos (por ejemplo, vitaminas)

Las fuentes de PPCPs son:

- La actividad humana
- Residuos de la industria farmacéutica (bien definida y controlada)
- Residuos de hospitales
- Los medicamentos ilícitos
- El uso de medicamentos veterinarios, especialmente antibióticos y esteroides
- Agroindustria

La importancia de la contribución de los individuos para descargar directamente los químicos en el ambiente ha sido ignorada por mucho tiempo. Los PCPS en el ambiente ilustran la conexión inmediata de las acciones/actividades de los individuos con el ambiente [USEPA, 2008].

Los individuos añaden PPCP al medio ambiente a través de la excreción (la eliminación de material de desecho del organismo) y de baño, y la eliminación de medicamentos no deseados a la basura y el alcantarillado [USEPA, 2008].

Algunos PPCP son fácilmente degradados y procesados por el cuerpo humano o se degradan rápidamente en el medio ambiente, pero otros no son fácilmente transformados, por lo que entran al alcantarillado doméstico [USEPA, 2008].

La excreción de medicamentos biológicamente no utilizados o procesados depende de la:

- composición individual del fármaco (algunos excipientes -es decir, ingredientes inertes- puede reducir la absorción, por lo tanto, maximizar la excreción).
- capacidad de cada organismo para metabolizar los medicamentos (esta capacidad depende de la edad, sexo, salud, y las distintas idiosincrasias).

Debido a que se disuelven fácilmente y no se evaporan a temperaturas o presión normales, los PPCP siguen su camino en el suelo y en los ambientes acuáticos a través de las aguas residuales, lodos del tratamiento de aguas residuales (biosólidos), y el riego con agua regenerada [USEPA, 2008].

En la figura 3.4 se muestra la ruta entre hogares y las instalaciones de aguas residuales sépticas o municipales. Así mismo se representa la disposición de medicamentos y productos de cuidado personal no utilizados al sanitario como un método común pero pobre de disposición [USEPA, 2006].

Por otro lado, en la parte superior izquierda de la figura 3.4 se pueden apreciar algunas de las vías de ingreso a las aguas residuales, biosólidos y granjas de los PPCPs en el medio ambiente.

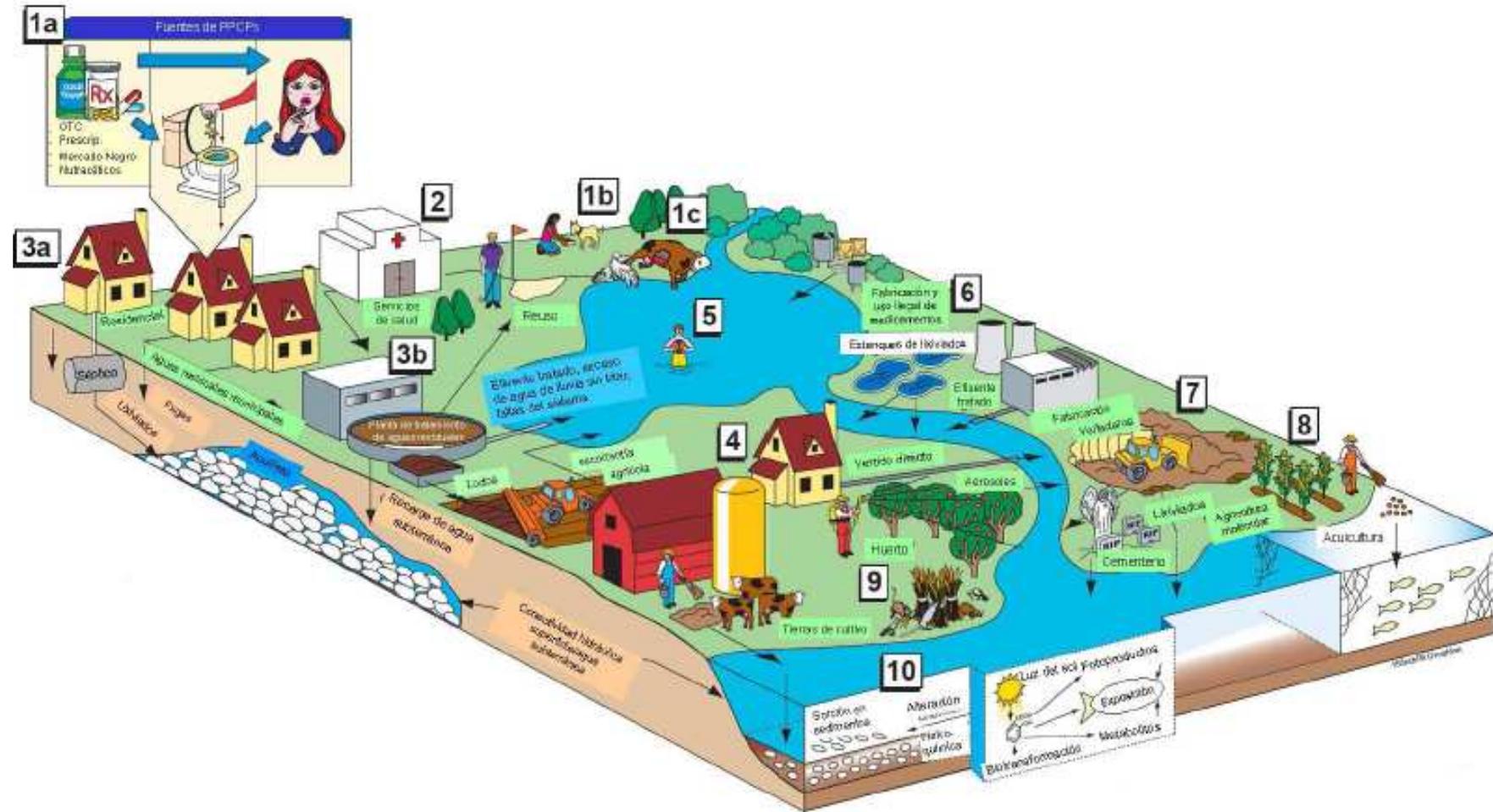


Figura 3.4 Fuentes y destino de los PPCPs en el ambiente.
Fuente: USEPA, 2006

Acotaciones:

- 1 Uso por individuos (1a) y mascotas (1b): Excreción metabólica (fármaco sin metabolizar, conjugados del fármaco, y metabolitos bioactivos); sudor y vómito. Excreción exacerbada por enfermedad y medicamentos de lenta disolución.
 Disposición de medicamentos no utilizados o caducos a los sistemas de drenaje.
 Fugas subterráneas en la infraestructura del sistema de drenaje
 Eliminación de los cadáveres de animales medicados o muertos por eutanasia como alimento para animales carroñeros (1c)
- 2 Liberación de desechos hospitalarios tratados/no tratados a los sistemas de drenaje domésticos (ponderado de toxicidad aguda de los medicamentos y agentes de diagnóstico, a diferencia de los medicamentos a largo plazo), también por disposición de las farmacias, médicos, superávit de medicamentos.
- 3 Liberación a sépticos privados/ lixiviación (3a)
 Efluente tratado descargado de las plantas de tratamiento de aguas residuales domésticas a las aguas superficiales, re-inyectada a los acuíferos (recarga), reciclada/reusada (uso doméstico o de riego) (3b)
 Derrame de aguas residuales no tratados por eventos de tormentas y fallas en el sistema directamente a las aguas superficiales (3b)
- 4 Transferencia de sólidos de las aguas residuales ("biosólidos") a la tierra (por ejemplo: suelo/fertilización)
 Vertido directo de los hogares (aguas residuales no tratadas descargadas directamente a las aguas superficiales)
 Liberación por actividades agrícolas: aerosoles transportados de los cultivos de árboles (por ejemplo: antibióticos)
 El estiércol de los animales domésticos medicados (por ejemplo, piensos) - (operaciones de engorda de animales confinados)
- 5 Liberación directa a aguas abiertas vía baño/nado/lavado
- 6 Descarga de corrientes de desecho industriales reguladas/controladas
 Disposición/liberación de laboratorios clandestinos y el uso ilícito de medicamentos
- 7 Disposición a los vertederos vía los residuos domésticos, desechos médicos y otros desechos peligrosos.
 Filtración en vertederos y cementerios defectuosos (mal diseñados)
- 8 Liberación a aguas abiertas a partir de los acuicultivos (alimento con medicamento y las heces resultantes)
 Potencial futuro de liberación por las granjas moleculares (producción de terapéuticos en cultivos)
 Liberación de medicamentos que tienen un doble efecto como agentes de control de plagas: ejemplos: 4-aminopiridina, medicamento experimental para la esclerosis múltiple usado como avicida; warfarina, un veneno para rata que actúa como anticoagulante; azacolesterol, un inhibidor reproductivo antilipídémico para aves y roedores; ciertos antibióticos usados como para los patógenos de los huertos; acetaminofen, un analgésico usado para el control de la víbora café de árbol; cafeína, un estimulante usado para el control de la rana coqui
- 10 Transporte/destino ambiental último:
 muchos PPCPs eventualmente transportados de un ambiente terrestre a un ambiente acuoso
 fototransformación (de reacciones tanto directas como indirectas vía la luz UV)
 alteración fisicoquímica, degradación y mineralización última
 volatilización (principalmente ciertos anestésicos, fragancias)
 consumo por las plantas
 partículas respirables conteniendo fármacos absorbidos (por ejemplo: polvos de alimento con medicamento)

3.5 CONSECUENCIAS DE LOS MEDICAMENTOS CADUCOS EN EL AMBIENTE

3.5.1 IMPACTO EN EL MEDIO AMBIENTE

Además de la información revisada a lo largo de este capítulo, en la tabla 3.3 se presenta un resumen de los principales artículos relacionados con la presencia de los medicamentos caducos, sus metabolitos y otros PPCPs en el ambiente.

Tabla 3.3 Revisión bibliográfica sobre las consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente

ARTÍCULO	CONCLUSIÓN MÁS IMPORTANTE
Disposal practices for unwanted residential medications in the United States [Glassmeyer <i>et al.</i> , 2009]	Se analizan los métodos de disposición de medicamentos en E.U. y se concluye que existe una imperiosa necesidad de regularla para reducir la contaminación del ambiente y el daño a la salud humana y de los animales domésticos.
Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water [Mompelat <i>et al.</i> , 2009]	En esta revisión se hace énfasis en el monitoreo de fármacos y sus metabolitos en el agua potable, y aunque las cantidades por el momento son bajas, es importante monitorear la ausencia de muchos de los productos farmacéuticos como carbamazepina y los NSAIDs entre otros en las redes principales de agua potable.
The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water [Watkinson <i>et al.</i> , 2009]	Este estudio demostró que aunque las plantas de tratamiento de aguas residuales en el sudeste de Australia no están diseñadas para la remoción de antibióticos, se demostró una remoción de la fase acuosa de aproximadamente el 80%
Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France) [Feitosa-Felizzola <i>et al.</i> , 2009]	Los compuestos más frecuentemente detectados fueron los macrólidos tanto en agua como en sedimentos (Carbamazepina).
The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK [Kasprzyk-Horderna <i>et al.</i> , 2008]	La mayoría de los PPCPs fueron encontrados en el río en concentraciones del orden de $\mu\text{g/L}$. Se encontró que el principal origen de la contaminación del agua por PPCPs es el efluente de las aguas residuales. Todas las muestras recolectadas en cualquier punto corriente debajo de la planta PTAR estaba contaminada con la mayoría de los PPCPs estudiados (Trimetoprima, sulfametoxazol, amoxicilina , cloranfenicol, eritromicina, metronidazol, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, aspirina , ácido salicílico , codeine, tramadol, carbamazepina, gabapentina, propanolol, metoprolol, atenolol, benzafibrato, simvastatina, pravastatina, ranitidina, cimetidina, sulfasalazina, furosemida, digoxina, entre otros.

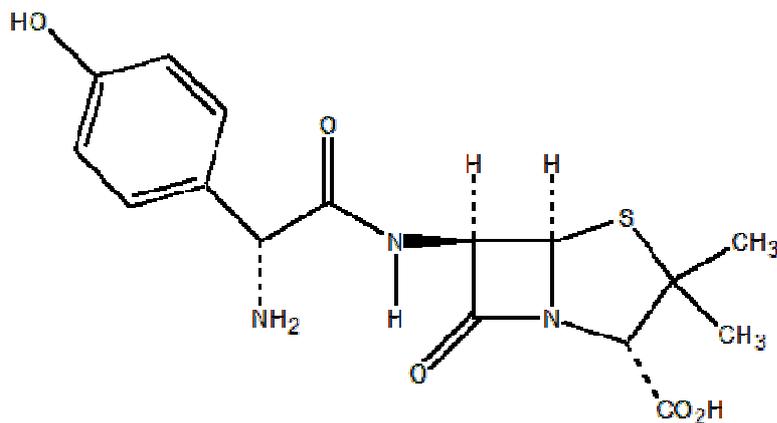
Tabla 3.3 Revisión bibliográfica sobre las consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente (cont.)

ARTÍCULO	CONCLUSIÓN MÁS IMPORTANTE
Pharmaceuticals as Environmental Pollutants: The Ramifications for Human Exposure. [Daughton, 2008]	Los humanos pueden estar expuestos crónica e inadvertidamente a los residuos traza de los fármacos a partir del medio ambiente al consumir agua potable contaminada (o tejidos de animales y plantas), o por exposición dérmica o pulmonares durante el baño.
Ecotoxicological Aspects related to the presence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment [Santos <i>et al.</i> , 2008]	Actualmente en la Unión europea y en Estados Unidos, la legislación obliga a que los nuevos medicamentos sean sometidos a evaluaciones de impacto ambiental, y como consecuencia se están implementando nuevos métodos de evaluación para efectos agudos y crónicos. Sin embargo, aun hay una carencia significativa de información sobre toxicología debida a interacciones sinérgicas de los fármacos.
Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants [Linberg <i>et al.</i> , 2007]	No se debe excluir el potencial para desarrollar efectos (crónicos) adversos debido a la presencia de antibióticos en los efluentes de hospitales y en los efluentes y sedimentos de las PTAR.
Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment [Jjemba, P. K. 2006]	La excreción es la principal ruta a través de la cual los PPCPs ingresan al medio ambiente. Sin embargo, los medicamentos que tienen una baja proporción los compuestos originales al excretarse también muestran una mayor concentración en el ambiente acuático sugiriendo que proporciones bajas de excreción pueden ser más recalcitrantes en el medio ambiente.
Estudio de residuos tóxicos en tejidos animales destinados al consumo [Vázquez-Moreno <i>et al.</i> , 2002]	El objetivo de este estudio fue obtener información de la frecuencia y niveles de residuos tóxicos en los tejidos de origen animal en la región Noroeste de México. Los residuos de antibióticos variaron en concentración y tipo durante el período de análisis. Las sulfonamidas se encontraron con mayor frecuencia (7,3-10,6%). Cloranfenicol y sulfonamidas se detectaron en algunas muestras con niveles por arriba de la tolerancia según la Norma Oficial Mexicana.

3.6 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE AMOXICILINA

■ Fórmula molecular: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3 H_2O$

■ Estructura molecular:



■ Peso molecular: 419.5

■ Nombre IUPAC: ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico trihidratado.

■ Número CAS: 61336-70-7

■ Punto de fusión: 195°C

■ Descripción: polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo.

■ Solubilidad: Ligeramente soluble en agua (4.0 mg/mL), metanol (7.5 mg/mL) y alcohol; casi insoluble en éter dietílico y ácidos grasos.

3.7 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE AMOXICILINA

□ AMOXICILINA [DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS, 2008]

● Farmacocinética:

La amoxicilina es una aminopenicilina semisintética estable en medio ácido. Se absorbe en el intestino delgado y su absorción no se ve limitada con la ingesta de alimentos. Los rangos de absorción con y sin alimentos varían de 74-92% de la dosis administrada. Las concentraciones séricas máximas promedio fueron de 3.5-5 $\mu\text{g/mL}$ y de 5.5-11 $\mu\text{g/mL}$ después de una sola dosis oral de 250 mg y 500 mg de amoxicilina, respectivamente.

