

# Farmacontaminación

Impacto medioambiental de los medicamentos desde el punto de vista de los profesionales de la salud.

---

# Farmakokutsadura

Medikamentuen ingurumen-inpaktua osasun profesionalen ikuspuntutik

---

Saioa Domingo Echaburu,  
Vitoria-Gasteiz, 2022



eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



# Esker Onak

## Agradecimientos

## Acknowledgements

Farmakokutsadurari buruzko interesa aspaldi piztu zitzaidan, lagun batek beste lagun bati bidalitako mezu bati esker, baina garai hartan ez nuen uste gai interesgarri horri buruzko doktorego tesia egitera ausartuko nintzenik. Eta orain, bidaia honetan lagundu didazuenoi eskerrak emateko ordua iritsi da.

Eskerrik asko, Gorka. Zuzendari lana egiteaz gain, motibatzaile aparta zara. Milesker tesia egiteko aukera emateagatik eta zure konfidantzagatik, eta irakatsi didazun guztiagatik. Pozten naiz farmakokutsaduraren inguruko proiektua abian delako, eta espero dut, tesi honetaz gain, beste hainbat fruitu ere ematen jarraituko duela.

Eskerrik asko ikerketa lanetan lagundu didazuen guztioi. Zuen ekarpenak ezinbestekoak izan dira lanak aurrera ateratzeko. Muchas gracias, Juan y Rafa. Eskerrik asko, Ailette, Mireia eta Bryan. Eskerrik asko, Amaia eta Ainhoa. Eskerrik asko, Julene. Muchas gracias, Yolanda y Liliana. Eskerrik asko Mirari, Arantxa, Marian eta Iñigo. Muchas gracias Álvaro, Usue y Rosa. Thank you Alistair. Tack så mycket Tomas.

Eskerrik asko Debagoieneko ESIko farmazia zerbitzuko lankideei guztiei, azken urteak gogorak izan diren arren, aurrera egin dugulako. Eta hobetzen jarrai dezagun! Eskerrik asko, Ainho eta Lore, zuekin lan egitea plazerra da. Milesker gauzak errazteagatik.

Eskerrik asko ama eta aita. Zuek erakutsi didazue ikasketa garrantzitsua dela, eta nahi dugun horretan gogor ekiteak saria dakarrela. Sari hau zuentzako ere bada. Zbg. Eskerrik asko, Leire, edozein irlan edo herrialdean zaudela ere, hor egoteagatik. Eskerrik asko, Idoia, zure animoekin penak arintzeagatik. Aurki zure txanda izango da, ta, animo! Eta familiako gainontzekoei ere, eskerrik asko. Askok zarete... gaztetxoak aipatuko ditut: Elaia eta Peio, Mikel eta Laia, Julen eta Markel. Zuen izeko izateaz oso harro. Eskerrik asko, Naroa eta Ibai, amak ordenagailu aurrean eman dituen orduak luzeegi iruditu arren, protesta gehiegirik ez egiteagatik. Honezkero farmakokutsaduran adituak zarete! Zuek zarete nire altxorak.



## Glossary / Glosario / Glosarioa

**AAHA:** American Animal Hospital Association / Asociación Americana de Hospitales Veterinarios / Albaitaritzako Ospitaleen Ameriketako Elkarte

**AASHE:** Association for the Advancement of Sustainability in Higher Education / Asociación para el Avance de la Sostenibilidad en la Educación Superior / Goimailako Hezkuntzan Jasangarritasunaren Aurrerapenerako Elkarte

**AF:** assessment factor / factor de corrección / zuzenketa-faktorea

**ASHP:** American Society of Health-System Pharmacists (former American Society of Hospital Pharmacists) / Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema Sanitario / Ameriketako Osasun Sistemaren Farmazialarien Elkarte

**ATC:** anatomical therapeutic chemical classification / clasificación anatómica terapéutica química / sailkapen anatomiko terapeutiko kimikoa

**CDC:** center for disease control and prevention / centro para el control y prevención de enfermedades / gaixotasunak kontrolatzeko eta prebenitzeko zentroa

**CE:** Spanish acronym for European Commission / Comisión Europea /

**EB:** Europar Batzordea

**COVID-19:** infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus (acronym for coronavirus infectious disease 2019) / (acrónimo inglés “coronavirus infectious disease 2019”), enfermedad infecciosa producida por el virus SARS-CoV-2 / (ingelesezko “coronavirus infectious disease 2019” akronimoa) SARS-CoV-2 birusak eragindako gaixotasuna

**CYP3A4:** cytochrome P450 3A4 / citocromo P450 3A4 / P450 3A4 zitokromoa

**DDD:** defined daily doses / dosis diarias definidas / eguneko dosi definituak

**ECOSAR:** ecological structure activity relationship tool / herramienta que relaciona la estructura de la molécula con la actividad ecológica / molekularen egitura jarduera ekologikoarekin lotzen duen tresna

**EMA:** European Medicine Agency / Agencia Europea del Medicamento / Medikamentuen Europako Agentzia

**EPAR:** European Public Assessment Report / Informe Público Europeo de Evaluación / Europako Ebaluazio Txosten Publikoa

**ERA:** environmental risk assessment / evaluación del riesgo ambiental / ingurumen-arriskuaren ebaluazioa

**ESI:** electrospray ionization / ionización por electrospray / elektrospray bidezko ionizazioa

**EU:** European Union / Unión Europea / Europar Batzordea

**FDA:** Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos (en EE.UU.) / Elikagaien eta Botiken Administrazioa (AEBtan)

**GABA:** gamma-amino butiric acid / ácido gamma-aminobutírico / azido gamma-aminobutirikoa

**GUNI:** Global University Network for Innovations / Red Universitaria Mundial para las Innovaciones / Berrikuntzetarako Munduko Unibertsitate Sarea

**HESI:** Higher Education Sustainability Initiative / Iniciativa de Sostenibilidad de la Educación Superior / Goi-mailako Hezkuntzaren Iraunkortasunerako Ekimena

**HRX:** reverse phase / fase reversa / kontrako fasea

**IARC:** International Agency for Research in Cancer / Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer / Minbizia Ikertzeko Nazioarteko Agentzia

**ICU:** intensive care unit / **UCI:** unidad de cuidados intensivos / **ZIU:** zainketa intentsiboko unitatea

**ISoP:** International Society of Pharmacovigilance / Sociedad Internacional de Farmacovigilancia / Farmakozaintzako Nazioarteko Elkarte

**Kow:** octanol-water partition coefficient / coeficiente de partición octanol-agua / oktanol-ura partizioaren koefizientea

**Koc:** adsorption coefficient on soil and on sewage sludge / coeficiente de adsorción en suelo y lodos de depuradora / lurzoruko eta araztegi-gehigarriko adsortzio-koefizientea

**LADME:** liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion / liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción / askapena, xurgapena, banaketa, metabolismo eta irazketa

**LMIC:** lower-middle income countries / países con ingresos medios-bajos / diru-sarrera ertainak-baxuak dituzten herrialdeak

**LOD:** limit of detection / límite de detección / detekzio-muga

**LOEC:** lowest observed effect concentration / concentración más baja a la que se observa un efecto en estudios ecotoxicológicos / ikerketa ekotoxikologikoetan behatutako efektua eragiten duen kontzentrazio baxuena

**LOQ:** limit of quantitation / límite de cuantificación / kuantifikazio-muga

**MDI:** metered dose inhaler / inhalador de dosis medidas / dosi neurtuen inhalagailua

**MEC:** measured environmental concentration / concentración ambiental medida / neurtutako ingurumen-kontzentrazioa

**MeOH:** methanol / metanol / metanola

**MSHI:** manufacturers special handling information / información especial de manipulación del fabricante / fabrikatzailearen manipulazioari buruzko informazio berezia

**NIOSH:** National Institute for Occupational Safety & Health / Instituto Nacional para la Se-

guridad y Salud en el Trabajo (de EE.UU.) / Laneko Segurtasun eta Osasunerako Institutu Nazionala (AEBtan)

**NOEC:** no observed effect concentration / concentración sin efecto observado / efektu behaturik gabeko kontzentrazioa

**NSAID:** non steroidal anti-inflammatory drug / **AINE:** aintiinflamatorio no esteroideo / **AIEE:** antiinflamatorio ez esteroidea

**NTP:** National Toxicology Program / Programa Nacional de Toxicología (de EE.UU.) / Tokikologiako Programa Nazionala (AEBtan)

**OECD:** The Organisation for Economic Co-operation and Development / **OCDE:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos / **ELGA:** Ekonomia Lankidetzeta eta Garapenerako Erakundea

**PBT:** persistence (**P**), bioaccumulation (**B**), toxicity (**T**) / persistencia (**P**), bioacumulación (**B**), toxicidad (**T**) / iraunkortasuna (**P**), biometaketa (**B**), toxikotasuna (**T**)

**PEC:** predicted environmental concentration / concentración ambiental prevista / aurreikusitako ingurumen-kontzentrazioa

**PEC<sub>sw</sub>:** predicted environmental concentration in surface water / concentración ambiental prevista en las aguas superficiales / azaleko uretan aurreikusitako ingurumen-kontzentrazioa

**PNEC:** predicted no-effect concentration / concentración prevista sin efecto/ eraginik gabeko aurreikusitako kontzentrazioa

**PPE:** personal protective equipment / equipo de protección individual / norbera babesteko ekipoa

**QSAR:** quantitative structure-activity relationship / relación cuantitativa entre estructura y actividad / egituraren eta jardueraren arteko erlazio kuantitatiboa

**REACH:** Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals programme: Programa de registro, evaluación, autorización y restricción de productos químicos / produktu kimikoak erregistratu, ebaluatu, baimendu eta murrizteko programa

**RQ:** risk quotient: cociente de riesgo / arrisku zatidura

**RSD:** relative standard deviation / desviación estándar relativa / desbiderapen estandar

**SARS-CoV-2:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo / arnas sindrome akutu larria eragiten duen 2 motako koronabirusa

**SAVE:** Saving Asia's Vultures from Extinction / Salvando a los Buitres de Asia de la Extinción / Asiako Saiak Desagertzetik Salbatzen

**SDG:** Sustainable Development Goal / **ODS:** Objetivos de Desarrollo Sostenible / **GIH:** Garapen Iraunkorrerako Helburuak

**SPE:** solid phase extraction / extracción de fase sólida / fase solidoko erauzketa

**SIGRE:** Spanish acronym for integrated packaging management and collection system / sistema integrado de gestión y recogida de envases / ontziak kudeatu eta biltzeko sistema integratua

**SSRI:** selective serotonin reuptake inhibitor / **ISRS:** inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina / **SBIS:** serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboa

**UBA** (from the german "Umweltbundesamt"): German Environmental Agency / Agencia Alemana del Medio Ambiente / Alemaniako Ingurumen Agentzia

**UHPLC:** ultra high performance liquid chromatograph / cromatógrafo líquido de ultra alto rendimiento / errendimendu ultra handiko kromatografo likidoa

**UN:** United Nations / **ONU:** Organización de las Naciones Unidas / **NBE:** Nazio Batuen Erakundea

**USA:** United States of America / **EE. UU.:** Estados Unidos de América / **AEB:** Amerikako Estatu Batuak

**WHO:** World Health Organization / **OMS:** Organización Mundial de la Salud / **OME:** Osasunaren Munduko Erakundea

**WWTP:** Waste water treatment plant / **EDAR:** estación depuradora de aguas residuales / **HUA:** hondakin-uren araztegia

**ZT-WAX:** polymeric anion exchange resin / resina polimérica de intercambio aniónico / anioen truke erretxina polimerikoa

**ZT-WCX:** polymeric cation exchange resin / resina polimérica de intercambio catiónico / katioen truke erretxina polimerikoa



# Versión castellano

## **25 Resumen**

## **33 Introducción**

- 36 1. El problema: contaminación ambiental por fármacos
- 50 2. Soluciones: cómo afrontar el problema
- 58 3. Basque Sustainable Pharmacy
- 59 4. Retos

## **63 Objetivos**

## **67 Sección experimental**

## **69 Capítulo I**

Drugs used during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the environment

## **93 Capítulo II**

Hazardous drugs (NIOSH's list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment?

## **125 Capítulo III**

Drug pollution & Sustainable Development Goals

## **157 Discusión**

## **187 Conclusiones**

## **291 Bibliografía**

# Euskarazko bertsioa

**195 Laburpena**

**203 Sarrera**

- 206 1. Arazoa: farmakokutsadura
- 220 2. Konponbideak: nola egin aurre arazoari
- 228 3. Basque Sustainable Pharmacy
- 229 4. Erronkak

**233 Helburuak**

**237 Atal esperimentala**

**239 I. KAPITULUA**

Gasteizen (Espainia) COVID-19aren lehen olatuan erabilitako farmakoak eta horien presentzia ingurumenean

**245 II. KAPITULUA**

Farmako arriskutsuak osasun-inguruneetan (NIOSH zerrendako 1. taldekoak): ingurumenerako ere arriskutsuak?

**251 III. KAPITULUA**

Farmakokutsadura eta Garapen Iraunkorrerako Helburuak

**257 Eztabaida**

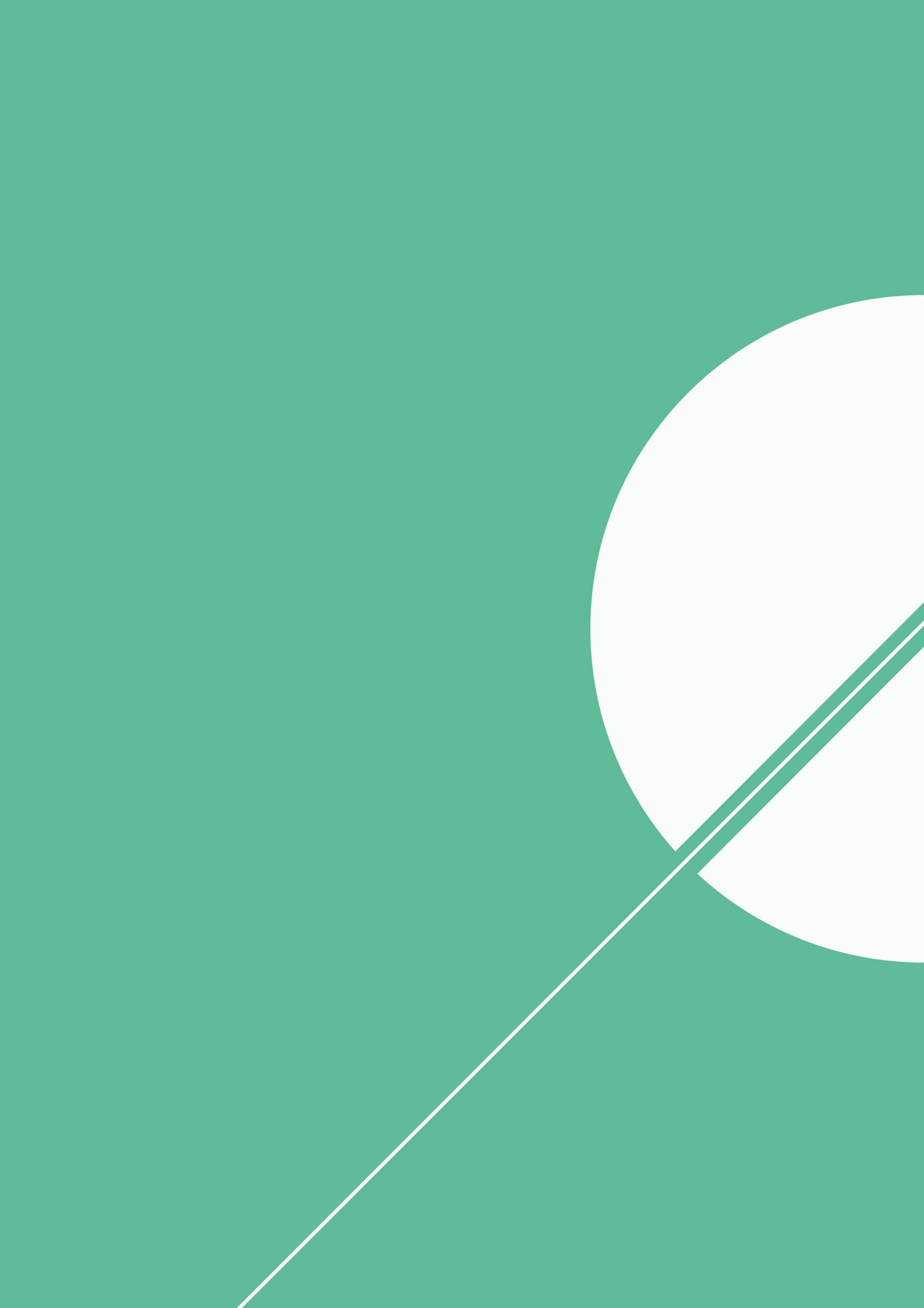
**285 Ondorioak**

**291 Bibliografia**



# Versión castellano







# Resumen



La contaminación del planeta es un tema que suscita cada vez un mayor interés. Entre los contaminantes de interés emergente que más preocupan destacan los fármacos, que poseen al menos dos características que los hacen especialmente relevantes: están diseñados para producir sus efectos farmacológicos a bajas concentraciones, como las que se pueden encontrar en el medio ambiente, y también para ser estables, de manera que puedan alcanzar e interactuar con las moléculas objetivo, por lo que su degradación fuera del organismo puede ser en ocasiones lenta.

Hay que tener en cuenta que el consumo de medicamentos (tanto humanos como los utilizados en veterinaria) no para de crecer a nivel global y se estima que esta tendencia no se va a invertir, debido al aumento en la esperanza de vida, al crecimiento de las economías, a la intensificación de las prácticas ganaderas y acuícolas, etc.

De hecho, algunas de las principales vías de entrada de los fármacos y sus residuos en el medio ambiente están relacionadas con el consumo y la posterior excreción. Los fármacos alcanzan el medio acuático principalmente a través de las aguas residuales. Es importante señalar que las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) disponibles actualmente no están específicamente diseñadas para eliminar fármacos. De todas formas, cualquiera de las etapas del ciclo de vida del medicamento es una posible vía de entrada de fármacos y sus residuos a las diferentes matrices ambientales.

Una vez en el medio ambiente, los fármacos se transforman y se transfieren entre los diferentes compartimentos. Se han detectado residuos de fármacos en todas las matrices ambientales, principalmente en las acuáticas, incluyendo el agua de grifo, pero también en el suelo, el aire y la biota. De hecho, estudios recientes sugieren que los fármacos se bioacumulan a través de la red trófica.

La farmacontaminación afecta a los ecosistemas. El primer caso documentado de desastre ecológico fue la práctica desaparición de algunas especies de buitres en Asia, debido al uso de diclofenaco veterinario. Quizá sean más conocidos otros ejemplos, como la alteración de la reproducción de peces y anfibios producida por la hormona estrogénica etinilestradiol o la aparición de resistencias en las bacterias por vertidos de antibióticos, que afecta directamente a la salud humana y que supone uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Es posible que hasta ahora se haya impuesto una visión antropocéntrica del problema y que las alteraciones producidas en los ecosistemas puedan tener indirectamente importantes e inesperadas consecuencias en la salud humana.



Asimismo, la farmacontaminación es un problema complicado y difuso que se caracteriza por incertidumbres científicas, con un gran número de partes interesadas con diferentes valores e intereses, y una enorme complejidad que hasta el momento ha sido abordada fundamentalmente por profesionales ajenos al ámbito sanitario. No obstante, si se pretende tratar eficazmente el problema, sería necesario un enfoque interdisciplinar, contando con todos los agentes implicados en el complejo ciclo de vida del medicamento. Entre las posibles soluciones, cabe actuar en origen, antes de que se produzca la contaminación, o una vez se haya producido, mejorando la eliminación de la misma. Probablemente lo más sensato sea combinar los dos tipos de medidas.

Considerando que la contaminación ambiental por medicamentos representa un problema de gran magnitud, que afecta a los ecosistemas y también a la salud humana, su manejo, debido el creciente consumo de medicamentos a nivel mundial, supone un gran desafío que debería ser tratado desde el punto de vista de “One Health” (Una Única Salud), que considera que la salud humana está íntimamente relacionada con la salud animal y la medioambiental. En el abordaje de la farmacontaminación quedan aún muchos retos pendientes y es fundamental que desde el sector sanitario surjan iniciativas que contribuyan a minimizar el impacto ambiental de los medicamentos. En este sentido, destaca la iniciativa “Basque Sustainable Pharmacy” (<https://sustainablepharmacy.org>), dentro de la cual se enmarca la presente tesis doctoral.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, la presente tesis doctoral se ha centrado en los siguientes aspectos. En primer lugar, se ha estudiado el impacto de los fármacos utilizados en la primera ola de la pandemia COVID-19 en Vitoria-Gasteiz. Hay que tener en cuenta que Vitoria-Gasteiz fue, posiblemente, uno de los primeros puntos de entrada del virus SARS-CoV-2 en España, y que precisamente ha sido una de las ciudades más afectadas al inicio de la primera ola, en la que las unidades de cuidados intensivos (UCI) llegaron a aumentar su capacidad en un 216%.

Uno de los objetivos de este estudio fue describir el uso de los fármacos para el tratamiento de la COVID-19 en el hospital, centrándonos en los de actividad antiviral y los utilizados en las UCI. Para este cometido, se obtuvieron los datos de consumo hospitalario de estos fármacos entre febrero y mayo de 2020 y se compararon con los del mismo periodo en 2018 y 2019. Posteriormente, se calculó el número de dosis diarias definidas (DDD) para cada fármaco. Los fármacos cuyo consumo fue drásticamente incrementado fueron cisatracurio (cuyo consumo se multiplicó por 25) y lopinavir-ritonavir (consumo multiplicado por 20). A pesar de que no se documentara uso hospitalario de hidroxiclороquina

en el periodo prepandémico, se registró un pico máximo de 7.503 DDD en marzo, lo que equivaldría a que 250 personas hubieran tomando diariamente hidroxiclороquina durante ese mes.

Un segundo objetivo del estudio fue medir los fármacos en aguas residuales, tanto en el influente como en el efluente de la EDAR de Crispijana, que recibe, entre otras, las aguas residuales del municipio de Vitoria-Gasteiz, incluyendo las aguas residuales hospitalarias. Para ello, se obtuvieron 16 muestras compuestas de 24 horas entre el 28 de abril y el 13 de julio de 2020. El procedimiento analítico fue validado, obteniéndose resultados satisfactorios y midiéndose finalmente las concentraciones de cuatro fármacos (hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir y ritonavir).

Otro de los objetivos del presente estudio fue evaluar el potencial riesgo ecotoxicológico de los fármacos seleccionados y comparar las concentraciones obtenidas con las publicadas en la literatura. Para ello, se realizaron las siguientes acciones. Inicialmente, con objeto de conocer las concentraciones ambientales notificadas en la literatura, se utilizó la base de datos de la Agencia Alemana de Medio Ambiente (UBA), y posteriormente se buscaron datos de ecotoxicidad (PNEC: concentración prevista sin efecto) para cada fármaco individual. En los casos en los que no se disponía del dato se utilizó la herramienta ECOSAR v2.0, que relaciona la estructura de la molécula con la actividad ecológica, del Organismo de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, y se utilizó un factor de 25 para corregir el impacto de la dilución del efluente en las aguas superficiales.

Los resultados de este estudio demuestran que para la mayoría de los fármacos seleccionados existe escasa información sobre sus posibles efectos nocivos en el medio ambiente (exceptuando el caso de azitromicina). Cabe resaltar que en este estudio presentamos la primera detección de hidroxiclороquina en el medio ambiente (en un efluente de EDAR) y la segunda de lopinavir. Teniendo en cuenta las concentraciones máximas detectadas en nuestro estudio, se puede concluir que el riesgo ecotoxicológico fue bajo para hidroxiclороquina y lopinavir-ritonavir y moderado para azitromicina.

No obstante, y a pesar de la intensa investigación sobre el tema en las últimas décadas, el riesgo para el medio ambiente de muchos de los fármacos que utilizamos es aún poco conocido. Por ello, en esta tesis doctoral, en segundo lugar, se decidió analizar la presencia en el medio ambiente y los datos ecotoxicológicos de los denominados “fármacos peligrosos” en el entorno sanitario, aportando nuestro conocimiento sobre los medicamentos, como un ejemplo de conexión entre el mundo sanitario y el medioambiental.

Uno de los objetivos de este estudio fue revisar la presencia en el medio ambiente de los fármacos peligrosos (grupo 1 de la lista NIOSH, del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud del Trabajo de EE.UU.). Para ello, en primer lugar, se seleccionaron los fármacos teniendo en cuenta la última lista disponible. Los estrógenos (incluyendo dietilestilbestrol) y las combinaciones de estrógenos/progestágenos fueron excluidos de este estudio, ya que han sido ampliamente estudiados. De los 92 fármacos o grupos de fármacos clasificados en el grupo 1 de la lista NIOSH, se seleccionaron 90.

Posteriormente, se consultó la base de datos de la UBA y la revisión realizada por Christian Daughton para obtener el número de estudios que registraron detecciones positivas en el medio ambiente y las concentraciones máximas en las principales matrices acuáticas registradas para cada sustancia. Hay evidencia de presencia en el medio ambiente de 19 de los fármacos seleccionados (bortezomib, daunorrubicina y mitomicina han sido estudiados, pero no cuantificados). Los fármacos con más estudios que registran detecciones positivas son: el antibiótico cloranfenicol (55), los alquilantes ciclofosfamida (39) e ifosfamida (30), y el modulador del receptor estrogénico tamoxifeno (18). Para 68 de los 90 fármacos, no se encontró información sobre su presencia en el ambiente. Los resultados del estudio evidencian que, para la mayoría de estos fármacos, no se dispone de datos acerca de su presencia en el medio ambiente.

Otro de los objetivos del estudio fue revisar el posible impacto medioambiental de los fármacos seleccionados. No se pudo realizar una evaluación del riesgo para 12 de los 22 fármacos estudiados en el medio ambiente. Entre los 68 fármacos que nunca han sido estudiados en el medio ambiente, la evaluación del riesgo sólo fue posible para 21 de ellos. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, se puede observar que el impacto ambiental de los fármacos peligrosos del grupo 1 de la lista NIOSH no está suficientemente estudiado. Podría considerarse el criterio de fármaco peligroso a la hora de priorizar el estudio del impacto medioambiental (presencia y efectos) de los fármacos. A pesar de que el estudio del impacto ambiental de los medicamentos se considera una línea de investigación prioritaria para determinadas instituciones relacionadas con la salud y con el medio ambiente, la relación de la farmacontaminación con los ODS promulgados por la ONU no ha sido suficientemente estudiada. Por ello, en la presente tesis doctoral, y, en tercer lugar, se decidió estudiar esta relación con más detalle.

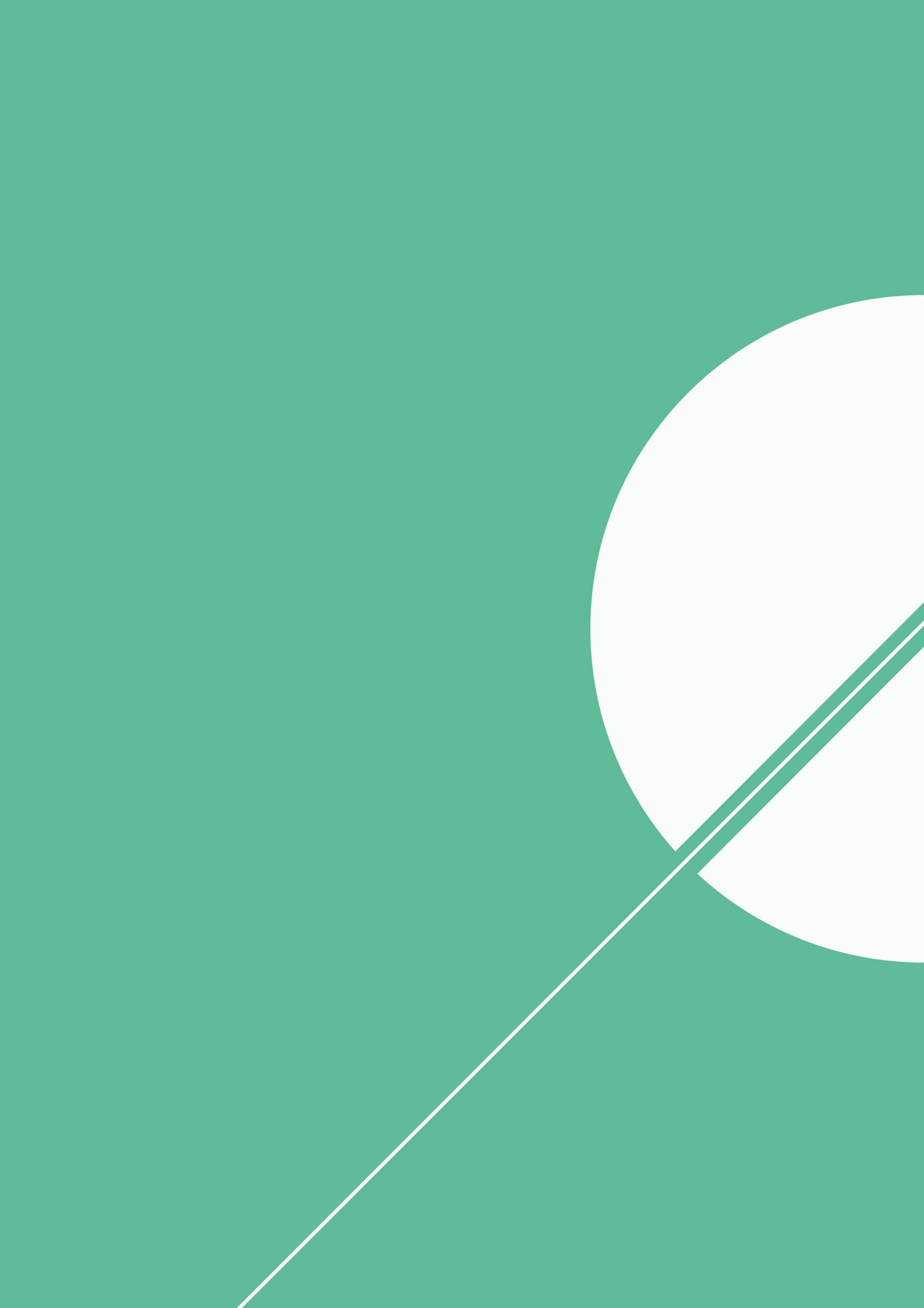
En 2015, la ONU estableció “La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible”, que incluye los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), una colección de 17 objetivos globales diseñados para ser un “*modelo para lograr un futuro mejor y más sostenible para todos*”.

5 años después de establecer los ODS, el mundo sufre una pandemia causada por un coronavirus zoonótico, el tercero en las últimas dos décadas, destacando la importancia de la interconexión entre las personas, la biodiversidad y nuestro entorno compartido en el antropoceno. En este sentido, se destaca un vínculo crítico entre la salud humana y animal y el medio ambiente: el mediado por los medicamentos.

Aunque los medicamentos sólo se mencionan en uno de los diecisiete objetivos (objetivo 3), los medicamentos, y su creciente impacto ambiental en particular, podrían afectar a los ODS de manera inicialmente poco aparente.

En este estudio se describe la relación entre la contaminación por fármacos y los siguientes ODS: 2 (hambre cero), 3 (salud y bienestar), 4 (educación de calidad), 6 (agua limpia y saneamiento), 7 (energía asequible y no contaminante), 8 (trabajo decente y crecimiento económico), 9 (industria, innovación e infraestructura), 11 (ciudades y comunidades sostenibles), 12 (producción y consumo responsables), 14 (vida submarina), 15 (vida de ecosistemas terrestres) y 17 (alianzas para lograr los objetivos).

Es conocido que los medicamentos aportan un beneficio incuestionable a la salud humana y animal, por lo que pueden ser imprescindibles a la hora de alcanzar los ODS relacionados con la salud y la alimentación. Sin embargo, debido a su creciente uso, el volumen de residuos medicamentosos que alcanza el medio ambiente también se verá incrementado. Las consecuencias ecotoxicológicas no están debidamente establecidas, aunque podrían afectar a la alimentación (a través de la bioacumulación en plantas y animales), a la calidad del agua, al turismo, etc. por lo que es posible que dificulten la consecución de los ODS. Además, los ODS son más importantes en países con ingresos moderados-bajos, precisamente donde más contaminación por fármacos se ha detectado. La farmacontaminación afectaría a un número de ODS mayor al que inicialmente se podría pensar, al menos a 12 de los 17 ODS. La aplicación de medidas efectivas y eficientes contra la farmacontaminación podría ser imprescindible a la hora de alcanzar los ODS. La participación de todos los agentes que forman parte del ciclo de vida del medicamento, incluyendo el sector sanitario y el punto de vista de “One Health” serían vitales para abordar el complejo problema que representa la farmacontaminación.