Dentro de 1-2.5 horas después de su ingesta; los niveles en sangre aún pueden detectarse después de 8 horas de ingestión oral. La amoxicilina se une a la albúmina en 17% siendo esta unión reversible. Se metaboliza sólo 10% de la dosis. La amoxicilina se distribuye a una gran variedad de tejidos y líquidos orgánicos.

Alcanza niveles con respecto a la concentración sérica de 5-10% en LCR pero sólo con meningitis inflamadas ya que de lo contrario, no se detecta; 25-33% en el suero del recién nacido con respecto al de la madre; 5% en leche materna con respecto a la concentración en suero materno y 100-3000% en la bilis en contraste con la concentración sérica. La vida media es de 0.7-1.4 horas (promedio de 80 minutos) en condiciones renales normales, pero aumenta a 7.4-21 horas si la depuración de creatinina es < 10 mL/min.

La amoxicilina atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna.

La amoxicilina se excreta sin cambios por filtración glomerular y excreción tubular; de 54.5 a 84% de la dosis administrada se encuentra en la orina en forma activa en las primeras 6 horas después de la administración. Se han reportado niveles urinarios máximos de 5500 $\mu\text{g/ml}$ tras una dosis oral de 3 g.

En el hígado se metaboliza alrededor del 20 al 30% de la dosis de amoxicilina administrada, siendo el principal metabolito de la amoxicilina el ácido penicilánico ($> 30\%$), una sustancia carente de actividad antibacteriana, pero que inhibe de forma irreversible la mayoría de las betalactamasas.

Perfil farmacocinético en situaciones clínicas especiales: La eliminación de amoxicilina en caso de insuficiencia renal depende del grado de la alteración en el riñón.

La absorción y la eliminación son más bajas en neonatos y prematuros, prolongando de 3.5 hasta 4 horas el tiempo de vida media.

La diálisis reduce significativamente las concentraciones de amoxicilina en el suero.

● Farmacodinamia:

La amoxicilina es un fármaco bactericida que actúa en la última etapa de la síntesis de la pared bacteriana durante la fase de replicación activa, alcanzando y uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs-Penicillin Binding Proteins) localizadas en la membrana interna de la pared celular, impidiendo la formación de la pared celular y así creando una pared celular inestable, que se edematiza y estalla por la presión osmótica llevando a la célula a la muerte.

La amoxicilina es estable en un ambiente ácido, pero es inactivada por las penicilinasas (β -lactamasas).

Espectro de la actividad in vitro: La amoxicilina es activa contra microorganismos grampositivos (incluyendo el gonococo y el meningococo) y algunos gramnegativos (más activo contra salmonelosis y menos efectivo sobre Pseudomonas).

● Contraindicaciones:

Aunque la anafilaxia es generalmente menos frecuente (0.2% en 1000 casos del tratamiento) y es más común cuando se usa la terapia parenteral, se han documentado reportes cuando se usa el tratamiento oral con penicilinas.

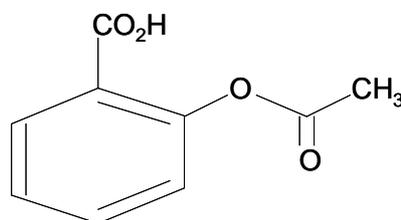
Es preferible no indicar amoxicilina si no se realizó un programa previo de desensibilización. Siempre que ocurra hipersensibilidad grave o reacción alérgica, la terapia con amoxicilina debe ser discontinuada e iniciar el tratamiento apropiado. Reacciones anafilácticas serias (respiración rápida o irregular, brevedad de la respiración [taquipnea], inflamación o edema facial; disminución de la presión sanguínea repentina y grave) requiere tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina, oxígeno, esteroides intravenosos y manejo de las vías respiratorias, requiriendo a veces intubación orotraqueal.

3.8 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Es un éster acetilado del ácido salicílico. Su proceso de síntesis consiste en tratar el ácido salicílico con anhídrido acético, en presencia de un poco de ácido sulfúrico que actúa como catalizador. Fue en 1897 cuando el químico alemán Félix Hoffman logró sintetizar, por primera vez, en forma pura y estable el ácido acetilsalicílico [Bayer AG, 2006].

■ Fórmula molecular: $C_9H_8O_4$

■ Estructura molecular:



■ Peso molecular: 180.2

■ Nombre IUPAC: ácido 2-(acetoxi)benzóico

■ Número CAS: 50-78-2

■ Punto de fusión: 136°C

■ Descripción: polvo blanco, cristalino. Es estable en aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácidos salicílico y acético. Sus cristales son alargados, de sabor ligeramente amargo y de color blanquecino [Bayer AG, 2006].

- Solubilidad: Fácilmente soluble en alcohol (1 g en 5 mL); soluble en cloroformo (1 g en 17 mL) y éter dimetílico (1 g en 10-15 mL); ligeramente soluble en agua (1 g en 300 mL).
- pKa= 3.49

3.9 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Su eficacia terapéutica como analgésico y antiinflamatorio fue descrita en 1899 por el farmacólogo alemán Heinrich Dreser [Bayer AG, 2006].

Ácido Acetilsalicílico [Diccionario De Especialidades Farmacéuticas, 2008]

● Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina código ATC: B01AC.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria al bloquear la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX-1). Este efecto inhibitorio es especialmente marcado en las plaquetas, ya que las plaquetas no pueden resintetizar esta enzima.

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ácidos, con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. En general, las dosis orales de 0.3 a 1.0 g se usan para el alivio del dolor y en condiciones febriles menores, como resfriados; para disminuir la temperatura y aliviar los dolores articulares y musculares.

También se emplea en trastornos inflamatorios agudos y crónicos como artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Generalmente, las dosis altas de 4 a 8 g al día en dos dosis divididas se utilizan para estos trastornos.

El ácido acetilsalicílico microencapsulado muestra una absorción más lenta y eliminación más prolongada que la forma cristalina de la sustancia. Se metaboliza principalmente en el hígado en metabolitos activos y por conjugación con ácido glucorónico en el intestino delgado, hígado, vejiga, riñón, pulmón y bazo. Los salicilatos se eliminan del organismo esencialmente mediante excreción renal.

● Farmacocinética:

Tras la administración oral, el ácido acetilsalicílico se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Durante y después de la absorción, el ácido acetilsalicílico se convierte en su principal metabolito activo, el ácido salicílico. Las concentraciones

séricas máximas en plasma se alcanzan después de 10-20 minutos en el caso del ácido acetilsalicílico y después de 0.3-2 horas con el ácido salicílico.

Tanto el ácido acetilsalicílico como el ácido salicílico se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas y se distribuyen rápidamente a todas las partes del cuerpo. El ácido acetilsalicílico se excreta por la leche materna y atraviesa la placenta.

El ácido acetilsalicílico se elimina principalmente por metabolismo hepático; los metabolitos incluyen ácido salicílico, glucorónido, salicilfenólico, salicilacil glucorónido, ácido genticónico y ácido genticónico, sin embargo el metabolito principal es el ácido salicílico. El 1-2% de la dosis puede ser eliminado sin cambios.

La eliminación cinética del ácido salicílico depende de la dosis, ya que el metabolismo está limitado por la capacidad de las enzimas hepáticas. Por lo tanto, la vida media de eliminación varía entre 2 a 3 horas después de la administración de dosis bajas, a alrededor de 15 horas con dosis altas. El ácido salicílico y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal.

● Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a salicilatos y otras sustancias similares, enfermedad ácido péptica activa, antecedentes de asma bronquial inducida por salicilatos o sustancias de acción similar, en especial antiinflamatorios no esteroideos; uso en combinación con metotrexato a dosis de 15 mg por semana o más diátesis hemorrágica, último trimestre de embarazo, insuficiencia renal y/o hepática.

3.10 FRIJOL BAYO

En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social publicó el Cuadro básico de alimentos (2006), el cual es un instrumento de apoyo para favorecer una mejor nutrición a través de la adecuada selección de alimentos.

Los grupos de alimentos que considera son:

- | | | |
|-----------------------|----------------|----------------|
| 1. carnes y huevo | 4. cereales | 7. grasas |
| 2. leches y derivados | 5. leguminosas | 8. condimentos |
| 3. frutas y vegetales | 6. azúcares | |

En el grupo de las leguminosas, se incluye el subgrupo del frijol. En este subgrupo del frijol, se describe al frijol Bayo.

◆ Descripción:

Es la semilla seca entera perteneciente a la familia de las leguminosas, género *Phaseolus*, especie *vulgaris*, que se encuentra dentro de la vaina y se extrae hasta que está madura y seca, de forma generalmente reniforme y más o menos plana, de 1.5 cm a 2.0 cm de

longitud y de 1 cm a 1.5 cm de grosor de acuerdo a la variedad, su pericarpio es liso y brillante de color beige y su hilio es blanco limitado por una delgada franja de color mostaza. Existe una gran variedad de estos frijoles: Bayo blanco, bayo gordo, bayo jarocho, bayo mediano, bayo menudo, bayo mexicano, bayo rata, bayo zavaleta, bayo parraleño y bayo perlita, que podrán adquirirse de acuerdo a disponibilidad ya que la variedad genérica corresponde a frijol bayo [IMSS, 2006].

Para su comercialización el grano debe tener completas sus partes constitutivas y no exceder de una cuarta parte por daño mecánico. Especificaciones físicas y químicas: Humedad 16%, impurezas máximo 3%, total de semilla dañada 5% máximo, total de semilla con defecto 15%, frijoles mezclados 10%, tiempo de cocción máximo de 3 horas para el 90% del frijol [IMSS, 2006].

El frijol bayo (*Phaseolus vulgaris L.*) es un cultivo que se adapta a una diversidad de suelos y climas, aunque prefiere suelos sueltos y climas moderadamente fríos con temperaturas entre 16 y 25 °C. Es importante como mejorador de la fertilidad de los suelos ya que fija nitrógeno atmosférico. Es de corto periodo vegetativo (90 a 120 días) y requiere bajos volúmenes de agua (3500-4500 m³/Ha) [SRA, 2009].

◆ Presentación:

A granel o empacado en bolsa de polietileno de 1000 g.

◆ Conceptos nutriológicos:

En 100 g contiene 58.5 g de hidratos de carbono, 22.7 g de proteína, el contenido proteico y de aminoácidos esenciales (lisina y metionina) se debe a su capacidad de asociarse con bacterias del género *Rhizobium* que fijan el nitrógeno atmosférico convirtiéndolo en amoníaco disponible para ser absorbido; los aminoácidos limitantes de este subgrupo son los aminoácidos azufrados con una calificación química (CQ) de 55 %. Tiene 1.8 g de lípidos, los cuales son ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, 4% de fibra cruda en forma de celulosa y hemicelulosa, tiene hidratos de carbono no biotransformables (rafinosa, estaquiosa, verbascosa y arabinosa), calcio 200 mg, 247 mg de fósforo, pequeñas cantidades de tiamina, riboflavina y niacina, Esta variedad contiene mayor cantidad de calcio y menor cantidad de potasio. Contiene 506 mg de ácido fólico, cobre, cinc, magnesio, hierro (5.70 mg) de baja disponibilidad por su contenido de ácido fítico; Para disminuir su intolerancia por las lectinas, fitatos y taninos que son sustancias parcialmente termolábiles, debe desecharse el agua de su remojo y consumirse bien cocidos. Contienen inhibidores de tripsina [IMSS, 2006].

◆ Utilidad:

Por su buen contenido de fibra soluble con efectos hipocolesterolemiantes, de calcio, bajo en lípidos y sodio, es útil en dietas para pacientes con cardiopatías; por su aporte de fibra soluble e insoluble es útil en la diabetes mellitus y obesidad al ser una fuente importante de hidratos de carbono complejos, su fibra insoluble ayuda a evitar el estreñimiento, contiene ácido fólico y aminoácidos por lo que es útil en embarazadas y en etapas de

crecimiento, por su contenido proteico y de aminoácidos es fuente de proteínas de origen vegetal.

Por su contenido energético y proteico no se recomienda en enfermedades hipermetabólicas. Para la prevención de deficiencia de hierro, se recomienda combinarlo con alimentos ricos en vitamina C que mejora su biodisponibilidad [IMSS, 2006].

Tiene una actividad antioxidante debido a la presencia de antocianinas (flavonoides), las cuales son pigmentos que también influyen en el color. Para elevar la calificación química (CQ) de sus proteínas se sugiere la complementación con cereales en la siguiente proporción: 9.6 g de frijol más 90.4 g de arroz = 91.4% de CQ, 23.7 g de frijol más 76.3 g de maíz = 80.4% de CQ, 29.4 g de frijol más 70.6 g de trigo = 86% de CQ [IMSS, 2006].

3.11 ÁCIDO PENICILÁNICO COMO INHIBIDOR DE LAS β -LACTAMASAS

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de β -lactamasas como el tazobactam y el sulbactam [Oliver, *et al.*, 2004].

Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos con la excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas [Oliver *et al.*, 2004].

Entre las enterobacterias que producen de forma natural este tipo de β -lactamasas se encuentran *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter diversus* y distintas especies del género *Kluyvera* [Oliver *et al.*, 2004].

Las β -lactamasas pueden actuar en la cadena lateral de penicilina G, amoxicilina y otros antibióticos relacionados para producir intermediarios como el ácido 6-amino penicilánico (6-APA) ver fig. 3.4 [Chandel *et al.*, 2008].

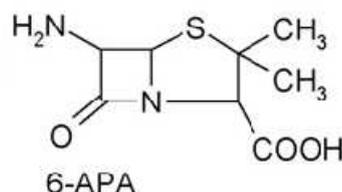


Figura 3.5 Estructura del ácido 6-amino penicilánico (6-APA)

Sin embargo se ha demostrado que una sulfona de este ácido penicilánico (Ro 48-1220), exhibe una potente actividad inhibitoria contra las beta lactamasas clase A y B [Tzouveleki, 1997], lo cual puede contribuir a la adquisición de resistencia de otras bacterias del medio ambiente frente a los antibióticos β -lactámicos.

CAPÍTULO 4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se validó un método analítico por espectrofotometría UV para la determinación de AAS y de amoxicilina. El equipo utilizado fue un espectrofotómetro Spectronic 21D UV/VIS de Milton Roy, facilitado por la M. en A.I. Landy Ramírez Burgos, del laboratorio de Ingeniería Química Ambiental y Química Ambiental, de la Facultad de Química, UNAM.

Inicialmente, se determinó el espectro de absorción para cada medicamento, para encontrar la longitud de onda de máxima absorción, verificando así la información obtenida en la literatura (ver figura 4.1 y figura 4.2).