# Introducción



El contenido de esta sección está basado en las siguientes publicaciones, de los cuales soy coautora:

Argaluz J, **Domingo-Echaburu S**, Orive G, Medrano J, Hernández R, Lertxundi U. **Environmental pollution with psychiatric drugs**. World J. Psychiatry. 2021; 11(10): 791–804. <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.791>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.571 (Q2)

**Domingo-Echaburu S**, Lertxundi U, Boxall A.B.A, Orive G. **Environmental contamination by pet pharmaceuticals: A hidden problem**. Sci Total Environ. 2021. 147827. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147827>

Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1, D1)

Orive G, **Domingo-Echaburu S**, Lertxundi U. **Redefining the “rational use of medicines”**. Sustainable Chemistry and Pharmacy. 2021. 100381. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100381>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.508 (Q2)

Lertxundi U, **Domingo-Echaburu S**, Orive G. **Pharmaceutical Simplification: Killing Two Birds With One Stone**. Environ. Sci. Technol. 2022. 56(1):3. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07178>

Journal Impact Factor JCR 2020: 9.028 (Q1, D1)

Lertxundi U, **Domingo-Echaburu S**, Orive G. **It’s about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution**. Sustainable Chemistry and Pharmacy. 2020. 16(1):100278. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100278>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.508 (Q2)



# 1. El problema: contaminación ambiental por fármacos

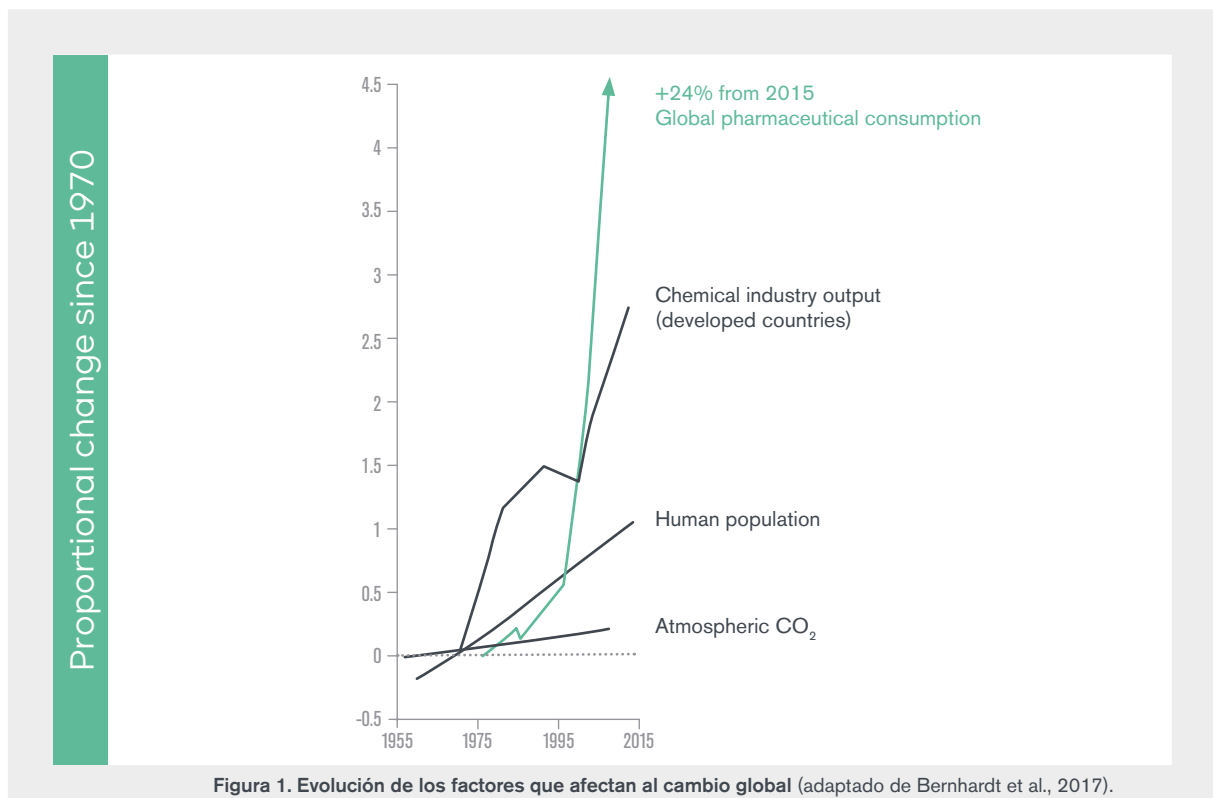
Vivimos en un mundo cada vez más contaminado. Los problemas de toxicidad ocasionados por determinados compuestos químicos (hidrocarburos aromáticos, policlorobifenilos, metales pesados, pesticidas etc.), cuya presencia en el medio ambiente ha estado o está regulada, son de sobra conocidos. Sin embargo, desde hace un tiempo, se empieza a tener muy en cuenta a los denominados contaminantes de interés emergente, que se definen como aquellos previamente desconocidos o no reconocidos como tales, cuya presencia en el medio ambiente no es necesariamente nueva pero sí la preocupación por las posibles consecuencias de la misma. Estos contaminantes forman un grupo muy heterogéneo en el que podemos encontrar compuestos de diversos orígenes y características químicas, como drogas de abuso, productos de higiene personal, productos de uso industrial, fármacos, etc. De todos ellos, los que suscitan una mayor preocupación son los fármacos. Estos tienen al menos dos características que los hacen especialmente relevantes. En primer lugar, están diseñados para producir efectos farmacológicos a bajas concentraciones, como las que se pueden encontrar en el medio ambiente. Además, están diseñados para ser estables, y de esta manera alcanzar e interactuar con las moléculas objetivo. Esta misma característica conlleva en ocasiones que su degradación fuera del organismo sea lenta (Kümmerer, 2008). El estudio del impacto medioambiental de los medicamentos se encuentra entre las líneas de investigación prioritarias de los principales organismos dedicados a la protección de la salud pública y medioambiental, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Comisión Europea (CE) (BIO, 2013).

Asimismo, el interés de las publicaciones científicas, incluso con la creación de algunas de forma específica, ha crecido exponencialmente desde finales de la década de 1990, entre otros muchos motivos, debido a una mayor capacidad para detectar concentraciones cada vez más bajas de fármacos en las diferentes matrices ambientales por una mejora en las técnicas analíticas (Daughton, 2016). La cantidad de publicaciones actualmente disponible es sencillamente abrumadora. Recientemente se ha publicado un importante estudio sobre la presencia de 61 fármacos en 258 ríos del mundo, con una afectación potencial que llegaría a 471,4 millones de personas en 137 regiones geográficas. En este estudio todos los continentes están representados y se recogen datos de 36 países en los que la presencia ambiental de fármacos no se había estudiado previamente (Wilkinson et al., 2022).

Entre los años 2000 y 2003 se observó un inusual incremento en la mortalidad de ejemplares jóvenes y adultos de determinadas especies de buitre en el subcontinente indio, disminuyendo drásticamente la población y situándolos en la lista de animales en peligro de extinción. La causa de la muerte sorprendió a la comunidad científica: el conocido antiinflamatorio no esteroideo (AINE) diclofenaco. Quedó acreditado que los buitres, al alimentarse de cadáveres de ganado previamente tratado con este fármaco, morían por fallo renal agudo. Este ha sido, probablemente, el primer caso documentado de desastre ecológico debido a la farmacontaminación (Oaks et al., 2004).

Por desgracia, no es el único ejemplo de las potenciales consecuencias nocivas de los fármacos en el medio ambiente. El efecto de los anticonceptivos hormonales en la alteración de la reproducción de peces y anfibios o la aparición de resistencias en las bacterias por vertidos de antibióticos son posiblemente los más conocidos (BIO, 2013). Es posible que, a medida que se profundice en el estudio de la ecotoxicidad de los medicamentos, se irán conociendo nuevos riesgos.

La diversidad y la cantidad de productos químicos sintéticos liberados a los ecosistemas han ido aumentando a un ritmo superior al de otros agentes de cambio global como el  $\text{CO}_2$  y la pérdida de biodiversidad (Bernhardt et al., 2017). Entre estos compuestos químicos destacan los fármacos y los pesticidas (ver figura 1).



En un estudio se estimó que, actualmente, se están utilizando aproximadamente 4.000 sustancias farmacológicamente activas diferentes a nivel mundial, incluyendo: medicamentos de uso humano con receta, medicamentos de venta libre y medicamentos veterinarios (Weber et al., 2014). El consumo de medicamentos a nivel global no para de crecer. En el caso de medicamentos humanos, se estimó que en el año 2020 se consumirían 4,5 billones de dosis y que ese año más del 50% de la población mundial consumiría más de 1 dosis por persona y día, mientras que en 2015 sería un tercio de la población mundial la que consumiría más de 1 dosis por persona y día (IMS, 2020). Se estima que esta tendencia no se va invertir, por los siguientes motivos (OCDE, 2019): se ha aumentado la edad y la esperanza de vida de las poblaciones; las economías crecen, especialmente las economías emergentes, y con ello, aumenta la capacidad y las expectativas para tratar el envejecimiento y enfermedades crónicas; la intensificación de las prácticas ganaderas y acuícolas para satisfacer la demanda; el diseño de nuevos productos farmacéuticos; el cambio climático, que agravará enfermedades ya existentes, (tanto las transmisibles como las no transmisibles).

Como es lógico, el incremento en el uso de medicamentos debido a todos los factores indicados más arriba, hará que, paralelamente, el volumen de residuos medicamentosos que acaba en el medio ambiente también se incremente.

En el año 2015 la Organización de las Naciones Unidas (ONU) estableció la “Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible”, que incluye 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) y 169 metas (ONU, Agenda 2030) (ver figura 2). Aunque únicamente se nombra a los medicamentos en el objetivo 3, “salud y bienestar”, es posible que el problema de la farmacontaminación pueda afectar a los ODS e incluso ser un obstáculo importante en la consecución de los mismos.



Figura 2. Objetivos de Desarrollo Sostenible.

## 1.1. Ciclo de vida del medicamento

El esquema LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) representa el recorrido de los medicamentos en el organismo. Primero se liberan, luego se absorben, se distribuyen en el organismo, se metabolizan y al final se excretan al exterior. En este esquema mental antropocéntrico se presta muy poca o ninguna atención a los fármacos y metabolitos una vez son excretados al exterior (ver figura 3).



En efecto, los fármacos y sus metabolitos no desaparecen una vez excretados, sino que alcanzan el medio ambiente en diferente medida en función de la proporción metabolizada en el organismo. Se estima que, para fármacos administrados por vía oral, el porcentaje de fármaco inalterado excretado en orina y heces estaría entre un 30 y 90% de media (BIO, 2013).

De hecho, cualquiera de las múltiples etapas de las que consta el ciclo de vida del medicamento (producción, consumo y manejo de los residuos) es una posible vía de entrada a las diferentes matrices ambientales (ver figura 4).

En cualquier caso, actualmente se considera que la fuente más importante son las aguas residuales, entre las que se incluyen las aguas residuales de origen doméstico, hospi-

talarias, industriales y las de origen agrícola o ganadero. La contaminación debida a la eliminación de residuos industriales no se ha considerado un factor importante hasta hace poco. La investigación contemporánea muestra, sin embargo, que ciertas fábricas de producción pueden causar contaminación ambiental a niveles muy por encima de lo que se pensaba (Larsson, 2014). Por ejemplo, se encontraron concentraciones muy altas de venlafaxina en una estación depuradora de aguas residuales (EDAR) que recibía aguas residuales de una gran planta industrial cerca de Jerusalén, en Israel (Gasser et al., 2012).

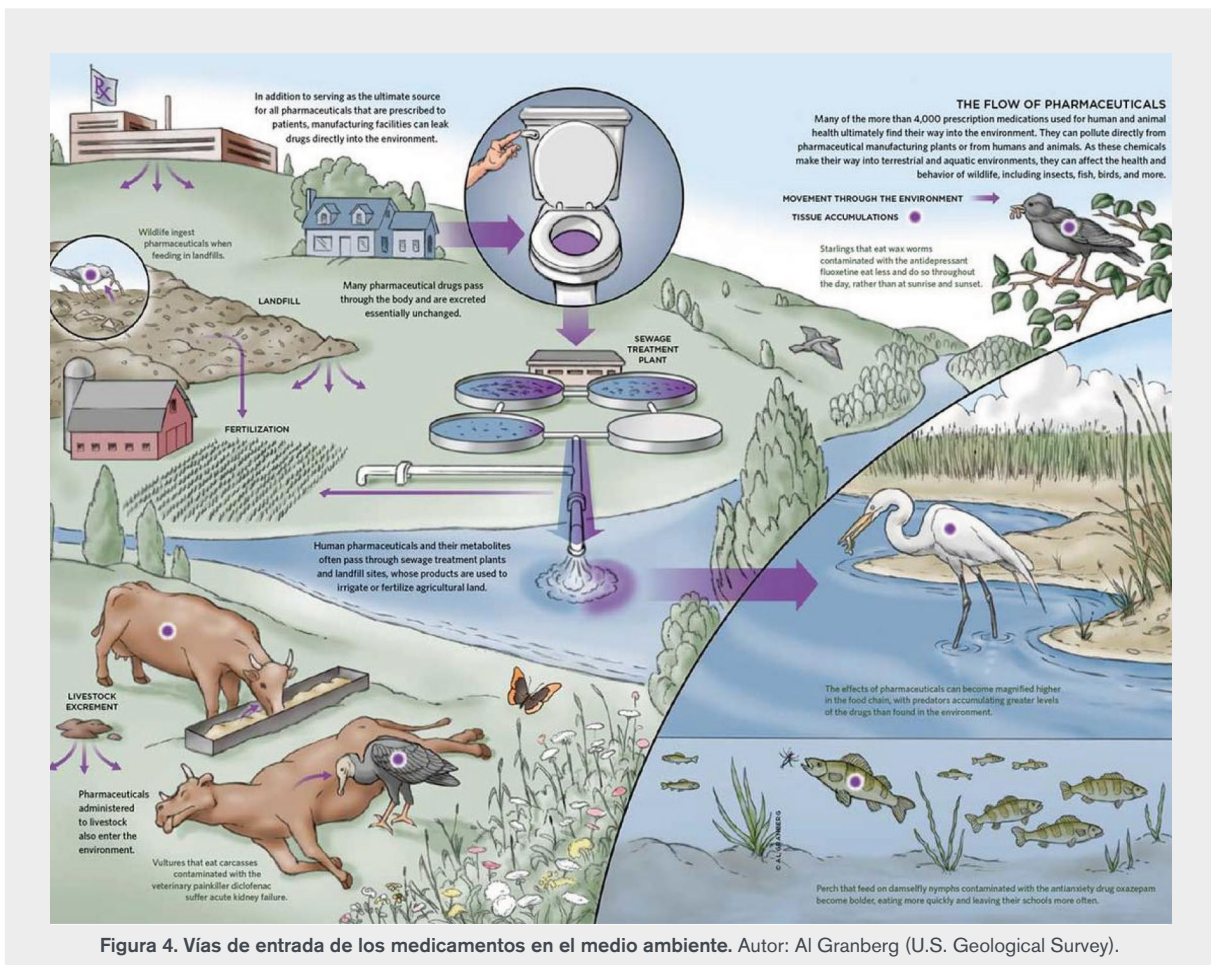


Figura 4. Vías de entrada de los medicamentos en el medio ambiente. Autor: Al Granberg (U.S. Geological Survey).

Pero los productos farmacéuticos pueden llegar al medio acuático por otras vías, entre las que se incluyen, por ejemplo, la acuicultura (Zhenxiang et al., 2016), el agua de escorrentía del sector agrícola, a través de la eliminación de lodos de las depuradoras (especialmente cuando se utilizan como abono en agricultura), o la lixiviación a aguas subterráneas después de la lluvia (Kalyva, 2017). Asimismo, habría que tener muy en cuenta la farmacotaminación en la reutilización de aguas residuales en agricultura, práctica que se prevé aumente en un futuro próximo (Poustie et al., 2020). De hecho, en un estudio realizado en Israel, se observó que en las muestras puntuales de orina de más del 75% de los adultos

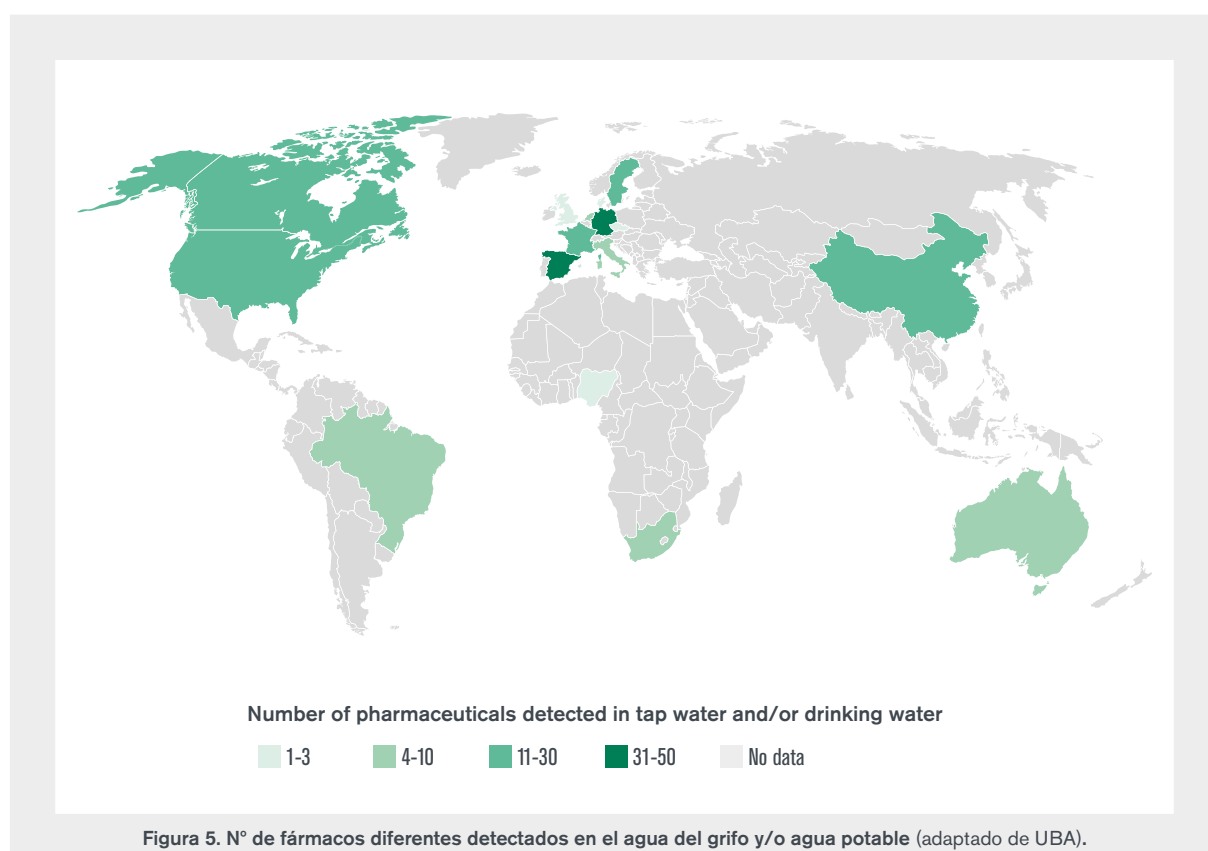
había niveles detectables de carbamazepina, a pesar de que ninguno de los participantes recibía tratamiento con este fármaco. La hipótesis del origen de la carbamazepina en estas muestras era el consumo de frutas y verduras regadas con aguas residuales tratadas (Schapira et al., 2020).

De hecho, las EDAR disponibles actualmente no están específicamente diseñadas para eliminar fármacos. Algunos de ellos son eficazmente eliminados, pero otros permanecen inalterados y son vertidos con los efluentes. Sirva como ejemplo que un estudio llevado a cabo en el Reino Unido el año 2018 estimó que en el 13% de las EDAR disponibles en ese país, el efluente contenía concentraciones potencialmente peligrosas de fármacos como etinilestradiol, diclofenaco, propranolol, antibióticos macrólidos y fluoxetina (Comber et al., 2018). En ocasiones, paradójicamente, la concentración de fármaco en el efluente (salida) de la EDAR puede ser incluso mayor que la que había en el influente (entrada). Esto podría ser debido a que los microorganismos encargados del tratamiento biológico (secundario) de las aguas residuales pueden encargarse de metabolizar los conjugados con ácido glucurónico, de forma que el fármaco retorna a su forma original (BIO, 2013).

Un dato a destacar es que a nivel global se estima que hasta un 80% del total de aguas residuales industriales y municipales se vierte al medio ambiente sin tratamiento previo (ONU, 2021) con lo que la situación en países en vías de desarrollo es probablemente aún peor (Fekadu et al., 2019).

## 1.2. Presencia de fármacos en matrices ambientales

El reciente estudio liderado por la universidad de York ha demostrado que la farmacontaminación es un problema global (Wilkinson et al., 2022). A lo largo de estas décadas, se han detectado residuos de múltiples tipos de fármacos (unos 990) en diferentes compartimentos ambientales (principalmente en aguas residuales, superficiales y profundas), pero también en suelo, aire y biota, incluso en el agua del grifo (UBA). En la figura 5 se puede observar que se han detectado entre 31 y 50 fármacos diferentes en el agua de grifo en España (UBA).



Para un mayor detalle de todos los fármacos detectados en cualquier matriz medioambiental se puede consultar la base de datos gratuita de la Agencia Alemana de Medio Ambiente (UBA, 2019), que lleva un exhaustivo registro de todos los estudios publicados, disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>.

Teniendo en cuenta que se dispone de más de 4.000 principios activos (Weber et al., 2014), todavía hay muchas sustancias de cuya presencia en el medio ambiente no se

sabe nada, y aún hay países de los cuales la información disponible es muy limitada. Considerando el enorme número de fármacos utilizados y la complejidad de los sistemas biológicos, resulta imprescindible priorizar las sustancias a estudiar.

Además, una vez alcanzado el medio ambiente, los fármacos continúan transformándose y siguen sufriendo complejos procesos metabólicos tanto por diferentes organismos como por distintos mecanismos físico-químicos (foto-degradación, adsorción a sólidos, etc.). Estos nuevos productos se denominan habitualmente productos de transformación, para diferenciarlos de los metabolitos originados en el organismo. Cabe destacar que algunas sustancias pueden permanecer inalteradas en el medio ambiente durante décadas. Es el caso de oxazepam, que ha permanecido inalterado en el fondo de lagos suecos durante más de 30 años (Klaminder et al., 2015).

Estudios recientes sugieren que determinados fármacos se bioacumulan a través de la red trófica, pudiendo alcanzar concentraciones tisulares mucho mayores que las que se encuentran en el entorno. Un estudio llevado a cabo en 5 ríos australianos encontró que los ornitorrincos y las truchas bioacumulaban 66 de los 80 fármacos estudiados debido a su dieta insectívora. Las larvas de insectos ribereños bioacumulaban determinados fármacos presentes en las aguas superficiales, y estos fármacos pasaban a los animales que se alimentaban de ellas. Sorprendentemente, los investigadores estimaron que, en el caso de los antidepresivos, los ornitorrincos estaban expuestos a cantidades de hasta la mitad de las dosis diarias utilizadas en humanos (Richmond et al., 2018) (ver tabla 1).

Y este proceso de bioacumulación no se restringe exclusivamente al medio acuático. Un estudio realizado en el parque de Doñana demostró que los escarabajos del estiércol acumulaban en sus tejidos el antiparasitario ivermectina utilizado en ganadería (Verdú et al., 2020). La ivermectina, con actividad insecticida reconocida, resulta tóxica para los escarabajos que son los encargados de procesar el estiércol, de manera que se alteran las propiedades del suelo (Verdú et al, 2018) (ver tabla 1). Estos ejemplos ilustran perfectamente que se debe tener precaución al comparar las concentraciones ambientales con las pruebas de toxicidad *in vitro*.




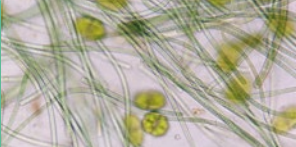




### 1.3. Efectos ecotoxicológicos de los fármacos y efectos de la farmacontaminación sobre la salud humana





Las dianas terapéuticas y los sistemas fisiológicos en las que actúan los fármacos que usamos habitualmente no son exclusivos de los seres humanos. Muchas de esas estructuras están muy conservadas filogenéticamente y están presentes en muchos organismos vivos (Gunnarsson et al., 2008). Por ejemplo, la enzima 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductasa que inhiben las estatinas. No es de extrañar, pues las estatinas se descubrieron estudiando la “guerra química” de determinadas levaduras en Japón (Endo, 2010). Un restudio reciente concluyó que, de hecho, las estatinas presentes en el medio ambiente podrían inhibir la síntesis de colesterol en todos los metazoos (es decir, en todos los animales) (Santos et al., 2016).

Otro ejemplo lo tenemos en las pruebas conductuales (como ansiedad, miedo y estrés) que se realizan en peces (Stewart et al., 2011). Los peces comparten con los seres humanos muchas de las vías de señalización y neurotransmisores. De hecho, las monoaminas biogénicas (serotonina, dopamina, noradrenalina, etc.) se encuentran en vertebrados e invertebrados, incluidos anfibios, peces, insectos y equinodermos (Bauknecht et al., 2017; Turlejski et al., 1996). Estas sustancias son tan antiguas desde el punto de vista evolutivo que incluso se encuentran en organismos fuera del reino animal. Por ejemplo, la acetilcolina está presente en hongos y bacterias (Horiuchi et al., 2003) y la serotonina en plantas (Mukherjee et al., 2018). Así, encontramos que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina puede inducir cambios de comportamiento en los grillos (Abey-Lee et al., 2018), que los peces también se estriñen en presencia del antipsicótico clozapina (de Alvarenga et al., 2017), que las plantas acumulan benzodiazepinas que podrían actuar en su sistema GABAérgico (Carter et al., 2018), o que la sertralina, otro ISRS, afecta a los procesos de nitrificación sedimentarios alterando la cadena trófica microbiana presente (Li et al., 2020).

En definitiva, los fármacos que utilizamos y excretamos al medio ambiente pueden tener efectos farmacológicos en diferentes especies (ver tabla 1).

**Tabla 1. Ejemplos de presencia de ciertos fármacos en el medio ambiente y efectos ecotoxicológicos sobre los organismos**

Grupo terapéutico	Fármaco	Especie no-objetivo o lugar de detección	Efectos ecotoxicológicos	Referencias
Antidepresivos	Varios	Ornitorrinco ( <i>Ornithorhynchus anatinus</i> ) 	Ingieren la mitad de la dosis humana diaria vía dieta (insectos). Efectos por estudiar	Richmond 2018
	Sertralina	Microorganismos sedimento río 	Afectación de los procesos de nitrificación sedimentarios alterando la cadena trófica microbiana	Li 2020
	Fluoxetina	Grillo ( <i>Gryllus campestris</i> ) 	Alteración del comportamiento	Abey-Lee 2018
		Rana leopardo ( <i>Rana pipiens</i> ) 	Retraso en desarrollo de renacuajos	Foster 2010
Benzodiazepinas	Varias	Rábano ( <i>Raphanus sativus</i> ) Remolacha ( <i>Beta vulgaris</i> ) 	Fitotoxicidad. ¿Acción sobre el Sistema GABAérgico?	Carter 2018
	Oxazepam	Perca europea ( <i>Perca fluviatilis</i> ) 	Alteración del comportamiento y tasa de alimentación	Brodin 2013

Grupo terapéutico		Especie no-objetivo o lugar de detección	Efectos ecotoxicológicos	Referencias
Antipsicóticos	Clozapina	Pez zebra ( <i>Danio rerio</i> )	Estreñimiento	de Alvarenga 2017
	Risperidona		Alteración del comportamiento antipredatorio, efecto transgeneracional	Kalichak 2019
Estrógenos	Etinilestradiol	Carpita cabezona ( <i>Pimephales promelas</i> ) 	Feminización, problemas de reproducción, colapso de toda la población	Kidd 2007
Antiinflamatorio no esteroideo (AINE)	Diclofenaco	Buitre dorsiblanco bengalí ( <i>Gyps bengalensis</i> ) 	Fallo renal agudo, muerte (peligro de extinción)	Oaks 2004
Antimicrobianos	Varios	Microorganismos ambientales	Propagación de resistencia antimicrobiana y genes	Brodin 2013; Nannou 2020
Antiparasitarios	Ivermectina	Escarabajo del estiércol ( <i>Thorectes lusitanicus</i> ) 	Reducción del crecimiento y reproducción, alteración de las propiedades del suelo	Verdú 2018
Hipolipemiantes	Simvastatina	Crustáceos	Alteración de la reproducción y el desarrollo	Santos 2016

El efecto que pueda tener la presencia de fármacos en el medio ambiente en la salud humana está aún relativamente poco estudiado. Un informe de la OMS publicado en 2012 concluyó que las concentraciones de fármacos en el agua de grifo no deberían suponer ningún problema para la salud (OMS, 2012). No obstante, la presencia de fármacos en el medio ambiente pudiera ser un problema para los grupos de pacientes más vulnerables,

por ejemplo, la sensibilización alérgica (BIO, 2013). A pesar de que no hay evidencia de efectos a corto plazo en la salud humana, lo que preocupa es la exposición a largo plazo (exposición crónica) a una mezcla de contaminantes. Las posibles vías de exposición son, principalmente, consumo de agua potable, verduras, tubérculos, carnes, pescados, mariscos y lácteos (BIO, 2013).

Probablemente el ejemplo más conocido del efecto deletéreo de la farmacontaminación en la salud humana es el incremento de bacterias con resistencias a antibióticos (ver tabla 1), siendo actualmente uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. En este sentido, es imprescindible el enfoque o la filosofía de “Una Única Salud” o “One Health”, que considera que la salud humana está íntimamente interrelacionada con la salud animal y la medioambiental.

No obstante, es posible que hasta el momento se haya impuesto una visión antropocéntrica del problema, y que las alteraciones producidas en los ecosistemas puedan tener indirectamente importantes e inesperadas consecuencias en la salud humana. Un buen ejemplo es el de la drástica disminución de buitres en determinadas regiones de Asia provocada por el diclofenaco (ver tabla 1). Al desaparecer los buitres, la carroña permanece, lo que conlleva un aumento de las poblaciones de perros y ratas, que a su vez han hecho que aumenten los casos de leptospirosis y rabia (Markandyaa, 2008). Además, este hecho acarrea un impacto en la huella de CO<sub>2</sub>, ya que se precisa transportar los restos de la carroña para su destrucción y también debido al propio tratamiento de los mismos (incineración). Actualmente, las autoridades están gastando alrededor de 900 millones de €/año para paliar las consecuencias de esta catástrofe (Markandyaa, 2008).

## 1.4. Informes de evaluación del riesgo ambiental de la Agencia Europea del Medicamento

Desde el año 2005, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige a los laboratorios titulares de la autorización de la comercialización una evaluación del impacto ambiental de los medicamentos (ERA: Environmental Risk Assessment) (EMA, ERA of medicinal products for human use). Por el momento, y al contrario de lo que sucede para determinados medicamentos de uso veterinario, el impacto ambiental no se está teniendo en cuenta en el balance beneficio/riesgo de la evaluación de los medicamentos de uso humano, que se basa principalmente en criterios de eficacia y seguridad. Por ejemplo, el ERA del recientemente comercializado antidepresivo vortioxetina (Brintelix®) reconoce que dicho fármaco es “*potencialmente nocivo para el medio ambiente*” (EMA, Brintelix®). Algo parecido ocurre con el antipsicótico asenapina, para el cual el ERA reconoce que es un potencial disruptor endocrino (EMA; Sycrest®). A pesar de ello, ambos medicamentos se han comercializado sin ningún tipo de restricción.

Es posible que este contexto pueda cambiar en un futuro, a medida que se profundice en el conocimiento de los riesgos ambientales de los medicamentos (Parlamento Europeo, 2020). Además, otro aspecto a tener en cuenta es que todos los medicamentos comercializados antes del 30 de octubre 2005 quedan exentos de presentar este informe de impacto ambiental en la renovación de su autorización de comercialización, por lo que la información disponible acerca de muchos de los medicamentos utilizados actualmente es escasa o directamente inexistente.

Existe, por otra parte, evidencia que demuestra que una amplia variedad de contaminantes y otros factores de estrés ambiental afectan negativamente al comportamiento de las especies, de forma que se alteran los ecosistemas. Por ello, es motivo de preocupación que en las evaluaciones de riesgo ecotoxicológico de los compuestos químicos que se exigen por las agencias reguladoras, como es el caso de los ERA de los medicamentos, no se considere adecuadamente el comportamiento, principalmente debido a la falta de métodos estandarizados de evaluación de la toxicidad (Ford et al., 2021).

Actualmente, la regulación de los ERA de medicamentos de uso humano está en proceso de revisión. Parece que se van a producir algunos cambios, en concreto en materia de bioacumulación y disruptores endocrinos fundamentalmente (EMA, ERA of medicinal products for human use). A fecha de marzo de 2022 se ha revisado en la página web de la EMA y no se han encontrado novedades al respecto. No obstante, la legislación implicada

en Europa es variada, abundante, compleja y no siempre fácil de comprender por los no expertos en la materia (Wess, 2021). Otro aspecto a tener en cuenta es que la legislación difiere entre países, o es, directamente, inexistente (Jose et al., 2020).

Por otro lado, están los medicamentos veterinarios utilizados en mascotas, para los cuales la evaluación del impacto ambiental tampoco se considera en el balance beneficio/riesgo. Hay autores que consideran que esto debe cambiar, teniendo en cuenta lo tóxicas que son algunas de las sustancias utilizadas (por ejemplo, fármacos antiparasitarios) y el creciente número de mascotas en nuestro entorno (Litle et al., 2020). (Ver figura 6).



## 2. Soluciones: cómo afrontar el problema

El estudio del problema de la farmacontaminación se encuentra entre las líneas de investigación prioritarias de los principales organismos dedicados a la protección de la salud pública y medioambiental, tales como la OMS o la CE. En este sentido, hay que destacar la Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo y al Comité Económico y Social Europeo del “Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente” (CE, 2019).