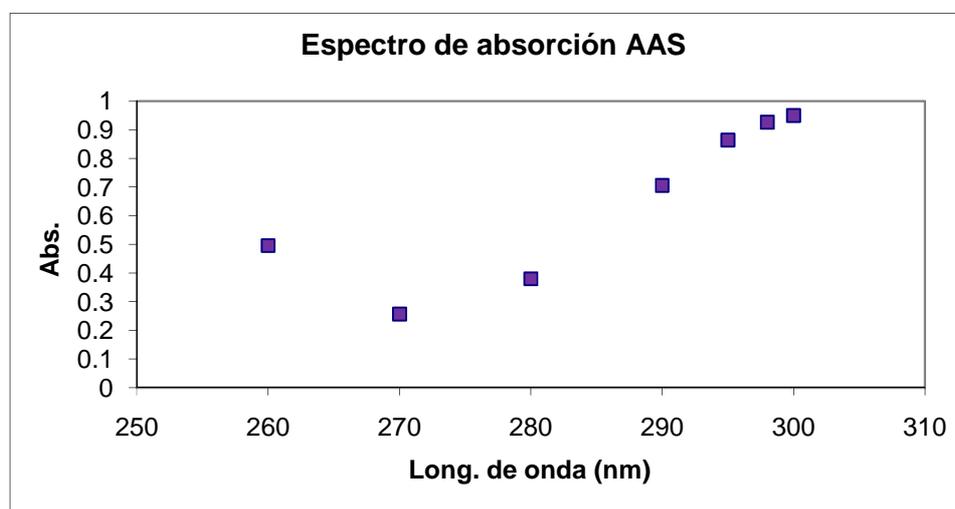


Fig. 4.1 Espectro de absorción AAS

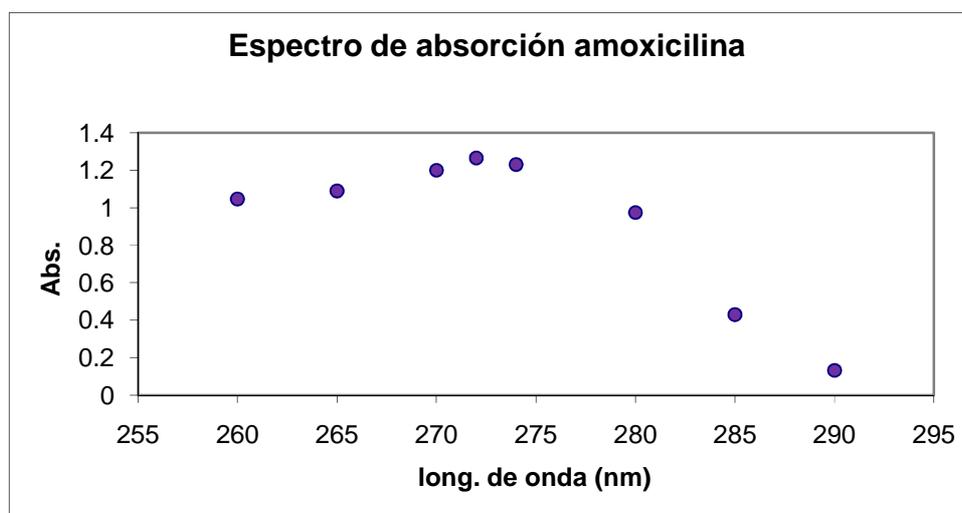


Fig. 4.2 Espectro de absorción amoxicilina

En la figura 4.1 se aprecia que el valor máximo del ácido acetilsalicílico se encuentra a 300 nm (en la literatura se reporta 280 nm), sin embargo, con el equipo utilizado, para 300 nm de longitud de onda se utiliza una lámpara diferente, por lo que con apego a la literatura se trabajará en adelante con una longitud de onda de 280 nm, para la determinación de AAS.

En la figura 4.2 se observa que el valor máximo de absorción de la amoxicilina se encuentra a 272 nm, valor que coincide con el reportado en la literatura, por lo que para la curva patrón y las subsecuentes determinaciones de amoxicilina, se utilizará dicha longitud de onda.

En la validación del método se utilizaron como parámetros de aceptación los establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8ª edición. Los parámetros estudiados fueron linealidad, precisión y reproducibilidad.

4.1.1 LINEALIDAD

Una vez elegida la longitud máxima de absorción, se preparó una curva de calibración para cada analito, para el estudio de la linealidad.

■ Ácido acetilsalicílico

Se prepararon 4 disoluciones muestra de Ácido acetilsalicílico, con concentraciones de 2.5, 5, 25 y 50 $\mu\text{g/mL}$, correspondientes al 10, 20, 100, 200% de la concentración de trabajo. Se construyó la curva de absorbancia contra concentración y se efectuó el análisis de regresión (por el método de mínimos cuadrados), calculando el coeficiente de regresión (r), el coeficiente de determinación (r^2), coeficiente de variación de cada concentración (CV_c), la pendiente y la ordenada al origen.

Los criterios de aceptación establecidos por la FEUM 8ª edición son:

$$CV_c \leq 2\%$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

Como se puede observar en la figura 4.3 la curva de calibración resultó ser lineal.

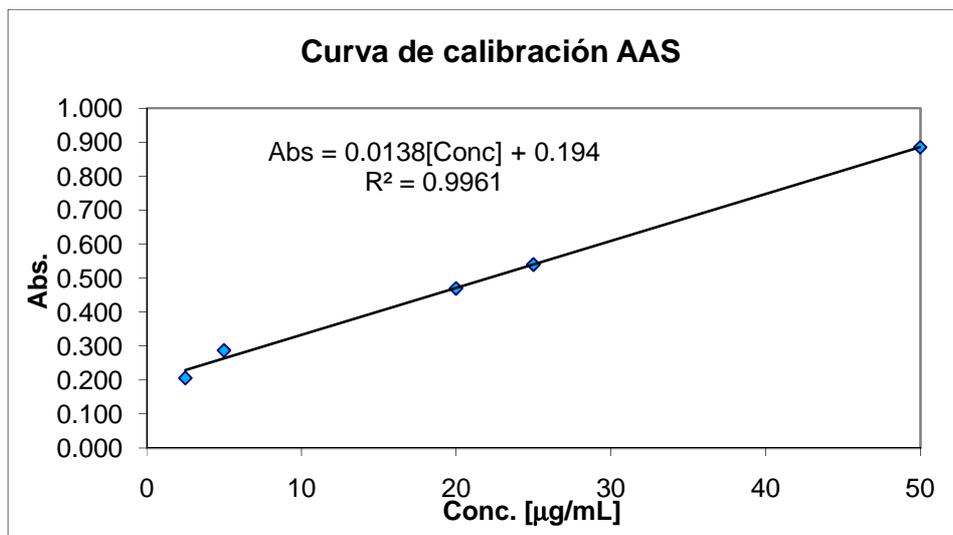


Fig. 4.3 Curva de calibración AAS

En la tabla 4.1 se muestran los resultados del ensayo de linealidad.

Tabla 4.1 Resultados del ensayo de linealidad para el método de determinación de AAS

Conc. %	Conc. (µg/mL)	Abs.1	Abs. 2	Abs. 3	Prom. Abs.	Desv. Est. Abs.	CVc (%)
10	2.5	0.207	0.204	0.208	0.206	0.002	1
20	5	0.282	0.292	0.288	0.287	0.005	2
80	20	0.470	0.469	0.470	0.470	0.0005	0
100	25	0.540	0.540	0.540	0.540	0	0
200	50	0.885	0.885	0.885	0.885	0	0

Coefficiente de correlación (r)=0.9980

Coefficiente de determinación

(r²)=0.9961

pendiente= 0.0138

ordenada al origen= 0.194

En todos los casos se cumple con los criterios de aceptación.

Amoxicilina

Se prepararon 5 disoluciones muestra de Ácido acetilsalicílico, con concentraciones de 1, 2.5, 5, 10, 25 y 40 µg/mL, correspondientes al 4, 10, 20, 40, 100 y 160% de la concentración de trabajo. Se construyó la curva de absorbancia contra concentración y se efectuó el análisis de regresión (por el método de mínimos cuadrados), calculando el coeficiente de regresión (r), el coeficiente de determinación (r²), coeficiente de variación de cada concentración (CVc), la pendiente y la ordenada al origen.

Los criterios de aceptación establecidos por la FEUM 8ª edición son:

$$CV_c \leq 2\%$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

Como se puede observar en la figura 4.4 la curva de calibración resultó ser lineal.

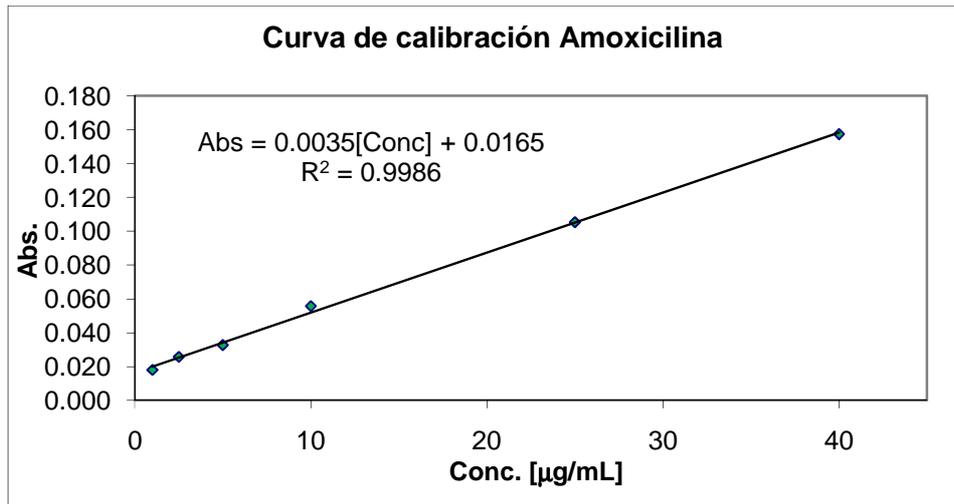


Fig. 4.4 Curva de calibración amoxicilina

En la tabla 4.2 se muestran los resultados del ensayo de linealidad.

Tabla 4.2 Resultados del ensayo de linealidad para el método de determinación de amoxicilina

Conc. %	Conc. (µg/mL)	Abs.1	Abs. 2	Abs. 3	Prom. Abs.	Desv. Est. Abs.	CVc (%)
4	1	0.018	0.018	0.018	0.018	0.000	0
10	2.5	0.026	0.026	0.025	0.026	0.001	2
20	5	0.033	0.032	0.033	0.033	0.001	2
40	10	0.055	0.056	0.056	0.056	0.001	1
100	25	0.106	0.106	0.104	0.105	0.001	1
160	40	0.157	0.158	0.157	0.157	0.001	0

Coefficiente de correlación (r)= 0.9992

Coefficiente de determinación (r²)=0.9986

pendiente= 0.0035

ordenada al origen= 0.0165

4.1.2 PRECISIÓN, REPRODUCIBILIDAD Y EXACTITUD

■ Ácido acetilsalicílico

La precisión y exactitud se obtuvo a través de la preparación de seis soluciones de AAS patrón de la misma concentración (20 µg/mL).

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.2.

Tabla 4.3 Evaluación de precisión y exactitud para el método de determinación de AAS.

Solución	Abs.	Conc. Teórica (µg/mL)	Conc. Real (µg/mL)	Error relativo porcentual	% recuperación
1	0.474	20.2	20.290	0.445	100.4
2	0.473	20.1	20.217	0.584	100.6
3	0.471	20.0	20.072	0.362	100.4
4	0.472	20.1	20.145	0.224	100.2
5	0.474	20.2	20.290	0.445	100.4
6	0.471	19.9	20.072	0.867	100.9

Promedio	20.181
Desv. Est.	0.100
CVc %	0.495

El Coeficiente de Variación (desviación estándar relativa) evalúa la repetibilidad (precisión) y reproducibilidad de las determinaciones; con el valor obtenido (CVc=0.495%, CVc ≤2%) se puede afirmar que el método es preciso y reproducible.

Así mismo, el error relativo y los valores de recuperación son un indicativo de la exactitud del método, con lo que se puede afirmar que este método tiene una exactitud de 99.13%.

■ Amoxicilina

La precisión y exactitud se obtuvo a través de la preparación de seis soluciones de amoxicilina patrón de la misma concentración (25 µg/mL).

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.4.

Tabla 4.4 Evaluación de precisión y exactitud para el método de determinación de Amox.

Solución	Abs.	Conc. Teórica (µg/mL)	Conc. Real (µg/mL)	Error relativo porcentual	% recuperación
1	0.104	25.0	25.000	0.000	100.0
2	0.105	25.3	25.286	-0.056	99.9
3	0.104	24.9	25.000	0.402	100.4
4	0.105	25.1	25.286	0.740	100.7
5	0.105	25.2	25.286	0.340	100.3
6	0.104	25.1	25.000	-0.398	99.6

Promedio 25.143
 Desv. Est. 0.156
 CVc % 0.622

El Coeficiente de Variación (desviación estándar relativa) evalúa la repetibilidad (precisión) y reproducibilidad de las determinaciones; con el valor obtenido (CVc= 0.622%, CVc ≤2%) se puede afirmar que el método es preciso y reproducible.

Por otro lado, el error relativo y los valores de recuperación son un indicativo de la exactitud del método, con lo que se puede afirmar que este método tiene una exactitud de 99.26%.

4.2 DISEÑO ESTADÍSTICO DEL EXPERIMENTO

Se consideraron tres lotes:

- Un lote control (sin tratamiento),
- Un lote tratado con ácido acetilsalicílico (Tratamiento A), y
- Un lote tratado con amoxicilina (Tratamiento B)

Tabla 4.5 Diseño estadístico del experimento

Tratamiento	Concentración
Control	0
A: AAS	25 µg/mL
B: amoxicilina	25 µg/mL

A los resultados de los tratamientos se les realizó un Análisis de Varianza (ANOVA).

4.3 METODOLOGÍA

Inicialmente, se programó el estudio del efecto de dos medicamentos caducos (amoxicilina y ácido acetilsalicílico) en dos tipos de frijol diferentes: negro y bayo. Sin embargo, debido a que bajo las condiciones de trabajo, el frijol negro presentó un porcentaje de germinación muy bajo (12%) se descartó, ya que con este porcentaje de germinación, los resultados no serían precisos. De tal manera, que el efecto de los dos medicamentos antes señalados, será evaluado únicamente en la planta de frijol bayo.

Para ajustar las concentraciones de las soluciones, se utilizó como referencia medicamento no caduco comercial: Aspirina® y Polimox® (laboratorios Bayer y Hormona, respectivamente). En ambos casos se purificó vía la recristalización de los mismos. Su pureza se confirmó determinando su punto de fusión.

4.3.1 CONDICIONES DE CULTIVO

- Temperatura: ambiente
- pH: 6.7
- Ciclo de luz: 15 h de luz, 9 h oscuridad
- Los medicamentos utilizados en las soluciones tenían en promedio 3.5 años caducos.
- Suelo: arenoso proporcionado por el invernadero de Ciudad Universitaria. En el anexo A se presenta el análisis de textura del suelo realizado por el método de Tamiz (ver Bibliografía específica).

El cultivo se realizó en recipientes de plástico de 44 cm de largo x 32 cm de ancho x 15 cm de altura.

Se realizó un estudio preliminar en donde se observó la compactación del suelo al adicionar amoxicilina impidiendo en gran parte la germinación y desarrollo de los frijoles por lo que se hicieron modificaciones en el medio de cultivo:

- a) Para asegurar la correcta aireación, se colocó en el fondo del recipiente una capa de grava de aproximadamente 1 cm, después una capa intermedia de arena (aprox. 2 cm) y el suelo en el espacio restante.
- b) La semilla se depositó a una profundidad de 5 centímetros. Se formaron 5 filas de 7 semillas cada una.

En las figuras 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8 se muestran los dos pasos anteriores.

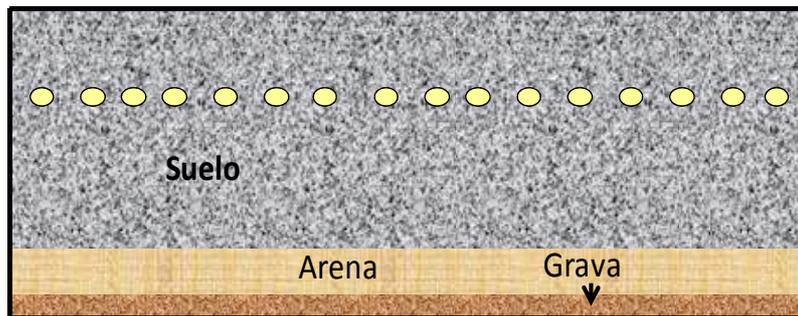


Fig. 4.5 Esquema de cultivo



Fig. 4.6 Primera capa: grava.



Fig. 4.7 Segunda capa: arena.

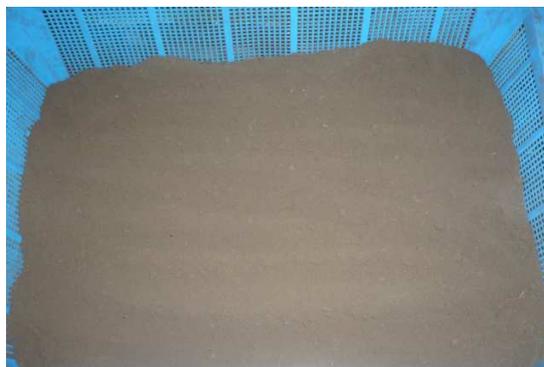


Fig. 4.8 Tercera capa: tierra.

- c) El lote de control se regó con 1L de agua destilada 3 veces a la semana.
- d) El lote con el tratamiento A (ácido acetilsalicílico) se regó 3 veces a la semana con 1L de una solución de 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de AAS.
- e) El lote con el tratamiento B (amoxicilina) se regó 3 veces a la semana con 1L de una solución de 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de amoxicilina.
- f) Todos los lotes se dejaron crecer por 35 días.

- g) Se determinó la altura del tallo a los 7, 21 y 35 días.
- h) Una vez transcurridos los 35 días de germinación y crecimiento de la planta, se tomaron muestras representativas en cada lote de: 35 hojas (1 hoja por planta), tallo (un fragmento de 2 cm de cada tallo) y raíz (un fragmento de 1 cm de la raíz de cada planta).

4.3.2 TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS

■ HOJAS, TALLOS Y RAÍCES:

- a) Las muestras recolectadas se colocaron sobre toallas de papel y se expusieron al sol para deshidratarlas.



Fig. 4.9 Tallos deshidratados



Fig. 4.10 Raíces deshidratadas

- b) Una vez deshidratadas se pesaron y se recortaron para reducir su tamaño hasta menos de 0.5 cm (ver figura 4.11).



Fig. 4.11 Determinación del peso de la muestra (hojas).

- c) Se realizaron extracciones con 5 mL de metanol (3x). Para cada extracción se permitió un tiempo de reposo de 10 minutos (ver figura 4.12).

d) En cada extracción se filtró para retirar el material vegetal y se recolectó en un solo recipiente, para cada sección de la planta (ver figura 4.13).

e) Se evaporó todo el metanol en baño maría y se resuspendió cada muestra con 2 mL de agua destilada (ver figura 4.14).



Fig. 4.12 Extracción de las muestras



Fig. 4.13 Filtrado del líquido de extracción



Fig. 4.14 Evaporación del metanol

f) Como herramienta de detección previa se utilizó la cromatografía de capa fina (CCF), para la cual, antes de la resuspensión en agua, se tomó una muestra del extracto de cada sección de la planta. En el caso del lote tratado con amoxicilina el sistema eluyente fue metanol:cloroformo (8:2) y el revelador ninhidrina al 3%. Y para el lote tratado con AAS el sistema eluyente fue: metanol:agua (1:1) revelando con lámpara UV.

g) Después de la resuspensión en agua destilada, se colocó cada muestra en una celda de cuarzo para determinar su absorbancia en el espectrofotómetro UV a 280 y 272 nm (para la detección de ácido acetilsalicílico y amoxicilina, respectivamente). Para esta determinación se siguió la metodología descrita en la bibliografía específica [Harris, 2001].

h) Con los valores obtenidos en el inciso anterior, se despejó en las ecuaciones resultantes de la curva de calibración, para calcular la concentración del analito.

4.4 LIXIVIADOS

Aunque la cantidad de agua adicionada se controló para evitar la generación de lixiviados, debe considerarse que en la práctica pueden producirse, por lo que se realizó un experimento para determinar por balance de masa si el medicamento se queda interactuando con el suelo o permaneció en solución.

El procedimiento fue el siguiente:

- a) Se colocaron 100 gramos de suelo en un recipiente cilíndrico (Ver fig. 4.15).
- b) Se hizo pasar gota a gota una solución de amoxicilina o AAS (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) hasta obtener por abajo un volumen de 50 mL.

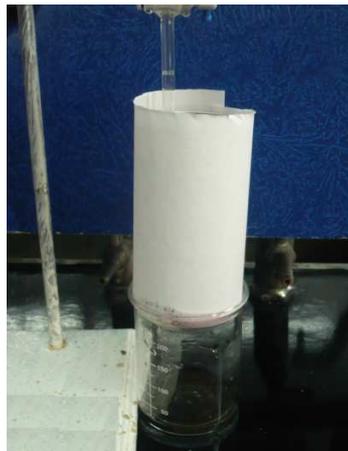


Fig. 4.15 Experimento montado para el análisis de lixiviados.

- c) A la solución recuperada se le determinó la absorbancia para determinar su concentración.
- d) Por balance de masa se determinó la cantidad de medicamento que fue sorbido por el suelo.

CAPÍTULO 5 RESULTADOS Y SU EVALUACIÓN

5.1 RESULTADOS

5.1.1 PORCENTAJE DE GERMINACIÓN

El experimento debió durar 90 días, sin embargo, el lote tratado con amoxicilina presentó alteraciones manifestadas como manchas cafés en las hojas mientras que las plantas del lote tratado con AAS comenzó a marchitarse a los 35 días (ver figura 5.6), por lo que el experimento se suspendió para todos los lotes a fin de asegurar que los tres lotes recibieran el mismo tratamiento. En la figura 5.1 se presenta la germinación de cada lote a los 7, 14, 28 y 35 días.

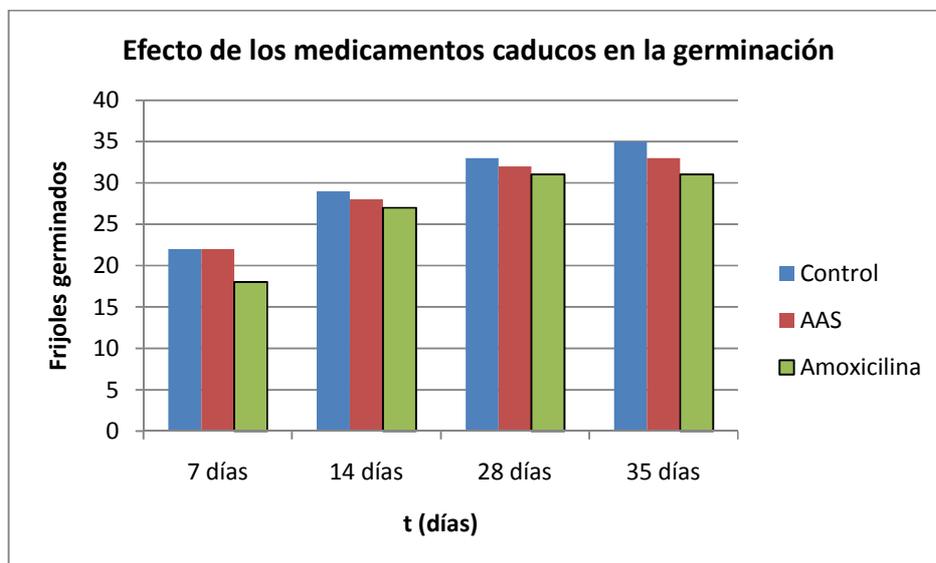


Fig. 5.1 Efecto de los medicamentos caducos en la germinación de las semillas de frijol.

Para determinar si hay una diferencia estadísticamente significativa se realizó el siguiente análisis estadístico:

H_0 : no hay diferencia significativa en el porcentaje de germinación ($p_1 - p_2$ menor a $1.96 * EE$)

H_1 : si hay diferencia significativa en el porcentaje de germinación ($p_1 - p_2$ mayor a $1.96 * EE$)

$$\text{ÍNDICE DE GERMINACIÓN} = \frac{\# \text{ FRIJOLES GERMINADOS}}{\# \text{ SEMILLAS SEMBRADAS (35)}}$$

$$\text{Error estándar}(EE) = \sqrt{p(1-p) \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$$

$$p = \frac{(p_1 + p_2)}{2}$$

$$Z_{\alpha=0.05} = 1.96$$

Tabla 5.1 Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=7 días

Tiempo transcurrido	7 días			Dictamen
	Índice de germinación	$ p_1 - p_2 $	1.96*EE	
Control	0.629	-	-	No es estadísticamente significativo
AAS	0.629	0.000	0.226	
Amoxicilina	0.514	0.114	0.232	

Tabla 5.2 Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=14 días

Tiempo transcurrido	14 días			Dictamen
	Índice de germinación	$ p_1 - p_2 $	1.96*EE	
Control	0.829	-	-	No es estadísticamente significativo
AAS	0.800	0.029	0.182	
Amoxicilina	0.600	0.229	0.212	

Tabla 5.3 Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=28 días

Tiempo transcurrido	28 días			Dictamen
	Índice de germinación	$ p_1 - p_2 $	1.96*EE	
Control	0.943	-	-	No es estadísticamente significativo
AAS	0.914	0.029	0.121	
Amoxicilina	0.771	0.171	0.164	

Tabla 5.4 Análisis de diferencia estadísticamente significativa al t=35 días

Tiempo transcurrido	35 días			Dictamen
	Índice de germinación	$ p_1 - p_2 $	1.96*EE	
Control	1.000	-	-	No es estadísticamente significativo
AAS	0.943	0.057	0.078	
Amoxicilina	0.857	0.143	0.121	Si es estadísticamente significativo

5.1.2 DESARROLLO DE LAS PLANTAS

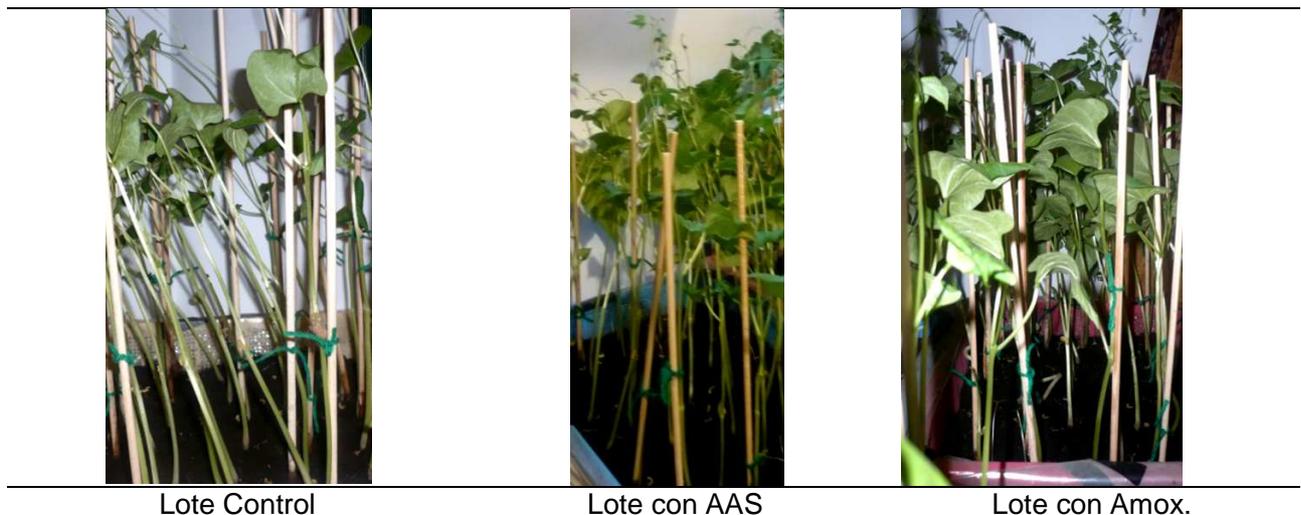
En las siguientes imágenes se presenta el desarrollo de las plantas de cada lote a diferentes tiempos.



Fig. 5.2 Germinación de los tres lotes a los 7 días



Fig. 5.3 Desarrollo de los tres lotes (10 días)



Lote Control

Lote con AAS

Lote con Amox.

Fig. 5.4 Desarrollo de los tres lotes (15 días)



Lote Control

Lote con AAS

Lote con Amox.

Fig. 5.5 Aspecto de las hojas

5.1.2.1 ALTURA DE LOS TALLOS

Para todos los análisis de varianza (ANOVA) se considera lo siguiente:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 = \mu_1 \neq \mu_2$$

Si $F_0 < F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se acepta, es decir, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos. Pero si $F_0 > F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se rechaza, es decir, si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos.

7 días

Tabla 5.5 Análisis de varianza de los 3 lotes al t=7 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,2,102) ^a
SS _{trat}	173.23	2	86.61	1.87	3.92
SS _{error}	4708.51	102	46.16		
SS _{tot}	4881.74	104	46.94		

H₀ se acepta, es decir, no hay diferencia significativa en la altura de los tallos de los tres lotes en los primeros 7 días de crecimiento.

21 días

Tabla 5.6 Análisis de varianza de los 3 lotes al t=21 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,2,102) ^a
SS _{trat}	602.78	2	301.39	4.20410586	3.92
SS _{error}	7312.31	102	71.69		
SS _{tot}	7915.09	104	76.11		

H₀ se rechaza, es decir, si hay diferencia significativa en la altura de los tallos de los tres lotes en los primeros 21 días de crecimiento.

Por lo tanto se procedió a realizar un análisis de varianza para cada lote vs el control para determinar cuál es el lote que difiere en altura.

Tabla 5.7 Análisis de varianza lote AAS vs. lote control al t=21 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,68) ^a
SS _{trat}	113.67	1	113.67	1.88014269	4
SS _{error}	4111.02	68	60.46		
SS _{tot}	4224.69	69	61.23		

Como F₀ < F_(0.05,1,68), la hipótesis nula se acepta, es decir, no existe diferencia significativa entre la altura de los tallos del lote tratado con AAS y la altura de los tallos del lote control.

^a Valor obtenido del Apéndice IV. Puntos porcentuales de la distribución F_(0.05,r₁,r₂), Montgomery. *Diseño y análisis de experimentos, 2008*

Sin embargo, como se puede observar en la tabla 5.8, si hay una diferencia estadísticamente significativa entre el lote tratado con amoxicilina caduca y el lote control.

Tabla 5.8 Análisis de varianza lote Amox. vs. lote control al t=21 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,68) ^{aa}
SS _{trat}	343.21	1	343.21	4.47448064	4
SS _{error}	5215.93	68	76.70		
SS _{tot}	5559.14	69	80.57		

$F_0 > F_{(0.05,1,68)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza. Es decir, no hay una diferencia estadísticamente significativa en la altura de los tallos al día 21.

 35 días

Tabla 5.9 Análisis de varianza de los 3 lotes al t=35 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,2,102) ^a
SS _{trat}	2704.46	2	1352.23	10.7081508	3.92
SS _{error}	12880.62	102	126.28		
SS _{tot}	15585.09	104	149.86		

$F_0 > F_{(0.05,1,68)}$, por lo tanto H₀ se rechaza, es decir, si hay diferencia significativa en la altura de los tallos de los tres lotes después de 35 días de crecimiento.

Para determinar cuál es el lote que difiere en altura se procedió a realizar un análisis de varianza para cada lote vs el control.

Tabla 5.10 Análisis de varianza lote AAS vs. lote control al t=35 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,68) ^a
SS _{trat}	113.67	1	113.67	1.88014269	4
SS _{error}	4111.02	68	60.46		
SS _{tot}	4224.69	69	61.23		

^a Valor obtenido del Apéndice IV. Puntos porcentuales de la distribución $F_{(0.05,r_1,r_2)}$, Montgomery. *Diseño y análisis de experimentos, 2008*

Como $F_0 < F_{(0.05,1,68)}$, la hipótesis nula se acepta, es decir, no existe diferencia significativa entre la altura de los tallos del lote tratado con AAS y la altura de los tallos del lote control al día 35.

Así mismo se realizó la comparación entre el lote tratado con amoxicilina y el lote control, en la tabla 5.11 se muestra dicho análisis.

Tabla 5.11 Análisis de varianza lote Amox. vs. lote control al t=35 días

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F_0	$F_{(0.05,1,68)}^a$
SS_{trat}	343.21	1	343.21	4.47448064	4
SS_{error}	5215.93	68	76.70		
SS_{tot}	5559.14	69	80.57		

Como se observa en la tabla 5.11, $F_0 > F_{(0.05,1,68)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza, es decir que si hay una diferencia significativa entre la altura de los tallos del lote control y la altura de los tallos del lote tratado con amoxicilina al día 35.

5.1.2.2 HOJAS

En la figura 5.6 se presenta una imagen de las hojas del lote con AAS, en la cual se pueden observar unas manchas color café grisáceo que posteriormente derivaron en el marchitamiento de las hojas.