La farmacontaminación es un problema complicado y difuso que se caracteriza por incertidumbres científicas, con un gran número de partes interesadas con diferentes valores e intereses, y una enorme complejidad. Probablemente por ello ha sido catalogada como un “wicked problem” (problema que es difícil o imposible de resolver dado que presenta requisitos incompletos, contradictorios y cambiantes que generalmente son difíciles de reconocer). Hasta el momento ha sido abordada fundamentalmente por profesionales ajenos al ámbito sanitario. No obstante, si se pretende tratar eficazmente el problema, va a resultar necesario un enfoque interdisciplinar que permita integrar el conocimiento de los diferentes agentes implicados (CE, 2019; Gobierno de los Países Bajos). Es por ello que, en su estrategia integral para afrontar el problema, el gobierno de los Países Bajos ha establecido que todos los agentes implicados en el complejo ciclo de vida del medicamento participen de la solución (Gobierno de los Países Bajos).

Es más que probable que en un futuro no muy lejano, a medida que se avance en la detección de los fármacos y en los estudios ecotoxicológicos, muchos fármacos acaben siendo prioritarios en materia legislativa, y que se establezcan límites legales en la concentración máxima de fármacos que puede haber en las aguas residuales (Gomez Cortes et al., 2020). Algunos expertos opinan, de hecho, que en el momento actual estamos a las puertas de una revolución en el ámbito farmacoterapéutico.

## 2.1. Actuar en origen, antes de que se produzca la contaminación

Además de intentar mejorar los procesos de eliminación de los residuos medicamentosos una vez llegan a las EDAR y al medio ambiente, probablemente sea razonable actuar también en el origen, minimizando en lo posible su entrada al medio ambiente, así como evitando el uso no adecuado de los medicamentos. Teniendo en cuenta que los medicamentos han ofrecido, y siguen ofreciendo, un beneficio incuestionable a la salud de la humanidad, se debe tener mucho cuidado con no restringir el acceso a aquellos que resulten necesarios. A continuación, se exponen algunas ideas que podrían contribuir a mejorar el problema.

### 2.1.1. Uso racional del medicamento, eco-prescripción, o “prescripción verde”

El “uso racional del medicamento” es un término acuñado por expertos de la OMS hace más de 30 años, en 1985 (OMS. Uso Racional del Medicamento). Hablamos de uso racional del medicamento cuando *“los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*. Este término ha servido de marco conceptual de indudable valor para fomentar acciones y estrategias que han mejorado la salud de innumerables pacientes, evitando excesos en el uso de medicamentos, polifarmacia, etc.

No obstante, el término requeriría de una actualización, de forma que no se deje de lado la visión de “Una Única Salud” o “One Health”, que trata de conseguir una salud óptima para las personas, los animales y nuestro medio ambiente, teniendo en cuenta las interrelaciones existentes (Amuasi et al., 2020). Actualmente esa visión ya se aplica, fundamentalmente al uso de antimicrobianos. Hay que tener en cuenta que el término “One Health” se originó en el ámbito veterinario, relacionado con los antibióticos. Sería prioritario ampliar el enfoque, incorporando al resto de grupos terapéuticos en dicha filosofía. Reducir el consumo inadecuado de fármacos haría disminuir su entrada al medioambiente, mejorando la salud de las personas y también la del medio ambiente.

Christian Daughton, responsable de la Agencia Americana de Medio Ambiente, propuso en 2014 el término de “eco-prescripción”, o “prescripción verde”. En definitiva, se trata de que el prescriptor tenga en cuenta las características y el comportamiento medioambiental de los fármacos a la hora de prescribirlos (Daughton, 2014). En su trabajo proponía una clasificación de fármacos, en la que además de considerar aspectos como la persisten-



cia, la bioacumulación y la toxicidad medioambiental, se incluían datos farmacocinéticos de la sustancia en humanos. Su propósito era que los esfuerzos y recursos se centraran en aquellas sustancias que se eliminan de forma inalterada en altas proporciones y/o en aquellas para las cuales la información disponible aún es insuficiente o inexistente, debido al “Matthew effect” (efecto Mateo). Este fenómeno explica que las sustancias para las cuales existe más información acaban llamando más la atención y por lo tanto son las que con mayor probabilidad vuelven a ser estudiadas. Para su propuesta utilizó la “Biopharmaceutics Drug Disposition. Classification System”, sistema utilizado por la industria farmacéutica para predecir las propiedades farmacocinéticas en el desarrollo de medicamentos. Los fármacos pertenecientes al grupo IV son aquellos que probablemente serán excretados sin metabolizar de forma inalterada, mientras que el grupo I lo conforman los fármacos que se metabolizan de forma mayoritaria. Este enfoque, verdaderamente revolucionario, necesitaría refinamiento para su aplicación en la práctica clínica. Por ejemplo, oxazepam (no disponible en España, pero metabolito común de numerosas benzodiazepinas habitualmente utilizadas en nuestro medio), se considera una buena elección para las personas mayores debido a su adecuado perfil farmacocinético, ya que no se elimina por metabolismo oxidativo y se excreta inalterado en orina (Taylor et al., 2021). No obstante, es causa conocida de potenciales efectos tóxicos en peces, y se puede acumular durante décadas sin biodegradarse. Desde el punto de vista medioambiental, quizás sean preferibles sustancias que sean metabolizadas a metabolitos inactivos antes de su eliminación. Sería interesante incorporar criterios medioambientales en el uso de medicamentos, y puede representar una verdadera revolución (Lertxundi et al., 2020a).

Otra clasificación interesante de fármacos es la propuesta por el del Instituto Sueco de Investigación Medioambiental (Swedish Environmental Research Institute). Se trata de una de las pocas clasificaciones disponibles que se basa en las características medioambientales de los fármacos. Se incluyen aquellos que aparecen en la “Lista Sabia” (Kloka Listan), una lista de fármacos recomendados para enfermedades comunes. Es una iniciativa del Consejo de la Ciudad de Estocolmo impulsada por la industria farmacéutica. Cada fármaco recibe tres puntuaciones, cada una de las cuales puede tomar un valor de 0 a 3: una sobre su persistencia en el medio ambiente (P); otra sobre bioacumulación (B) y otra sobre toxicidad (T). La puntuación global es la suma de los puntos obtenidos para cada ítem. Luego, en función de cuál ha sido el consumo en dosis diarias definidas (DDD) en Suecia y la relación entre la concentración esperable en el agua, estiman la probabilidad de que dicho fármaco pueda suponer un riesgo para el medio ambiente (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental).

### 2.1.2. Simplificar el número de fármacos disponible

Actualmente se utilizan más de 4.000 principios activos diferentes, tanto en salud humana como en veterinaria (Weber et al., 2014). Sin embargo, en el caso de medicamentos de uso humano, no todos ellos son tienen la misma importancia para los pacientes, y muchas de las novedades introducidas en el mercado no suponen un verdadero avance.

Fenner y Scheringer abogan por la simplificación de compuestos químicos para lidiar con el creciente problema de contaminación ambiental (Fenner et al., 2021). Esta medida podría utilizarse también el ámbito de la farmacontaminación.

A pesar de que esta medida no ha sido propuesta por la CE en su enfoque estratégico sobre los medicamentos en el medio ambiente, está relacionada con el uso racional del medicamento y podría ser complementaria. Simplificar el número de fármacos podría ser beneficiosa para el medio ambiente y también para los pacientes.

### 2.1.3. Diseño verde (biodegradable)

Una idea atractiva es la de diseñar medicamentos más ecológicos y biodegradables, atendiendo al concepto “benigno por diseño” (Leder et al., 2015). Aunque ya hay algunos ejemplos del desarrollo de fármacos más “respetuosos con el medio ambiente”, como la glufosfamida (Banik et al., 2020) o el propranolol (Rastogi eta al., 2015) y sistemas de administración de medicamentos ecológicos (Dai et al., 2016), se necesita más investigación en este ámbito.

Además, el impacto ambiental no debería ceñirse exclusivamente al principio activo, sino a todos los elementos que integran un medicamento. Por ejemplo, la loxapina inhalada, un antipsicótico de comercialización reciente para el tratamiento de la agitación, que precisa de una batería de litio para cada dosis administrada. Otro ejemplo sería Abilify Mycite®, en el que un circuito electrónico es excretado con cada cápsula administrada (Lertxundi et al., 2020a).

### 2.1.4. Educación

Hasta ahora, los profesionales que se encargan de prescribir, administrar y dispensar los medicamentos han prestado poca atención al problema de la farmacontaminación, que ha sido abordado preferentemente por biólogos, químicos y otros perfiles profesionales. Es

posiblemente decisivo que este asunto no siga siendo mayoritariamente ignorado en las facultades de Medicina, Farmacia y Enfermería (Lertxundi et al., 2020b). Recientes estudios llevados a cabo en China, han demostrado que la concienciación sobre el problema tanto en farmacéuticos (Liu et al., 2017) como en prescriptores (Wang et al., 2020) tiene un amplio margen de mejora y representaría una solución a corto plazo a la hora de actuar sobre el problema y sus consecuencias. Tal y como se propone en la estrategia de la CE, la educación tanto de los profesionales sanitarios como de la ciudadanía en general sería un elemento clave en la lucha contra la farmacontaminación.

### 2.1.5. Mejora en la gestión de residuos

La incorrecta gestión de residuos medicamentosos es, como se ha citado anteriormente, una de las vías de entrada de los medicamentos en el medio ambiente. Hay estudios que indican que hasta un tercio de los pacientes no utilizan todos los medicamentos dispensados, lo que genera un desperdicio de recursos sanitarios y una posible contaminación ambiental (OCDE, 2019). En este sentido, la generalización de la adopción de esquemas de devolución como el SIGRE, implantado en España, sería otro elemento clave. Esto es especialmente importante en países en los que la gestión de desechos que no funciona bien, donde se puede esperar una eliminación inadecuada de medicamentos (países de Oriente Medio, Asia y África) (Kusturica et al., 2017). La optimización del tamaño de los envases y la ampliación de las fechas de caducidad de los medicamentos, cuando sea posible, permitiría que los medicamentos que aún se puedan usar de manera segura no se desechen innecesariamente. También se ha propuesto la idea de reutilizar medicamentos. En este sentido, una encuesta realizada en el Reino Unido encontró que más de la mitad de los encuestados verían con buenos ojos reutilizar medicamentos en el futuro (Alhamad et al., 2018). Aunque no está aceptado legalmente en todos los países, podría ayudar a reducir la acumulación de medicamentos de no utilizados en el hogar, un hecho que puede llevar a un uso excesivo o incorrecto de los medicamentos o también a una eliminación incorrecta. Además, obviamente, deberían tenerse en cuenta las cuestiones de seguridad. Asimismo, existe una iniciativa interesante, denominada “PharmaSwap”, para gestionar de manera más sostenible los medicamentos con fecha de caducidad próxima, evitando que se desperdicien (PharmaSwap).

Desde una perspectiva regulatoria, el Parlamento Europeo sugiere que se debe explorar el “etiquetado ecológico” de productos farmacéuticos de alto riesgo para el medio ambiente (OCDE, 2019) (ver figura 7).



Figura 7. ¿Veremos algún día este tipo de indicativo en los medicamentos?

### 2.1.6. Ecofarmacovigilancia. Farmacovigilancia medioambiental

En la década de los 60 se promulgaba el uso de talidomida para el tratamiento de las náuseas y los vómitos en embarazadas. Más adelante, se descubrió el riesgo teratógeno de este fármaco, que por desgracia había producido miles de malformaciones en recién nacidos. Este desastre hizo que surgieran los modernos sistemas de farmacovigilancia actualmente en vigor. Desde que se tiene conocimiento del desastre ecológico producido por el diclofenaco en el subcontinente indio, diversos autores han promulgado la necesidad de crear una nueva disciplina: La “ecofarmacovigilancia” o “farmacovigilancia ambiental” (Kuhler et al., 2009). Dicha disciplina se dedicaría a “vigilar” el impacto ambiental de los fármacos (Gómez-Oliván, 2019).

## 2.2. Actuar una vez se ha producido la contaminación, mejorar la eliminación

Además de actuar en origen, resultaría imprescindible abordar el problema de los residuos ya generados aplicando medidas “end of pipe”. Teniendo en cuenta el creciente consumo de medicamentos a nivel global, sería interesante fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos sistemas de depuración (biológicos, físico-químicos) que eliminen estos residuos de forma eficaz y a un coste sostenible.

### 2.2.1. Mejora de las estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR)

Con el objeto de optimizar costes, diversos autores proponen eliminar los fármacos a la salida de las aguas residuales de los hospitales en lugar de tratar el total del agua que llega a la estación de depuración. Hay que tener en cuenta que los hospitales pueden ser uno de los principales consumidores de determinados tipos de fármacos (algunos citostáticos, antibióticos de amplio espectro, contrastes iodados). Actualmente ya existen iniciativas interesantes como la implementada en el Hospital Herlev en Copenhague, Dinamarca, donde el tratamiento mejorado de las aguas residuales hospitalarias se realiza *in situ* para eliminar efectivamente todos los fármacos antes de que lleguen a la EDAR municipal (Hospital Herlev, 2020). Sin embargo, este tipo de tratamientos deberían resultar una alternativa rentable (ver figura 8).

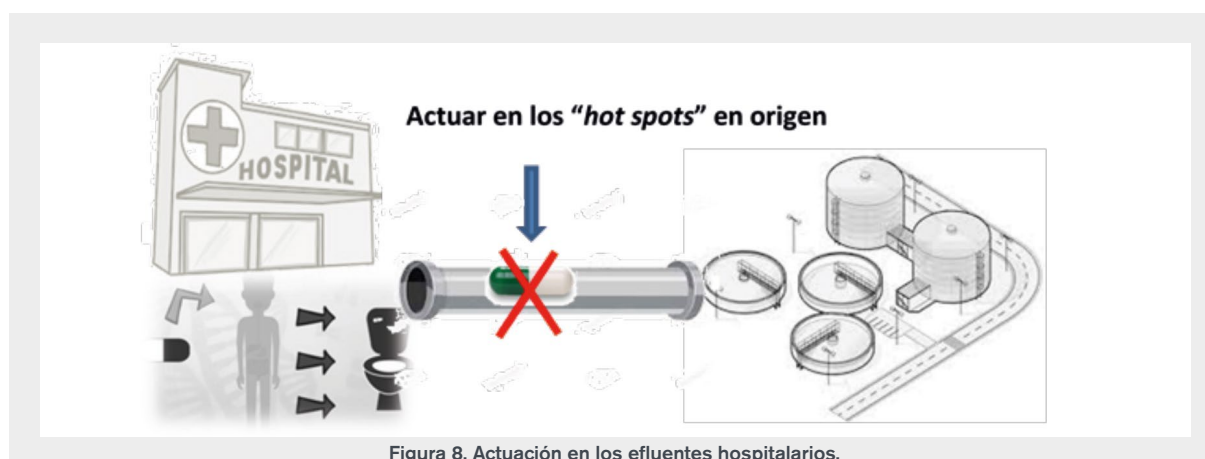


Figura 8. Actuación en los efluentes hospitalarios.

En algunas EDAR, además del tratamiento primario y secundario, se aplica un tratamiento adicional, denominado tratamiento terciario. El objetivo de este tratamiento es aumentar la eliminación de sólidos en suspensión, materia orgánica, sólidos disueltos, metales pesados, compuestos orgánicos refractarios (como fármacos) y nutrientes. Algunos de los tratamientos terciarios propuestos son: filtración a través de membranas (microfiltración,

ultrafiltración, nanofiltración y ósmosis inversa), adsorción en carbono activado y procesos oxidativos avanzados, por ejemplo, mediante radiación UV, oxígeno ( $O_2$ ), ozono ( $O_3$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) o sus combinaciones (Silva et al., 2015).

En este sentido, destaca la estrategia llevada a cabo en Suiza, país en el que todas las depuradoras a partir de un determinado tamaño están siendo mejoradas (mediante tratamiento terciario con ozono y carbón activado) para eliminar eficazmente los fármacos y otros contaminantes de interés emergente, con un coste aproximado de 1000 millones de euros (EAWAG, 2016). Probablemente esta estrategia no es sostenible ni aplicable a la mayoría de los países. Por otro lado, la ozonización puede oxidar los fármacos produciendo nuevos productos de transformación con efectos ecotoxicológicos desconocidos.

## 3. Basque Sustainable Pharmacy

“Basque Sustainable Pharmacy” es una iniciativa que nace en Vitoria-Gasteiz, promovida por farmacéuticos, que presenta un programa de innovación en el campo de la farmacontaminación (<https://sustainablepharmacy.org/>), partiendo de un acuerdo de intenciones que pretende ser el marco de cooperación y colaboración interinstitucional entre agentes público-privados basado en los siguientes ejes:

### Investigación

Poner en marcha un proyecto de investigación con el objetivo de determinar la presencia de contaminantes de interés emergente (principalmente fármacos) y su potencial impacto en aguas residuales y ecosistemas.

### Divulgación

Contribuir a la divulgación y difusión científica y social de los resultados de la investigación mediante jornadas, seminarios o congresos.

### Identificación

Trabajar en la identificación y desarrollo de soluciones para un uso racional del medicamento y facilitar la formación sobre el impacto de la farmacontaminación al personal sanitario.

### Promover soluciones

Promover soluciones tecnológicas destinadas a mejorar la eficiencia en la eliminación de productos farmacéuticos.

Una de las características diferenciales de esta iniciativa es que nace desde el ámbito sanitario, en concreto, desde la Farmacia. Los profesionales farmacéuticos son los verdaderos especialistas en el medicamento, desde la investigación y la fabricación de nuevas sustancias, así como la dispensación y el uso de los medicamentos. Conocen los efectos beneficiosos y los efectos adversos (farmacovigilancia), pero, en general, desconocen o no tienen en cuenta el impacto de los medicamentos y sus residuos en el medio ambiente (más allá de la necesidad de una gestión adecuada de los residuos medicamentosos), de cuyo estudio tradicionalmente se han ocupado profesionales de otras disciplinas científicas (por ejemplo, biología, bioquímica, química, ciencias del medio ambiente). Tanto en el estudio del problema de la farmacontaminación como en la puesta en marcha de las soluciones, es necesaria la colaboración interdisciplinar. Los conocimientos y el punto de vista de los profesionales sanitarios son complementarios y necesarios para mejorar la situación.

## 4. Retos

La contaminación ambiental por medicamentos representa un problema de gran magnitud, que afecta a los ecosistemas y también a la salud humana, y cuyo manejo, teniendo en cuenta el creciente consumo de medicamentos a nivel mundial, supone un gran desafío que debe ser tratado desde el punto de vista de “Una Única Salud” o “One Health”. En el abordaje de la farmacontaminación quedan aún muchos retos pendientes.

En primer lugar, se debería fomentar el uso racional del medicamento. Este concepto está muy extendido en el ámbito sanitario, pero no se percibe como una de las posibles soluciones al problema de la farmacontaminación. Además, la simplificación del número de fármacos disponibles también ayudaría a mejorar la salud de las personas (al poder conocer mejor los fármacos utilizados) y a la del medio ambiente (al poder conocer mejor los efectos ecotoxicológicos de los mismos).

Por otro lado, la integración de la “ecoprescripción” o “prescripción verde” en la práctica clínica diaria, para lo cual sería imprescindible disponer de la información necesaria (perfil ecotoxicológico de todos los fármacos), lo que supone un gran reto de investigación. Otro reto sería el “diseño verde” de los medicamentos (medicamentos biodegradables). Hace falta fomentar la investigación en este campo.

La mejora de la gestión de los residuos también supone un gran reto, sobre todo en determinados países. En España, el sistema SIGRE es pionero. Además, tampoco se debería olvidar la investigación en las mejoras de las EDAR. Al aumentar la eficiencia de las técnicas de depuración de las aguas se conseguiría mejorar la calidad del agua y disminuir las emisiones por esta vía tanto de fármacos y sus residuos como del resto de contaminantes de interés emergente.

Un aspecto fundamental para el manejo de la farmacontaminación es la integración de las ciencias de la salud en el estudio y la solución del problema. Para ello, en primer lugar, es fundamental la formación y concienciación de los profesionales sanitarios. Este también es un reto muy interesante y necesario.

Asimismo, aportar el conocimiento y la experiencia en el manejo de los medicamentos del entorno sanitario podría ser beneficioso en algunos aspectos relacionados con la farmacontaminación y que tradicionalmente han sido abordados por profesionales de otras áreas científicas. Un ejemplo práctico de conexión entre el mundo sanitario y el del



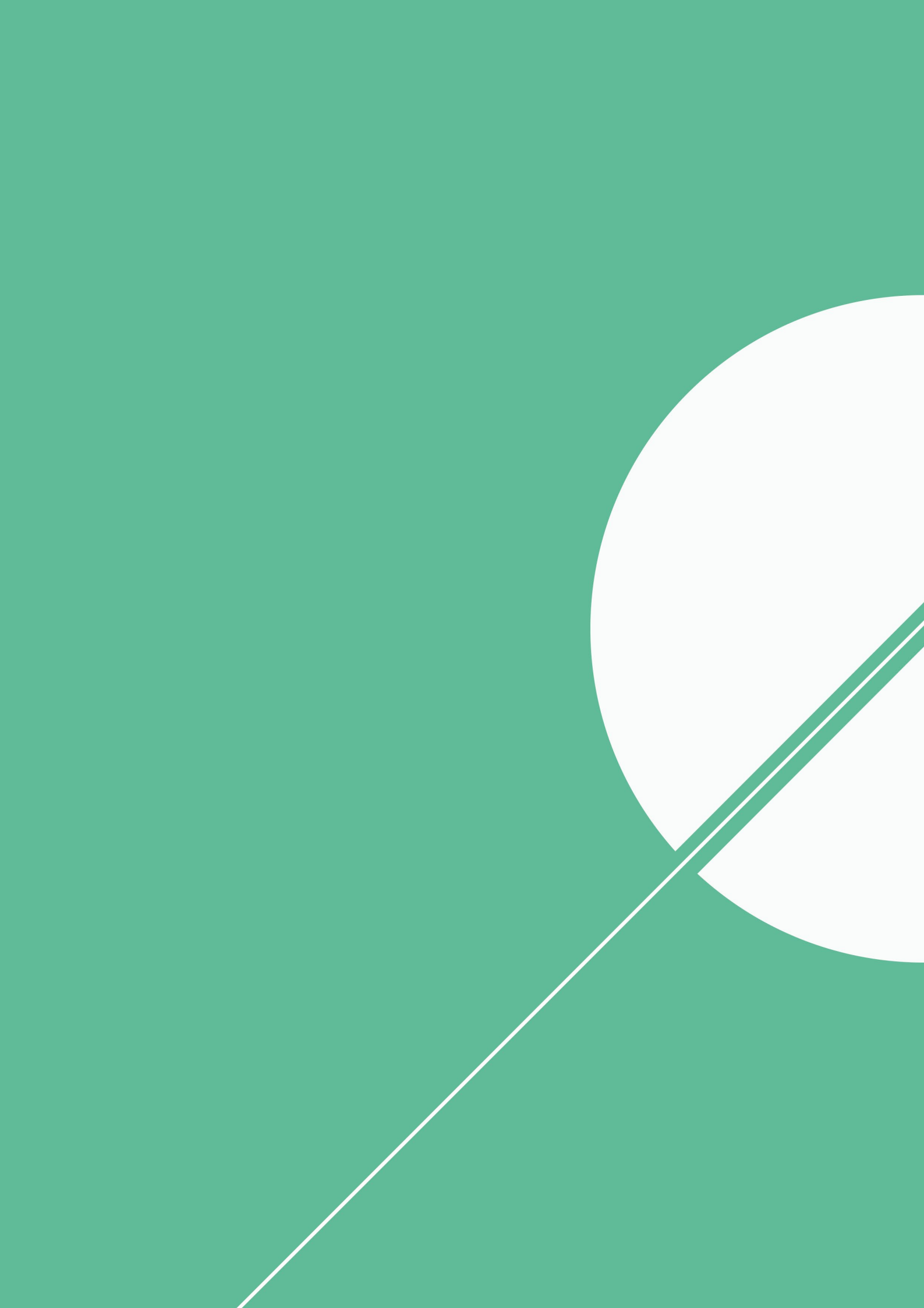
medioambiente podría ser el de los “fármacos peligrosos en entornos sanitarios” (lista NIOSH) y la farmacontaminación. Los profesionales sanitarios están expuestos laboralmente a medicamentos en su práctica habitual. Algunos de ellos contienen fármacos que pueden producir efectos no deseados en las personas que los manipulan. Dichos fármacos son catalogados como “peligrosos” por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud del Trabajo de EE.UU. (NIOSH). Estos fármacos serían todos aquellos que hayan mostrado una o más de las siguientes características en estudios con animales, humanos o sistemas *in vitro*: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad de órganos a dosis bajas o genotoxicidad. El NIOSH publica y actualiza periódicamente esta “lista de fármacos peligrosos en entornos sanitarios” (NIOSH, 2020). Aunque el propósito original de la lista NIOSH y los documentos relacionados es proporcionar orientación a los profesionales de la salud, con el fin de protegerlos adecuadamente de los peligros que plantean estos fármacos, podrían ser útiles también en otros entornos de exposición a fármacos y sus residuos (por ejemplo, trabajadores de las EDAR).

Como ya se ha mencionado anteriormente, es necesario continuar analizando la presencia de fármacos en las distintas matrices ambientales. En el contexto de la actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, se han utilizado fármacos como el antimalárico hidroxiclороquina, el antirretroviral lopinavir/ritonavir y el antiparasitario ivermectina en los pacientes con COVID-19. Lamentablemente, se ha demostrado que el beneficio ha sido marginal en el mejor de los casos (Agarwal et al., 2020). Además, un aspecto que se ha obviado por completo es el posible impacto medioambiental de estos fármacos (Comber et al., 2020; Race et al., 2020), siendo algunos de ellos, como ivermectina, conocidos tóxicos ambientales.

Además, a pesar de que el estudio del impacto ambiental de los medicamentos se considera una línea de investigación prioritaria para determinadas instituciones relacionadas con la salud y con el medio ambiente, la relación de la farmacontaminación con los ODS promulgados por la ONU, por ejemplo, no ha sido suficientemente estudiada.

La presente tesis se enmarca dentro de la iniciativa “Basque Sustainable Pharmacy”, promovida por la Universidad del País Vasco- Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) y el Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba, y en ella se acometerán algunos de estos importantes retos pendientes.







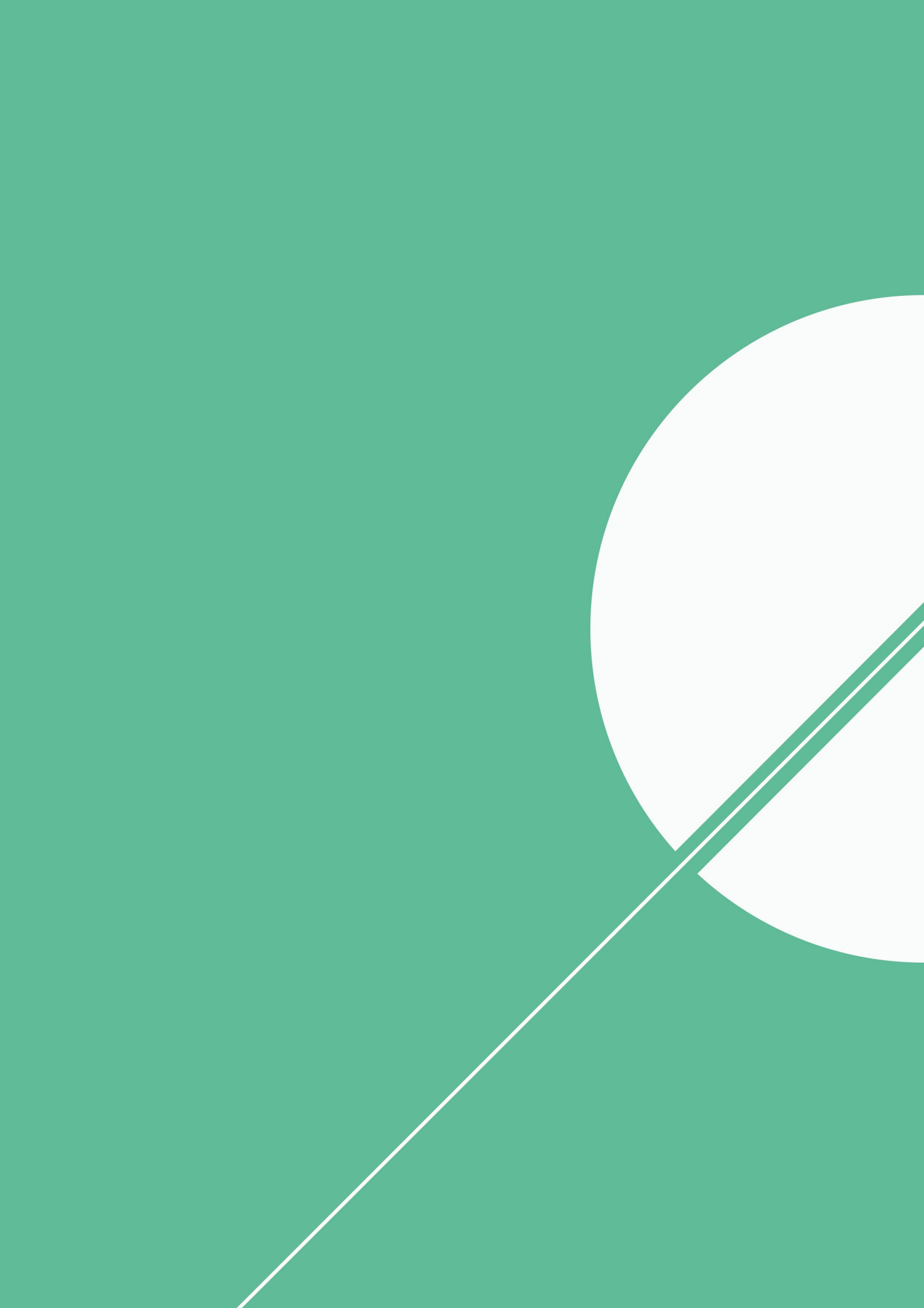
# Objetivos



El impacto ambiental de los medicamentos es un problema de gran magnitud, que afecta tanto a la salud humana como a los ecosistemas. Debido a que el consumo de medicamentos, tanto de uso humano como de uso veterinario, está aumentando a nivel mundial, se espera que el volumen de residuos medicamentosos también se incremente. La farmacontaminación es un problema complejo que debe ser abordado de forma interdisciplinar, incluyendo a todos los agentes que participan en el ciclo de vida del medicamento. Son muchos los desafíos pendientes en el manejo de la farmacontaminación, y por ello es necesario abordar algunos de estos retos de forma experimental.

Los objetivos planteados en esta tesis doctoral son los siguientes:

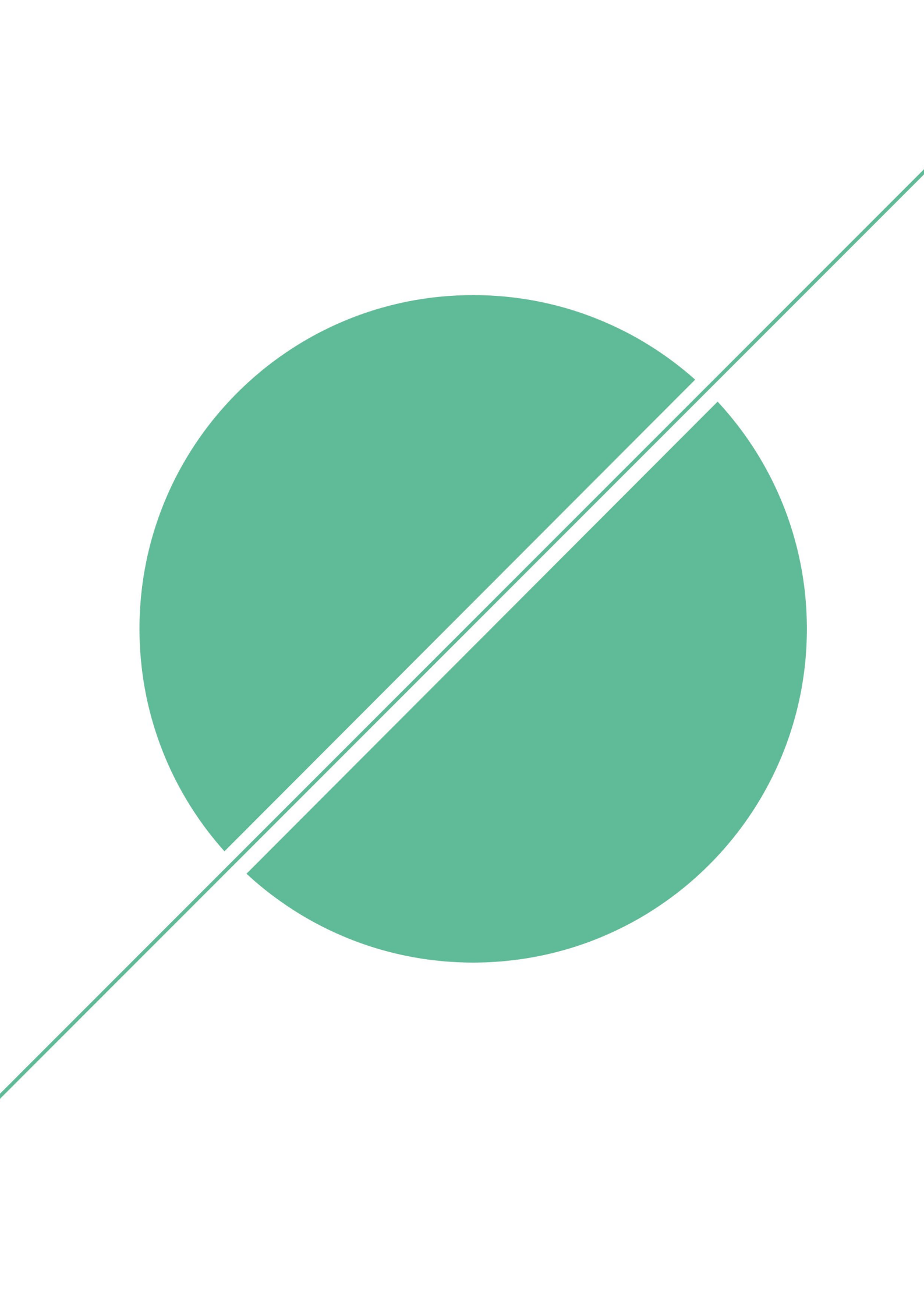
- 1.** Estudiar la presencia ambiental de los fármacos utilizados en Vitoria-Gasteiz durante la primera ola de la pandemia del SARS-CoV-2 (abril-julio 2020) para el tratamiento de la COVID-19. Para ello, se pretende, por una parte, describir el uso de los medicamentos para el tratamiento de la COVID-19 a nivel hospitalario y, además, medir los fármacos en aguas residuales, tanto en el influente como en el efluente de la EDAR de Crispijana, que recoge las aguas residuales del municipio de Vitoria-Gasteiz, incluidas las aguas residuales hospitalarias.
- 2.** Evaluar el potencial riesgo ecotoxicológico de los fármacos para el tratamiento de la COVID-19 utilizados en la primera ola pandémica del SARS-CoV-2 en Vitoria-Gasteiz, teniendo en cuenta las concentraciones medidas y los datos ecotoxicológicos disponibles en la literatura.
- 3.** Revisar la presencia en el medio ambiente de los fármacos peligrosos en entornos sanitarios (según la lista NIOSH, grupo 1: carcinogénicos), como ejemplo de conexión entre el mundo de la salud y el del medio ambiente.
- 4.** Determinar el potencial riesgo ecotoxicológico de los fármacos peligrosos en entornos sanitarios (según la lista NIOSH, grupo 1: carcinogénicos), basándose en los datos disponibles en la literatura.
- 5.** Estudiar el impacto de la farmacontaminación en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), ya que, si bien la evaluación del impacto ambiental de los medicamentos se considera una línea de investigación prioritaria para determinadas instituciones relacionadas con la salud y el medio ambiente, la relación de la farmacontaminación con los ODS no ha sido propiamente determinada.