Fig. 5.6 Manchas presentes en las hojas del lote con AAS

En la figura 5.7 se presentan tres imágenes de hojas correspondientes a cada lote, en la cual se puede observar la diferencia en color, textura y tamaño, siendo las hojas del lote tratado con AAS las de mayor tamaño.

^aValor obtenido del Apéndice IV. Puntos porcentuales de la distribución $F_{(0.05, \nu_1, \nu_2)}$, Montgomery. *Diseño y análisis de experimentos, 2008*

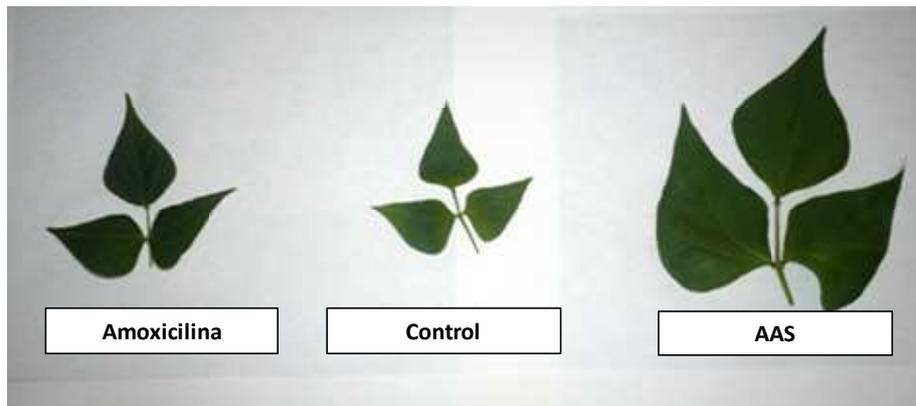


Fig. 5.7 Hojas de cada lote



Fig. 5.8 Altura de hoja (Amox.)



Fig. 5.9 Ancho de hoja (Amox.)



Fig. 5.10 Altura de hoja (control)



Fig. 5.11 Ancho de hoja (control)



Fig. 5.12 Altura de hoja (AAS)



Fig. 5.13 Ancho de hoja (AAS)

Aunque las hojas no son elipses perfectas, se consideró que tenían esta forma geométrica para calcular el área, utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Área} = \pi \cdot a \cdot b$$

En la tabla 5.12 se muestra el análisis de varianza que se realizó para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en el área de las hojas de los tres lotes.

Para todos los análisis de varianza (ANOVA) se considera lo siguiente:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 = \mu_1 \neq \mu_2$$

Si $F_0 < F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se acepta, es decir, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos. Pero si $F_0 > F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se rechaza, es decir, si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos.

Tabla 5.12 ANOVA para el área de las hojas de los tres lotes

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F_0	$F_{(0.05, 2, 6)}^a$
SS_{trat}	15263.257	2	7631.62851	22.2712702	5.14
SS_{error}	2056.00177	6	342.666962		
SS_{tot}	17319.2588	8	2164.90735		

Como se observa en la tabla 5.12, $F_0 > F_{(0.05, 2, 6)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza, es decir que si hay una diferencia estadísticamente significativa en el área de las hojas de los tres lotes.

Para determinar qué lote es diferente, se realizó un ANOVA comparando el control vs. el lote de prueba. Los resultados se muestran en las tablas 5.13 y 5.14.

Tabla 5.13 ANOVA para el área de las hojas de AAS vs. control

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F_0	$F_{(0.05, 1, 4)}^a$
SS_{trat}	9735.08975	1	7631.62851	21.3927724	7.71
SS_{error}	1820.25772	4	342.666962		
SS_{tot}	11555.3475	5	2311.06949		

$F_0 > F_{(0.05, 1, 4)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza, es decir que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre el área de las hojas del lote tratado con AAS y el área de las hojas del lote control.

^a Valor obtenido del Apéndice IV. Puntos porcentuales de la distribución $F_{(0.05, r_1, r_2)}$, Montgomery. *Diseño y análisis de experimentos, 2008*

Tabla 5.14 ANOVA para el área de las hojas de Amox. vs. control

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,4) ^a
SS _{trat}	226.717315	1	226.717315	0.46794394	7.71
SS _{error}	1937.98697	4	484.496742		
SS _{tot}	2164.70428	5	432.940856		

$F_0 < F_{(0.05,1,4)}$, por lo tanto la hipótesis nula se acepta, es decir que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el área de las hojas del lote tratado con Amox. y el área de las hojas del lote control.

5.1.2.3 RAÍCES

En las figuras 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18 y 5.19 se presentan imágenes de tres raíces correspondientes a cada lote, en las cuales se puede observar la diferencia en el tamaño y la cantidad y longitud de las ramificaciones de éstas,



Fig. 5.14 Largo de raíz (Control)



Fig. 5.15 Ancho de raíz (Control)



Fig. 5.16 Largo de raíz (AAS)



Fig. 5.17 Ancho de raíz (AAS)



Fig. 5.18 Largo de raíz (Amox.)



Fig. 5.19 Ancho de raíz (Amox.)

En las figuras anteriores se puede observar que la raíz del lote tratado con AAS es más larga y tiene un mayor número de ramificaciones y de mayor longitud. Para determinar si hay una diferencia significativa en la longitud de las raíces se realizó un análisis de varianza; éste se presenta en la tabla 5.15.

Para todos los análisis de varianza (ANOVA) se considera lo siguiente:

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 = \mu_1 \neq \mu_2$$

Si $F_0 < F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se acepta, es decir, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos. Pero si $F_0 > F_{(0.05, a-1, N-a)}$ entonces H_0 se rechaza, es decir, si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los tratamientos.

Tabla 5.15 ANOVA para la longitud de las raíces de los tres lotes

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F_0	$F_{(0.05, 2, 6)}^a$
SS_{trat}	272.648889	2	136.324444	1136.03704	5.14
SS_{error}	0.72	6	0.12		
SS_{tot}	273.368889	8	34.1711111		

Como se observa en la tabla 5.15, $F_0 > F_{(0.05, 2, 6)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza, es decir que si hay una diferencia estadísticamente significativa en la longitud de las raíces de los tres lotes.

Para determinar qué lote es diferente, se realizó un ANOVA comparando el control vs. cada lote de prueba. Los resultados se muestran en las tablas 5.16 y 5.17.

^a Valor obtenido del Apéndice IV. Puntos porcentuales de la distribución $F_{(0.05, r_1, r_2)}$, Montgomery. *Diseño y análisis de experimentos, 2008*

Tabla 5.16 ANOVA para la longitud de las raíces del lote AAS vs. lote control

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,4) ^a
SS _{trat}	194.940	1	194.940	1462.05	7.71
SS _{error}	0.533	4	0.133		
SS _{tot}	195.473	5	39.095		

$F_0 > F_{(0.05,1,4)}$, por lo tanto la hipótesis nula se rechaza, es decir que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre la longitud de las raíces del lote tratado con AAS y la longitud de las raíces del lote control.

Tabla 5.17 ANOVA la longitud de las raíces del lote Amox. vs. lote control

Fuente de Variación	SC	Grados de libertad	SCM	F ₀	F _(0.05,1,4) ^a
SS _{trat}	0.427	1	0.427	0.00014762	7.71
SS _{error}	11561.118	4	2890.279		
SS _{tot}	11561.545	5	2312.309		

$F_0 < F_{(0.05,1,4)}$, por lo tanto la hipótesis nula se acepta, es decir que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre la longitud de las raíces del lote tratado con Amox. y la longitud de las raíces del lote control.

5.1.3 DETECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN LA PLANTA

5.1.3.1 CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA

A continuación se presentan imágenes de las cromatoplasmas.

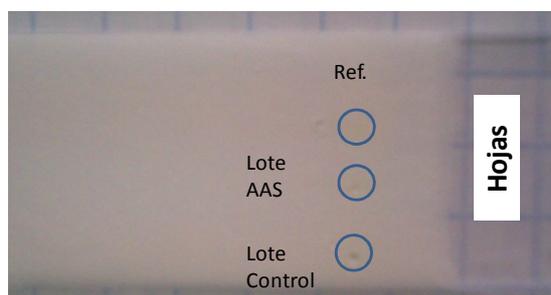


Fig. 5.20 CCF Hojas AAS y Control

Tabla 5.18 R_f de las muestras de hojas (AAS y Control)

Muestra	R _f
Referencia (Control positivo)	0.92
Lote AAS	0.92
Lote Control	0.91

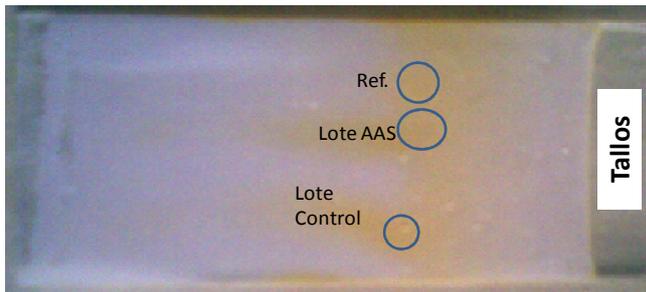


Fig. 5.21 CCF Tallos AAS y Control

Tabla 5.19 Rf de las muestras de tallos (AAS y Control)

Muestra	Rf
Referencia (Control positivo)	0.90
Lote AAS	0.90
Lote Control	0.87

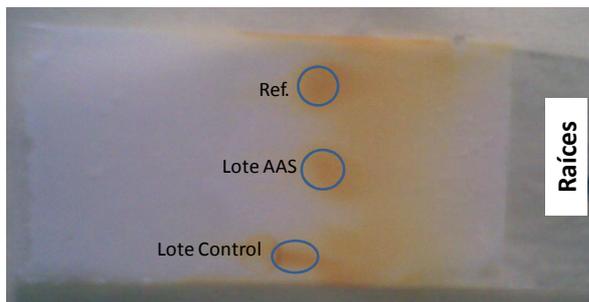


Fig. 5.22 CCF Raíces AAS y Control

Tabla 5.20 Rf de las muestras de raíces (AAS y Control)

Muestra	Rf
Referencia (Control positivo)	0.65
Lote AAS	0.65
Lote Control	0.59

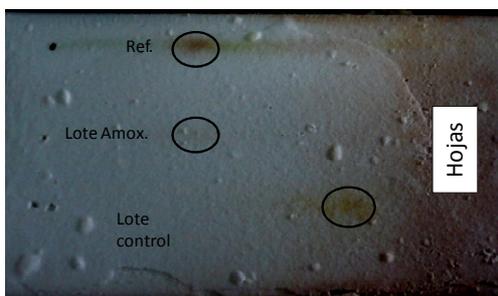


Fig. 5.23 CCF Hojas amox. y Control

Tabla 5.21 Rf de las muestras de hojas (amox. y Control)

Muestra	Rf
Referencia (Control positivo)	0.71
Lote amox.	0.71
Lote Control	0.95

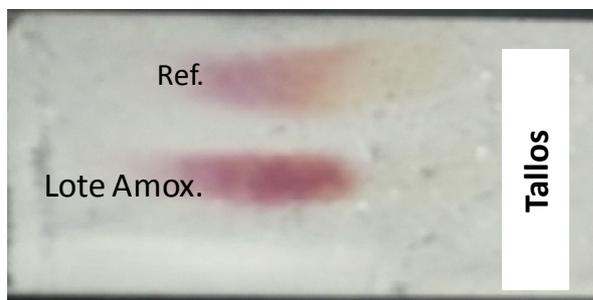


Fig. 5.24 CCF Tallos amox. y Control

Tabla 5.22 Rf de las muestras de tallos (amox. y Control)

Muestra	Rf
Referencia (Control positivo)	0.71
Lote amox.	0.71
Lote Control	0.67

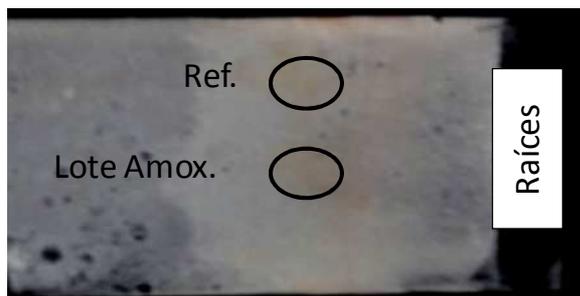


Fig. 5.25 CCF Raíces amox. y Control

Tabla 5.23 Rf de las muestras de raíces (Amox y Control)

Muestra	Rf
Referencia (Control positivo)	0.65
Lote amox.	0.65
Lote Control	0.59

5.1.3.2 DETECCIÓN POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV

Para determinar la concentración de los medicamentos y/o sus metabolitos, se utilizó el método espectrofotométrico previamente validado. El tratamiento con metanol solubiliza una gran cantidad de moléculas presentes en las muestras de tejido vegetal, y pueden estar presentes diferentes moléculas capaces de absorber en la misma longitud de onda en la que se realiza el análisis.

Por lo tanto se determinó la absorbancia en cada muestra (la cual incluye todas las moléculas solubles en metanol y que absorben a dicha longitud de onda) y se restó la absorbancia dada para el lote control (en la cual también se encuentran las mismas moléculas solubles en metanol con excepción de los metabolitos analizados), de tal manera que se asume que el resultado de esta diferencia corresponde a la absorbancia del analito de interés (amoxicilina o AAS).

Sin embargo debe tenerse en cuenta que al desconocer el metabolismo de las plantas cuando se sometieron al tratamiento con los medicamentos, también se desconoce si se liberaron otras moléculas secundarias. Se sugiere que la confirmación de la presencia de dichas moléculas se lleve a cabo en otra investigación.

Entonces, con las fórmulas presentadas en la sección 4.1.1 se obtuvo la concentración. En la siguiente tabla se muestran los resultados.

Tabla 5.24 Determinación de concentración de AAS en hojas, raíces y tallos

Lote	Hojas	Tallos	Raíces
Abs. muestra	0.732	0.890	0.781
Abs. control	0.216	0.195	0.125
Concentración (µg/mL)	23.33	36.30	33.48

Tabla 5.25 Determinación de concentración de amox. en hojas, raíces y tallos

Lote	Hojas	Tallos	Raíces
Abs. muestra	0.285	0.447	0.099
Abs. control	0.144	0.330	0.054
Concentración (µg/mL)	35.57	28.71	8.14
Concentración corregida* (µg/mL)	177.86	143.57	40.71

*Nota: Para el cálculo de las concentraciones de estas muestras se consideró un factor de dilución de 5

5.1.4 MEDICAMENTOS EN LOS LIXIVIADOS

Para ejemplificar mejor la determinación de la cantidad de medicamento que se queda en el suelo se ilustra en la figura 5.26 el balance de masa realizado.

Tabla 5.26 Determinación de la cantidad de AAS en 100 gramos de suelo

	Abs.	Conc. µg/mL		
entrada	0.550	39.85	x 50 mL	1992.75
salida	0.335	24.27	x 50 mL	-1213.76
				778.99 µg AAS en 100 g de suelo

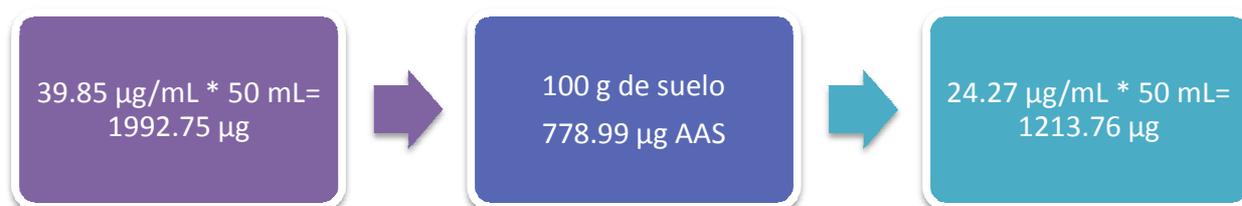


Fig. 5.26 Balance de masa para la determinación de AAS en lixiviados

Tabla 5.27 Determinación de la cantidad de Amox. en 100 gramos de suelo

	Abs.	Conc. µg/mL		
entrada	0.145	41.43	x 50 mL	2071.43
salida	0.037	10.57	x 50 mL	-528.57
				1542.86 µg Amox. en 100 g de suelo

5.2 EVALUACIÓN DE RESULTADOS

5.2.1 PORCENTAJE DE GERMINACIÓN

Como se puede observar en las tablas 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4, la diferencia en el porcentaje de germinación del lote tratado con AAS comparado con el lote control no es estadísticamente significativa para ninguno de los tiempos considerados. De este análisis se puede deducir que el ácido acetilsalicílico no afecta el porcentaje de germinación de las semillas de frijol.