**Sección  
experimental**





# CAPÍTULO I

**Drugs used during the COVID-19 first wave  
in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence  
in the environment**



## CAPÍTULO I:

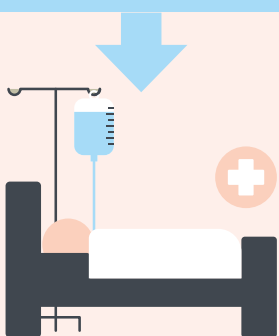
### Drugs used during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the environment

---

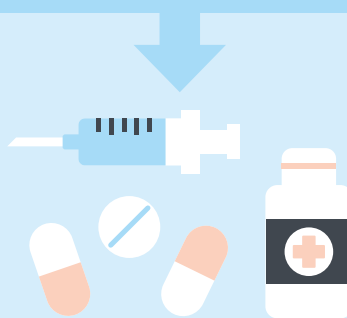
El contenido de este capítulo ha sido publicado en Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1, D1)

**Domingo-Echaburu S**, Irazola M, Prieto A, Rocano B,  
López de Torre-Querejazu A, Quintana A, Orive G, Lertxundi U. **Drugs used during  
the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the  
environment.** Sci Total Environ. 2022; 820:153122.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153122>

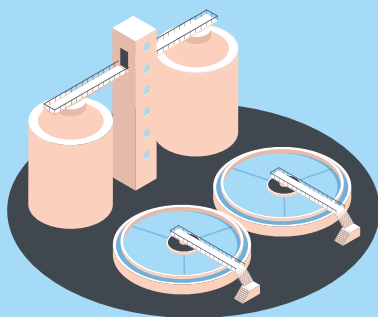
*Como coautora de este artículo de Elsevier tengo el derecho de incluirlo en esta tesis doctoral.*



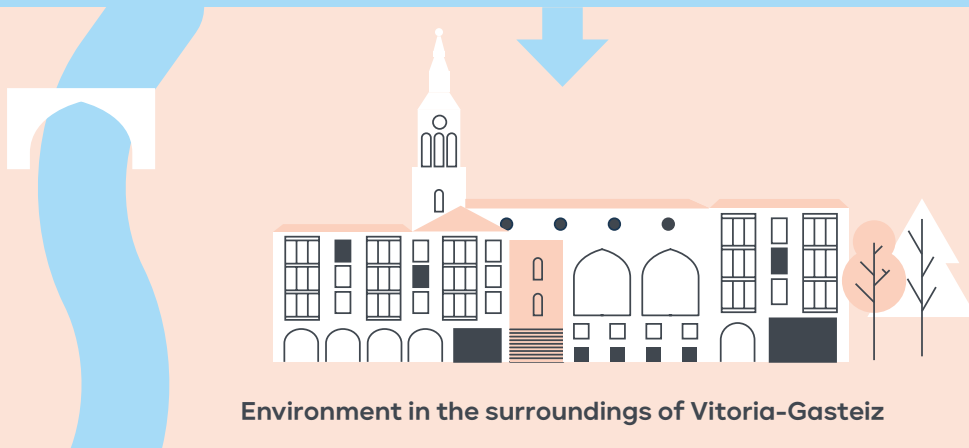
Drugs used for sedoanalgesia



Drugs used to treat Covid



Waste water treatment plant



Environment in the surroundings of Vitoria-Gasteiz

## Abstract

The city of Vitoria-Gasteiz was one of the probable first entrances of the SARS-CoV-2 in Spain, one of the worst affected countries in the world during the first COVID 19 wave. Driven by the urgency of the situation, multiple drugs with antiviral activity were used off label. Sadly, most of these treatments were of little or no benefit and thus, the number of patients suffering from COVID-19 attended in intensive care units (ICUs) multiplied. After being administered to patients, a variable proportion of these drugs reach the environment where they may have detrimental effects, although this aspect is usually ignored by healthcare professionals. In this study we measured the patterns of hospital drug use in the city of Vitoria-Gasteiz (Spain) during the first COVID-19 wave pandemic, focusing on those with antiviral activity and those used in the ICUs. Subsequently, we measured concentrations of selected drugs in the city's wastewater treatment plant influent and effluent and estimated the potential risk for the environment. The hospital use of certain antivirals and drugs used for sedo-analgesia were dramatically increased during the first wave (cisatracurium was multiplied by 25 and lopinavir/ritonavir by 20). A mean of 1.632 daily defined doses of hydroxychloroquine were used during the period of February-May 2020. In this study we report the first positive detection of hydroxychloroquine ever in the environment. We also show the second positive report of lopinavir. Low risk was estimated for hydroxychloroquine, lopinavir and ritonavir (Risk quotients (RQ) <1), and medium risk for azithromycin (RQ of 0.146).

**Keywords:** COVID-19 pandemic; Drug pollution; LC-q-Orbitrap; One health; Pharmacoepidemiology; Target analysis.

## Introduction

Spain was hit hard by the COVID-19 first wave, being considered by many as one of the worst affected countries in the world (Garcia-Basteiro et al., 2021). Phylo-geographic analysis have shown that the city of Vitoria-Gasteiz was one of the probable first entrances of the SARS-CoV-2 in the country (Gomez-Carballa et al, 2021). With 216% intensive care unit (ICU) capacity expanded by March 18th, 2020, our city was one of the hardest hit among one of the most dramatically affected regions in the world (Barrasa et al., 2020).

In those times of scientific uncertainty, and driven by the urgency of the situation, many different drugs with antiviral activity were desperately administered to save patients' lives. Sadly, many of this off-label treatments showed little or no benefit (Boulware et al., 2021, Skipper et al, 2020, Calvacanti et al 2020, RECOVERY, 2020) and some of them were even harmful for patients (Eftekhar et al., 2021). Moreover, as the number of patients suffering from COVID-19 attended in ICUs multiplied, the amount of sedo-analgesics and neuromuscular blocking agents also incremented significantly (Corregidor-Luna et al, 2020).

One aspect that has been vastly ignored by healthcare providers is the environmental impact of many of the drugs used during the pandemic. After being administered to patients, a variable proportion of these drugs reach the environment where they may have detrimental effects (Tarazona et al., 2021, Farias et al., 2021, Elsaid et al., 2021). The ecotoxicity of some pharmaceuticals used for COVID-19, e. g. azithromycin and ivermectin is reasonably well addressed. Azithromycin is particularly toxic for cyanobacteria, and ivermectin shows a moderate toxicity for fish and algae and an extremely high toxicity for invertebrates (Swedish environmental classification of pharmaceuticals: hydroxychloroquine, n.d.).

In this study we aimed to measure the patterns of hospital drug use in Vitoria-Gasteiz during the first COVID-19 wave pandemic, focusing on those with antiviral activity and those used in the ICUs. Subsequently, we tried to measure these drugs concentrations in the city's wastewater treatment plant influent and effluent, to assess their potential ecotoxicological effects.

# Methods

## Hospital drug consumption during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz

Vitoria-Gasteiz is the capital city of the Basque Country, an autonomous region located in Northern Spain, where two public acute-care hospitals pertaining to the Araba Integrated Healthcare organization (Txagorritxu and Santiago) attend a population of 248.087 (EUSTAT, 2021). Drug consumption data was obtained from SAP program (an enterprise application software), which is available for Osakidetza, the public health service provider since 1998. This database contains information about all drug consumption and cost for all public healthcare hospitals in the autonomous region. Drug consumption data was obtained for the first wave period (February-May 2020), and compared with the same period from the two previous years, i.e.: 2018 and 2019.

Studied drugs were those that were directly used to treat COVID-19 because of their antiviral activity, including hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir, or their immunomodulatory properties, like the antibiotic azithromycin, baricitinib, tocilizumab, methylprednisolone and dexamethasone. Other included drugs were: loperamide, because of its wide use to treat lopinavir/ritonavir provoked diarrhea; neuromuscular blocking agents used in ICUs like cisatracurium and rocuronium; sedo-analgesic drugs like intravenous midazolam, fentanyl, remifentanyl and propofol; antibiotics like levofloxacin and ceftriaxone; bronchodilators like ipratropium and salbutamol; and low-molecular-weight heparin enoxaparin.

After obtaining raw consumption data, the number of daily defined doses (DDD) for individual drugs were calculated (WHO ATC, 2021). In the case of cisatracurium, no DDD is available, so consumption was arbitrarily normalized considering 20 mg.

## Waste-water treatment plant influent and effluent concentrations

One liter 24h composite samples (200 mL every hour) of both influent and effluent wastewater from the municipal WWTP of the city of Vitoria-Gasteiz (Crispiana) were collected from April 28th to July 13th in polypropylene bottles.



Data on chemical oxygen demand, biological oxygen demand, total nitrogen, total phosphorus and daily flow in the influent of the WWTP and the date of each sample are available as supplementary material (Table S1).

A total of 16 samples were subsequently transported to the laboratory at the University of the Basque Country (UPV/EHU) and stored at -20°C until their processing. Water was filtered (cellulose filters 0.7 µm, 90 mm, Whatman) and spiked with a deuterated standard mix and processed according to a method previously validated (Gonzalez-Gaya et al., 2021). Briefly, three replicates of 250 mL (effluent) and 100 mL (influent) were extracted using in-house made SPE cartridges containing 100 mg of cationic exchange (ZT-WCX), 100 mg of anionic exchange (ZT-WAX) and 300 mg reverse phase (HRX) sorbents from bottom to top. Conditioning was done with 10 mL of MeOH: ethyl acetate (1:1, v/v) and 10 mL Milli-Q water, and after sample loading, the cartridges were eluted with 12 mL of MeOH: ethyl acetate (1:1, v/v) containing 2% ammonia and 12 mL of MeOH: ethyl acetate (1:1, v/v) 1.7 % formic acid. Both extracts were combined, evaporated on a Turbovap (Zymark, Hopkinton, USA) at 40 °C under a gentle N<sub>2</sub> flow and reconstituted on 250 µL MeOH: Milli-Q water (1:1, v/v). Final extracts were filtered with syringe filters (PP, 0.22 µm, 13 mm, Jasco Analitica, Madrid, Spain) onto amber chromatography vials and analyzed in a Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 UHPLC coupled to a Thermo Scientific Q Exactive Focus quadrupole-Orbitrap mass spectrometer (UHPLC-q-Orbitrap) equipped with a heated ESI source (HESI, Thermo-Fisher Scientific, CA, USA) at the conditions previously reported (González-Gaya et al., 2021).

In the validation of the analytical procedure used in this work satisfactory results were obtained and are available as supplementary material (Table S3). Eight calibration levels within 0.1 ng/g and 50 ng/g were injected in triplicate for the determination of instrumental LODs and LOQs. Instrumental LODs were estimated as the lowest concentration detected in the three injection replicates, and in the case of instrumental LOQs, as the lowest concentration detected with a relative standard deviation (RSD) of less than 30% and a closeness to the true concentration values of more than 70%. The procedural LODs and LOQs were established as the theoretical concentration measurable and quantifiable in a water sample (a mixture of different wastewater samples) taking into account the instrumental LODs and LOQs, the absolute recoveries and the preconcentration factor of the target compounds.

The relative recovery was calculated as the percentage ratio of the compound concentration estimated from the internal calibration to the theoretical concentration, using six Milli-Q water samples spiked with all compounds of interest.

The RSD values of the three replicates analysed ranged between 1 and 30%, within the standards defined by the European Commission, which indicates an RSD value  $\leq 30\%$  as acceptable (EUR-LEX, 2002).

### Reported environmental concentrations for selected drugs in the literature and ecotoxicity data

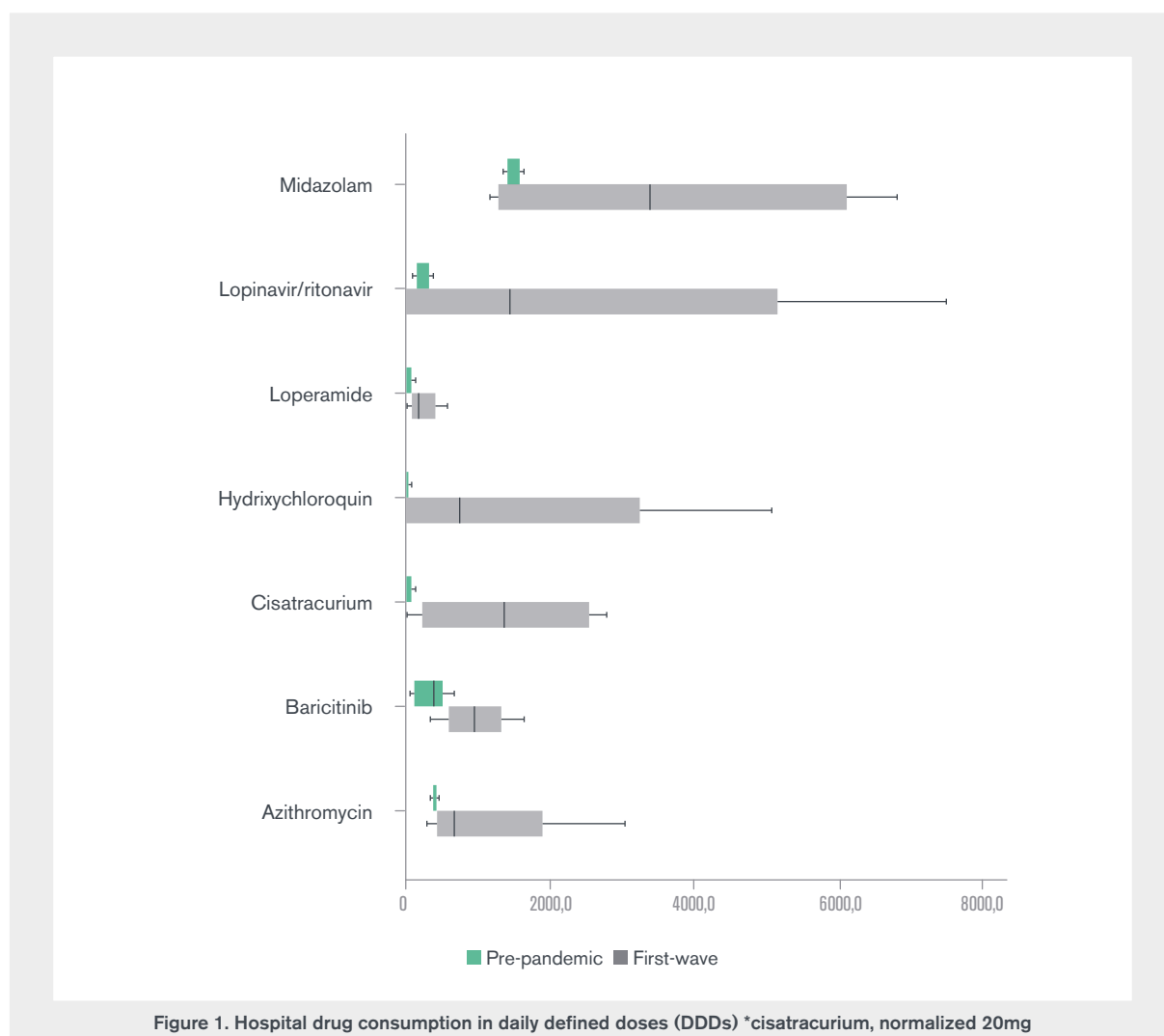
To find out reported environmental concentrations of the drugs used to treat COVID-19 inpatients in the literature, we used The Pharmaceutical Database published by the German Environment Agency – Umweltbundesamt (UBA, 2019).

Ecotoxicity data (Predicted no-effect concentration: PNEC) was looked for each individual pharmaceutical. When no data was available, Ecological Structure Activity Relationship tool (ECOSAR v2.0) from the United States Environment Protection Agency was used (ECOSAR, 2021) was used to estimate PNECs. Then, a factor of 25 was used to correct the impact of dilution of the effluent in surface water (Keller et al., 2014).

# Results

## Hospital drug consumption during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz

Figure 1 illustrates the drugs which consumption was more drastically incremented. Interestingly, the average use of cisatracurium was multiplied by 25 and lopinavir/ritonavir by 20. Although the hospital use of hydroxychloroquine was not registered before the first wave, a mean of 1.632 DDD use during the period of February-May 2020 was recorded. A complete list of the detailed consumption of the selected drugs during the first wave pandemic compared to the same period during the two previous years can be consulted as supplementary material (Table S2).



Individual values can be consulted in the Table S2 of the supplementary material.

## Waste-water treatment plant influent and effluent concentrations

Concentrations of selected drugs detected in the WWTP influent and effluent are available in Figure 2.

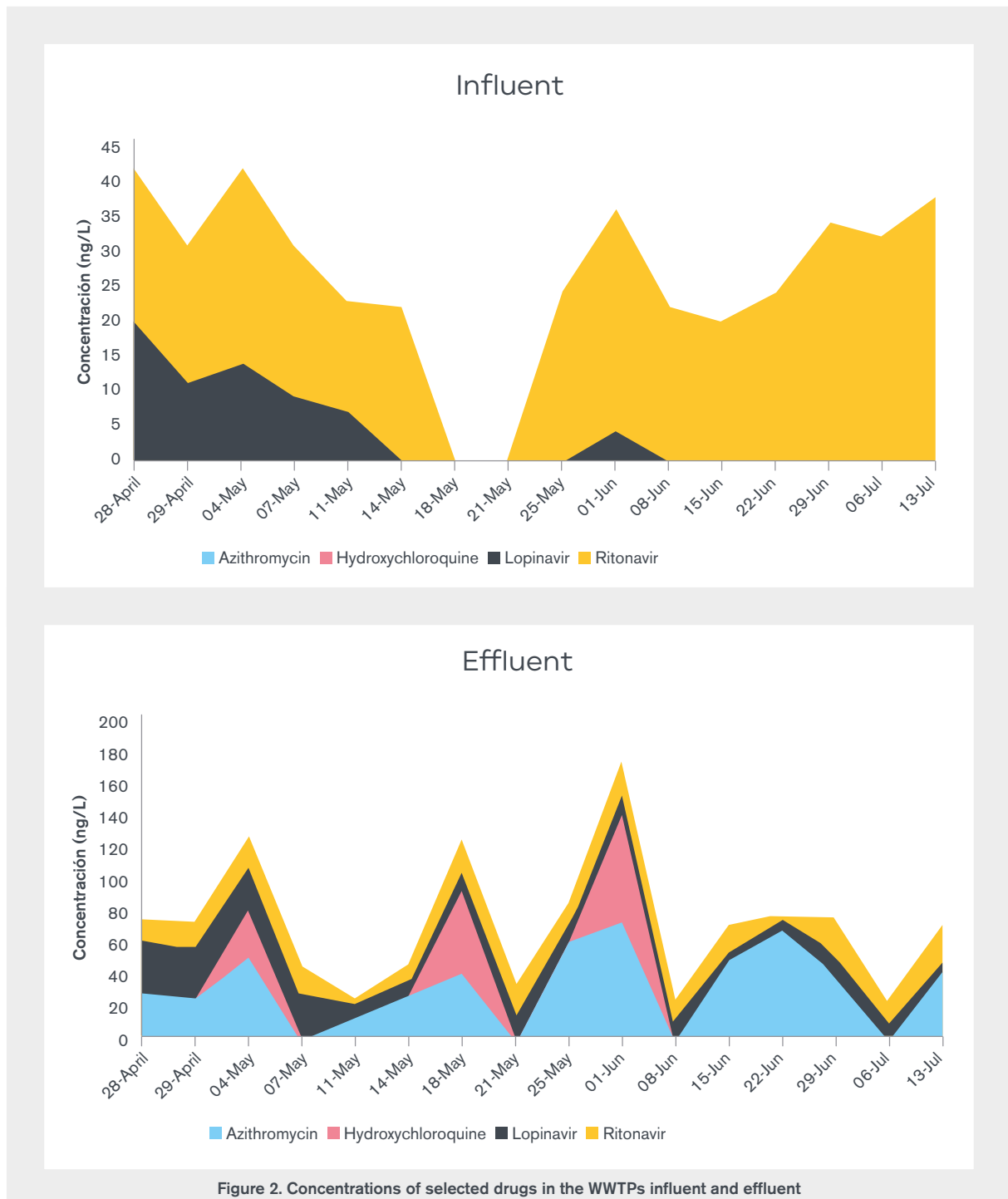


Figure 2. Concentrations of selected drugs in the WWTPs influent and effluent

## Concentrations and ecotoxicity

Table 1 shows a summary of the available information in the literature about the presence in different environmental matrices of some of the most relevant drugs used during the first COVID-19 wave, and ecotoxicity data (PNECs and RQ).

**Table 1. Information about the presence in the environment of the most relevant drugs used during the first wave and expected ecotoxicity.**

Drug	N° of studies with positive detection	Highest ever recorded MEC <sup>†</sup> (µg/L)	Environmental matrix-location	UN Region-Country	Citation	Maximum MEC in Vitoria-Gasteiz (µg/L)	PNEC (µg/L)	RQ*
Hydroxychloroquine	None	-		-	-	0.071	85.8 <sup>a</sup>	3.3 X 10 <sup>-5</sup>
Lopinavir	1	0.305	Surface Water - River/ Stream -Hartbeespoort Dam, Meerhof, South Africa	Africa- South Africa	Wood et al., 2015	0.033	4.5 <sup>b</sup>	2.9 X 10 <sup>-3</sup>
Ritonavir	5 (all from Switzerland)	0.12	WWTP Vidy Lausanne, WWTP influent	Western Europe-Switzerland	Margot et al., 2011	0.033	2.9 <sup>c</sup>	4.6 X 10 <sup>-3</sup>
Cisatracurium	None	-	-	-	-	-	65 <sup>d</sup>	-
Azithromycin <sup>‡</sup>	105	16.6	Surface Water - Aquaculture Mar Menor Lagoon	Western Europe-Spain	Moreno-González et al. 2014	0.073	0.02 <sup>e</sup>	0.146

WWTP: wastewater treatment plant; MEC: Measured environmental concentration; PNEC: Predicted no effect concentration; RQ: Risk quotient. <sup>†</sup>According to the German Environmental Agency's Pharmaceutical Database <sup>‡</sup>included in the EU Watch List monitoring program under the Water Framework Directive. \*A dilution factor of 25 was considered (Keller et al., 2014) aNOEC 21 days, reproduction, Daphnia Magna AF of 100 (Janus Info, 2021) bECOSAR v 2.0. ChV, Daphnids. cECOSAR v 2.0. ChV, Fish, d For atracurium: ECOSAR v 2.0. ChV, eFish Grow inhibition test (OECD 201), Microcystis aeruginosa. NOEC with an AF of 10. (Tell et al., 2019).

## Discussion

Vitoria-Gasteiz was one of the most affected cities early in the first COVID-19 wave pandemic. On March 18, 2020, a 216 % expansion in ICUs capacity was required to attend critically ill patients.

In this study we have shown that the use of cisatracurium was multiplied by 25, and lopinavir/ritonavir by 20, compared with pre-pandemic period. The highest lopinavir/ritonavir/ use was registered on March, with 7.503 DDDs. That would equal to 250 patients taking a daily lopinavir/ritonavir dose during that month (approximately 1/1.000 persons from Vitoria-Gasteiz was hospitalized and taking this antiviral drug on March 2020).

For most of these drugs, there is scarce information about their potential deleterious effects in the environment. Tarazona et al predicted the potential ecotoxicological consequences of some relevant drugs used during this pandemic (Tarazona et al, 2021). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) estimations predicted that hydroxychloroquine (a metabolite of the antimalarial chloroquine) is slightly less toxic than chloroquine for aquatic organisms. So the authors extrapolated the chloroquine a PNEC value (120 µg/L) to hydroxychloroquine. An assessment factor (AF) of 100 was used to derive this value from algal toxicity data. Other authors report that the most sensitive organism to this antimalarial drug is the crustacean (*Daphnia magna*), with a no observed effect concentration (NOEC 21 days, reproduction) of 85.8 µg /L (Swedish environmental classification of pharmaceuticals: hydroxychloroquine, n.d.). The same authors report that this drug is s potentially persistent (0% degradation in 28 days). We found a maximum concentration of 0.071 µg/L, which is below the 2 µg/L European Medicines Agency (EMA) default estimation (1% population treated). As far as we are concerned, in this study we provide the first detection of this drug in a WWTP effluent. Expected environmental risk appears to be low, with a RQ <1 (Table 1).

There is much more information for the macrolid antibiotic azithromycin, which is included in the European monitoring program under the Water Framework Directive (Gomez-Cortes, 2021). The German Environmental Agency's Pharmaceutical Database contains more than one hundred reports of positive detections for this drug, which has shown to be particularly toxic to cyanobacteria (*Microcystis aeruginosa*) with a PNEC of 0.02 µg/L (OECD grow inhibition test, NOEC with an AF of 10) (Tell et al., 2019). This value is below the higher measured concentration in our study, which was 0.073 µg/L indicating a potential risk for the environment (Risk quotient RQ= 0.146).

Regarding the antiviral lopinavir, we found a concentration of 0.033 µg/L. The Swedish environmental classification of pharmaceuticals states that “lopinavir has high potential for bioaccumulation” ( $\log \text{Dow} = 4.7$ , which is  $>4$ ) (Swedish environmental classification of pharmaceuticals: lopinavir, n.d.). So far, there is just one additional report of its presence in the environment in the German database from South Africa. The study of Tarazona et al (Tarazona et al., 2021) clearly reflects the scarce available ecotoxicological information on these medicinal products (with the remarkable exception of oseltamivir). They concluded that “despite the uncertainties in the extrapolation of the ecotoxicity data, available information suggests that the predicted concentrations for the antiviral and pharmacokinetic boosters are in the range of the generic PNEC values for antivirals, and that specific attention is required for sublethal effects on fish”. However, we found no experimental data regarding lopinavir ecotoxicity. ECOSAR tool v2.0 predicts a chronic value (geometrical mean of the NOEC and LOEC-lowest observed effect concentration) of 4.5 µg/L for Daphnids (ECOSAR, 2021). Thus, the RQ for this drug is predicted to be low ( $\text{RQ} = 2.9 \times 10^{-3}$ ). In the case of ritonavir, the same tool predicts a chronic value of 2.5 µg/L for fish ( $\text{RQ} = 4.6 \times 10^{-3}$ ).

We believe that the potential ecological impact of antivirals on viruses present in the environment has not been sufficiently addressed so far. Very recently Kuroda and co-workers predicted the occurrence, ecotoxicological risk and acquired resistance of antivirals associated with COVID-19 in environmental waters (Kuroda et al., 2021). They suggested that the removal efficiencies at conventional WWTPs will remain low for half of the substances, and that high concentrations might be present in effluents and thus persist in the environment. They also estimated a high ecotoxicological risk in receiving river waters for lopinavir and ritonavir, and medium risk for hydroxychloroquine among others. Finally, they suggested that the potential of wildlife acquiring antiviral drug resistance was low (Kuroda et al., 2021). However, they did not acknowledge the possibility of bioaccumulation through the food-web (Orive & Lertxundi 2020a, Previšić et al., 2021).

Tarazona et al highlighted that a high environmental risk was expected for ivermectin (Tarazona et al., 2021), a drug that was not used in our setting (Domingo-Echaburu, 2021).

One important issue is that the potentially prolonged spikes in freshwater drug concentrations that pandemic brings are not considered in the environmental risk assessments (ERA) presented to healthcare authorities such as the EMA (EMA, 2019).

Some issues have to be taken into account when interpreting our results. Sadly, WWTP influent and effluent samples were not taken on the time of maximum drug use. Besides, for all these drugs, it should be considered that the use in COVID-19 patients should be added to environmental emissions from current uses.

The results obtained in the analysis of the selected drugs shown in Figure 2 follow the same pattern. The first sample was collected near the peak incidence (early April) and a decrease in concentration can be observed as time progresses, which coincides with the gradual decrease in incidence observed in the Basque Country. An increase in the concentration of the compounds can also be observed from June onwards. This is the period in which the incidence of the disease began to gradually increase until it reached its maximum at the beginning of September (Department of Health, 2021).

In terms of interpreting the concentrations of the compounds there is also an issue to be considered. It is noteworthy that the compounds had a higher concentration in effluent than in influent. This is striking because, in theory, the concentration of the different compounds present in the influent of the WWTP should be higher than in the effluent, but this can be explained by two arguments. First, the water sampled in the effluent is not the same water body from which the influent sample was taken and therefore the concentrations are not always correlated. Second, influent samples are more complex to analyse due to the high matrix effect. This may even lead to the non-detection of certain compounds if they are present at very low concentrations.

With regards to ecotoxicity data, there is scarce information except for azithromycin. Data for lopinavir and ritonavir was predicted with ECOSAR.



## Conclusion

Hospital use of antivirals and sedo-analgesic drugs was dramatically increased during the first COVID 19 wave in Vitoria-Gasteiz. In this study we report the first ever positive detection of hydroxychloroquine and the second positive detection of lopinavir in the environment. Low risk was estimated for all drugs except azithromycin, for which the risk was moderate.

## Aknowledgements

This study was funded by the Council of Vitoria-Gasteiz and Fundación Vital, the Basque Government through the financial support as consolidated group of the Basque Research System (IT1213-19), and the Agencia Estatal de Investigación (AEI) of Spain, the 2020 call for the generation of knowledge and scientific and technological strengthening of the R&D&i system and for the R&D&i focused on society's challenges, through project PID2020-117686RB-C31.