Sin embargo, también se observa que la diferencia en el porcentaje de germinación del lote tratado con amoxicilina se considera estadísticamente significativa para los tiempos 14, 28 y 35 días. De este análisis se puede deducir que la amoxicilina disminuye el porcentaje de germinación de las semillas de frijol.

5.2.2 DESARROLLO DE LAS PLANTAS

Algunos estudios han reportado un efecto tóxico de antibióticos en la evolución del O₂ en las algas, sin embargo, el mecanismo de inhibición de la fotosíntesis por estos agentes químicos es desconocido (Pan *et al.*, 2008).

En un estudio realizado por Pan y colaboradores (2008) se utilizó *Synechocystis sp* en las pruebas debido a que se ha encontrado en la superficie de los cuerpos de agua natural y tiene un sistema de fotosíntesis similar al de plantas superiores. Se detectó que la amoxicilina tiene un efecto inhibitorio en la actividad fotoquímica de *Synechocystis sp*.

Este estudio permite suponer que, en la planta de frijol, la amoxicilina está afectando el sistema de fotosíntesis.

Tratándose de bacterias, la penicilina se une específicamente e inactiva a las enzimas que intervienen en el establecimiento de los enlaces transversales de las hebras de peptidoglucano de las paredes celulares bacterianas. Como la expansión de la pared celular precisa también de la acción de enzimas que degraden las paredes celulares, la exposición de las bacterias en crecimiento a la penicilina origina su lisis; es decir, la penicilina rompe el balance normal entre la biosíntesis y la degradación de la pared celular. Sin embargo, como ninguna enzima en los humanos se une a la penicilina, ésta es de baja toxicidad frente a los humanos, lo que es de necesidad terapéutica (Voet, 1992).

Debido a que en la planta comparte con las bacterias la característica de que sus células poseen pared celular, es posible que la amoxicilina también esté interactuando este nivel en el tejido vegetal. Inhibiendo el crecimiento de la planta a nivel celular de manera análoga a lo que ocurre con las bacterias.

En el caso del ácido salicílico, diversos estudios (Gutiérrez-Coronado, 1998; Stanton, 2004; Arfan *et al.*, 2007; Eraslan *et al.*, 2007) han reportado que cuando es aplicado vía exógena es capaz de aliviar el estrés al que son sometidas ciertas plantas (frijol, soya, zanahoria).

5.2.2.1 ALTURA DE LOS TALLOS

Como se puede observar en la tabla 5.5, en los 7 primeros días de crecimiento de las plantas no hubo una diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los lotes, sin embargo, para el día 21 (ver tablas 5.6, 5.7 y 5.8), aunque en el lote tratado con AAS no hay una diferencia significativa comparado con el lote control, para el lote tratado con amoxicilina si la hay. Lo mismo se puede observar para el día 35. Es posible que una dosis unitaria de 25 $\mu\text{g/mL}$ de amoxicilina no altere el crecimiento de los tallos, sin embargo debido a que la administración de dicha dosis es crónica, el estrés generado por la amoxicilina es suficiente para reducir el crecimiento de los tallos.

5.2.2.2 HOJAS

Las manchas observadas en la figura 5.6 pueden ser signo de oxidación o enfermedad de las hojas provocada por un daño en la pared celular. Por un lado el ácido salicílico y otros salicilatos participan como antioxidantes y como señales de protección en una infección [Hayat, 2009]. Sin embargo, esta respuesta depende de la dosis. Como toda ruta mediada por señales, cuando hay un exceso de moléculas-señales, la respuesta de autoregulación puede ser bloqueada, dando lugar al efecto contrario, en este caso el marchitamiento temprano de las hojas. Otro posible mecanismo puede ser una alteración en la captación de Manganeso provocada por el exceso de AAS, ya que los síntomas de las hojas coinciden con los reportados para las plantas con deficiencia de dicho elemento [Donahue *et al.*, 1971].

Para el caso del área de las hojas, se puede observar en las tablas 5.12, 5.13 y 5.14 que la amoxicilina no alteró significativamente el tamaño de las hojas. Por el contrario, la adición de ácido acetilsalicílico si aumentó el área de las hojas. Esto coincide con diversos reportes (Gutiérrez-Coronado, 1998; Stanton, 2004; Arfan *et al.*, 2007; Eraslan *et al.*, 2007) en los que han probado con diferentes dosis. La mayoría de estos estudios aplican este principio activo o sus metabolitos rociando directamente en las hojas, sin embargo, hay que tener en cuenta que, al aplicar dosis altas de ácido salicílico, se manifiesta el efecto opuesto [Hayat *et al.*, 2009].

En comparación con las hojas de sombra, las hojas de sol tienen menor área por hoja, son más gruesas, pesan más por unidad de área de hoja, están distribuidas con mayor densidad en el tallo y sus peciolo son más cortos (se dan sombra entre sí) y tienen más clorofila por unidad de peso seco [Salisbury, 2000]. Al relacionar lo anterior con los resultados obtenidos en este trabajo, es posible que el AAS haya afectado el proceso de fotosíntesis de la planta, quizá limitando la recepción de luz solar, dando lugar al aumento del área foliar para compensar la escasez de luz.

5.2.2.3 RAÍCES

En las figuras 5.14-5.19 se pueden observar las diferencias entre el sistema radicular del control y el de los lotes de prueba.

En la tabla 5.16 se demuestra que si existe una diferencia significativa en la longitud horizontal entre las raíces del control y las raíces tratadas con AAS. En estudios como el de Gutiérrez-Coronado *et al.*, (1998) se reporta que el ácido salicílico (uno de los principales metabolitos del AAS) aumenta el tamaño y ramificaciones de las raíces, lo cual coincide con lo reportado en este trabajo.

Aunque el mecanismo por el cual se promueve el crecimiento de las raíces no es bien conocido, éste puede deberse principalmente a la estimulación de la formación de nódulos [Markmann y Parniske 2008] que además estimulan la captación de nitrógeno, incrementando el tamaño de las raíces, con el consecuente aumento en la captación de agua.

Respecto al lote tratado con amoxicilina, si bien es cierto que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre este lote y el control, se puede observar que la cantidad de ramificaciones es menor, lo cual puede estar dando lugar a una condición de estrés representada por una limitada capacidad de absorber agua. Esto puede afectar la capilaridad y por lo tanto la altura de los tallos [Nonami *et al.*, 1997].

5.2.3 DETECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN LA PLANTA

Aunque las plantas sintetizan por sí mismas ácido salicílico (AS), al hacer las determinaciones por espectrofotometría UV se observó un incremento en la cantidad presente en las diferentes secciones de la planta, por lo que se puede afirmar que cuando se adiciona AAS en el agua de riego, el AAS y AS no solo incrementan sus contenidos, sino que se distribuyen en las diferentes secciones de la planta.

Para el caso del lote tratado con amoxicilina, se puede observar en las figuras 5.23 y 5.24 una coloración más intensa del complejo formado por la amoxicilina y la ninhidrina (utilizada como revelador), lo cual coincide con los resultados de la tabla 5.25, indicando una mayor cantidad presente en hojas y tallos.

Los resultados mencionados en el párrafo anterior eran esperados ya que al hacer los recortes de las hojas previos a la extracción, las muestras despedían el aroma característico de la amoxicilina.

Desde que la Unión Europea prohibió en 1998 la disposición de los lodos residuales en el mar, la cantidad de lodos residuales aplicados en el suelo ha aumentado significativamente y se espera que aumente aun más. En Inglaterra, el 52% de los lodos residuales se dispusieron en el suelo en el 2000. De tal manera que la disposición en el suelo es una importante ruta de transporte para las sustancias químicas asociadas a los lodos residuales en el ambiente (Jjemba, 2002).

Lo anterior coincide con la creciente cantidad de evidencia mostrando que algunas plantas pueden tomar algunos de los PPCPs.

Kumar *et al.*, (2005) mostraron que plantas de maíz (*Z. mays L.*), cebolla verde (*Allium cepa L.*) y col (*B. oleracea L.* grupo Capitata) tomaron, de suelos abonados, entre el 0.2% y el 1% de Clortetraciclina aplicada (2-17 ng/g peso fresco). De manera similar Dolliver *et al.*, (2007) mostraron que entre 100 y 1200ng/g de masa seca de Sulfametazina fue tomado por plantas de maíz (*Z. mays L.*), lechuga (*L. sativa L.*) y papas (*S. tuberosum L.*). Después de 45 días <0.1% de la cantidad aplicada al suelo fue acumulada.

En otros estudios, antibióticos como la trimetoprima, medicina de uso veterinario y humano, fueron tomados por plantas de lechuga y zanahoria (6 ng/g) y el antibiótico de uso veterinario levamisol fueron tomados por plantas de lechuga (170 ng/g) cuando el suelo fue inoculado con 1 mg/kg de sustancia [Boxall *et al.*, 2006]

Por otro lado, Redshaw *et al.*, (2008) determinaron el potencial de absorción de la fluoxetina en los tejidos de Brassicaceae (coliflor) reportando su absorción en tallos y hojas.

Aunque en México aun no hay Normas que establezcan los límites máximos permisibles en las plantas de consumo humano, si la hay para el contenido de éstos en grasa, hígado, músculo y riñón en aves, bovinos, caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos (NOM-004-ZOO-1994), en la que se establecen los límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo.

Para el caso de los antibióticos en la NOM-004-ZOO-1994, sección 6 “Límites máximos de residuos: de medicamentos veterinarios, plaguicidas, metales pesados y contaminantes industriales expresados en mg/kg (ppm)”, tabla 6.1.2. Antibióticos, se establecen los LMP en ppm para penicilina (ver tabla 5.28).

Tabla 5.28 LMP en la NOM-004-ZOO-1994 para penicilinas

COMPUESTO	TEJIDO	ESPECIE						
		BOVINO	EQUINO	PORCINO	OVINO	AVE	CAPRINO	CERVIDO
PENICILINA	HIGADO	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	RIÑÓN	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	MÚSCULO	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40

De tal manera que sería muy recomendable establecer LMP para este tipo de tóxicos en las plantas de consumo humano tomando como base los límites máximos permitidos considerados en la NOM-004-ZOO-1994.

Así mismo, debe continuarse con la investigación sobre los efectos de estos compuestos.

En el presente estudio se observó una diferencia de pigmentación de las hojas, así que se recomienda el uso de algún programa que permita cuantificar las diferencias de color y así buscar una correlación entre la producción de clorofila (por lo tanto el efecto en la fotosíntesis) y la adición de los medicamentos. Esto a su vez permitiría confirmar si hay un daño a los cloroplastos.

5.2.4 MEDICAMENTOS EN LOS LIXIVIADOS

Al demostrarse que una fracción del medicamento adicionado en forma disuelta se retiene en el suelo, se puede intuir que este medicamento tenderá a acumularse aumentando, si no se degrada, la cantidad de medicamento al que la planta tendría acceso al encontrarse biodisponible.

Sin embargo, el AAS al ser soluble en agua también tiene la posibilidad de ser arrastrado por ésta hacia los mantos acuíferos, lo que aumenta su movilidad en el ambiente.

En el caso de la amoxicilina, como describe Jjemba (2006), la excreción es la principal ruta a través de la cual los PPCPs ingresan al medio ambiente. Aunque no está bien definida la interacción que tiene con el suelo, se sabe que es un compuesto poco soluble en agua por lo que es probable que se retenga en el suelo antes que seguir disuelto en el agua.

Además se sabe que se excreta mayormente como el compuesto original, es decir que su toxicidad al ambiente puede prevalecer hasta el grado de poder generar incluso resistencia microbiana.

Estos resultados sugieren que aunque por el momento las cantidades de ciertos PPCPs en el ambiente sean mínimas, presentan una tendencia a acumularse en el suelo y en algunos casos también en las plantas.

Si se considera que el uso de medicamentos como el ácido acetilsalicílico (Aspirina®) y la amoxicilina seguirán en aumento debido al crecimiento demográfico, las necesidades humanas, el desarrollo de nuevas enfermedades, etc., la descarga continua al ambiente seguirá promoviendo la acumulación de estos sin expectativas de que disminuyan ya que la proporción del crecimiento demográfico, específicamente, es mucho mayor que la capacidad del ambiente para degradar por sí mismo este tipo de sustancias.

La ausencia de información preventiva hace que disminuya la percepción del riesgo en la población. Por tal motivo es necesario desarrollar acciones de fomento sanitario destinadas a la erradicación de malas prácticas promotoras del uso irracional de medicamentos: la venta indiscriminada de medicamentos; la comercialización de medicamentos caducados; la comercialización de muestras médicas; el incumplimiento de las condiciones de venta; la falta de información sobre el uso adecuado de medicamentos; la falta de capacitación a empleados [Arcos *et al.*, 2007].

5.3 ACCIONES LLEVADAS A CABO POR LA SECRETARÍA DE SALUD

La Secretaría de Salud (SS), a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), ha desarrollado un programa especial denominado *Programa Nacional de Manejo y Dispensación de Medicamentos en Farmacias*, el cual ha tenido especial éxito desde 1998 [Arcos *et al.*, 2007].

El objetivo de éste es proteger a la población de los riesgos a la salud que representa la exposición al manejo y uso inadecuado de medicamentos, mediante acciones que apoyen la promoción del uso racional de los mismos [Arcos *et al.*, 2007].

Está principalmente orientado a capacitar a los empleados de las farmacias, los cuales están en contacto directo con los pacientes y clientes de dicho establecimiento [Arcos *et al.*, 2007].

Con base a la Norma Técnica de Competencia Laboral (NTCL) con numeral: CCOM0046, la Secretaría de Salud ha formado 373 instructores reconocidos a nivel nacional hasta octubre de 2007 [Arcos *et al.*, 2007].

La SSA, en conjunto con la Secretaría de Educación Pública (SEP), Asociaciones de Farmacias, Agrupaciones de Profesionistas Farmacéuticos, Cámara de la Industria Farmacéutica y algunas cadenas de farmacias y supermercados, ha desarrollado una paquetería didáctica basada en la NTCL como herramienta fundamental para que los instructores impartan el curso, el cual tiene una duración de 40 horas.

Los temas, que se tratan de manera general, son los siguientes [Arcos *et al.*, 2007]:

- Normatividad (interpretación de la LGS, RIS, SEVESMIS y NOMS)
- Farmacovigilancia
- Medicamentos Genéricos Intercambiables
- Clasificación y Almacenamiento de Medicamentos
- Registro de entradas y salidas sistema PEPS de los medicamentos
- Normas de higiene y seguridad
- Manejo adecuado de medicamentos caducos

PROYECTO PARA LA VENTA DE ANTIBIÓTICOS CON RECETA MÉDICA

Comunicado 129, 25 de Marzo de 2010
Secretaría de Salud
Ciudad de México

- + El objetivo es evitar la autoprescripción de antibióticos que genera resistencias bacterianas
- + Autoridades Sanitarias Federales consensan mecanismos para aplicar el proyecto de venta de antibióticos

La Organización Mundial de la Salud ha instado a cada uno de los países miembros a emprender una estrategia nacional para mejorar el uso de antibióticos y contener la resistencia bacteriana, sugiriendo diversas acciones educativas, regulatorias y de gestión.

La Ley General de Salud establece en su artículo 226, fracción IV que los antibióticos son medicamentos que requieren receta médica.

La epidemia de influenza A H1N1 confirmó el peligro que representó la auto prescripción con antibióticos en nuestro país, reflejo de que es un problema de salud pública que debe prevenirse y controlarse.