## Supplementary material

**Table S1. Physicochemical data about the influent of the municipal WWTP of Vitoria-Gasteiz (Crispiana) during the first wave**

RAW WASTEWATER					
Date	Flow (m <sup>3</sup> /day)	Total nitrogen (mgN/l)	Chemical oxigen demand (mgO/l)	Biological oxigen demand (mgO/l)	Total phosphorus (mg/l)
April 28, 2020	138.300	36,1	372	240	3,79
April 29, 2020	109.900	38,3	362	210	4,01
May 4, 2020	108.900	45,6	475	280	4,75
May 7, 2020	89.400	51,9	514	310	5,03
May 11, 2020	191.600	27,2	330	150	3,45
May 14, 2020	144.600	31,1	260	140	3,09
May 18, 2020	104.160	47,5	410	250	4,51
May 21, 2020	95.808	44,5	462	270	5,15
May 25, 2020	83.328	50,9	522	300	5,34
June 1, 2020	75.744	60,2	666	380	6,13
June 8, 2020	81.120	48,7	457	290	5,02
June 15, 2020	77.760	55,7	523	300	5,43
June 22, 2020	76.224	55,6	614	330	5,80
June 29, 2020	68.928	58,0	645	380	6,05
July 6, 2020	66.912	57,7	738	390	6,93
July 13, 2020	73.440	50,6	628	320	5,19

**Table S2. Hospital drug use in Vitoria-Gasteiz**

Drug	Use in COVID-19	ATC	DDD	2018				2019				Mean	
				February	March	April	May	February	March	April	May		
Hydrochloroquin (mg)	Antiviral	P01BA02	516 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisatracurium (mg)	Neuromuscular blocker	M03ACT1	Not available	310	960	900	970	250	1.260	1.950	1.200	1.110	106.100
Lopinavir/ritonavir (mg)	Antiviral	J05AR10	800 mg	271.200	95.400	223.200	154.000	223.232	114.800	192.000	96.200	106.100	2.074.050
Loperamide (mg)	Anti-diarrheal	A07DA03	10 mg	400	678	498	1.188	726	482	804	1.364	570	2.331
Baricitinib (mg)	Immunomodulatory	L04AA37	4 mg	336	336	672	896	1.976	2.112	2.688	2.016	1.224	3.611
Azithromycin (mg)	Immunomodulatory	J01FA10	300 mg	115.000	128.100	108.100	103.600	133.600	103.600	118.000	117.900	115.850	347.575
Midazolam (mg)	Sedoanalgesic	N05GD08	15 mg	20.488	20.805	22.635	23.183	21.275	23.910	23.388	22.478	22.358	55.258
Fentanyl iv (mg)	Sedoanalgesic	N01AH01	Not available	315	228	209	265	279	318	259	348	273	666
Ipratropium (mg)	Bronchodilator	R03BB01	Not available	1.310	1.262	1.246	1.087	1.186	1.219	1.015	1.261	1.240	1.847
Rocuronium (mg)	Neuromuscular blocker	M03AC09	Not available	19.550	11.750	17.150	22.350	18.200	20.300	14.200	23.050	16.025	24.053
Ceftriaxone (g)	Antibiotic	J01DD04	2 g	2.534	2.640	2.371	2.136	2.385	2.504	2.532	2.997	2.572	3.675
Salbutamol (mg)	Bronchodilator	R03CC02	Not available	11.513	9.645	8.415	7.718	10.610	9.468	7.180	9.825	9.556	12.798
Tocilizumab (mg)	Immunomodulatory	L04AC07	20 mg	21.196	27.408	32.846	31.704	26.364	31.404	23.996	25.140	29.406	39.140
Propofol (g)	Sedoanalgesic	N01AX10	Not available	983	1.058	917	1.116	1.149	1.177	947	1.162	1.118	1.386
Morphine iv (mg)	Sedoanalgesic	N02AA01	30 mg	75.850	71.250	97.010	104.740	33.960	54.400	83.270	81.795	62.825	67.748
Enoxaparin (g)	Thromboprophylaxis	B01AB05	20 mg	502	573	527	500	533	543	560	553	558	565
Remifentanyl (mg)	Sedoanalgesic	N01AH06	Not available	1.842	1.892	1.822	2.075	1.659	1.416	1.183	1.712	1.654	1.560
Levofloxacin (g)	Antibiotic	J01MA12	500 mg	1.153	951	776	709	767	772	741	697	861	617
Dexamethasone (mg)	Immunomodulatory	H02AB02	1,5 mg	36.581	40.420	33.676	33.936	23.287	40.283	25.822	25.004	40.352	27.211
Methylprednisolone (g)	Immunomodulatory	H02AB04	20 mg	173	195	153	187	178	191	205	189	193	129

Multiplying factor	2020				Mean
	February	March	April	May	
No pre-pandemic registered consumption	-	2.611.200	752.800	6.000	842.500
	990	55.340	46.380	7.700	27.603
	67.200	6.002.600	2.223.200	3.200	2.074.050
	920	5.384	2.500	520	2.331
	4.022	6.448	3.512	1.260	3.611
	154.200	899.500	241.600	95.000	347.575
	17.446	102.070	80.645	20.870	55.258
	360	1.206	762	337	666
	1649	3651,5	1463,5	725,5	1.847
	19.800	23.850	35.250	17.350	24.053
	2.829	6.316	3.145	2.410	3.675
	8.928	26.943	9.813	5.508	12.798
	20.796	78.640	38.100	19.024	39.140
	1.495	1.854	1.373	821	1.386
	64.300	80.080	76.650	49.960	67.748
	509	507	703	542	565
	1.643	1.500	1.576	1.520	1.560
	537	1.105	557	270	617
	28.258	43.184	21.171	16.231	27.211
	128	143	120	124	129

**Table S3. Surrogates, relative recoveries (R %), instrumental and procedural limits of detection (LOD) and quantification (LOQ), ionisation mode and coefficient of determination (R<sup>2</sup>) for each compound studied. \*CAL: External calibration. These compounds could not be corrected for due to the lack of suitable surrogates for correction. Their recovery, marked with \*\*, is absolute, not relative and has been applied to the sample results.**

Compound	Surrogate	R %	Instrumental		Procedural		Ionisation	R <sup>2</sup>
			LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)	LOD (ng/L)	LOQ (ng/L)		
Azithromycin	*CAL	67**	2.5	8.5	3.2	9.2	Positive	0.9975
Hidroxychloroquine	*CAL	57**	1.4	4.6	2.8	9.4	Positive	0.9888
Lopinavir	Azoxystrobin-(cianophenoxi-d4)	89	1.0	3.3	2.0	6.8	Positive	0.9948
Ritonavir	*CAL	62**	4.8	16.0	6.7	12.5	Positive	0.9859

## References

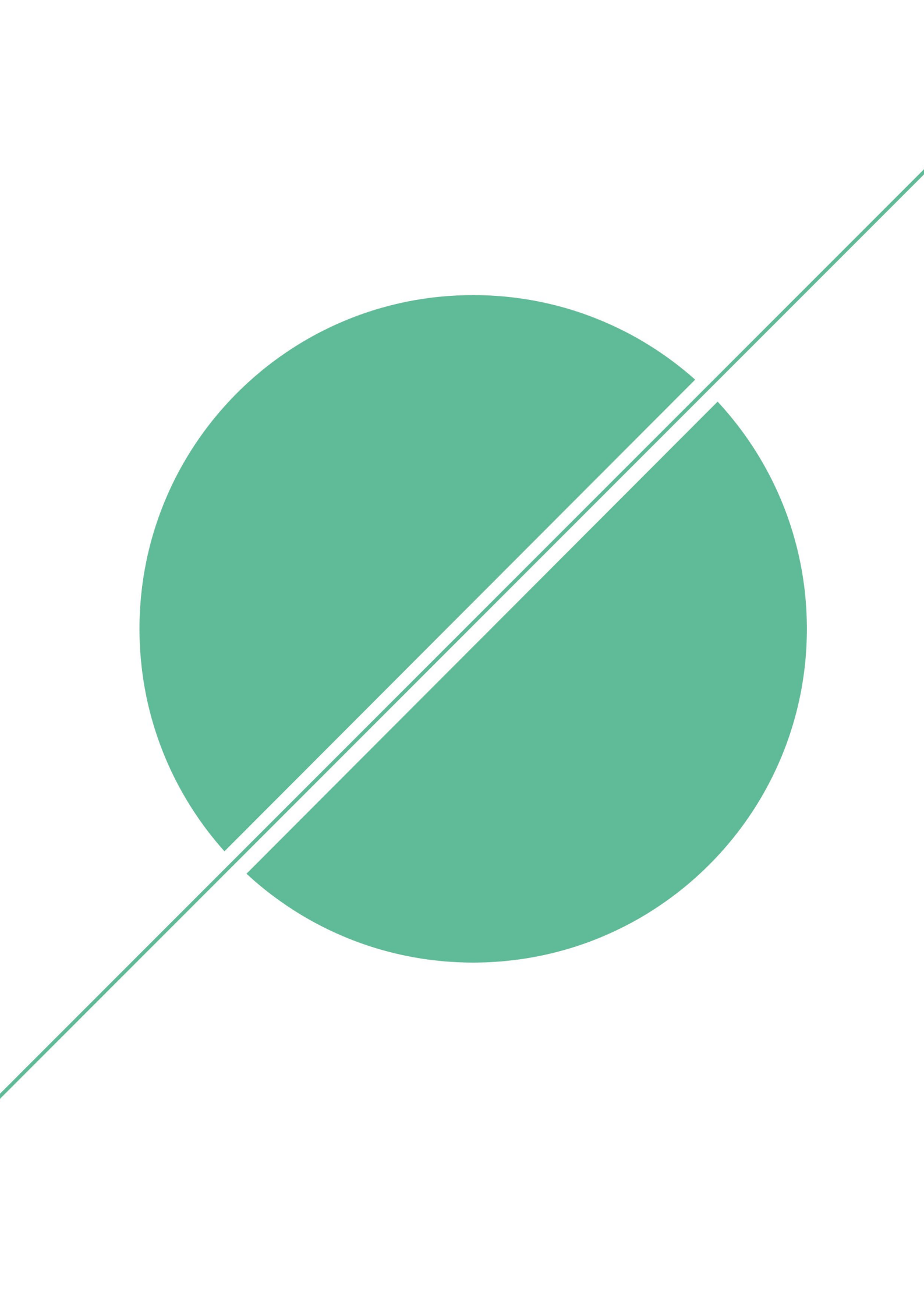
- Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, Fernández-Miret B, Villagra A, Vallejo A, San Sebastián A, Cabañes S, Iribarren S, Fonseca F, Maynar J, Alava COVID-19 Study Investigators. SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Oct;39(5):553-561. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.001.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517–525.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
- Corregidor-Luna L, Hidalgo-Correas FJ, García-Díaz B. Pharmaceutical management of the COVID-19 pandemic in a mid-size hospital. *Farm Hosp*. 2020 Jun 12;44(7):11-16. English. doi: 10.7399/fh.11499.
- Department of Health, Basque Country. COVID 19 data in the Basque Country. Available at: <https://www.euskadi.eus/boletin-de-datos-sobre-la-evolucion-del-coronavirus/web01-a2korona/es/>. [Accessed November 2, 2021].
- Domingo-Echaburu S, Orive G, Lertxundi U. Ivermectin and COVID 19: let's keep a One Health perspective. *Sustainable Chemistry & Pharmacy*. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100438>.
- ECOSAR tool v 2.0. Available at: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>. [Accessed December 12, 2021].
- Eftekhari SP, Kazemi S, Barary M, Javanian M, Ebrahimpour S, Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther*. 2021 Feb 27;2021:6683098. doi: 10.1155/2021/6683098.
- Elsaid K, Olabi V, Sayed ET, Wilberforce T, Abdelkareem MA. Effects of COVID-19 on the environment: An overview on air, water, wastewater, and solid waste. *J Environ Manage*. 2021 Aug 15;292:112694. doi: 10.1016/j.jenvman.2021.112694.
- EUR-Lex: 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2002) 3044) <http://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/ed928116-a955-4a84-b10a-cf7a82bad858/language-en, parte de Eur-Lex>. <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html?locale=es>.
- European Medicines Agency. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (Draft). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf). [Accessed November 2, 2021].
- EUSTAT Vitoria-Gasteiz population. Available at: <https://www.eustat.eus/indice.html>. [Accessed March 17, 2021].

- Farias DF, Souza T, Souza JACR, Vieira LR, Muniz MS, Martins RX, Gonçalves ÍFS, Pereira EAS, Maia MES, Silva MGF. COVID-19 Therapies in Brazil: Should We Be Concerned with the Impacts on Aquatic Wildlife? *Environ Toxicol Chem.* 2020 Dec;39(12):2348-2350. doi: 10.1002/etc.4888.
- García-Basteiro A, Alvarez-Dardet C, Arenas A, Bengoa R, Borrell C, Del Val M, Franco M, Gea-Sánchez M, Otero JJG, Valcárcel BGL, Hernández I, March JC, Martín-Moreno JM, Menéndez C, Minué S, Muntaner C, Porta M, Prieto-Alhambra D, Vives-Cases C, Legido-Quigley H. The need for an independent evaluation of the COVID-19 response in Spain. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):529-530. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31713-X.
- Gomez Cortes L, Marinov D, Sanseverino I, et al. (2020) Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive (EUR 30297 EN). Luxembourg: Publications Office of the European Union.
- Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Pérez del Molino ML, Martín-Torres F, Salas A. Phylogeography of SARS-CoV-2 pandemic in Spain: a story of multiple introductions, micro-geographic stratification, founder effects, and super-spreaders. *Zoological Research*, 2020, 41(6): 605-620. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.217.
- González-Gaya B, Lopez-herguedas, N, Santamaria A, Mijangos F, Etxebarria N, Olivares M, Prieto A, Zuloaga O. Suspect Screening Workflow Comparison for the Analysis of Organic Xenobiotics in Environmental Water Samples. *Chemosphere* 2021, 274, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129964>.
- Keller VD, Williams RJ, Lofthouse C, Johnson AC. Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage-treatment plants using dilution factors. *Environ Toxicol Chem.* 2014 Feb;33(2):447-52. doi: 10.1002/etc.2441.
- Kuroda K, Li C, Dhangar K, Kumar M. Predicted occurrence, ecotoxicological risk and environmentally acquired resistance of antiviral drugs associated with COVID-19 in environmental waters. *Sci Total Environ.* 2021 1;776:145740. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145740.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. It's about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution. *Sustainable Chemistry & Pharmacy.* doi.org/10.1016/j.scp.2020.100278 2020.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. Rational use of drugs as a source control measure to fight drug pollution. *Journal Of Hazardous Materials.* <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124664>.
- Margot, J., Magnet, A., Thonney, D., Chèvre, N., de Alencastro, F., Rossi, L. 2011. *Traitement des micropolluants dans les eaux usées – Rapport final sur les essais pilotes à la STEP de Vidy (Lausanne)*. Ed. Ville de Lausanne.
- Orive G, Domingo-Echaburu S, Lertxundi U. Redefining “rational use of medicines”. *Sustainable Chemistry and Pharmacy.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100381>.
- Orive G, Lertxundi U. Mass drug administration: is it time for considering drug pollution? *The Lancet.* 2020; 395:1112. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30053-2.
- Orive G, Lertxundi U. Virus, bats and drugs. *Reviews on the Environmental Health.* 2020. doi:10.1515/reveh-2020-0083.

- Previšić A, Vilenica M, Vučković N, Petrović M, Rožman M. Aquatic Insects Transfer Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors from Aquatic to Terrestrial Ecosystems. *Environ Sci Technol*. 2021 Mar 16;55(6):3736-3746. doi: 10.1021/acs.est.0c07609.
- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:623-631.
- Swedish environmental classification of pharmaceuticals: hydroxychloroquine. Available at: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databaseenven/hydroxychloroquine.5.30a7505616a041a09b06402f.html>. [Accessed November 2, 2021].
- Swedish environmental classification of pharmaceuticals: lopinavir. Available at: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment/databaseenven/lopinavir.5.690fac1714e707a8cdf67.html>. [Accessed November 2, 2021].
- Tarazona JV, Martínez M, Martínez MA, Anadón A. Environmental impact assessment of COVID-19 therapeutic solutions. A prospective analysis. *Sci Total Environ*. 2021 Mar 10;778:146257. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146257.
- Tell J, Caldwell DJ, Häner A, Hellstern J, Hoeger B, Journal R, Mastrocco F, Ryan JJ, Snape J, Straub JO, Vestel J. Science-based Targets for Antibiotics in Receiving Waters from Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Integr Environ Assess Manag*. 2019 May;15(3):312-319. doi: 10.1002/ieam.4141.
- UBA. German Environment Agency, 2019. Umweltbundesamt. Für Mensch und Umwelt. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-inthe-environment-0> [Accessed March 17, 2021].
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [Accessed March 17, 2021].
- Wood TP, Duvenage CS, Rohwer E. The occurrence of anti-retroviral compounds used for HIV treatment in South African surface water. *Environ Pollut*. 2015 Apr;199:235-43. doi: 10.1016/j.envpol.2015.01.030.







# CAPÍTULO II

**Hazardous drugs (NIOSH's list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment?**



## CAPÍTULO II:

### Hazardous drugs (NIOSH's list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment?

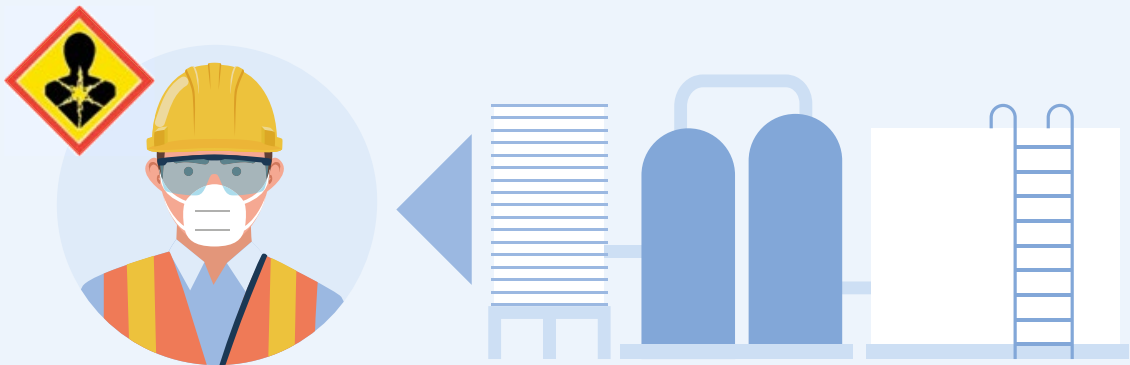
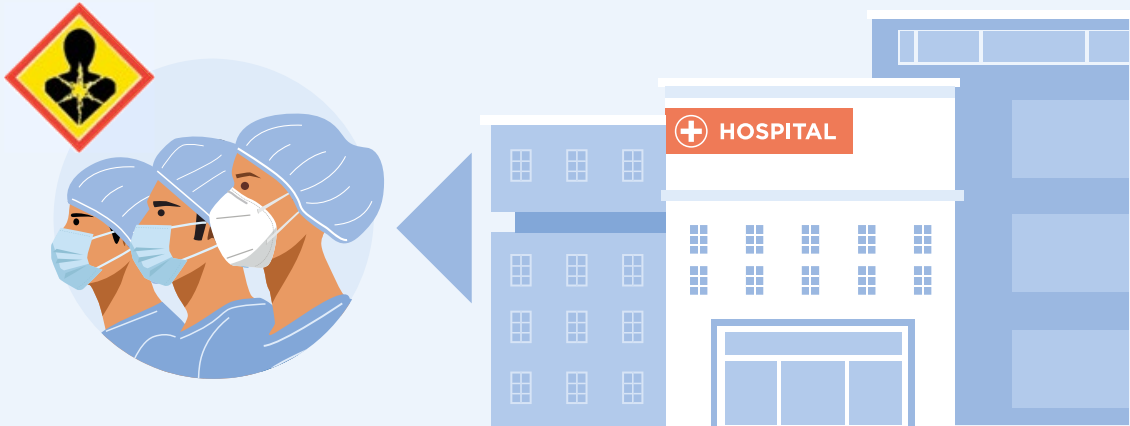
---

El contenido de este capítulo ha sido publicado en Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1, D1)

**Domingo-Echaburu S, López de Torre-Querejazu A, Valcárcel Y, Orive G, Lertxundi U. Hazardous drugs (NIOSH's list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment? Sci Total Environ. 2022; 817:152954.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.152954>**

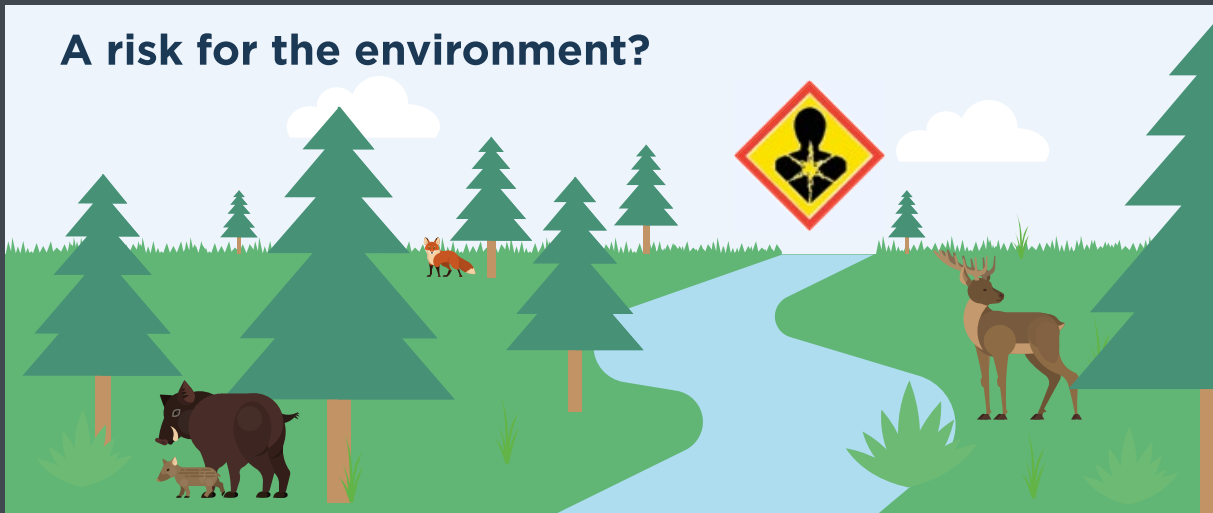
*Como coautora de este artículo de Elsevier tengo el derecho de incluirlo en esta tesis doctoral*

## HAZARDOUS DRUGS IN HEALTHCARE SETTINGS



**A risk for WWTP workers?**

**A risk for the environment?**



## Abstract

Healthcare workers can be exposed to dangerous drugs during their daily practice. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) considers “hazardous drugs” as those that had shown one or more of the following characteristic in studies with animals, humans or *in vitro* systems: carcinogenicity, teratogenicity or other toxicity for development, reproductive toxicity, organ toxicity at low doses, or genotoxicity. In the actual list (draft list 2020), drugs classified in group 1 are those with carcinogenic effects. Moreover, the global human and veterinary cancer is expected to grow, so antineoplastic drug consumption may consequently grow, leading to an increase of anticancer pharmaceuticals in the environment. Not all drugs pertaining to group 1 can be classified as “antineoplastic” or “cytostatic”. Since most of the research on environment presence and ecotoxicological effects of pharmaceuticals has been focused on this therapeutic class, other carcinogenic drugs belonging to different therapeutic groups may have been omitted in previous studies. In this study we aim to review the presence in the environment of the hazardous drugs (NIOSH group 1) and their possible environmental impact. Of the 90 drugs considered, there is evidence of presence in the environment for 19. Drugs with more studies reporting positive detections are: the antibiotic chloramphenicol (55), the alkylating agents cyclophosphamide (39) and ifosfamide (30), and the estrogen receptor modulator tamoxifen (18). Although the original purpose of the NIOSH list and related documents is to provide guidance to healthcare professionals in order to adequately protect them from the hazards posed by these drugs in healthcare settings, we believe they can be useful for environmentalists too. Absence of data regarding the potential of environmental risk of certain hazardous drugs might tell us which drugs ought to be prioritized in the future.

**Keywords:** Hazardous drugs, Pharmaceuticals in the environment, Antineoplastic agents, Endocrine disruptors, Cytostatic, Carcinogenic.

# Introduction

Healthcare workers can be exposed to “dangerous” pharmaceuticals, like antineoplastic agents, at many points during daily practice: receipt, storage, distribution, compounding, and administration, as well as during waste handling and care of treated patients. This occupational risk has been associated with acute and short-term adverse reactions as well as long-term effects. For example, reproductive studies have shown an increase in fetal abnormalities (Ratner et al, 2010), and an increase in learning disabilities among offspring among healthcare workers. In the 80s, this issue led the American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) to publish several guidance about the safe handling of cytotoxic drugs in healthcare settings. Eventually, a decade later, the term “hazardous drug” was coined for the first time in a technical assistance bulletin published by the ASHP (ASHP 1990).

Fourteen years later, in 2004, the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), a United States’ federal agency, adopted the term “hazardous drug”, and considered as such all those drugs that had shown one or more of the following characteristic in studies with animals, humans or *in vitro* systems: carcinogenicity, teratogenicity or other toxicity for development, reproductive toxicity, organ toxicity at low doses, or genotoxicity. Drugs with similar toxicity, structure or profile were also included (Burroughs et al, 2004). This list has been revised several times. In the version published in 2016 (NIOSH 2016), hazardous drugs were classified in three groups: Group 1: antineoplastic drugs; Group 2; non antineoplastics that meet any of the NIOSH criteria detailed above; Group 3: drugs that cause reproductive alteration in men and women trying actively to conceive, pregnant women or those breastfeeding. A more recent online available draft simplifies the classification and reduces it to two categories (NIOSH, 2020).

>> **Group 1:** Drugs which contain manufacturer’s special handling information; and/or drugs which meet the NIOSH definition of hazardous drug and are classified by the National Toxicology Program (NTP) as “known to be a human carcinogenic”, and/or drugs classified by the International Agency for Research in Cancer (IARC) as “carcinogenic” or “probably carcinogenic”.

>> **Group 2:** Includes all the rest of drugs, which meet the definition of hazardous drug by NIOSH but do not fulfill the above criteria.

Radiopharmaceuticals are excluded from NIOHS’s hazardous drug classification.

Nevertheless, as has been extensively reported for the last thirty years, drugs seldom disappear once used by patients, and they are able to reach various environmental matrices provoking important ecotoxicological consequences; and “hazardous” drugs are not an exception.

This growing concern has led the European Commission to develop a “Strategic approach to pharmaceuticals in the environment” (European Commission, 2019). Among pharmaceuticals, antineoplastics have raised special concern in the scientific community for obvious reasons, and “cytotoxic” drugs are expressly mentioned in the European Commission’s Strategic approach to pharmaceuticals in the environment (European Commission, 2019). Extensive work has already been made regarding their presence in the environment and assessment of their potential risks. An excellent special issue was published in the *Environmental Science and Pollution Research* journal about “cytostatic” drugs around 5 years ago (Heath et al., 2016), and last year an interesting book about the same topic was edited by Heath et al (2020) and published by Springer.

The consumption of drugs is directly related to their ecotoxicological effects, as it conditions the amount of pharmaceuticals reaching the environment. The global human cancer burden is expected to be 28.4 million cases in 2040, a 47% rise from 2020 (Sung et al., 2021). Therefore, antineoplastic drug consumption may consequently increase. However, these drugs are not exclusively used in humans, and so, antineoplastic drug use in veterinary medicine must also be considered. In this sense, as the number of pets is sharply growing since 2010 in Europe, the increase in antineoplastic drug consumption is expected.

However, in the actual list (draft list) set by NIOSH, not all drugs pertaining to group 1 can be classified as “antineoplastic” or “cytostatic” (NIOSH, 2020). Since most of the research on the environmental presence and ecotoxicological effects of pharmaceuticals has been focused on this therapeutic class (studies have been performed with drugs pertaining to “L” ATC code), other “hazardous”, carcinogenic drugs belonging to different therapeutic groups may have been omitted. For example, the antibiotic chloramphenicol, which is considered as a hazardous drug form group 1. It has been banned in many countries for use in food-producing animals but it is still widely used illicitly (Berender et al., 2013).

Besides, the arsenal of antineoplastic drugs is increasing, and their availability across different countries and settings can differ. Moreover, some antineoplastics drugs (e.g.: abiraterone and several tyrosine kinase inhibitors) are not classified in NIOSH’s group 1, but in group 2.



The “Pharmaceuticals in the environment” database published by the German Environmental Agency shows that residues of 771 different pharmaceuticals have been found above their detection limits worldwide (UBA, 2019). Still, more than 4.000 different drugs are used (European Commission, 2019), so for the majority of them, information about their presence in the environment is lacking.

Although the original purpose of the NIOSH list and related documents is to provide guidance to healthcare professionals in order to adequately protect them from the hazards posed by these drugs in healthcare settings, we believe they can be useful for environmentalists too. Absence of data regarding the potential of environmental risk of certain hazardous drugs might inform scientists about which drugs ought to be prioritized in the future.

In summary, it's well known that general pharmaceutical consumption (human and veterinary use) is increasing. Besides, the global cancer burden is expected to increase in the following years in humans (Sung, 2021), probably leading to an increase of anticancer drug consumption. Furthermore, drugs other than those classified as antineoplastic (pertaining to “L” ATC code) may also meet criteria for being considered hazardous (NIOSH group 1). Therefore, in this study we aim to review the presence in the environment of the hazardous drugs (NIOSH group 1) and their possible environmental impact.

## Methods

First, we identified the most recent available list of “hazardous drugs” published by the NIOSH, specifically pertaining to group 1 (Table 1) (NIOSH 2020). Amino acids, proteins and peptides are exempted from presenting an Environmental Risk Assessment (ERA) to the European Medicines Agency (EMA/CHMP/SWP/4447/00), because they are readily degraded when excreted, and are not expected to pose any risk for the environment. Nevertheless, we did not exclude monoclonal antibodies, as all of them are conjugated with other substances, and so, they are obligated to present ERA. Estrogens (including diethylstilbestrol) and estrogen/progestogen combinations were excluded from this study, as they have been extensively studied (UBA, 2019). We only included parent drugs, metabolites were not considered in this study.

Second, data about the presence of hazardous drugs pertaining to group 1 in different aquatic environments, along with the highest ever recorded concentrations for each substance were obtained from the German Environmental Agency’s database (UBA, 2019) and the review performed by Christian Daughton, former president of the U.S.A Environmental Agency (Daughton 2014). As the references to the original data are added in the UBA database, they were consulted when possible. The number of studies (bibliographical references) reporting positive detection in the most important aquatic environments was recorded (the excluded aquatic matrices were “manure-liquid” matrix, referring to dog urine, sewage livestock treated, surface water-estuary, surface water- unspecific, and groundwater). Information about the mechanism of action and main therapeutic uses was also recorded. ATC codes were added for each drug (consulting the website: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)). A pharmaceutical can be given more than one ATC code if it is available in two or more strengths or routes of administration with clearly different therapeutic uses) (WHO, 2021).

Third, information about their persistence, bioaccumulative and toxic (PBT) properties were obtained from the Swedish environmental classification of pharmaceuticals (Swedish, 2021). The European Public Assessment Reports (EPAR) were manually searched to look for information about ERA, when available.

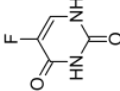
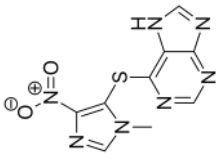
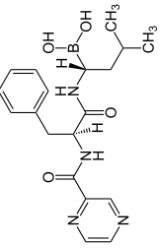
# Results

## Presence in the environment

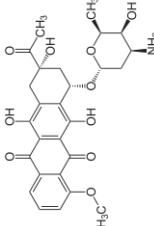
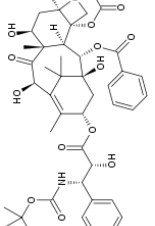
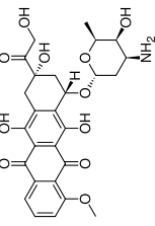
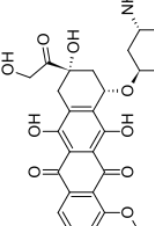
A total of 92 different drugs or groups of drugs are classified in group 1 by the latest draft version published by NIOSH (NIOSH, 2020). There are 6 different monoclonal antibodies conjugated with 3 other cytotoxic substances. Monoclonal antibodies, as proteins, are exempted from ERAs, except when conjugated with other substances.

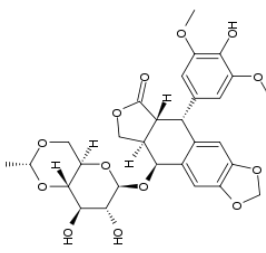
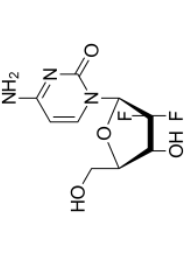
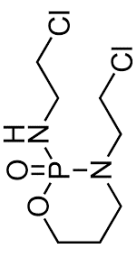
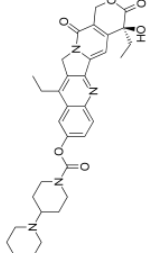
Eventually, 90 drugs were considered in our study. There is evidence of presence in the environment for 19 of them (bortezomib, daunorubicin and mitomycin have been studied, but never quantified). Drugs with more studies reporting positive detections are: the antibiotic chloramphenicol (55), the alkylating agents cyclophosphamide (39) and ifosfamide (30), and finally the estrogen receptor modulator tamoxifen (18). Table 1 contains more detailed information for each individual drug, including information about persistence, bio-accumulation and toxicity properties.

Table 1. Hazardous drugs from group 1 NIOSH. Number of studies about their presence in the environment.

DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	N° of studies <sup>¶</sup>	P-B-T Index <sup>&amp;</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
5-Fluorouracil (5 FU)		MSHI	L01BC02; L01BC52 in combination	Antimetabolite, pyrimidine analog type. Inhibits thymidylate synthetase and disrupts DNA and RNA synthesis	Cancer chemotherapy and actinic keratosis / Intravenous and topic	4	Hazard ? P - B - T -	Further reading chapter 14 from Ljuncheva et al., ( <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9">https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9</a> ) B: Log Kow: -0.69 Koc: 4.5-8.5
Azathioprine		MSHI; IARC 1: NTP: "known to be human carcinogen"	L04AX01	Antimetabolite, purine analog type. Prodrug of 6-mercaptopurine. Inhibits hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Acts as an immunosuppressive.	Immunosuppressant for autoimmune diseases, organ rejection prevention / Intravenous and oral.	1	Hazard ? P - B - T -	-
Bortezomib		MSHI	L01XG01	A selective inhibitor of the 26S proteasome, preventing the activation of NF-κB. It induces apoptosis of rapidly dividing cells with extensive protein synthesis	Cancer chemotherapy (multiple myeloma, mantle cell myeloma) / Intravenous	1 (NOT DETECTED)	Hazard 3 P - B - T - 3	Velcade® (2004; EMEA/H/C/000639) B: Log Kow: 100.87 PECsw: 8.9 x 10 <sup>-5</sup> µg/l Based on the limited quantities expected to be used in Europe, no environmental impact is foreseen for bortezomib. (2014; EMEA/H/C/000539/11/0072) The log Kow of bortezomib is 2 (pH=7), which is lower than the trigger value of 4.5. Consequently, no PBT-assessment is performed. The PECsw has been refined considering: • The rarity of the new condition (MCL) for which the use of Velcade is being proposed, • that since 2004 in EU bortezomib has been used in the treatment of Multiple Myeloma (MM), that although rare is significantly prevalent than MCL (MM=1-5 / 10 000; MCL=1-9 / 100 000 by Orphanet), • the prevalence data is further limited when front line setting is considered, • the use of Velcade in hospitals setting throughout Europe. In conclusion no significant increase in environmental exposure is anticipated based on this extension of indication (mantle cell myeloma).

DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	N° of studies <sup>‡</sup>	P-B-T Index <sup>‡</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Capecitabine		MSH1	L01BC06	Prodrug that is enzymatically converted to 5-fluorouracil	3	Hazard 6 P 3 B 0 T 3	Xeloda <sup>®</sup> (2005; EMEA/H/C/000316) "Data on the environmental effects have been presented. Exposure to the environment is considered very limited and therefore no risk of concern would be expected" Further reading chapter 14 from Ljondcheva et al., <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9">https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9</a> B: Log Kow: -4.5 Koc: 4.0-8.0
Chloramphenicol		IARC 2A; NTP: "known to be human carcinogen"	J01BA01 (systemic) D06AX02; D04AF03; G01AA05; S01AA01; S02AA01; S03AA0B (topic)	Bacteriostatic antibiotic. Inhibits the peptidyl transferase activity of bacterial ribosomes, causing inhibition of protein synthesis.	55	Hazard ? P - B - T -	-
Cyclophosphamide		MSH1; IARC 1; NTP: "known to be human carcinogen"	L01AA01	Alkylating agent of the nitrogen mustard type. Prolong. Immunosuppressive activity	39	Hazard 5 P 3 B 0 T 2	Further reading chapter 12 from <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9">https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9</a> Log Kow: 0.63 Koc: 52
Cytarabine		MSH1	L01BC01, L01XX01 in combination	Damages DNA by multiple mechanisms, including the inhibition of alpha-DNA polymerase, inhibition of DNA repair through an effect on beta-DNA polymerase, and incorporation into DNA	2	Hazard ? P - B - T -	DepoCyt <sup>®</sup> (EMEA/H/C/000317) Withdrawn from EU Approximately 90% of the urinary output is the inactive metabolite (ara-U). Minimal discharge to aquatic or terrestrial ecosystems. Vyxeas <sup>®</sup> (combination with daunorubicin) (2018; EMEA/H/C/004282/0000) B: Log Kow: -2.02 ± 0.04 PECsw <0.01 µg/L

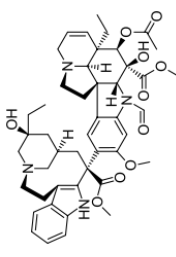
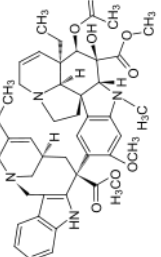
DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	Nº of studies <sup>§</sup>	P-B-T Index <sup>‡</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Daunorubicin (daunomycin)		MSH; IARC 2B	LOTDB02; LOTXY01 in combination	Anthracycline, topoisomerase II inhibitor. Inhibits DNA and RNA synthesis.	cancer chemotherapy (leukemias) / intravenous	1 (NOT DETECTED)	Hazard ? P - B - T -	Vyvens liposoma <sup>®</sup> (2018; EMEA/H/C/004282) B: Log Kow: 1.83 PECsw <0.01 µg/L
Docetaxel		MSH1	LOTCD02	Taxane. Disrupts the normal function of microtubules, causes inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis, and thereby stops cell division.	cancer chemotherapy / intravenous	1	Hazard ? P - B 0 T -	Docetaxel Winthrop: EMA /449127/2010, 20.05.2010 P: No data. B: "Log Kow 3.2 (calculated)." T: "The MAH late and effects (acute toxicity test on Daphnia, minimal inhibiting concentration for micro-organisms) in the environment without submitting any study report." No data "The MAH predicts a PECsw 3.9 10-4 µg/l "no further assessment necessary" Docetaxel Actavis (2018-11-01). P: No data. B: No data. T: No data. Risk cannot be excluded
Doxorubicin (adriamycin)		MSH; IARC 2A	LOTDB01	Anthracycline, topoisomerase II inhibitor. Inhibits DNA and RNA synthesis. It is also a powerful iron chelator; the iron-doxorubicin complex can bind DNA and cell membranes and produce free radicals that immediately cleave the DNA and cell membranes.	cancer chemotherapy / intravenous	6	Hazard ? P - B - T 2*	Caelyx <sup>®</sup> (2004; EMEA/H/C/000089) No ERA Doxilipad <sup>®</sup> No ERA 2019; No Environmental Risk Assessment was submitted. This was justified by the applicant as the introduction of Doxilipad manufactured by TLC Biopharmaceuticals B.V. is considered unlikely to result in any significant increase in the combined sales volumes for all doxorubicin hydrochloride containing products and the exposure of the environment to the active substance. Thus, the ERA is expected to be similar and not increased. Myocet liposoma <sup>®</sup> (EMA/H/C/000297) No ERA 2002
Epirubicin		MSH1	LOTDB03	Anthracycline, topoisomerase II inhibitor. Inhibits DNA and RNA synthesis.	cancer chemotherapy / intravenous	1	Hazard ? P - B - T -	-

DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	N° of studies <sup>‡</sup>	P-β-T Index <sup>‡</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Etoposide		MSH1, IARC 1	L01CB01	Topoisomerase II inhibitor. Inhibits DNA synthesis	cancer chemotherapy / Oral, intravenous	3	Hazard 3* P 3* B 0 T 0*	-
Gemcitabine		MSH1	L01BC05	Antimetabolite, pyrimidine analog type. Inhibits DNA synthesis by inhibition of DNA polymerase and ribonucleotide reductase.	cancer chemotherapy / intravenous	4	Hazard 5 P 3 B 0 T 2	-
Ifosfamide		MSH1	L01AA06	Alkylating agent of the nitrogen mustard type. Inhibits protein synthesis and DNA synthesis	cancer chemotherapy / intravenous	30	Hazard 6* P 3 B 0 T 3	Further reading chapter 12 from Casen et al., <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9">https://doi.org/10.1007/978-3-030-21048-9</a> B: Log Kow: 0.86 Koc: 70
Irinotecan		MSH1	L01CE02	Topoisomerase I inhibitor. Prevents religation of the DNA strand by binding to topoisomerase I-DNA complex	cancer chemotherapy / intravenous	2	Hazard ? P - B - T -	Onivyde pegylated liposomal <sup>®</sup> (2016; EMA/H/C/004125/0000) B: ionisable compound, so Log Dow were applied instead of Log Kow. Log Dow (pH 4.0) = -2.03 (pH 7.0) = 0.27; (pH 9.0) = -0.81 PECsw: 6.4·10 <sup>-06</sup> µg/L Since irinotecan is an ionisable compound, Log Dow values were applied instead of Log Kow. These values were determined experimentally according to the OECD 107 guideline. All three values were below the PBT action limit of 4.5, as specified in the ERA guideline. The original ERA document was updated in terms of recalculated PECsw based on refined Fpen value for the sought indication. The refined Fpen was calculated to 0.00001. Applying this value to the formula, the resultant PECsw is 0.00064 µg/l, which is below the threshold of 0.01 µg/l. Thus there is no need for a Phase II environmental fate and effect analysis, provided that the Log Dow values can be supported by experimental data.

DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	N° of studies <sup>¶</sup>	P-B-T Index <sup>‡</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Methotrexate		MSHI	L01BA01; L04AX03	Antimetabolite of the antifolate type. Inhibits DNA synthesis, repair, and cellular replication. Immunosuppressant, immune modulator and anti-inflammatory activity	cancer chemotherapy autoimmune diseases: psoriasis, rheumatoid arthritis, etc. /Oral, intravenous, intramuscular	7	<p>Hazard 5* P 3 B 0 T 2*</p>	<p>Jylamvo (2017; EMA/H/C/003765/0000) EMA/78284/2017. Exceptional good margin between exposure and the concentration that is considered to give environmental impact.</p> <p>Jylamvo 26-January 2017; EMA/78284/2017. P: "EPI" (EPA) – BIOWIN v4.10; Not readily biodegradable" B: BCF = 3,162 L/Kg wet-wt. Not B . T: EC50 algae &amp; crustaceans, lowest for algae: 10 mg/L. Data missing for one trophic level. The conversion factor 2 is used and results in the score 2 *, i.e. 2 uncertain.</p> <p>The Phase I PECsurfacewater of Methotrexate was calculated according the EMA guideline formula. It exceeds the action limit of 0.01 µg/L (PEC=0.021 µg/L for a LOSEst of 4.29 mg/day). A standard Phase II applicant. The ERA results inserted in this application demonstrated an adsorption coefficient Koc≤10 000 L/Kg, a not readily biodegradable capacity, a BCF of 3,162, a log Kow ≤3 and ≤4.5 and acute toxicological values of EC50 ≥10 mg / L. A refined PECsurfacewater was performed by the applicant for the following indications: rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriasis and acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Different Fpen were calculated for each indication, assuming the highest prevalence values of different diseases. The refined PEC for the different indications was calculated for the different indications: A) Rheumatoid Arthritis = 0.0059 µg/L; B) Juvenile Idiopathic Arthritis = 0.0086 µg/L; C) Psoriasis = 0.0051 µg/L; D) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) = 0.00019 µg/L, resulting in a total refined PEC of 0.01979 = 0.02 µg/L, well above the action limit of 0.01 µg/L. Despite the substance has a Log Kow of -1.28 not being PBT, it could reach the surface water and be toxic for the water species. The Applicant did not carry out a Phase II environmental fate and chronic effect analysis based on relevant published scientific literature. This was justified by the applicant as the introduction of Jylamvo manufactured by Therakind Limited is considered unlikely to result in any significant increase in the combined sales volumes for all methotrexate containing products and the exposure of the environment to the active substance. Thus, the ERA is expected to be similar and not increased.</p> <p>Methotrexate Teva (2018-05-29). Data is missing.</p>



DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	Nº of studies#	P-B-T Index&	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Mitomycin (mitomycin-C)		MSH1; IARC 2B	L01DC03	Alkylating agent. Inhibits DNA and RNA synthesis	cancer chemotherapy, glaucoma surgery/ intravenous, intravesical, ophthalmic	2 (NOT DETECTED)	Hazard 6 P 3 B 0 T 3	-
Paclitaxel		MSH1	L01CD01; L01CD03	Inhibits cell replication: Enhances the polymerization of tubulin to stable microtubules and also interacts directly with microtubules, stabilizing them against depolymerization. Immune modulator	cancer chemotherapy / intravenous	2	Hazard 6* P 0 B 3 T 3*	<p>Abraxane® (EMA/H/C/000778) 2008 PECsw: 0.0001 µg/L, based on peak (maximum) projected consumption at Year 2017, below (100 times) the LO1 Phase I action limit. It is concluded that Abraxane offers a negligible risk to the environment following its prescribed usage in metastatic breast cancer patients and from its storage and disposal.</p> <p>Pazein® 2019 (EMA/H/C/004441/0000) No ERA studies submitted No Environmental Risk Assessment studies were submitted. This was justified by the applicant as the introduction of Pazein is considered unlikely to result in any significant increase in the combined sales volumes for all paclitaxel containing products and the exposure of the environment to the active substance.</p> <p>Apralea® (EMA/H/C/004154) 2018 B: LogKow "should be: 2-2.5" PECsw: 0.006 µg/L or 0.0015 µg/L (depending on the method used)</p>
Tamoxifen		IARC 1; ITP: "known to be human carcinogen"	L02BA01	Selective estrogen receptor modulator, decreases DNA synthesis and inhibits estrogen effects	Breast cancer chemotherapy oral	18	Hazard 6 P 3 B 0 T 3	-
Vinorelbine		MSH1	L01CA01	Inhibition of microtubule formation in mitotic spindle, resulting in an arrest of dividing cells. It may also interfere with nucleic acid and protein synthesis by blocking glutamic acid utilization.	cancer chemotherapy, intravenous	2	Hazard ? P - B - T -	-

DRUG	Chemical structure	Carcinogenic	ATC Code	Mechanism of action	Main therapeutic uses / administration route	N° of studies <sup>‡</sup>	P-B-T Index <sup>‡</sup>	Ecotoxicity data (ERA-EMA)
Vincristine		MSHI	L01CA02	Like vinblastine	cancer chemotherapy, intravenous	2	Hazard ? P - B - T -	-
Vinorelbine		MSHI	L01CA04	Like vinblastine	cancer chemotherapy, intravenous, oral	2	Hazard ? P - B - T -	-

EU: European union. P: persistence. B: Bioaccumulation. T: toxicity. PECsw: Predicted environmental concentration in surface water. Kow: Octanol-water partition coefficient; PNEC: Predicted no-effect concentration; NOEC: No Observed Effect Concentration. Koc: Adsorption Coefficient on Soil and on Sewage Sludge

MSHI: Manufacturers special handling information

IARC: International Agency for Research in Cancer. Group 1: Carcinogenic to humans; Group 2A: Probably carcinogenic to humans; Group 2B: Possibly carcinogenic to humans

NTP: National Toxicology Program

‡ based on the German Environmental Agency's database (UBA, 2019)

&PBT index: Environmental hazard, calculated by Stockholm County Council and Apoteket AB based on data collected by Fass.se and, in recent years, data from EPAR and scientific publications.

P-B-T: Risk Cannot be excluded

\*compensation for missing data (since substances with incomplete data can get a higher score, referring to the precautionary principle)

EMA-EPAR: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine?sort=search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_medicine\\_title&order=asc](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine?sort=search_api_aggregation_ema_medicine_title&order=asc)

ERA: If the experimental log P values for the drug substance is below 4.5, further screening is not necessary for persistence, bioaccumulation, and toxicity. If PECsw value is not above 0.01 µg/L, the phase II environmental-fate and effect analysis is not required.

Results of the highest ever recorder concentrations in the most relevant aquatic environmental matrices can be found in Table 2. Information about the original source, country and year is also reported.

**Table 2. Highest ever-recorded concentrations ( $\mu\text{g/L}$ ) of drugs from NIOSH hazardous drugs list 1 in aquatic environments.**

Drug	Reference	Location/ Country	Sewage hospital (untreated)	Sewage hospital (treated)	Sewage urban (untreated)	Surface Water - Lake	Surface Water River/Stream	Surface Water Sea or Ocean	WWTP inflow (untreated)	WWTP effluent (treated)	WWTP desinfection effluent	WWTP primary effluent	Drinking Water
5-Fluorouracil	Kosjek et al. (2013)	Slovenia							0.014				
	Weisbrodt et al. (2009)	Switzerland	27										
Azathioprine	Ferrando-Climent et al. (2014)	Spain		0.09					0.02				
Capecitabine	Azuma et al. (2015)	Japan					0.02				0.004	0.011	
	Negreira et al. (2013)	Spain							0.027				
	Negreira et al. (2014)	Spain								0.0077			
	Xu Wei-Hai et al. (2007)	China			4.3								
Chloramphenicol	? (2011)	China					260*						
	Kimsop et al. (2016)	Kenya	0.08										
	Kor-Masik et al. (2016)	Poland											0.0009
	Leung et al. (2012)	China										0.107	
	Tahrani et al. (2016)	Tunisia						15.6	3.3	1.1			
	Azuma et al. (2015)	Japan									0.022	0.02	
	Cesen et al. (2016)	Slovenia	2.686										
	Christensen (1998)	Denmark											0.008
Cyclophosphamide	Gomez-Canela et al. (2012)	Spain		5.73					13.1				
	Hull et al. (2015)	USA-Canada				0.005							
	Kimmerer et al. (2000a)	Germany								10			
	Moldovan (2006)	Romania					0.0648						

Drug	Reference	Location/ Country	Sewage hospital (untreated)	Sewage hospital (treated)	Sewage urban (untreated)	Surface Water - Lake	Surface Water River/Stream	Surface Water Sea or Ocean	WWTP inflow (untreated)	WWTP effluent (treated)	WWTP desinfection effluent	WWTP primary effluent	Drinking Water
Cytarabine	Martin et al., (2014)	Spain							0.151	0.0651			
	Martin, Camacho-Munoz et al., 2011	Spain				0.013							
Docetaxel	Ferrando-Gilment et al., (2014)	Spain		0.079					0.219				
Doxorubicin	Mehnik et al. (2007)	Austria	6										
	Martin et al. (2014)	Spain							0.0045	0.0424			
Epirubicin	Gomez-Canela et al. (2012)	Spain			24.8								
Etoposide	Ferrando-Gilment et al. (2014)	Spain		0.714									
	Martin et al. (2014)	Spain							0.0468				
	Martin et al. (2011)	Spain								0.0034			
Gemcitabine	Martin et al. (2014)	Spain							0.0521	0.0884			
	Martin et al. (2011)	Spain				0.0024							
	Weissbrodt et al. (2009)	Switzerland											
Ifosfamide	Houtman et al. (2014)	Netherlands											0.0008
	Cesen et al. (2012)	Slovenia	10.5										
	UBA (2004)	Germany				0.18							
Irinotecan	Negreira et al. (2013)	Spain							0.0433				
	Kovalova et al. (2013)	Switzerland		0.6									
	Kimmerer et al. (2000)	Germany								10			
	Negreira et al. (2014)	Spain							0.0124	0.0168			
	Schliabach et al. (2009)	Norway		0.035									

Drug	Reference	Location/ Country	Sewage hospital (untreated)	Sewage hospital (treated)	Sewage urban (untreated)	Surface Water - Lake	Surface Water River/Stream	Surface Water Sea or Ocean	WWTP inflow (untreated)	WWTP effluent (treated)	WWTP desinfection effluent	WWTP primary effluent	Drinking Water
Methotrexate	Ferrando-Climent et al. (2014)	Spain		0.019		0.005				0.006			
	García-Ac et al., (2009)	Canada							0.059				
Paclitaxel	Ferrando-Climent et al. (2014)	Spain		0.1					0.018				
	Martin et al., (2014)	Spain								0.00219			
Tamoxifen	Azuma et al., (2015)	Japan				0.076						0.009	
	Ferrando-Climent et al. (2014)	Spain		0.17		0.038							
	Fick et al. (2011)	Sweden							0.93				
	Serdzky et al. (2008)	United Kingdom								0.369			
	Zhao, Ying et al. (2011)	China				1.296							
Vincristine (leurocristine)	Ferrando-Climent et al. (2014)	Spain							0.0229				
Vinorelbine	Martin et al. (2014)	Spain								0.17			

Data corrected after publication. The information was sent to the editor. \*The UBA databases reports a concentration of 260 µg/L and 30 µg/L in Huangpu River, Shanghai, China (in Chinese). Could not be confirmed with original reference. The highest concentration confirmed with original source was 0,66 µg/L, in Kenya (K'oreje KO, Vergeynst L, Ombaka D, De Wispelaere P, Okoth M, Van Langenhove H, Demeestere K. Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. Chemosphere. 2016 Apr;149:238-44. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.01.095)

WWTP: waste water treatment plant.

Cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, vinblastine and vincristine have also been detected in dog urine (Hamscher et al., 2010; Alahmad & Alawi, 2010; Knobloch et al., 2010), but as we did not consider the environmental matrix “manure-liquid” in this study, these data were excluded from Table 1. Vinblastine has only been studied and detected in dog urine.

Choramphenicol was also detected in livestock sewage treated and surface water-estuary (along with tamoxifen), and both methotrexate and tamoxifen were also detected in groundwater. Nevertheless, as this information was not considered in this review, these data do not appear in Table 1.

Although their presence in the environment was an objective of the study, bortezomib, daunorubicin and mytomicin C were not detected.

For 68 drugs, we found no information about their presence in the environment (see supplementary Table S1 for more detailed information for each individual drug).

According to Daughton (2016), there is “abundant occurrence data” for: chloramphenicol, cyclophosphamide and ifosfamide and “limited occurrence data” for 5-fluorouracil. There are several drugs with paucity of occurrence data for any number of reasons, ranging from the lack of suitable analytical methodologies to an outright lack of attention (possible Matthew effect)” (Daughton et al., 2014): amsacrine, bendamustine, bortezomib, busulfan, capecitabine, carmustine, chlorambucil, cisplatin, cytarabine, doxorubicin, epirubicin, fludarabine, idarubicin, irinotecan, melphalan, oxaliplatin, valganciclovir, vinblastine, vincristine and vinorelbine.

## Ecotoxicity data

A hazard assessment could not be performed for 12 of the 22 drugs that have been studied in the environment (Table 1). For 10 pharmaceuticals, data about persistence, bioaccumulation and toxicity was absent. For the 68 drugs that have never been studied in the environment, hazard assessment was only possible for 21 of them.

## Discussion

The presence of antineoplastic drugs in the environment and their potential ecotoxicological effects have been widely studied in the past decades, especially focusing on drugs pertaining to the ATC “L” group (antineoplastic and immunomodulating agents). But drugs with antineoplastic activity pertaining to other therapeutic classes may have been omitted. Although there is evidence of the occurrence of pharmaceuticals in aquatic organisms, there is a lack of studies concerning anticancer drugs in aquatic biota (Swiacka et al., 2022).

The NIOSH list is published by a federal agency from the United States. So when applying this list to other settings, locally available drugs have to be taken into account. For example, tegafur, a 5-fluorouracil pro-drug available in Spain and other countries, is not included in group 1. Other examples are vinflunine (available in Spain) and pixantrone. Tegafur has been detected in aquatic environments in Japan (Azuma et al., 2015); Surface water-river/stream: 0,056 µg/L; WWTP disinfection effluent: 0,017 µg/L; WWTP primary effluent: 0,049 µg/L), but we found no information for vinflunine and pixantrone.

Drugs reviewed for the NIOSH-2020 draft were new drug approvals or those that received safety related new warnings from the U.S Food and Drug Administration (FDA) in the period between January 2014 and December 2015. So, more recently approved drugs are not included. Some examples are venetoclax, an anticancer drug for leukemia (EMA approval in 2017, FDA approval in 2020), palbociclib, a drug for breast cancer (EMA and FDA approval in 2016), and others, like: dacomitinib, osimertinib encorafenib, lorlatinib, alectinib, binimetinib, ribociclib, tivozanib, rucaparib and niraparib.

Some authors have criticized that access to ERA information should be more easy and transparent (Oelkers, 2020). In fact, consulting ERA information in the EMA web page for this study was challenging. We agree with Oelkers (2020) as it should be a priority to make it easier to find ERA information in the EMA web page (European Medicine Agency (EMA)).

One limitation of the present study is that we used the data from the UBA database, which only includes information until 2018. So, newer data are not collected in this study.

Consumption data are indispensable, as it affects the amount of pharmaceuticals reaching the environment, and, therefore, the magnitude of the possible ecotoxicological effects of hazardous drugs. Nonetheless, reliable consumption data are not always available (Heath et al., 2020), and can result especially challenging for pet pharmaceuticals (Domingo-Echaburu et al., 2021).



It's well known that the global cancer burden is expected to increase in the following years in humans (Sung, 2021), probably leading to an increase of anticancer drug consumption. Even if NIOSH list is only for drugs devoted for human use, antineoplastics are also used for pets, especially dogs and cats. Improvements in nutrition, parasite control and preventive healthcare and vaccinations have led to a growing population of older companion animals prone to suffer from cancer (AAHA, 2016). Besides, the number of companion animals is growing sharply since 2010 in European countries (STATISTA, 2019), probably leading to an increased use of antineoplastics, some of which are exclusively for treating pets, like toceranib and masatinib for dogs (AAHA, 2016). So, higher amounts of hazardous drugs are expected to reach environmental matrices.

As mentioned before, we did not consider the liquid manure environment in this study, but some hazardous drugs have been detected in dog urine. In this sense, we should not forget the veterinary use of drugs, which do also reach the environment. This reinforces the idea that a "One Health" point of view is crucial when referring to drug pollution.

The NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings assists employers in providing safe and healthy workplaces by identifying drugs healthcare workers may be occupationally exposed to as they may experience adverse health effects as a result. Specific guidance is offered to health care workers when handling excreta from patients who have received chemotherapy: For up to 7 days following treatment, gloves, mask and a non-permeable gown (Personal Protective Equipment (PPE)) should be worn (ISOPP, 2017). As well as for employees or pet owners: those who will be exposed to the patient's waste (urine, feces, vomit, blood) within 72 hours of chemotherapy administration (sometimes longer for some drugs) should wear proper PPE (AAHA, 2016). As pharmaceuticals are present in sewage, waste water treatment plant workers may be occupationally exposed to hazardous drugs too. In this sense, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) offers guidance for reducing health risks to workers handling human waste or sewage, recommending the following PPE: goggles, protective face mask or splash-proof face shield, liquid-repellent coveralls, waterproof gloves and rubber boots ([https://www.cdc.gov/healthywater/global/sanitation/workers\\_handlingwaste.html](https://www.cdc.gov/healthywater/global/sanitation/workers_handlingwaste.html)). A study carried out in Taiwan showed high concentration of certain pharmaceuticals (ketamine and metamphetamine, among others) in gaseous and aerosol samples taken near the aeration tanks of an urban WWTP. Thus, we believe exposure of sewage workers to hazardous drugs via inhalation requires further research (Lin et al., 2020).

So far, healthcare professionals have not devoted sufficient attention to the problem of drug pollution (Lertxundi et al., 2020), but they are aware of the existence of a list of hazardous drugs, and the importance of protecting themselves from these drugs. It is surprising that even if there is a chapter dedicated to the presence of anticancer drugs in 21 hospitals in the Czech Republic in the Heath et al.'s aforementioned book, there is no mention of the NIOSH's list (Heath et al., 2016). The biomedical sciences and environmental sciences need to work in synergy in order to deal with drug pollution (Lertxundi et al., 2020).

We would also like to highlight the absence of data regarding the potential of environmental risk of many of the hazardous drugs considered in this study. The "hazardous drug" criteria should also be taken into account when prioritizing the research of environmental impact of drugs. As hazardous drugs are toxic by definition, they may also pose a risk for the environment.

## Conclusion

In conclusion, considering that drug consumption in general is increasing worldwide, and as the global cancer burden is growing, anticancer and other hazardous drugs consumption may consequently be increased, both in humans and in animals. It is mandatory to take a One Health perspective, considering the interconnection between human, animal and environmental health, when analyzing the impact of pharmaceuticals in the environment. The "hazardous drug" criteria could help prioritizing further research to deal with drug pollution.

## References

- Alahmad, W., M. Alawi. HPLC/ UV/ fluorescence detection of several pharmaceuticals in sewage treatment plant wastewaters of Jordan. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2010. 19:805810.
- American Animal Hospital Association. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. Available at: <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/oncology-configuration/oncology-guidelines/>. [Accessed April 5, 2021].
- ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990 May;47(5):1033-49.
- Azuma T, Ishiuchi H, Inoyama T, Teranishi Y, Yamaoka M, Sato T, Mino Y. Occurrence and fate of selected anticancer, antimicrobial, and psychotropic pharmaceuticals in an urban river in a subcatchment of the Yodo River basin, Japan. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;(23):18676-86. doi: 10.1007/s11356-015-5013-6.
- Berendsen BJA, Pikkemaat MG, Romkens P, Wegh RS, van Sisseren M, Stolker AAM, et al. Occurrence of chloramphenicol in crops through natural production by bacteria in soil. *J Agric Food Chem* 2013;61:4004-10; doi:10.1021/jf400570c.
- Česen, M., Kosjek, T., Buseti, F. et al. Human metabolites and transformation products of cyclophosphamide and ifosfamide: analysis, occurrence and formation during abiotic treatments. *Environ Sci Pollut Res* 23, 11209–11223 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6321-1>.
- Christensen FM. Pharmaceuticals in the environment a human risk? *Regul Toxicol Pharmacol*. 1998 Dec;28(3):212-21. doi: 10.1006/rtph.1998.1253.
- Daughton CG. The Matthew Effect and widely prescribed pharmaceuticals lacking environmental monitoring: case study of an exposure-assessment vulnerability. *Sci Total Environ*. 2014 ;466-467:315-25. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.06.111.
- Daughton CG. Eco-directed sustainable prescribing: feasibility for reducing water contamination by drugs. *Sci Total Environ*. 2014;493:392-404. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.06.013.
- Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Boxall ABA, Orive G. Environmental contamination by pet pharmaceuticals: A hidden problem. *Sci Total Environ*. 2021 Sep 20;788:147827. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147827.
- European Medicine Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> [Accessed March 2, 2021]
- European Commission, 2019. European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN> [Accessed March 2, 2021]

- Ferrando-Climent L, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut*. 2014;193:216-223. doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.002.
- Fick, J., Lindberg, R.H., Kaj, L., Brorström-Lundén, E., 2011. Results from the Swedish National Screening Programme 2010 Subreport 3. Pharmaceuticals Available at: [www.ivl.se](http://www.ivl.se) [Accessed February 3, 2021].
- García-Ac A, Segura P, Gagnon C, Sauvé S. Determination of bezafibrate, methotrexate, cyclophosphamide, orlistat and enalapril in waste and surface waters using on-line solid-phase extraction/liquid chromatography coupled to polarity-switching electrospray tandem mass spectrometry. *J Environ Monit*. 2009. 10.1039/b817570e.
- Gómez-Canela C, Cortés-Francisco N, Oliva X, Pujol C, Ventura F, Lacorte S, Caixach J. Occurrence of cyclophosphamide and epirubicin in wastewaters by direct injection analysis-liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2012;19(8):3210-8. doi: 10.1007/s11356-012-0826-z.
- Hamscher G, Siegrun A.I. Mohring, Knobloch A, Eberle N, Nau H, Nolte I, Simon D. Determination of drug residues in urine of dogs receiving anti-cancer chemotherapy by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry: is there an environmental or occupational risk?, *J Anal Toxicol*. 2010; 34:142–148, <https://doi.org/10.1093/jat/34.3.142>.
- Heath, E., Filipič, M., Kosjek, T. et al. Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment. *Environ Sci Pollut Res* 23, 14687–14691 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7069-3>.
- Houtman CJ, Kroesbergen J, Lekkerkerker-Teunissen K, van der Hoek JP. Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci Total Environ*. 2014;496:54-62. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.022.
- Hull R, Kleywegt S, Schroeder J. Risk-based screening of selected contaminants in the Great Lakes Basin. *Journal of Great Lakes Research*. 2015; 41:238-245.
- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13 Suppl:1-81. doi: 10.1177/1078155207082350.
- Kimosop SJ, Getenga ZM, Orata F, Okello VA, Cheruiyot JK. Residue levels and discharge loads of antibiotics in wastewater treatment plants (WWTPs), hospital lagoons, and rivers within Lake Victoria Basin, Kenya. *Environ Monit Assess*. 2016;188(9):532. doi: 10.1007/s10661-016-5534-6.
- Knobloch A, Mohring SA, Eberle N, Nolte I, Hamscher G, Simon D. Cytotoxic drug residues in urine of dogs receiving anticancer chemotherapy. *J Vet Intern Med*. 2010;24(2):384-90. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0453.x.
- Kosjek T, Perko S, Žigon D, Heath E. Fluorouracil in the environment: analysis, occurrence, degradation and transformation. *J Chromatogr A*. 2013;1290:62-72. doi: 10.1016/j.chroma.2013.03.046
- Kot-Wasik A, Jakimska A, Śliwka-Kaszyńska M. Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants. *Environ Monit Assess*. 2016;188(12):661. doi: 10.1007/s10661-016-5637-0.

- Kümmerer K, al-Ahmad A, Bertram B, Wiessler M. Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry. *Chemosphere*. 2000;40(7):767-73. doi: 10.1016/s0045-6535(99)00451-8.
- Lenz K, Koellensperger G, Hann S, Weissenbacher N, Mahnik SN, Fuerhacker M. Fate of cancerostatic platinum compounds in biological wastewater treatment of hospital effluents. *Chemosphere*. 2007;69(11):1765-74. doi: 10.1016/j.chemosphere.2007.05.062.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. It's about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution. *Sustain Chem Pharm*. DOI: 10.1016/j.scp.2020.100278.
- Leung HW, Minh TB, Murphy MB, Lam JC, So MK, Martin M, Lam PK, Richardson BJ. Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in Hong Kong, South China. *Environ Int*. 2012;42:1-9. doi: 10.1016/j.envint.2011.03.004.
- Lin YC, Hsiao TC, Lin AY. Urban wastewater treatment plants as a potential source of ketamine and methamphetamine emissions to air. *Water Res*. 2020 ;172:115495. doi: 10.1016/j.watres.2020.115495.
- Martín J, Camacho-Muñoz D, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. Monitoring of pharmaceutically active compounds on the Guadalquivir River basin (Spain): occurrence and risk assessment. *J Environ Monit*. 2011;13(7):2042-9. doi: 10.1039/c1em10185d.
- Martín, J., Camacho-Muñoz, D., Santos, J.L. et al. Occurrence and ecotoxicological risk assessment of 14 cytostatic drugs in wastewater. *Water Air Soil Pollut* 225, 1896 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11270-014-1896-y>.
- Moldovan Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania. *Chemosphere*. 2006;64(11):1808-17. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.02.003.
- Negreira N, de Alda ML, Barceló D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. *Sci Total Environ*. 2014 ;497-498:68-77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.101.
- Negreira N, López de Alda M, Barceló D. On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. *J Chromatogr A*. 2013;1280:64-74. doi: 10.1016/j.chroma.2013.01.031.
- NIOSH [2014] Burroughs G, Connor T, McDiarmid M. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publ No. 2004-165. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. [Accessed March 2, 2021].
- NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2016-161 (Supersedes 2014-138). Available at <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2016161>. [Accessed March 2, 2021]

- NIOSH [2020]. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings 2020. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Ovesen JL, Whittaker C. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2020-xxx (Supersedes 2016-161). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>. [Accessed March 2, 2021].
- NIOSH: NIOSH [2020]. Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings. By Whittaker C, Ovesen JL, MacKenzie BA, Hartley, T, Berry KA, Piacentino J. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2020-xxx. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Procedures-for-Developing-the-NIOSH-List-of-Hazardous-Drugs-in-Healthcare-Settings.pdf>. Accessed April 5, 2021].
- Oelkers K. The accessibility of data on environmental risk assessment of pharmaceuticals - are environmental risk assessments information on emissions with respect to international and European environmental information law? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;111:104571. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104571.
- Peng X, Wang C, Zhang K, Wang Z, Huang Q, Yu Y, Ou W. Profile and behavior of antiviral drugs in aquatic environments of the Pearl River Delta, China. *Sci Total Environ.* 2014;466-467:755-61. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.062.
- Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs.* 2010; 9:15.
- Sadezky K. Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters. Available at: [https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/1678/Final%20Report%20-%20KNAPPE%20\(Knowledge%20and%20need%20assessment%20on%20pharmaceutical%20product%20in%20environmental%20waters\).pdf](https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/1678/Final%20Report%20-%20KNAPPE%20(Knowledge%20and%20need%20assessment%20on%20pharmaceutical%20product%20in%20environmental%20waters).pdf). [Accessed February 15, 2021].
- Statista. Dog & cat number in Europe: Available at: <https://www.statista.com/statistics/414956/dog-population-european-union-eu-by-country/>. Accessed [April 6, 2021].
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Swiacka K, Maculewicz J, Kowalska D, Caban M, Smolarz K, Swiezak J. Presence of pharmaceuticals and their metabolites in wild-living aquatic organisms – Current state of knowledge. *J Hazard Mater.* 2022 (424): 127350. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127350>
- Tahrani L, Van Loco J, Ben Mansour H, Reynolds T. Occurrence of antibiotics in pharmaceutical industrial wastewater, wastewater treatment plant and sea waters in Tunisia. *J Water Health.* 2016;14(2):208-13. doi: 10.2166/wh.2015.224.
- The Swedish environmental classification of pharmaceuticals. Available at: <https://janusinfo.se/>. [Accessed March 22, 2021]. <https://www.janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/pharmaceuticandsenvironment.4.7b57ecc216251fae47487d9a.html?letter=S>

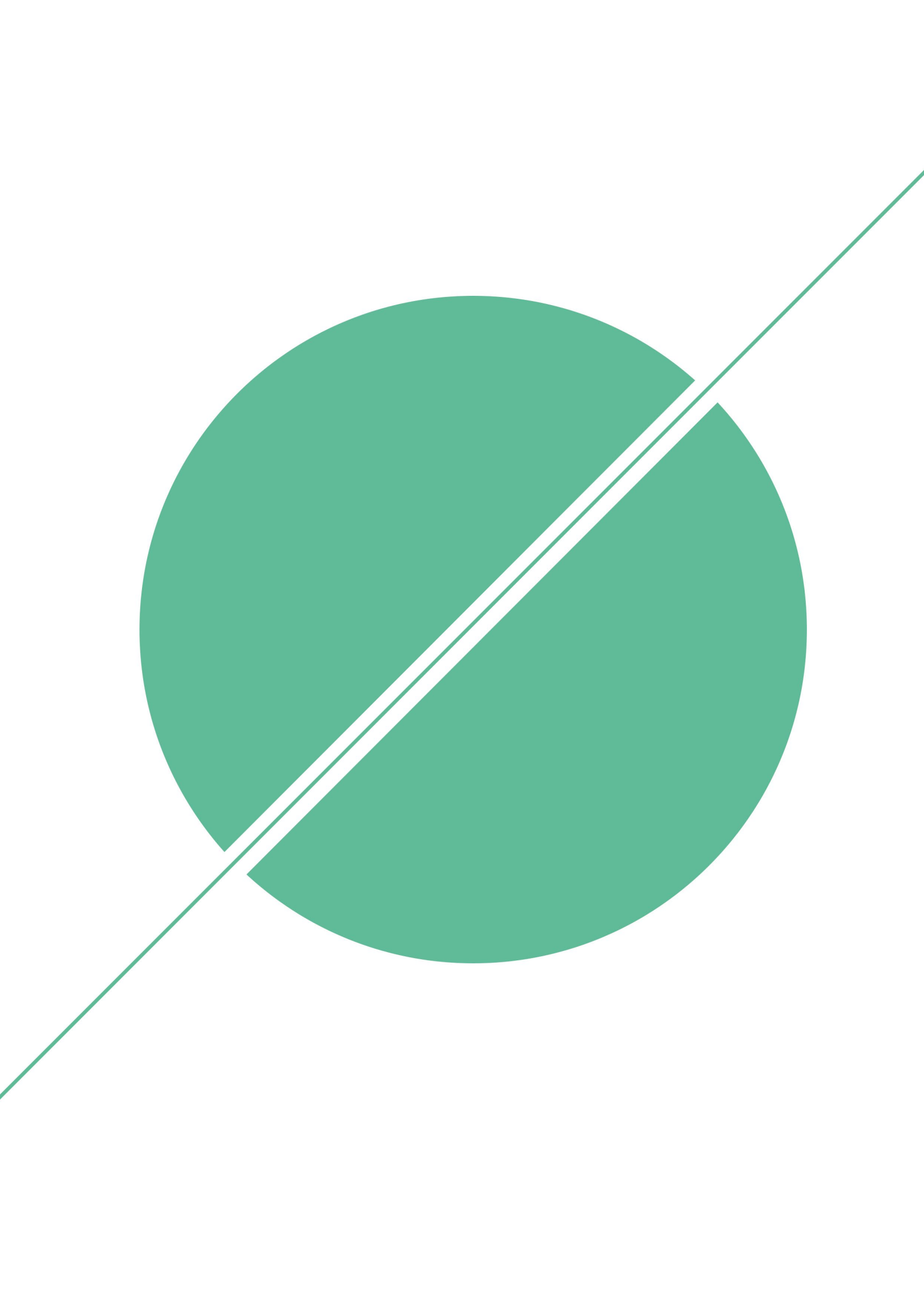
UBA. German Environment Agency, 2019. Umweltbundesamt. Für Mensch und Umwelt. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0> [Accessed March 2, 2021]. <https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel>

Weissbrodt D., Kovalova L., Ort C., Pazhepurackel V., Moser R., Hollender J., Siegrist H., McArdell C.S., "Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater". *Environ. Sci. Technol.* 2009. <https://doi.org/10.1021/es8036725>.

World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC classification system. Available at: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [Accessed April 6, 2021].









# **CAPÍTULO III**

**Drug pollution & Sustainable Development Goals**





## CAPÍTULO III:

### Drug pollution & Sustainable Development Goals

---

El contenido de este capítulo ha sido publicado en Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1, D1)

**Domingo-Echaburu S**, Dávalos LM, Orive G, Lertxundi U.  
**Drug pollution & Sustainable Development Goals.** Sci Total Environ. 2021;  
800:149412. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149412>

*Como coautora de este artículo de Elsevier tengo el derecho de incluirlo en esta tesis doctoral.*

# DRUG POLLUTION AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS



## Abstract

The United Nations set “The 2030 Agenda for Sustainable Development,” which includes the Sustainable Development Goals (SDGs), a collection of 17 global goals designed to be a “*blueprint to achieve a better and more sustainable future for all*”. Although only mentioned in one of the seventeen goals, (goal 3), we argue that drugs in general, and growing drug pollution in particular, affects the SDGs in deeper, not readily apparent ways. So far, the emerging problem of drug pollution has not been sufficiently addressed. Here, we outline and discuss how drug pollution can affect SDGs and even threaten their achievement.

**Keywords** Sustainable development goals; drug pollution; water-reuse, eco-pharmacovigilance, pharmaceuticals in the environment.

After the devastating consequences of World War II, The United Nations was created to maintain international peace and security, develop friendly relations among nations and achieve international cooperation. Seventy years later, in 2015, this organization set “The 2030 Agenda for Sustainable Development,” which includes the Sustainable Development Goals (SDGs), a collection of 17 global goals designed to be a “blueprint to achieve a better and more sustainable future for all” (United Nations (UN), 2015). Only five years after setting the SDGs, the world is suffering from a devastating pandemic caused by a zoonotic coronavirus, the third in the last two decades (Banerjee et al., 2019), highlighting the importance of the interconnection between people, biodiversity, and our shared environment in the Anthropocene. But while multiple contributions have focused on biodiversity and ecosystem services, we want to highlight a critical link between human and animal health and the environment: the one mediated by drugs.

Higher frequency of pandemic events due to reduced biodiversity is expected in the immediate future (Austin, 2021). While the COVID-19 pandemic has been construed by many as a “One Health” problem, highlighting the need to promote health across all biodiversity (Bonilla-Aldana et al., 2020; Letko et al., 2020), few have considered emerging risks from widespread chemical pollution. Some authors have argued that pollution, with growing diversity and quantity of synthetic chemicals, has so far been an underestimated factor for global change (Bernhardt et al., 2017). Although great efforts are underway to curb some contaminants, such as persistent organic pollutants (Fiedler et al., 2019), pollution by pharmaceuticals has been identified as one of the main hazards for ecosystems. However, restricting the use of pharmaceuticals is difficult since pharmaceutical use has brought undeniable benefits to human health and life expectancy. In fact, the strategic approach set by the European commission states that “*actions to address the environmental risk do not jeopardise access to safe and effective pharmaceutical treatments for human patients and animals*” (European Commission 2019).

Although the challenge of pharmaceutical pollution is probably greater in lower-middle income countries (LMIC), there has been less concern about environmental impact of drugs in those settings (Fekadu et al., 2019). Data on pharmaceutical environmental loading from consumption and manufacture in those countries is scarce (Lees et al., 2016), and regulation regarding environmental issues of drugs is often lacking (Lees et al., 2016; Nature Editorial, 2015). Although only mentioned in one of the seventeen goals (goal 3), we argue that drugs, and growing drug pollution in particular, may affect SDGs in deeper, not readily apparent ways. So far, the emerging problem of drug pollution has not been sufficiently addressed. Here, we outline and discuss how drug pollution can affect SDGs and even threaten their achievement.

## Goal 2: zero hunger

Agriculture, including aquaculture, supplies most of the food required by the increasing world's population to survive. Hence, bacterial diseases affecting crops can create food shortages, resulting in malnutrition, and even famine. But years of antibiotic use in the prevention and treatment of these infections in humans and farm animals have contributed to the emergence of multidrug-resistant bacteria (Sieiro et al., 2020), with even treated wastewater becoming a source of both antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistant genes, which could be horizontally transferred to new microorganisms (Ju et al., 2019; Pazda et al., 2019). Considering water's importance, it is not surprising that a large fraction of global water withdrawals is used for agriculture (Land and Water Division, Food and Agriculture Organization (FAO), 2005). Thanks to climate change, a shift towards irrigation for agricultural production is underway. If current irrigation distribution is maintained, some experts expect a decline in productivity in the next years because of reduced and erratic precipitation (Poustie et al., 2020). Changing precipitation patterns will increase the need to obtain water suitable for irrigation from wastewater treatment systems. Because of urban proximity (i.e., wastewater availability), decreasing and more variable precipitation, and an increasing need to boost food production as the global population grows, agricultural irrigation with wastewater will increase globally (Poustie et al., 2020). In LMIC, guidelines on the safe use of wastewater were introduced in the 1970s (Lees et al., 2016). As the concern regarding pharmaceuticals is recent, regulatory frameworks for controlling their loadings in soils and waters are still rare in LMIC (Lees et al., 2016). Even in high-income countries, relevant guidelines are only emerging now. On the 13th of May of 2020, The European Parliament approved the new law for reuse of reclaimed water. This new regulation defines minimum requirements for treated wastewater to be used safely for agricultural and other purposes (Regulation (EU), 2020). Wastewater reuse will enable limiting draws from water bodies and groundwater.

Besides the potential for seeding antibiotic resistant bacteria, treated wastewater contains numerous substances, including many pharmaceuticals that may end up accumulating on different plant compartments (Poustie et al., 2020). Although current evidence does not show these cause apparent phytotoxicity, future changes in wastewater flow because of climate change or increasing use of pharmaceuticals may change this assessment (Poustie et al., 2020). We argue, however, that authors suffer from an "anthropocentric bias", since they measure phytotoxicity as "growth inhibition and a decrease in yield productivity". We still know little about the fate in the environment for most of the thousands of different pharmaceuticals in use. Although healthcare professionals might not reflect much about



it, some drugs may have unexpected pharmacological effects on plants. For example, the gamma-aminobutyric acid (GABA) participates in amino acid signaling across kingdoms, including plants (Ramesh et al., 2015). In humans, this pathway is modulated by benzodiazepines, a widely used class of pharmaceuticals released to the environment following wastewater treatment. Some studies have revealed these substances bioaccumulate and participate in plant metabolism, potentially analogous to the known metabolic transformation pathway of benzodiazepines in humans (Carter et al., 2018). This highlights the need for further assessment of the potential for biological activity of benzodiazepines (and other substances) following their plant uptake (Carter et al., 2018). There are indeed, many other potential examples as plants share many phylogenetically highly conserved signaling systems with animals (Iriti, 2013; Wessler et al., 2001; Lan et al., 2020).

Critical gaps in our knowledge about the potential consequences of pharmaceuticals present in irrigation water in agriculture need to be addressed. While the recently approved European law does not currently set any concrete limits to the presence of any pharmaceutical in reclaimed water/wastewater, this might change in the future as new evidence emerges. Similarly, the current scientific literature suggests that application of biosolids to agricultural soils can be sustainable and economical based on recycling of nutrients from sewage sludge (Clarke and Cummins, 2014). However, and as with treated wastewater, it also has potential risks with respect to the occurrence of pharmaceuticals present in the sludge.

Another issue of concern is the rise in the use of antimicrobials in livestock, which leads to the emergence of antimicrobial-resistant bacteria with dramatic public health implications. A study projected a 67% increase in antibiotics administered to livestock animals in feed worldwide by 2030 (from 2015 levels), with most of the increase in emerging economies (Boeckel et al., 2015). At the same time, aquaculture has developed rapidly and become an important pillar industry of economic development in some countries (Zhenxiang et al., 2016). In some instances, aquaculture production output even exceeds fishery catches. Products from China and Vietnam are exported to the USA, Japan and the EU area. But pharmaceuticals (especially antibiotics) are widely used in aquaculture, with the potential to cause serious pollution in coastal environments (Gaw et al., 2014).

### Goal 3: good health and wellbeing

Drugs have been indispensable to improve human health and wellbeing. In fact, in the last few decades, the WHO has promoted strategies like mass drug administration to control or eliminate many neglected tropical diseases that cause devastating consequences worldwide. This strategic approach, in which thousands or even millions of doses are administered simultaneously, has produced unquestionable benefits. However, the ecotoxicological aspects (in which drugs with proven ecological damage like ivermectin or azithromycin are used) of such programs and drug use may not have been sufficiently considered (Orive and Lertxundi, 2020).

We believe the “One Health” approach should be applied to all drug classes, and not just antibiotics (Orive and Lertxundi, 2020). Antibiotics and antibiotic resistant bacteria are matters of great concern and deserve all the attention they are given. Despite a current focus on zoonotic emerging diseases, growing antibiotic resistance is the world's main public health issue, threatening both gains in treating bacterial infections and the ability to conduct surgeries safely (World Health Assembly (WHA), 2015). But little is known about the consequences of antivirals on ecosystems, even as they are widely found in every environmental matrix (Nannou et al., 2020).

The urgent need to treat patients infected with SARS-CoV-2 has driven health care professionals to desperately administer drugs such as the antimalarial hydroxychloroquine, the antiviral lopinavir/ritonavir and the antiparasitic ivermectin to patients suffering from COVID-19 (Palomar-Fernández and Álvarez-Díaz, 2020). Sadly, we have learned these are of little, if any benefit, to combat the disease, which has already caused more than a million of casualties (Lane et al., 2020; López-Medina et al., 2021). In some cases, like hydroxychloroquine, these drugs may have been deleterious to patients without any clear clinical benefit (Singh et al., 2021). In addition, in the heat of the battle, with some exceptions, the potential detrimental effects on the environment of these drugs have been generally ignored (Race et al., 2020; Tarazona et al., 2021; Comber et al., 2020; Domingo-Echaburu et al., 2021a). Crucially, when the environmental risk assessment (ERA) is presented by the manufacturer to healthcare authorities (EMA), off-label drug use (unapproved use of an approved drug) is not considered, even if it sometimes entails the main use of a certain product (Golocorbin Kon et al., 2015). The guideline states: “*The Phase I decision tree concludes with the calculation of a Predicted Environmental Concentration in surface water (PECSW), based on the predicted use of the product. When this PEC is  $\geq$  the action limit of 0.01  $\mu\text{g/L}$ , a Phase II assessment (section 4.2)*” (European Medicines Agency

(EMA), 2018). In other words, to estimate PEC, the prevalence of the disease for which the drug is authorized is taken into account. Of course, such regulation does not account for pandemics! We believe these drug policy issues need to be updated in the near future (Wess, 2021). Besides, many of these drugs are “old”, so they lack a proper environmental risk assessment, as drug ERAs have been mandatory only since 2006.

Drugs are present in every environmental matrix, including some drinking waters. A technical report carried out by the WHO published in 2012, stated that *“Current observations suggest that it is very unlikely that exposure to very low levels of pharmaceuticals in drinking-water would result in appreciable adverse risks to human health”* (World Health Organization (WHO), 2012). Yet, drugs present in the environment could be a hazard for our health in more subtle and indirect ways. Potential effects of both chronic exposure and completely new mixtures of pollutants also remain unknown.

Growing use of pharmaceuticals is projected with economic growth, ageing populations and advances in healthcare (The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2019), and we predict this will increase pharmaceutical water pollution. Therefore, societies will need to strengthen post-marketing surveillance mechanisms, also with regard to environmental effects, i.e., eco-pharmacovigilance (Jose et al., 2020).

## Goal 4: quality education

Organizations such as the Higher Education Sustainability Initiative (HESI) (Higher Education Sustainability Initiative (HESI), 2020), the recently created Global University Network for Innovations group of experts on SDGs and Higher Education (GUNI) (Global University Network for Innovation, 2020), and the Association for the Advancement of Sustainability in Higher Education (AASHE) (Association for the Advancement of Sustainability in Higher Education (AASHE), 2020) are initiatives that try to incorporate SDGs philosophy in universities. Although there is a vast literature concerning the presence of pharmaceuticals in the environment (Daughton, 2016), healthcare professionals prescribing, dispensing and administering drugs are likely unaware of the deleterious impacts these substances may have on wildlife. Schools of Medicine, Pharmacy, and Nursing around the world generally overlook drug's fate once excreted by patients (Lertxundi et al., 2020a). The European commission, in its strategic approach to Pharmaceuticals in the Environment states that *“how environmental aspects could become part of the medical training and professional development programs should be explored”* (European Commission 2019). We also

believe quality education in the area of drug pollution is going to play a pivotal role in order to effectively fight the problem. We urgently need to incorporate aspects of drug pollution in biomedical, engineering and environmental graduations worldwide. We cannot afford health care professionals unaware of the impact of diclofenac in vultures, or the possible feminization of fish by endocrine disruptors like ethynylestradiol. Yet, a recent study carried examining physicians showed there is vast room for improvement. Of the 262 physicians surveyed, none considered environmental aspects when making prescription decisions (Wang et al., 2020).

## Goal 6: clean water and sanitation

Water is essential for life. As water is always present in the flux of pharmaceuticals in nature, it is also the environmental compartment where more drugs and residues are found. As a result, along with water scarcity and floods, water pollution is one of the main water-related challenges.

Wastewater treatment plants (WWTP) do not eliminate all drugs, but the situation is even worse in many countries. SDGs have a special relevance in LMIC, where water is more polluted with drugs (Fekadu et al., 2019). Yet over 80% of the world's wastewater is released to the environment without adequate treatment (United Nations (UN), 2017). Improving access to basic sanitation will reduce open defecation and subsequently will decrease drug pollution by filtration, improving groundwater quality. Recycling water to cope with water shortages and promote circular economy is probably unavoidable, but water quality must be guaranteed. Therefore, the likely increase in use of wastewater in agriculture will bring new challenges, since accumulation of drugs in crops has been documented (Clarke and Cummins, 2014).








Interpreting current legislation about drug pollution in Europe, which has been catalogued as the “front runner in eco-pharmacovigilancy”, can be a challenge for the non-experts (Wess, 2021). Ecotoxicological assessments based on bioaccumulation tests are essential for the determination of the environmental risk of chemical compounds as part of the European Commission's Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals programme (Consolidated Text: Regulation (EC) No, 2006). However, active pharmaceutical ingredients and excipients are subject to REACH but are exempt from registration, evaluation, and authorization if they are already registered with the European Medicines Agency (EMA, former EMEA) as an ingredient of a medicinal product for human or veteri-








nary use. Since 2005, it's mandatory for the marketing authorization holders to send an ERA to EMA for the marketing authorization of o a new human medicine. However, environmental risk assessments for older drugs may not exist. The EMA is making efforts to update the ERAs of pharmaceuticals and the European Parliament considers environmental risks in the risk-benefit authorization of human pharmaceuticals are should be taken into account. Of course, in many other countries legislation is still more relaxed or directly non-existent (Wess, 2021).







In Europe, the surface water “Watch List” under the Water Framework Directive (WFD) is a mechanism for obtaining high-quality monitoring data on potential water pollutants, to evaluate the risk they pose and thus whether certain limits (Environmental Quality Standards) should be set. This list is intended to be updated every 2 years. To date, many drugs have already been included in the list (Lertxundi et al., 2021), although no quality standard has been set so far (European Commission et al., 2018). Recently, in China 10 pharmaceuticals were selected as priority compounds, setting the bases for selecting candidate pollutants in future monitoring studies (Yan et al., 2020).

Table 1 summarizes examples of how drug pollution can affect SDGs.

Table1: Examples of ecotoxicological effects of drugs and affected SDGs

Therapeutic use/group	Drug	Non-target species	Ecotoxicological effects	Reference	Affected SDG
Antimicrobial		Environmental microorganisms	Spread of antimicrobial resistance and genes	Brodin et al., 2013; Nannou et al., 2020	<b>3</b> GOOD HEALTH AND WELL-BEING 
Antiparasitic	Ivermectin	Dung beetles	Reduction of the growth and reproduction of dung beetles. Disruption of soil properties and ecosystem functioning	Verdú et al., 2018	<b>15</b> LIFE ON LAND 
Estrogenic hormones	Ethinylestradiol	Fish	Feminization, impaired reproduction, collapse of the population	Kidd et al., 2007	<b>6</b> CLEAN WATER AND SANITATION  <b>14</b> LIFE BELOW WATER 
Antidepressant	Sertraline	Environmental microorganisms (river sediment)	Increased nitrogen mineralization capacity in sediment and promoted nitrification processes	Li et al., 2020	<b>6</b> CLEAN WATER AND SANITATION  <b>14</b> LIFE BELOW WATER 
Antidepressant	Fluoxetine	Cricket ( <i>Gryllus campestris</i> )	Impaired behaviour	Abey-Lee et al., 2018	<b>15</b> LIFE ON LAND 

Therapeutic use/group	Drug	Non-target species	Ecotoxicological effects	Reference	Affected SDG
Antidepressant	Fluoxetin	Leopard frog ( <i>Rana pipiens</i> )	Developmental delays in larvae	Foster et al., 2010	<b>15</b> LIFE ON LAND 
Antidepressant		Platypus ( <i>Ornithorhynchus anatinus</i> )	Exposed to drug quantities as much as half the daily dose in humans. Unknown effects.	Richmond et al., 2018	<b>14</b> LIFE BELOW WATER 
Benzodiazepines		Radish ( <i>Raphanus sativus</i> ), Beetroot ( <i>Beta vulgaris</i> )	Fitotoxicity Impairment in the GABAergic system? Unknown effects in humans via food-web	Carter et al., 2018	<b>15</b> LIFE ON LAND  <b>2</b> ZERO HUNGER 
Benzodiazepine	Oxazepam	European perch ( <i>Perca fluviatilis</i> )	Impaired behavior Unknown effects in humans via food-web	Brodin et al., 2013	<b>14</b> LIFE BELOW WATER  <b>3</b> GOOD HEALTH AND WELL-BEING 
Antipsychotic	Clozapine	Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	Constipation	de Alvarenga et al., 2017	<b>14</b> LIFE BELOW WATER 

Therapeutic use/group	Drug	Non-target species	Ecotoxicological effects	Reference	Affected SDG
Antipsychotic	Risperidone	Zebrafish (Danio rerio)	Impaired antipredatory behaviour, transgenerational effects	Kalichak et al., 2019	<div style="background-color: #0072bc; color: white; padding: 5px;"> <b>14</b> LIFE BELOW WATER   </div>
Antipsychotic	Flupentixol, risperidone	Chub (Leuciscus Cephalus)	<p>Plasma concentrations higher than the concentrations reached in the blood in humans taking the corresponding medication</p> <p>High risk of pharmacological effects in the central nervous system, and impaired behavior</p> <p>Unknown effects in humans via food-web</p>	Cervený et al., 2021	<div style="background-color: #0072bc; color: white; padding: 5px;"> <b>14</b> LIFE BELOW WATER   </div> <div style="background-color: #2e8b57; color: white; padding: 5px;"> <b>3</b> GOOD HEALTH AND WELL-BEING   </div>
Hypolipidemic	Simvastatin	Crustaceans	Impaired reproduction and development	Santos et al., 2016	<div style="background-color: #0072bc; color: white; padding: 5px;"> <b>14</b> LIFE BELOW WATER   </div>
Non-Steroid Anti-inflammatory Drug	Diclofenac	Vultures, Gyps bengalensis	Acute renal impairment, death. Decline in vultures population increases dogs and rats increasing rabies and leptospirosis in humans	Oaks et al., 2004; Markandya et al., 2008	<div style="background-color: #2e8b57; color: white; padding: 5px;"> <b>15</b> LIFE ON LAND   </div> <div style="background-color: #2e8b57; color: white; padding: 5px;"> <b>3</b> GOOD HEALTH AND WELL-BEING   </div>



## Goal 7: affordable and clean energy

As part of the circular economy, correct management of unused medicines could avoid pharmaceuticals from being released to the environment, while energy can be created in the process. There are interesting initiatives already, in which low-risk drugs are destroyed through energy recovery, that is, they are used as fuel in industrial facilities or to produce electrical energy (Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico (SIGRE), 2019).

From a life cycle perspective, recycling drug packaging materials is of critical importance. One study estimated that 85% of solid drugs in Europe are sold in pharmaceutical blisters. So the post-consumer management of this waste is drawing increasing attention (Pilchik, 2000). These waste packages usually contain both aluminum and plastic layers, which makes them more difficult to recycle. In fact, across Europe, only around 50% of waste aluminum-containing packaging is recycled for this reason. One study proposes using waste medicine wrappers (aluminum) as an efficient low-cost electrode material for microbial fuel cells devices that convert chemical energy to electrical energy by the action of microorganism (Noori et al., 2020). Moreover, some studies have successfully used green solvents to recover this metal and plastic from drug blisters (Nieminen et al., 2020).

## Goal 8: decent work and economic growth

Sustainable tourism or “green tourism” should be encouraged as it helps create jobs and promotes local culture and products, allowing economic growth. In certain areas, the landscape, wildlife and environment are the main tourist attractions. Indeed, this kind of tourism may be the principal economic activity of the region, i.e. coral reefs in many tropical countries like the Maldives. But drug pollution in these areas could threaten their main economic inputs (Rizzi et al., 2020). Thus, drug pollution abatement may indirectly promote green tourism.

After experiencing what has probably been the worst recorded environmental disaster caused by drug pollution (the devastation wrought by diclofenac on vulture populations in Asia) the “Saving Asia’s Vultures from Extinction (SAVE) programme” was declared. Such sustainable programme, promoted by a consortium of 24 different partners, uses eco-tourism to help the vulture population recover (vulture restaurants that are visited by ornithologists), but also to economically help involved countries/communities (Saving Asia’s Vultures from Extinction (SAVE), 2020). Vultures have shown important consequences

on biodiversity, politics, tourism, the environment, and agriculture (Choisy, 2013). A study carried out in Spain (home of 95% of European vultures), estimated that supplanting the removal of dead livestock by vultures with carcass collection and transport to processing plants meant the emission of 77,344 metric tons of CO<sub>2</sub> eq. to the atmosphere per year (Morales-Reyes et al., 2015). Therefore, preventing mass vulture death by regulating diclofenac will yield better economic and environmental outcomes than the alternative.

## Goal 9: industry, innovation and infrastructure

Direct emission of pharmaceuticals from drug manufacturing can produce very high concentrations in the environment (up to several mg/l) and should be a matter of concern (Larsson, 2014). Much of the scarce available data comes from India and China, which have become the “pharmacy of the developing world” (Rewari et al., 2020). But there are also studies coming from several countries in Europe, United States among others (Larsson, 2014). Investing efficient industrial wastewater technology is going to be essential. However, the generic substitution system for state subsidized medicine that is applied in many countries, such as Spain, focuses on reducing cost and provides little incentive for companies to invest in ‘greener’ technology. Many actors, including regulatory bodies, and healthcare organizations that buy products, have the potential to create incentives and promote more sustainable innovative attitudes. As an example, the Swedish government now considers pollution control during manufacturing when companies compete to obtain product subsidies (Larsson, 2014).

## Goal 11: sustainable cities and communities

The United Nations estimates that 68% of the world population will live in urban areas by 2050 (United Nations (UN) Department of Economy and Social Affairs, 2018). But over 80% of the world’s wastewater is released to the environment without adequate treatment (United Nations (UN), 2017). The combination of these two facts makes modern cities an important source of drug pollution. Although the presence of pharmaceuticals in the environment has been less studied in the Global South, concentrations found are higher than in western countries (Fekadu et al., 2019).

One important source of some specific drugs (contrast media, certain broad-spectrum antibiotics, some cytostatic drug) are hospitals, which are generally located in urban areas.

Hospitals' wastewater contribution to the total mass load of pharmaceuticals in WWTP influents is lower than that of urban wastewater. However, certain compounds may exhibit a relatively high hospital contribution (2017). This problem also occurs in LMIC, where hospitals often discard their effluents without any treatment at all (Chiarello et al., 2016). There are already initiatives such as the one implemented in the Herlev hospital in Copenhagen, Denmark, in which hospital wastewater treatment is performed in situ to effectively remove all drugs before they reach the municipal wastewater treatment plant (Grundfos Biobooster, 2020). However, this kind of “treatment at source” must prove to be a positive cost-benefit alternative. Many believe such “end-of-pipe” measures should only be watched as complementary to source-directed and use-orientated measures. Probably, an over-emphasis on upgrading WWTP infrastructure is not a sustainable, optimal use of limited resources (The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2019).

## Goal 12: responsible production and consumption

The European Parliament has recently urged the European Union to take measures towards more sensible use and disposal of pharmaceuticals to prevent risks to the environment and public health (European Parliament, 2019). They acknowledge measures to reduce the pollution should not only include end-of-pipe controls (e.g., improved wastewater treatment), but encompass the entire life cycle of drugs, from design and production to disposal. Source-directed approaches are probably the ones that should be more intensively promoted (The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2019). Nevertheless, discovering and implementing better technology to eliminate drugs once they have reached WWTP is a good idea. Among other technologies, ozone and activated carbon can aid the process of drug elimination. But the development of cheaper and more sustainable methods is still urgently needed. We cannot export the “Swiss model” (in which every WWTP is upgraded to treat wastewater with ozone) to every country in the world (Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (EAWAG), 2016). However, it would be even better to directly design greener, more biodegradable drugs (i.e., “benign by design” concept (Leder, 2015)). Although we already have some examples of the development of more “environmentally friendly” active pharmaceutical ingredients and green drug delivery systems, more research is needed to scale these efforts (Banik, 2020; Dai et al., 2016). We also need to promote eco-friendly pharmaceutical packaging or “sustainable packaging” (Kumar and Gupta, 2012; Sustainable pharmaceutical packaging, 2020).

In addition, ecotoxicological concerns may affect not only the drug but also the whole medicine itself. Consider inhaled loxapine, a recent marketed antipsychotic for the treatment of agitation, which requires one lithium battery to be discarded after each inhalation. In another example, the case of Abilify Mycite<sup>®</sup>, an electronic circuit is excreted with each ingested capsule (Lertxundi et al., 2020b).

Sadly, societies are already using thousands of different active pharmaceutical ingredients, and for many of them we may simply not find a greener alternative. In addition, we probably need a new definition of what is nowadays considered a “rational drug use” (Orive et al., 2021). We need to move towards greener prescription. In sharp contrast with what happens in livestock and other farming animals, for which ecotoxicological data is a pivotal part on the benefit-risk assessment for the marketing authorization of a new drug, environmental aspects in the benefit/risk assessment are not considered for drugs intended for human use. We believe this will change in the future (Orive et al., 2021). In fact, this measure already appears in the resolution of 17 September 2020 on a strategic approach to pharmaceuticals in the environment of the European Parliament (European Parliament, 2019). Further, considering the continuous increase in the number of pets (Statista, 2020), neglecting the impact of veterinary products to be used in dogs and cats is also unwarranted (Little and Boxall, 2020; Domingo- Echaburu et al., 2021b).