Ante esta situación y en el marco de la campaña permanente de la Secretaría de Salud contra el virus de la Influenza, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) presentó al Consejo Nacional de Salud un proyecto de Acuerdo Secretarial para vigilar que la venta de antibióticos se ajuste a lo dispuesto en la ley, el cual entraría en vigor una vez publicado en el Diario Oficial de la Federación.

Las autoridades sanitarias federales están consensando con los secretarios de salud de las 32 entidades federativas y con las asociaciones de farmacias para definir los mecanismos de este proyecto, el cual pretende que la venta y dispensación de cualquier antibiótico en las farmacias, droguerías, boticas y almacenes del sector público y privado sea única y exclusivamente con la exhibición de la receta médica correspondiente, tal y como lo marca la normatividad vigente en la materia.

La COFEPRIS considera importante el uso racional de medicamentos, por lo cual los profesionales de la salud al emitir la receta determinarán la dosis y el tiempo que debe ser aplicado.

Cabe destacar que el mayor número de reportes de reacciones adversas a medicamentos (40%) en la población mexicana, se atribuyen al consumo de antibióticos, de igual forma se ha documentado ampliamente en la literatura científica que la creciente resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones comunitarias e intra-hospitalarias también se debe al inadecuado uso de estos medicamentos.

Fuente: Dirección General de Comunicación Social. Secretaría de Salud, (SALUD).

Por otra parte, en enero de 2008 la Secretaria de Salud retiró diez toneladas de medicinas en mal estado en Morelos y Querétaro. A través de la COFEPRIS recolectó y llevó a cabo la disposición final de casi diez toneladas de medicamentos caducos, mediante dos proyectos piloto realizados en Morelos y Querétaro. Las autoridades federales consideran que fue tal el éxito del operativo para retirar medicinas en mal estado que servirá de base para el diseño y ejecución de un programa nacional (Excélsior, 2008).

COFEPRIS, 26 DE FEBRERO 2010

Después de varias pruebas piloto, la industria farmacéutica nacional bajo la supervisión de las autoridades sanitarias y ambientales, federales y estatales comenzó en la ciudad de León, Guanajuato, el Programa de Recolección y Disposición de Medicamentos Caducos, que tiene el propósito de reducir riesgos a la salud de la población.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) informa que el Programa arrancó el 24 de febrero pasado y será operado por la industria farmacéutica a través del Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases de Medicamentos A.C. (SINGREM), quien colocó contenedores especiales en cadenas de farmacias, entre ellas Farmacias Benavides, Farmacias del Ahorro, Farmacias Independientes y Farmacias ISEG.

El objetivo es que la población cuente con un mecanismo seguro y de fácil acceso para recolectar y destruir los medicamentos que han caducado en los hogares mexicanos, previniendo con ello riesgos a la salud, ya sea por el consumo accidental, desecho inadecuado en basureros (que después reingresan a la población a través del mercado ilegal) y por contaminación de mantos freáticos.

En el arranque del Programa estuvieron como invitados de honor el Secretario de Salud de Guanajuato, Jorge Armando Aguirre Torres, el Comisionado de Fomento Sanitario de la COFEPRIS, Raúl Rogelio Chavarría Salas, el Director General de Protección Contra Riesgos Sanitarios de Guanajuato, Joel David Manrique Moreno, así como el alcalde de León, Ricardo Sheffield Padilla, y por parte de la industria farmacéutica (SINGREM), Jorge Lanzagorta Darder.

En su intervención el comisionado Chavarría Salas manifestó su beneplácito de que León, Guanajuato, sea la primera ciudad del país en contar con un sistema de recolección y disposición adecuada de medicamentos caducos de manera permanente, lo que representa un logro de trabajo conjunto entre el sector público, privado y social, con el objetivo de disminuir riesgos sanitarios para la protección de la población mexicana.

5.4 ACCIONES REALIZADAS POR SEMARNAT

Durante 2002 y 2003 se realizó en Nuevo León una campaña de recolección de medicamentos caducos, con lo cual se recolectaron 3800 kg. De igual forma, Hidalgo desde el 2004 ha venido realizando campañas de recolección con una duración de una semana y en promedio ha recolectado más de una tonelada de medicamentos [COFEPRIS, 2009].

Atendiendo la problemática de la situación actual referente a los desechos inadecuados de estos residuos peligrosos, la Secretaría de Salud por medio de la COFEPRIS realizó programas pilotos en las ciudades y municipios conurbados de: Cuernavaca, Morelos, Santiago de Querétaro, Qro. y León, Gto. con el objetivo de medir en cantidades reales los desechos farmacéuticos que se originan en la población, y así estructurar un plan de manejo adecuado para la recolección y destrucción de los residuos antes mencionados [COFEPRIS, 2009].

Se optó por la destrucción mediante el co-procesamiento a través de una cementera autorizada por la SEMARNAT, ya que no genera ningún residuo y el impacto al medio ambiente es nulo [COFEPRIS, 2009].

Para los pilotos se determinaron puntos de acopio en: Centros de Salud, Clínicas, Hospitales y Farmacias Privadas [COFEPRIS, 2009].

Se colocaron contenedores con capacidad de 500 litros en centros de salud, clínicas y hospitales y de 250 litros para farmacias públicas y privadas [COFEPRIS, 2009].

Los resultados fueron:

- Instrumentación de una campaña de comunicación de riesgos y difusión, a través de medios impresos y audiovisuales, para promover el acopio de los medicamentos caducos. La evaluación mostró un nivel de recordación del mensaje del 83%; 96% de los encuestados confía en la Secretaría de Salud para este tipo de programas de acopio; 90% sabe qué son los medicamentos caducos; 32% conoció algún centro de acopio; 96% está de acuerdo que se establezcan centros de acopio para los medicamentos caducos [COFEPRIS, 2009].
- Se recolectaron 21768 kg. de medicamento caduco, de los cuales sobresalen los antibióticos y analgésicos [COFEPRIS, 2009].

Resultado de este ejercicio, se desprende que la implementación de este tipo de proyectos proporciona a la ciudadanía un mecanismo confiable para depositar los medicamentos caducos en lugares seguros contribuyendo así, a que dichos medicamentos no sean comercializados en el mercado informal, con el consecuente riesgo sanitario que esto implica [COFEPRIS, 2009].

■ Meta

Al 2012, el programa de medicamentos caducos se habrá consolidado en todo el país [COFEPRIS, 2009].

Coordinación y Concertación

La ejecución del proyecto requiere la participación de la población en general, la SEMARNAT, el Sector Salud, los Gobiernos Estatales, Municipales, así como de la industria farmacéutica, distribuidores de medicamentos y farmacias privadas [COFEPRIS, 2009].

Si la industria farmacéutica se encargara de recolectar nuevamente los medicamentos que fabricó y los reprocesara cuando fuera posible se podría obtener una reducción significativa en la cantidad de residuos propensos a ingresar al ambiente. Para el caso de las tabletas de ácido acetilsalicílico, por ejemplo, el principio activo puede ser transformado en dos compuestos útiles: ácido salicílico y salicilato de sodio [Pérez, 2006].

En el caso de la amoxicilina, aunque la OMS sugiere que se diluya y se vierta en el drenaje, como ya se observó en el capítulo 3, este antibiótico puede alterar el funcionamiento de las plantas de tratamiento de aguas residuales, por lo que si no se puede rescatar parte del principio activo, lo mejor es recurrir a la incineración o al encapsulamiento.

5.5 RECOLECCIÓN DE MEDICAMENTOS CADUCOS

A pesar del entendimiento insuficiente de la importancia de la disposición de los medicamentos como una fuente que contribuye a la descarga de residuos de medicamentos en el ambiente, la disposición de medicamentos no deseados es el blanco más sencillo para el control en la fuente [Glassmeyer *et al.*, 2009].

Aproximadamente 30 países han implementado alguna forma de sistema de recolección de medicamentos, a niveles nacionales, estatales o locales. Los enfoques usados para la recolección varía entre países, pero en general, las farmacias juegan un papel central entre una capacidad y otra [Glassmeyer *et al.*, 2009].

En Estados Unidos, varias leyes ambientales –y reglamentos para las sustancias controladas- plantean algunos desafíos únicos en su mayoría en ese país. Las limitadas encuestas sobre las creencias y prácticas muestran una amplia gama de métodos usados para la disposición de los medicamentos, pero los más comunes son: vertido en el alcantarillado, disposición como basura o el retorno vía los sistemas de recolección o las instalaciones de residuos peligrosos [Glassmeyer *et al.*, 2009].

Mientras que la disposición generalmente pretendía jugar un rol pequeño e incluso insignificante en la contaminación ambiental, las investigaciones están comenzando a determinar la magnitud, características, y alcance de las contribuciones originadas de la disposición. La disposición es una compleja función de la conformidad del paciente/la adhesión, la farmacocinética de excreción, y empaque, los cuales pueden variar considerablemente para cada medicamento [Ruhoy y Daughton, 2007], dejando así la posibilidad de que la disposición juegue un importante papel para ciertos medicamentos [Glassmeyer *et al.*, 2009].

La disposición de los medicamentos plantea un dilema con respecto a la optimización de la protección tanto de la salud ambiental como de la seguridad humana [Ruhoy y Daughton, 2007]. El vertido al drenaje aumenta la exposición ambiental, pero la disposición en basureros incrementa la posibilidad de exposición de humanos y mascotas. Se requiere promulgar prácticas de disposición de medicamentos más prudentes. Una solución óptima y sostenible sería realizar modificaciones en el sistema de salud para minimizar la incidencia de restos de medicamentos empezando con la optimización de las cantidades recetadas y dispensadas [Daughton, 2007].

La farmacovigilancia ha sido enfocada a la aparición de efectos adversos de la utilización prevista para fármacos tanto en humanos como en animales domésticos, sin embargo una responsabilidad adicional está emergiendo –la necesidad de proteger también el ambiente del contacto no intencional con los residuos traza de los fármacos. Para ampliar el papel de la farmacovigilancia para la protección del medio ambiente, la “pharmEcovigilance” (farmaEcovigilancia) [Daughton y Ruhoy, 2008] podría emplear una amplia gama de medios para minimizar la huella ecológica de los medicamentos, así como reducir la posibilidad de que causen daño a los humanos y a los animales domésticos [Glassmeyer *et al.*, 2009].

En México, aunado a los sistemas de recolección de medicamentos caducos y/o no deseados organizados por la Secretaría de Salud, es importante que la Industria Farmacéutica tome conciencia del ciclo de vida de cada medicamento que produce y se responsabilice del destino final de éstos.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIÓN GENERAL:

- Se evaluó el efecto en el crecimiento de plantas de consumo humano al adicionar en la tierra tabletas caducas de amoxicilina y de ácido acetilsalicílico considerando como sistema biológico la planta de frijol. La adición de dosis de 25 µg/mL de AAS en el agua de riego no alteró el porcentaje de germinación de la planta de frijol, tampoco alteró el crecimiento de los tallos pero si aumentó la longitud y ramificaciones de las raíces. Mientras que la adición de dosis de 25 µg/mL de amoxicilina en el agua de riego si alteró el porcentaje de germinación de la planta de frijol, inhibió el crecimiento de los tallos, no afecta el área foliar ni la longitud de las raíces pero si la cantidad de ramificaciones.

6.2 CONCLUSIONES ESPECÍFICAS:

- Se determinó cualitativamente la presencia de amoxicilina y ácido salicílico y acetilsalicílico en las diferentes secciones de las plantas sometidas a las tabletas caducas utilizando los métodos de cromatografía de capa fina y de espectrofotometría UV. Se encontraron presentes ambos medicamentos (amoxicilina y ácido acetilsalicílico) y su principal metabolito (ácido salicílico) en las hojas, tallos y raíces de las plantas.
- Se amplió la información existente sobre las consecuencias de los medicamentos caducos en el ambiente consultando bibliografía de los últimos cinco años, encontrándose que la presencia de estos medicamentos y otros PPCPs va en aumento y se requiere más investigación sobre su impacto al ambiente y a la salud.

6.3 RECOMENDACIONES

Sería apropiado seguir con la investigación de los efectos de los PPCPs en el ambiente. Particularmente, investigar el efecto de la adición simultánea de AAS y amoxicilina, es posible que con esto se logre mitigar parcialmente los efectos negativos de la amoxicilina y establecer inequívocamente la presencia de los analitos y sus derivados.

Además, se sugiere investigar sobre cómo afecta al suelo, por ejemplo: realizando análisis microbiológicos.

En cuanto a la disposición de los medicamentos:

■ Medicamentos antiinfecciosos

No deberán desecharse medicamentos antiinfecciosos sin haberlos tratado previamente. En general son inestables y es mejor incinerarlos, y si esto no es posible, deberán ser encapsulados o inertizados.

■ Ácido acetilsalicílico

Debido a que hay investigaciones que reportan que la adición de AAS y AS en las plantas puede ser benéfica, es recomendable seguir adicionando estas sustancias en el suelo siempre y cuando se vigile la dosis y la frecuencia. Ya que es posible que se pueda encontrar una dosis que sea baja para evitar la toxicidad de estos compuestos, pero suficiente para promover un mayor crecimiento.

ANEXO A DETERMINACIÓN DE LA TEXTURA DEL SUELO

Se pesó 100 gramos de suelo seco y se tamizó.

Tabla A.1 Resultados del tamizado del suelo

MALLA	DIÁMETRO (mm)	% que se queda en la malla	% que pasa
10	2.00	21.37	6.51
16	1.19	6.51	1.74
18	1	1.74	10.63
30	0.59	10.63	13.77
40	0.425	13.77	3.47
45	0.35	3.47	22.78
50	0.297	22.78	9.65
70	0.21	9.65	5.64
120	0.125	5.64	1.41
140	0.105	1.41	3.04
base		3.04	
total		100.00	

En la tabla A.1 se puede observar que el porcentaje de arena es superior al 90% por lo que con estos valores y de acuerdo con la siguiente tabla A.2, el suelo se clasifica con un suelo arenoso.

Tabla A.2 Denominación de la clase de textura del suelo

ARENA	LIMO	ARCILLA	CLASE DE TEXTURA
90%	5%	5%	ARENA
80%	10%	10%	ARENO FRANCOSA
60%	30%	10%	FRANCO ARENOSA
40%	40%	20%	FRANCA
20%	60%	20%	FRANCO LIMOSA
5%	90%	5%	LIMO
10%	60%	30%	FRANCO ARCILLO LIMOSA
30%	30%	40%	FRANCO ARCILLOSA
60%	10%	30%	FRANCO ARCILLO ARENOSA
50%	10%	40%	ARCILLO ARENOSA
10%	40%	50%	ARCILLO LIMOSA
20%	20%	60%	ARCILLA

ANEXO B

RESULTADOS Y VALORES DEL EXPERIMENTO

Tabla B.1 Resultados del porcentaje de germinación

Lote	7 días	14 días	28 días	35 días
Control	62.9	82.9	94.3	100.0
AAS	62.9	80.0	91.4	94.3
Amox.	51.4	77.1	88.6	88.6

Tabla B.2 Altura de los tallos (cm)

Lote	7 días	14 días	35 días
Control	15.6	25.6	36.5
AAS	17.0	27.9	38.5
Amox.	13.3	24.3	34.6

Tabla B.3 Longitud de las raíces (cm)

Tratamiento	Promedio (cm)
AAS	15.2
Amox.	3.2
Control	3.8

Tabla B.4 Área de las hojas (cm²)

Tratamiento	Promedio (cm ²)
AAS	138.0
Amox.	45.2
Control	57.4

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arfan, M., Athar, H.R., Ashraf, M. *Does exogenous application of salicylic acid through the rooting medium modulate growth and photosynthetic capacity in two differently adapted spring wheat cultivars under salt stress?* Journal of Plant Physiology 164 (2007) 685–694
- Bager, A.J., Jensen, Krogh, P.H. *Effects of antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna.* Chemosphere 40 (2000) 751-757.
- Boxall, A.B.A., Johnson, P., Smith, E.J., Sinclair, C.J., Stutt, E., Levy, L.S. *Uptake of veterinary medicines from soils into plants.* J. Agric. Food Chem. 54 (2006) 2288–2297.
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M., Llompart, M., García, C. Rodríguez, I. Gómez, M., Ternes, T. *Behavior of pharmaceuticals and personal care products in a sewage treatment plant of northwest Spain.,* Water Science & Technology Vol 52 No 8 (2005) pp 29–35
- Chandel, A.K., Raob, L.V., Narasu, M.L., Singh, O.V. *The realm of penicillin G acylase in β -lactam antibiotics.* Enzyme and Microbial Technology 42 (2008) 199–207
- Comeau, F., Surette, C., Brun, G.L., Losier, R., *The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watershed in Atlantic Canada,* Science of the total Environment 396 (2008) 132-146
- Cooper ER, et al, *Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment,* Sci. Total Environ. (2008), doi:10.1016/j.scitotenv.2008.02.061
- Crosby, M., *Detección de antibióticos en leche. Químico Farmacéutico, PhD. Profesor Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia* (2008).
- Daughton C.G. *Pharmaceuticals in the environment: sources and their management.* In: Petrovic M, Barcelo D, editors. Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle. Elsevier Science (2007) 1-58.
- Daughton C.G, Ruhoy IS. *The afterlife of drugs and the role of pharmecovigilance.* Drug Safety 2008;31:1069–1082.
- Daughton C.G, *Pharmaceuticals as Environmental Pollutants: The Ramifications for Human Exposure.* International Encyclopedia of Public Health (2008) 66-102
- Díaz, S., López de Alda, M., Barceló, D. *Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge.* Trends in Analytical Chemistry, Vol. 22, No. 6 (2003)
- Dolliver, H., Kumar, K., Gupta, S. *Sulfamethazine uptake by plants form manure-amended soil.* J. Environ. Qual. 36, (2007) 1224–1230.
- Donahue, R., Shickluna, J., Robertson, L. *An introduction to soils and plant growth.* Prentice Hall, 3ª edición. New Jersey, 1971

- Eraslan, F., Gunes, A., Alpaslan, M. *Impact of exogenous salicylic acid on the growth, antioxidant activity and physiology of carrot plants subjected to combined salinity and boron toxicity*. Scientia Horticulturae 113 (2007) 120–128
- Excélsior, pag. nal9, Cecilia García [Nota Informativa, (2008-01-26)]
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud, 8ª edición, México 2004
- Feitosa-Felizzola, J., Chiron, S.R. *Occurrence and distribution of selected antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France)* Journal of Hydrology (2009) 364, 50– 57
- Glassmeyer, S.T., Hinchey, E.K., Boehme, S.E., Daughton, C.G., Ruhoy, I.S., Conerly, O., Daniels, R.L., Lauer, L., McCarthy, M., Nettesheim, T.G., Sykes, K., Thompson, V.G. *Disposal practices for unwanted residential medications in the United States*. Environment International 35 (2009) 566–572
- Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial McGraw-Hill, 2003
- Gómez, M.J., Martínez Bueno, M.J., Lacorte, S., Fernández-Alba, A.R., Agüera, A., *Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast*. Chemosphere 66 (2007), 993–1002
- Gutiérrez-Coronado, M.A., Trejo-López, C., Larqué-Saavedra, A. *Effects of salicylic acid on the growth of roots and shoots in soybean*. Plant Physiol. Biochem. (1998) 36 (8), 563-565
- Halling-Sorensen, B., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Luthoft, H.C., Jorgensen, S.E. *Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review*. Chemosphere 36 (1998) 357-393.
- Hayat, Q., Hayat, S., Irfan, M., Ahmad, A. *Effect of exogenous salicylic acid under changing environment: A review*. Environmental and Experimental Botany 68 (1) (2009) 14-25.
- Harris, D.C. *Análisis Químico Cuantitativo*. Editorial reverté, 2ª edición, España 2001
- Hernández B.C.P., (1995). *Tratamiento y Disposición de Medicamentos Caducos y Residuos de la Industria Farmacéutica*. Tesis de Maestría en Ingeniería Ambiental. División de Estudios de Posgrado-Facultad de Ingeniería, UNAM
- Hernández B.C.P., Fernández V.G. *Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos y fármacos caducos*. CENAPRED 1995.
- Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernandez-Alba, A.R., Barcelo, D., *Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surfacewaters and sediments*. Talanta 1st Swift-WFDworkshop on validation of Robustness of sensors and bioassays for Screening Pollutants—1st SWIFT-WFD 2004, vol. 69. ; (2006) 334–42.
- Hirsch, Ternes, Haberer, Kratz *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment The Science of the Total Environment* 225 (1999) 109-118
- Jiménez, B., Chávez, A., Maya, C., Jardines, L. *Removal of micoorganisms in different stages of wastewater treatment for Mexico City*. Water Sci. Technol. 43 (2001) (10), 155–162.

- Jjemba, P.K. *The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review*. Agric. Ecosyst. Environ. 93 (2002) 267–278.
- Jjemba, P. K. *Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment*, Ecotoxicology and Environmental Safety 63 (2006) 113–130
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N. *Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals*. Water Res. 36 (2002) 5013-5022
- Kasprzyk-Horderna, B., Dinsdale, R.M. Alan J. Guwyb. *The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK* Water Research 42 (2008) 3498 – 3518
- Kumar, K., Gupta, S.C., Baidoo, S.K., Chander, Y., Rosen, C.J. *Antibiotic Uptake by Plants from Soil Fertilized with Animal Manure*, J. Environ. Qual. (2005) 34: 2082-2085.
- Li, P.Y., Chang, Y.C., Tzang, B.S., Chen, C.C., Liu, Y.C. *Antibiotic amoxicillin induces DNA lesions in mammalian cells possibly via the reactive oxygen species*. Mutat Res. (2007) 629(2):133-9.
- Lindberg, R., Björklund, K., Rendahl, P., Johansson, M., Tysklind, M., *Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants*, Water Research 41 (2007) 613 – 619
- Lindqvist, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L. *Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters*, Water Research 39 (2005) 2219–2228
- Nonami, H., Wu, Y., Boyer, J. *Decreased Growth-Induced Water Potential. A Primary Cause of Growth Inhibition at Low Water Potentials*. Plant Physiol. (1997) 114: 501-509
- Markmann, K., Parniske, M. *Evolution of root endosymbiosis with bacteria: how novel are nodules?* Trends in Plant Science (2008) Vol.14 No.2
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O. *Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water*. Environment International 35 (2009) 803–814
- Montgomery, Douglas. *Diseño y análisis de experimentos*. 2ª ed. México Limusa Wiley, 2008
- Modificación a la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-ZOO-1994, Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos, porcinos y ovinos, por lo que ahora se denominará grasa, hígado, músculo y riñón en aves, bovinos, caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos. Residuos tóxicos. Límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-052-ECOL-2005. Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

- NORMA Oficial Mexicana NOM-083-SEMARNAT-2003, Especificaciones de protección ambiental para la selección del sitio, diseño, construcción, operación, monitoreo, clausura y obras complementarias de un sitio de disposición final de residuos sólidos urbanos y de manejo especial.
- Pan, X. Deng, C., Zhang, D., Wang, J., Mu, G., Chen, Y. *Toxic effects of amoxicillin on the photosystem II of Synechocystis sp. characterized by a variety of in vivo chlorophyll fluorescence tests*. Aquatic Toxicology 89 (2008) 207–213
- Pérez G.J. (2006) Diseño de procedimientos químicos para la obtención de compuestos con actividad farmacológica diferente partiendo de tabletas de ácido acetilsalicílico caducas. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM.
- Política Farmacéutica, COFEPRIS, México, 2005
- Producción y Ventas Netas de los Establecimientos Manufactureros por Clase de Actividad, Familia y Productos Elaborados 2003. INEGI, México 2004
- Redshaw C., Wootton, V., Rowland, S.J., *Uptake of the pharmaceutical Fluoxetine Hydrochloride from growth medium by Brassicaceae*. Phytochemistry 69 (2008) 2510–2516
- Ruhoy I.S., Daughton C.G. *Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage — revealed by coroner records*. Sci Total Environ (2007) 388:137–48.
- Salisbury, F., Ross, C. *Fisiología de las plantas 3. Desarrollo de las plantas y fisiología ambiental*. Thomson Editores. España, 2000
- Santos, L.H.M.L.M., A.N. Araújo, A. Fachini, A. Pena, C. Delerue-Matos, M.C.B.S.M. Montenegro, *Ecotoxicological Aspects related to the presence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment*. Journal of Hazardous Materials (2008), doi:10.1016/j.jhazmat.2009.10.100
- Secretaría de la Función Pública, PROCEDIMIENTO Técnico PT-TR para la elaboración de trabajos valuatorios que permitan dictaminar el valor comercial y/o el valor de realización ordenada de terrenos rurales de uso agropecuario, 2009.
- Siemens, J., Huschek, G., Siebeb, C., Kaupenjohann, M. *Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City–Mezquitil Valley*, Water Research 42 (2008) 2124 – 2134
- Stanton, E.S. *The ability of salicylic acid to reduced the damaging effects of salt water stress on Phaseolus vulgaris*. (Project Summary). USA: California State University; 2004.
- *The Merck Index*. An Encyclopedia of Chemicals, drugs and biologicals. Merck and Co., Inc. 14^a edición. Whitehouse Station, NJ, E.U.A., 2006
- Torres, H.P., Fernández, V.G. *Guía para la disposición segura de medicamentos caducos acumulados en situaciones de emergencia*. (2001) CENAPRED
- Torres, H.P., *Propuestas para la disposición segura de medicamentos caducos acumulados por situaciones de emergencia*. Facultad de Química, UNAM, Tesis de licenciatura, (2000) pp. Varias

- Toze, S. *Reuse of effluent water—benefits and risks* Agricultural Water Management 80 (2006) 147–159
- Tzouveleakis, L. S., Gazouli, E., Prinarakis, E., Tzelepi, E., y Legakis, N. J. *Comparative evaluation of the inhibitory activities of the novel penicillanic acid sulfone Ro 48-1220 against β -lactamases that belong to groups 1, 2b, and 2be* Antimicrob. Agents Chemother. 41 (1997) 475-477
- Vázquez-Moreno, L., Bermúdez, A.M.C., García, R.L., Languré, C.A., Flores, M.M.E. y Orantes, A.C.C. *Estudio de residuos tóxicos en tejidos animales destinados al consumo*. Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XII, Nº 3, 186-192, 2002
- Voet, D., Voet, J., *Bioquímica*. Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1992
- Wang, C., Wang Y., Kiefer, F., Yediler, A., Wang, Z., Kettrup, A., *Ecotoxicological and chemical characterization of selected treatment process effluents of municipal sewage treatment plant*. Ecotoxicology and Environmental Safety 56 (2003) 211–217
- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Koplín, D.W., Constanzo, S.D., *The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water*. Science of the total environment 407 (2009) 2711 – 2723
- WHO *Lineamientos para la disposición segura de fármacos no deseados durante y después de una emergencia*. (Guidelines for safe disposal of unwanted pharmaceuticals in and after emergencies), 1999.

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

- Arcos, V.R., Luna C.J. y Romero, R.R. *Programa Nacional de Manejo y Dispensación de Medicamentos en Farmacias*. Red Sanitaria Vol. 3 Núm. 11 Octubre 2007 Acceso: 20 noviembre 2009 Disponible en: http://cofepris.salud.gob.mx/RevistaRED/portada2007septiembre/Index_sep07.html
- Bayer, A.G. (2006). Acceso: enero 2009. Disponible en: www.aspirina.com
- BOLETIN INFORMATIVO Nº 9 Los Medicamentos Vencidos: ¿qué necesitamos saber? Centro de Información de Medicamentos, Departamento de Farmacia- Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba Correa Salde, V.-Solá, N. (Noviembre de 2001) Acceso: septiembre 2008. Disponible en: <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/vencimientosII.htm>
- Boxall, A.B.A., Kolpin, D.W., Tolls, J., 2003. *Are veterinary medicines causing environmental risks?* Environ. Sci. Technol. 37 (15), 286–297A. Acceso: 26 septiembre 2008. Disponible en: <http://ec.europa.eu/research/endocrine/pdf/eravmis.pdf>
- COFEPRIS “Programa Nacional de Medicamentos Caducos PRONAMEDCA” 2007. Acceso: 20 septiembre 2008. Disponible en: http://cofepris.salud.gob.mx/RevistaRED/portada2007tdiciembre/MEDICAMENTOS_CAD_qrto.doc
- COFEPRIS Programa: Política Nacional de Medicamentos. Proyecto: Acopio y Disposición Final de Medicamentos Caducos. Acceso: Octubre 2009. Disponible en: http://201.147.97.103/wb/cfp/cfp_acopio_y_disposicion_final_de_medicamentos_cad/rid/393?page=2

- COFEPRIS, 26 DE FEBRERO DE 2010. Arranca en León el Programa de recolección y disposición de Medicamentos caducos. Acceso: marzo 2010. Disponible en:
http://201.147.97.103/work/sites/cfp/resources/LocalContent/846/1/Disposicion_Caducos.pdf
- Colombia. Ministerio de Protección Social DECRETO 2676 DE DICIEMBRE 22 DE 2000 “Por el cual se reglamenta la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares”. Acceso: septiembre 2008. Disponible en:
<http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbeContent/library/documents/DocNewsNo17371DocumentNo6817.pdf>
- Environmental Protection Agency. Disponible en:
EPA www.epa.gov
About EPA <http://www.epa.gov/epahome/aboutepa.htm>
EPA PPCP research areas <http://www.epa.gov/ppcp/work2.html>
Pharmaceuticals and Personal Care Products <http://www.epa.gov/ppcp/>
- Gracia V.Y.A. Revista Salud Pública y Nutrición, MEDICAMENTOS CADUCOS: UNA PROBLEMÁTICA SOCIAL (M.C. Yolanda Araceli Gracia Vásquez, Presidenta del Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos de Nuevo León, A.C.) Volumen 9 No. 1 Enero-Marzo 2008 Acceso: 20 septiembre 2008. Disponible en:
<http://www.respyn.uanl.mx/ix/1/invitada/invitado.htm>
- IMS Health. IMS Retail Drug Monitor; 2008. Acceso: diciembre 2009. Disponible en:
http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6599_5266_83571478,00.html
- IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), Cuadro Básico de Alimentos, 2006 Acceso: abril 2009. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/alimentos/>
- Ley de Medicamentos de Venezuela. Acceso: septiembre 2008. Disponible en:
www.derechos.org/ve/instrumentos/sisnacional/ley_medicamentos.pdf
- Ley General de Salud. Acceso: septiembre 2008. Disponible en:
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>
- Muelas, R.A., Manual de mecánica del suelo y cimentaciones. Acceso: octubre 2008. Disponible en:
www.uned.es/dpto-icf/mecanica_del_suelo_y_cimentaciones
- Office of National Drug Control Policy. “Federal Guidelines for Proper Disposal of Prescription Drugs”, Febrero 2007. Acceso: 19 octubre 2008. Disponible en:
http://www.whitehousedrugpolicy.gov/publications/pdf/prescrip_disposal.pdf
- Oliver, A., Cantón, R. *Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido*, Madrid (2004). Acceso: 20 mayo 2009. Disponible en:
http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/Blees.htm
- Organización Panamericana de la Salud. OMS. “Directrices de seguridad para el desecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia, 1999” Acceso: 12 septiembre 2008. Disponible en:
http://www.paho.org/Spanish/PED/te_guiafarm.htm

- Secretaría de la Reforma Agraria. Manual del participante. Producción de Frijol (2009). Acceso: 3 febrero 2009. Disponible en:
www.sra.gob.mx/internet/informacion_general/programas/fondo_tierras/manuales/Produccion_Frijol.pdf
- Secretaría de Salud. Comunicado 129, Proyecto para la venta de antibióticos con receta médica. Acceso: 10 mayo 2010. Disponible en:
<http://www.presidencia.gob.mx/prensa/?contenido=54747>
- Thomson PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas, Ed. 54, 2008. Acceso: 20 diciembre 2008. Disponible en:
<http://plm.wyeth.com.mx/>
- Unión Europea. “Directiva 91/689/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1991, relativa a los residuos peligrosos” Acceso: 12 octubre 2008. Disponible en:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31991L0689:ES:NOT#top>