Up to one-third of patients do not use all medication dispensed by their pharmacy, leading to a waste of healthcare resources and potentially environmental pollution. A systematic review on the practice of medication disposal worldwide shows that the most common method in households is disposal in the garbage, and that the practice of flushing drugs into the sewage system still takes place several countries (Kusturica et al., 2017). The adoption of take-back schemes is going to be another key element to adequately confront this problem. This is especially important in countries with poorly functioning waste management schemes where improper medication disposal might be expected (Middle Eastern, Asian and African countries) (Kusturica et al., 2017). Strict legal frameworks in addition to well organized, cost- effective and easily accessible state-run disposal systems are necessary to improve “environmental friendly” disposal practices (Kusturica et al., 2017). Worryingly, the data show improper medicine disposal to be a global issue prevalent among environmentally aware people (Kusturica et al., 2017). Therefore, general public’s awareness on the negative effects of the incorrect disposing of medicines is crucial. In this sense, European healthcare, industry and student organizations have created a joint initiative named Medsdisposal: it is a campaign to raise awareness on how to dispose unused or expired medicines appropriately in Europe, bringing information on current disposal schemes in

European countries to one place (MedsDisposal, n.d.). In LMIC the problem may be bigger as stockpiles of outdated donated medicines can build up and leach into the environment when not safely disposed (Nature Editorial, 2015). Optimizing package sizes and extending expiry dates for medicines when possible will allow retaining medicines that can still be used safely. It may also be necessary to explore the idea of reusing drugs. In this sense, a survey carried out in the UK found that more than half of respondents intended or wanted to reuse medicines in the future (Alhamad et al., 2018), and a recent study anticipates that *“although not permitted in the UK, this position will change in the coming years as medication shortages and worries about environmental waste and financial losses from the destruction of unused medicines are brought to the forefront”* (Donyai et al., 2021). Medicines reuse schemes successfully operate in the United States and Greece, reducing medicines waste and environmental pollution, as well as saving money and providing drugs to thousands of people who could not otherwise afford them (Connely, 2018). One of the main problems linked to drug reuse is the lack of a proper means to validate the quality of returned medicines. This issue is already being assessed, by the study of the required technologies applicable to the design of pharmaceutical packaging (Hui et al., 2020). From a regulatory perspective, “eco-labelling” of high-risk pharmaceutical products for the environment should be explored (The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2019).

## Goal 14: life below water

Pharmaceuticals are reaching every environmental matrix, including seawater. However, so far, the potential impact of drugs in sea life and coastal environments has received scant attention, even as 41% of world global population live within coastal limits (Gaw et al., 2014).

There is increasing evidence that drugs are affecting marine and coastal environments. So far, the majority of data reported for pharmaceutical concentrations in marine organisms are for antibiotics used in aquaculture (Gaw et al., 2014). There is a less or no data in many regions (Africa, South America and Oceania). For example, a study found several pharmaceuticals (antidepressants like fluoxetine, caffeine) in sponges from coral reefs in the Maldives archipelago (Rizzi et al., 2020). The presence of pharmaceuticals in marine biota should be a matter of concern; especially in places where the coral plays a vital role in people’s livelihood and economy.

A recent study from Italy has showed that pharmaceuticals were ubiquitously present in tissues of Mediterranean mussels (carbamazepine was measured in more than 90% of analyzed samples). Worryingly, organisms were collected from sites representative of relatively unpolluted marine waters along the Adriatic and Tyrrhenian Sea (Mezzelani et al., 2020). Moreover, there are studies showing that drugs do not only reach seawater and related water filtering-organisms, but can bioaccumulate through the food web. In concrete, a study carried out in North-Western Spain showed that tissues of representative seafood species of bivalves, cephalopods, arthropods, and fish of high economic importance contained several compounds. The benzodiazepine alprazolam and the antidepressant citalopram were detected in the tissues of common octopus (Martínez-Morcillo et al., 2020). Another study carried out in wild European fish results show that for 2 drugs, fish had plasma concentrations higher than the concentrations reached in blood of human patients taking the corresponding drug (Cervený et al., 2021). The study by Miller et al. reviewed all the data available about bioaccumulation of pharmaceuticals in aquatic fauna (Miller et al., 2018). Again, so far, these studies warn about possible hazards associated to high consumption of seafood in sensitive population groups. However, the potential impact of these drugs have the potential on ecosystem population dynamics is yet to be elucidated (Saaristo et al., 2018).

## Goal 15: life on land

Ordinarily, healthcare professionals, generally suffering from an anthropic bias, do not pay much attention to the phylogenetic origins of dopamine or serotonin, or if plants may be somehow affected by the benzodiazepines they accumulate. But, of course, as many environmentalists know well, therapeutic targets wherein human and veterinary drugs act are not human-specific. For example, biogenic monoamines and their respective receptors are found in amphibians, fish, insects and echinoderms (Bauknecht and Jékely, 2017; Turlejski, 1996). Consider the novel tank test, which is used as a sensitive and efficient behavioral assay in basic psychopharmacology studies for drugs to be used in humans, which uses zebra fish (Stewart et al., 2011). Indeed, some of these substances operate on evolutionarily ancient pathways, even found in organisms outside the animal kingdom. For example, acetylcholine is present in fungi, plants and bacteria (Horiuchi et al., 2003) and serotonin in plants (Mukherjee, 2018). Recently some authors have highlighted the importance of using proper behavioral endpoints in the regulation of chemicals, including pharmaceuticals (Ford et al., 2021).

Until recently, most of the attention about the consequences of pharmaceuticals in the environment has been devoted to aquatic wildlife. Nevertheless, the most remarkable example that best represents the consequences of pharmaceuticals in the environment was the near extinction of several species of vultures in Asia due to the nephrotoxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac, used widely in livestock (Oaks et al., 2004). Very recently, the first case of diclofenac intoxication of an avian scavenger in Europe has been documented (Herrero-Villar et al., 2021).

Recently a few additional studies show drugs have the potential to biomagnify beyond aquatic organism, in terrestrial arthropods. In particular, the accumulation of ivermectin used in veterinary in dung beetles was shown in a study in which the authors present a terrestrial test system that considers the dietary pathway from livestock feces to organisms for the first time (Verdú et al., 2020). A study performed in five rivers in Australia showed that drug contamination was not limited to the stream channel, as emerging adult insects transferred pharmaceuticals into adjacent terrestrial ecosystems (Richmond et al., 2018). More recently, a study has shown bioaccumulation patterns and trophic cross-ecosystem transfer of pharmaceuticals from aquatic primary producers to terrestrial predators (Previšić et al., 2021).

## Goal 17: partnership for the goals

One of the objectives of this goal is to enhance international support for implementing effective and targeted capacity building in LMIC to support national plans to implement all the SDGs. In this sense, we highlight the need for global cooperation between countries to better understand the impact of pharmaceuticals in the environment (Lees et al., 2016).

More than ever, both biomedical and environmental scientific disciplines should work together to better understand the problem of drug pollution, its consequences and, crucially, possible solutions. A truly interdisciplinary approach, involving all the stakeholders in the complex life cycle of drugs (without forgetting the healthcare sector!) is going to be a key element for success in attaining all SDGs.

## Discussion

Drugs have brought unquestionable benefits to human and animal health, and we envision that their use will continue to be essential to ensure healthy lives and promote wellbeing. By enabling longer, healthier lives, reproductive control, and reducing risks of infection, drugs can be the Holy Grail for the achieving health-related SDGs. But the growth of drug consumption in the last decades has also led to increased presence of pharmaceuticals in the environment around the world. With still not fully established direct and indirect ecotoxicological consequences in waters and on land, and especially due to bioaccumulation through the food web, pharmaceutical pollution can become Achilles Heel for achieving the SDGs.

Tackling this complex problem will need the participation of all the actors that participate in the life cycle of drugs, without forgetting the healthcare sector, which needs to adopt a true One Health approach that needs to go beyond antimicrobial use. In order to effectively fight pharmaceutical pollution, both at source measures, like a more rational use of drugs, will need to be complemented with end of pipe measures that improve wastewater treatment in a sustainable manner.

Although drugs are only mentioned in one of the seventeen SDGs, (in goal 3, good health & wellbeing), in this article we have shown that pharmaceuticals in general, and drug pollution in particular, can have an impact in at least 12 of the 17 SDGs, in ways that are not apparent at first sight. In definitive, we believe tackling drug pollution is going to be essential in order to achieve the SDGs.



## References

- Abey-Lee, R.N., Uhrig, E.J., Garnham, L., Lundgren, K., Child, S., Løvlie, H., 2018. Experimental manipulation of monoamine levels alters personality in crickets. *Sci. Rep.* 8, 16211
- Alhamad, H., Patel, N., Donyai, P., 2018. Beliefs and intentions towards reusing medicines in the future: a large-scale, cross-sectional study of patients in the UK. *Int. J. Pharm. Pract.* 26, 12.
- de Alvarenga, K.A.F., Sacramento, E.K., Rosa, D.V., Souza, B.R., de Rezende, V.B., Romo-Silva. Effects of antipsychotics on intestinal motility in zebrafish larvae. *Neurogastroenterol Motil.* 29, 5 (2017).
- Association for the Advancement of Sustainability in Higher Education (AASHE), 2020. Internet. September 22, 2020. <https://www.aashe.org/>.
- Austin, K.F., 2021. Degradation and disease: ecologically unequal exchanges cultivate emerging pandemics. *World Dev.* 137, 105163.
- Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., Mossman, K., 2019. Bats and coronaviruses. *Viruses* 11, 41.
- Banik, B.K., 2020. Green approaches in medicinal chemistry for sustainable drug design. *Advances in Green Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge.
- Bauknecht, P., Jékely, G., 2017. Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians. *BMC Biol.* 15, 6.
- Bernhardt, E., Rosi, E., Gessner, M., 2017. Synthetic chemicals as agents of global change. *Front. Ecol. Environ.* 15, 84–90.
- Boeckel, T.P.Van, Brower, C., Gilbert, M., Grenfella, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 5649–5654
- Bonilla-Aldana, D.K., Holguin-Rivera, Y., Perez-Vargas, S., Trejos-Mendoza, A.E., Balbin-Ramon, G.J., Dhama, K., Barato, P., Lujan-Vega, C., Rodriguez-Morales, A.J., 2020. Importance of the one health approach to study the SARS-CoV-2 in Latin America. *One Health.* 10, 100147.
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Klaminder, J., 2013. Dilute concentrations of a psychiatric drug Alter behavior of fish from natural populations. *Science* 339, 814.
- Carter, L.J., Williams, M., Martin, S., Kamaludeen, S.P.B., Kookana, R.S., 2018. Sorption, plant uptake and metabolism of benzodiazepines. *Sci. Total Environ.* 628–629, 18–25.
- Cervený, D., Grabic, R., Grabicová, K., Randák, T., Larsson, D.G.J., Johnson, A.C., Jürgens, M.D., Tysklind, M., Lindberg, R.H., Fick, J., 2021. Neuroactive drugs and other pharmaceuticals found in blood plasma of wild European fish. *Environ. Int.* 146, 106188.
- Chiarello, M., Minetto, L., Giustina, S.V., Beal, L.L., Moura, S., 2016. Popular pharmaceutical residues in hospital wastewater: quantification and qualification of degradation products by mass spectroscopy after treatment with membrane bioreactor. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 16, 16079–16089.

- Choisy, J.P., 2013. The vultures at the crossroads of biodiversity, politics, tourism, the environment, and agriculture. *Vulture News* 63, 15–39.
- Clarke, R.M., Cummins, E., 2014. Evaluation of “classic” and emerging contaminants resulting from the application of biosolids to agricultural lands: a review. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 21, 1–22.
- Comber, S.D.W., Upton, M., Lewin, S., Powell, N., Hutchinson, T.H., 2018. COVID-19, antibiotics and one health: a UK environmental risk assessment. *J. Antimicrob. Chemother.* 75, 3411–3412.
- Connely, D., 2018. Reuse of medicines returned by other patients. *Pharm. J.* 301 (7915). <https://doi.org/10.1211/PJ.2018.20205091>
- Consolidated Text: Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 Concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), Establishing a European Chemicals Agency, Amending Directive 1999/45/EC and Repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/ EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (Text with EEA relevance)Text with EEA Relevance. Document 02006R1907-20200824. European Chemicals Agency <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006R1907>.
- Dai, L., Liu, K., Si, C., Wang, L., Liu, J., He, J., Lei, J., 2016. Ginsenoside nanoparticle: a new green drug delivery system. *J. Mater. Chem. B* 4, 529–538.
- Daughton, C.G., 2016. Pharmaceuticals and the environment (PiE): evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Sci. Total Environ.* 562, 391–426.
- Domingo-Echaburu, S., Orive, G., Lertxundi, U., 2021. Ivermectin and COVID 19: let’s keep a one health perspective. *Sustain. Chem. Pharm.* 21, 100438.
- Domingo-Echaburu, S., Lertxundi, U., Orive, G., Boxall, A., 2021. Drug pollution: the hidden problem of pet pharmaceuticals. *Sci. Total Environ.* 788, 147827.
- Donyai, P., McCrindle, R., Hui, T.K.L., Sherratt, R.S., 2021. Stakeholder views on the idea of medicines reuse in the UK. *Pharmacy (Basel)* 2, 85.
- European Commission, 2019. European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. Document 52019DC0128. European Commission <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN>.
- European Commission Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D., Lettieri, T., 2018. Review of the 1st Watch List Under the Water Framework Directive and Recommendations for the 2nd Watch List. ISBN 978-92-79-81839-4. Publications Office of the European Union, Luxembourg [https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl\\_report\\_jrc\\_2018\\_04\\_26\\_final\\_online.pdf](https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl_report_jrc_2018_04_26_final_online.pdf).
- European Medicines Agency, (EMA), 2018. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. (2018). EMA [https://www.ema.europa.u/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.u/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf).

- European Parliament, 2019. European Parliament resolution of 17 September 2020 on a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. 2816(RSP). [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0226\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0226_EN.pdf).
- Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R., Van der Bruggen, B., 2019. Pharmaceuticals in fresh-water aquatic environments: a comparison of the african and european challenge. *Sci. Total Environ.* 654, 324–337.
- Fiedler, H., Kallenborn, R., Boer, J.D., Sydnes, L.K., 2019. The Stockholm convention: a tool for the global regulation of persistent organic pollutants. *Chem. Int.* 41, 4–11.
- Ford, A.T., Ågerstrand, M., Brooks, B.W., Allen, J., Bertram, M.G., Brodin, T., Dang, Z., Duquesne, S., Sahn, R., Hoffmann, F., Hollert, H., Jacob, S., Klüver, N., Lazorchak, J.M., Ledesma, M., Melvin, S.D., Mohr, S., Padilla, S., Pyle, G.G., Scholz, S., Saaristo, M., Smit, E., Steevens, J.A., van den Berg, S., Kloas, W., Wong, B.B.M., Ziegler, M., Maack, G., 2021. The role of behavioral ecotoxicology in environmental protection. *Environ. Sci. Technol.* 55 (9), 5620–5628. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06493>.
- Foster, H.R., Burton, G.A., Basu, N., Werner, E.E., 2010. Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2845–2850.
- Gaw, S., Thomas, K.V., Hutchinson, T.H., 2014. Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 369, 2013057.
- Global University Network for Innovation, 2020. Internet, September 22, 2020. <http://www.guninetwork.org/events/ii-open-debate-guni-group-experts-sdgs-and-higher-education-and-presentation-report>.
- Golcorbin Kon, S., Ilikovic, I., Mikov, M., 2015. Reasons for and frequency of off-label drug use. *Med. Pregl.* 68, 35–40.
- Grundfos Biobooster, 2020. Wastewater treatment at Herlev Hospital, Denmark. [https://www.herlevhospital.dk/nythospitalherlev/nyheder-og-presse/nyheder/Documents/10988\\_Biobooster\\_Herlev\\_LOW\\_opslag.pdf](https://www.herlevhospital.dk/nythospitalherlev/nyheder-og-presse/nyheder/Documents/10988_Biobooster_Herlev_LOW_opslag.pdf) Internet, September 25, 2020
- Herrero-Villar, M., Delepouille, E., Suárez-Regalado, L., Solano-Manrique, C., Juan-Sallés, C., Iglesias-Lebrija, J.J., Camarero, P.R., González, F., Álvarez, E., Mateo, R., 2021. First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Sci. Total Environ.* 146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>.
- Higher Education Sustainability Initiative (HESI), 2020. Internet. September 22, 2020. <https://sustainabledevelopment.un.org/sdinaction/hesi>.
- Horiuchi, Y., Kimura, R., Kato, N., Fujii, T., Seki, M., Endo, T., Kato, T., Kawashima, K., 2003. Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sci.* 72, 1745–1756.
- Hui, T.K.L., Mohammed, B., Donyai, P., McCrindle, R., Sherratt, R.S., 2020. Enhancing pharmaceutical packaging through a technology ecosystem to facilitate the reuse of medicines and reduce medicinal waste. *Pharmacy.* 8, 58.
- Iriti, M., 2013. Plant neurobiology, a fascinating perspective in the field of research on plant secondary metabolites. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 10819–10821.

- Jose, J., Pinto, J.S., Kotian, B., Thomas, A.M., Charyulu, R.N., 2020. Comparison of the regulatory outline of ecopharmacovigilance of pharmaceuticals in Europe, USA, Japan and Australia. *Sci. Total Environ.* 709, 134815.
- Ju, F., Beck, K., Yin, X., Maccagnan, A., McArdell, C.S., Singer, H.P., Johnson, D.R., Zhang, T., Bürgmann, H., 2019. Wastewater treatment plant resistomes are shaped by bacterial composition, genetic exchange, and upregulated expression in the effluent microbiomes. *ISME J.* 13, 346–360.
- Kalichak, F., de Alcantara Barcellos, H.H., Idalencio, R., Koakoski, G., Mendoça Soares, S., Pompermaier, A., Rossini, M., Gil Barcellos, L.J., 2019. Persistent and transgenerational effects of risperidone in zebrafish. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 26293–26303.
- Kidd, K.A., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., Flick, R.W., 2007. Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 8897–8901.
- Kumar, S., Gupta, S., 2012. Applications of biodegradable pharmaceutical packaging materials: a review. *Mater. Sci.* 12, 699–706.
- Kusturica, M.P., Tomas, A., Sabo, A., 2017. Disposal of unused drugs: knowledge and behavior among people around the world. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 240, 71–104.
- Lan, G., Congjian, J.C., Wang, G., Sun, Y., 2020. Effects of dopamine on growth, carbon metabolism, and nitrogen metabolism in cucumber under nitrate stress. *Sci. Hortic.* 260, 108790.
- Land and Water Division, Food and Agriculture Organization (FAO), 2005. Water at FAO: Information Note. FAO <http://www.fao.org/documents/card/en/c/3b863035-909e-5049-9bc4-9611fde1b75f/>.
- Lane, J.C.E., Weaver, J., Kostka, K., Duarte-Salles, T., Abrahao, M.T.F., Alghoul, H., Alser, O., Alshammari, T.M., Biedermann, P., Banda, J.M., Burn, E., Casajust, P., Conover, M.M., Culhane, A.C., Davydov, A., DuVall, S.L., Dymshyts, D., Fernandez-Bertolin, S., Fišter, K., Hardin, J., Hester, L., Hripcsak, G., Kaas-Hansen, B.S., Kent, S., Khosla, S., Kolovos, S., Lambert, C.G., van der Lei, J., Lynch, K.E., Makadia, R., Margulis, A.V., Matheny, M.E., Mehta, P., Morales, D.R., Morgan-Stewart, H., Mosseveld, M., Newby, D., Nyberg, F., Ostropelets, A., Park, R.W., Prats-Urbe, A., Rao, G.A., Reich, C., Reys, J., Rijnbeek, P., Sathappan, S.M.K., Schuemie, M., Seager, S., Sena, A.G., Shoaibi, A., Spotnitz, M., Suchard, M.A., Torre, C.O., Vizcaya, D., Wen, H., de Wilde, M., Xie, J., You, S.C., Zhang, L., Zhuk, O., Ryan, P., Prieto-Alhambra, D., 2020. (OHDSI-COVID-19 consortium), risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol.* 11, e698–e711.
- Larsson, D.G., 2014. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 369, 20130571.
- Leder, C., 2015. Putting benign by design into practice—novel concepts for green and sustainable pharmacy: designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. *Sustain. Chem. Pharm.* 2, 31–36.
- Lees, K., Fitzsimons, M., Snape, J., Tappin, A., Comber, S., 2016. Pharmaceuticals in soils of lower income countries: physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environ. Int.* 94, 712–723.
- Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., Orive, G., 2020. It's about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution. *Sustain. Chem. Pharm.* 16, 100278.

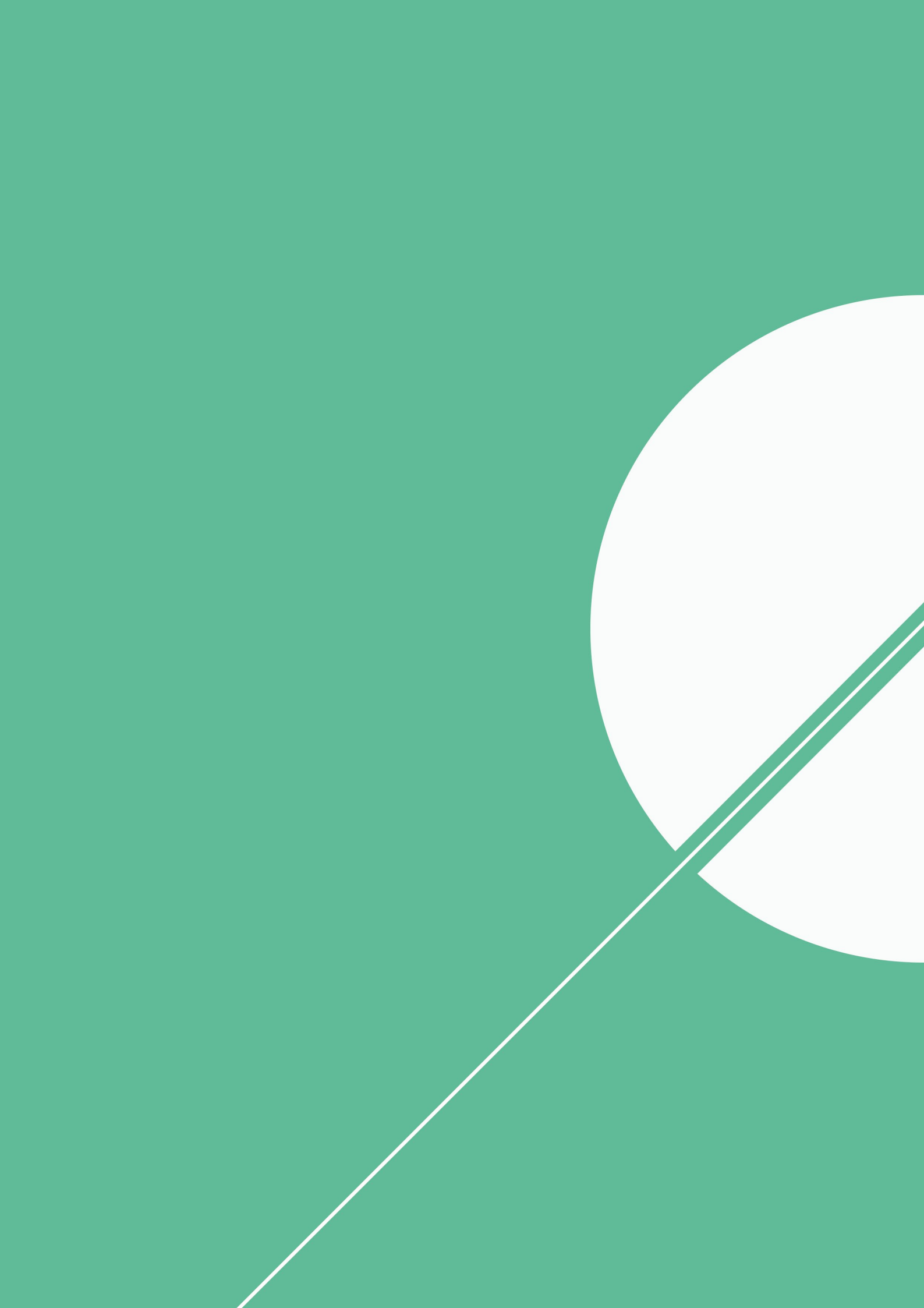
- Lertxundi, U., Hernandez, R., Medrano, J., Orive, G., 2020. Drug pollution and pharmacotherapy in psychiatry: a platypus in the room. *Eur. Psychiatry* 63, 1–5.
- Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., Hernandez, R., Medrano, J., Orive, G., 2021. Venlafaxine and desvenlafaxine to be included in the surface water Watch List. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 4867421998787 DOI: 10.1177/0004867421998787 Epub ahead of print.
- Letko, M., Seifert, S.N., Olival, K.J., Plowright, R.K., Munster, V.J., 2020. Bat-borne virus diversity, spillover and emergence. *Nat. Rev. Microbiol.* 18, 461–471.
- Li, Y., Miao, Y., Zhang, W., Yang, N., Niu, L., Zhang, H., Wang, L., 2020. Sertraline inhibits top-down forces (predation) in microbial food web and promotes nitrification in sediment. *Environ. Pollut.* 267, 115580.
- Little, C.J., Boxall, A.B., 2020. Environmental pollution from pet parasiticides. *Vet Rec.* 186, 97.
- López-Medina, E., López, P., Hurtado, I.C., Dávalos, D.M., Ramirez, O., Martínez, E., Díazgranados, J.A., Oñate, J.M., Chavarriga, H., Herrera, S., Parra, B., Libreros, G., Jaramillo, R., Avendaño, A.C., Toro, D.F., Torres, M., Lesmes, M.C., Ríos, C.A., Caicedo, I., 2021. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 325, 1426–1435.
- Markandya, A., Taylor, T., Longo, A., Murty, M.N., Murty, S., Dhavala, K., 2008. Counting the cost of vulture decline—an appraisal of the human health and other benefits of vultures in India. *Ecol. Econ.* 67, 194–204.
- Martínez-Morcillo, S., Rodríguez-Gil, J.L., Fernandez-Rubio, J., Rodríguez-Mozaz, S., Míguez-Santiyan, M.P., Valdes, M.E., Barceló, D., Valcarcel, Y., 2020. Presence of pharmaceutical compounds, levels of biochemical biomarkers in seafood tissues and risk assessment for human health: results from a case study in North-Western Spain. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 223, 10–21.
- MedsDisposal, .Available at: <http://medsdisposal.eu> Accessed June 16, 2021.
- Mezzelani, M., Fattorinia, D., Gorbia, S., Nigro, M., Regoli, F., 2020. Human pharmaceuticals in marine mussels: evidence of sneaky environmental hazard along Italian coasts. *Mar. Environ. Res.* 162, 105137.
- Miller, T.H., Bury, N.R., Owen, S.F., MacRae, J.I., Barron, L.P., 2018. A review of the pharmaceutical exposure in aquatic fauna. *Environ. Pollut.* 239, 129–146. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.012>.
- Morales-Reyes, Z., Pérez-García, J.M., Moleón, M., Botella, F., Carrete, M., Lazcano, C., Moreno-Opo, R., Margalida, A., Donázar, J.A., Sánchez-Zapata, J.A., 2015. Supplanting ecosystem services provided by scavengers raises greenhouse gas emissions. *Sci. Rep.* 5, 7811.
- Mukherjee, S., 2018. Novel perspectives on the molecular crosstalk mechanisms of serotonin and melatonin in plants. *Plant Physiol. Biochem.* 132, 33–45.
- Nannou, C., Ofrydopoulou, A., Evgenidou, E., Heath, D., Heath, E., Lambropoulou, D., 2020. Antiviral drugs in aquatic environment and wastewater treatment plants: a review on occurrence, fate, removal and ecotoxicity. *Sci. Total Environ.* 699, 134322.
- Nature Editorial, 2015. Time to get clean. *Nature* 526, 164.
- Nieminen, J., Anugwom, I., Kallioinen, M., Mänttari, M., 2020. Green solvents in recovery of aluminium and plastic from waste pharmaceutical blister packaging. *Waste Manag.* 15, 20–27.

- Noori, M.T., Bhowmick, G.D., Tiwari, B.R., Das, I., Ghangrekar, M.M., Mukherjee, C.K., 2020. Utilisation of waste medicine wrappers as an efficient low-cost electrode material for microbial fuel cell. *Environ. Technol.* 10, 1209–1218.
- Oaks, M., Gilbert, M., Virani, R.T., Watson, C.U., Meteyer, B.A., Rideout, H.L., Shivaprasad, S., Ahmed, M.J.I., Chaudhry, M., Arshad, S., Mahmood, A., Ali, A.A., 2004. Khan, diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427, 630–633.
- Orive, G., Lertxundi, U., 2020. Mass drug administration: is it time for considering drug pollution? *Lancet* 395, 1112.
- Orive, G., Lertxundi, U., Domingo-Echaburu, S., 2021. Redefining the “rational use of medicines”. *Sustain. Chem. Pharm.* 20, 100381.
- Palomar-Fernández, C., Álvarez-Díaz, A., 2020. Hospital pharmacy service: facing the logistics of medicines procurement. *Farm. Hosp.* 44, 7–20.
- Pazda, M., Kumirska, J., Stepnowski, P., Mulkiewicz, E., 2019. Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems - a review. *Sci. Total Environ.* 697, 134023.
- Pilchik, R., 2000. Pharmaceutical blister packaging, part I: rationale and materials. *Pharm. Technol.* 24 (11), 68–78.
- Poustie, A., Yang, Y., Verburg, P., Pagilla, K., Hanigan, D., 2020. Reclaimed wastewater as a viable water source for agricultural irrigation: a review of food crop growth inhibition and promotion in the context of environmental change. *Sci. Total Environ.* 739, 139756.
- Previšić, A., Vilenica, M., Vuckovic, N., Petrovic, M., Rožman, M., 2021. Aquatic insects transfer pharmaceuticals and endocrine disruptors from aquatic to terrestrial ecosystems. *Environ. Sci. Technol.* 55 (6), 3736–3746. doi: 10.1021/acs.est.0c07609.
- Race, M., Ferraro, A., Galdiero, E., Guida, M., Núñez-Delgado, A., Pirozzi, F., Siciliano, A., Fabbricino, M., 2020. Current emerging SARS-CoV-2 pandemic: potential direct/indirect negative impacts of virus persistence and related therapeutic drugs on the aquatic compartments. *Environ. Res.* 188, 109808.
- Ramesh, S., Tyerman, S., Xu, B., Bose, J., Kaur, S., Conn, V., Domingos, P., Ullah, S., Wege, S., Shabala, S., Feijó, J.A., Ryan, P.R., Gilliam, M., 2015. GABA signalling modulates plant growth by directly regulating the activity of plant-specific anion transporters. *Nat. Commun.* 6, 7879.
- Regulation (EU) 2020/741 of the European Parliament and of the Council of 25 May 2020 on Minimum Requirements for Water Reuse. European Commission <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R0741&from=EN>.
- Rewari, B.B., Mangadan-Konath, N., Sharma, M., 2020. Impact of COVID-19 on the global supply chain of antiretroviral drugs: a rapid survey of Indian manufacturers. *WHO South East Asia J. Public Health.* 2, 126–133.
- Richmond, E.K., Rosi, E.J., Walters, D.M., Fick, J., Hamilton, S.K., Brodin, T., Sundelin, A., Grace, M.R., 2018. A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nat. Commun.* 1, 4491.

- Rizzi, C., Seveso, D., Galli, P., Villa, S., 2020. First record of emerging contaminants in sponges of an inhabited island in the Maldives. *Mar. Pollut. Bull.* 156, 111273.
- Saaristo, M., Brodin, T., Balshine, S., Bertram, M.G., Brooks, B.W., Ehlman, S.M., McCallum, E.S., Sih, A., Sundin, J., Wong, B.B.M., Arnold, K.E., 2018. Direct and indirect effects of chemical contaminants on the behaviour, ecology and evolution of wildlife. *Proc. Biol. Sci.* 285, 20181297.
- Santos, M.M., Ruivo, R., Lopes-Marques, M., Torres, T., de los Santos, C.B., Castro, L.F., Neuparth, T., 2016. Statins: an undesirable class of aquatic contaminants? *Aquat. Toxicol.* 174, 1–9.
- Saving Asia's Vultures from Extinction (SAVE), 2020. Internet. October 9, 2020. [https:// save-vultures.org/](https://save-vultures.org/).
- Sieiro, C., Areal-Hermida, L., Pichardo-Gallardo, Á., Almuíña-González, R., de Miguel, T., Sánchez, S., Sánchez-Pérez, Á., Villa, T.G., 2020. A hundred years of bacteriophages: can phages replace antibiotics in agriculture and Aquaculture? *Antibiotics (Basel)* 9, 493.
- Singh, B., Ryan, H., Kredo, T., Chaplin, M., Fletcher, T., 2021. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2), CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587>.
- Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico (SIGRE), 2019. Memoria de sostenibilidad 2019. October 9, 2020. Internet [https://www.sigre.es/uploads/memorias/Memoria\\_Sostenibilidad\\_SIGRE\\_2019.pdf](https://www.sigre.es/uploads/memorias/Memoria_Sostenibilidad_SIGRE_2019.pdf).
- Statista, 2020. Dog & cat number in Europe. Internet, September 29, 2020. [https://www. statista.com/statistics/414956/dog-population-european-union-eu-by-country/](https://www.statista.com/statistics/414956/dog-population-european-union-eu-by-country/).
- Stewar, A., Wu, N., Cachat, J., Hart, P., Gaikwad, S., Wong, K., Utterback, E., Gilder, T., Kyzar, E., Newman, A., Carlos, D., Chang, K., Hook, M., Rhymes, C., Caffery, M., Greenberg, M., Zadina, J., Kalueff, A.V., 2011. Pharmacological modulation of anxiety-like phenotypes in adult zebrafish behavioral models. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1421–1431.
- Sustainable pharmaceutical packaging, 2020. Internet. September 22, 2020. <https://www.originltd.com/packaging-design/sustainable-pharmaceutical-packaging/>.
- Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (EAWAG), 2016. Swiss Strategies and Results From Advanced Wastewater Treatment. SEWAG <https://www.esamur.com/public/file/McArdellSpain-Nov2016finalcopy.pdf>.
- Tarazona, J.V., Martínez, M., Martínez, M.A., Anadón, A., 2021. Environmental impact assessment of COVID-19 therapeutic solutions. A prospective analysis. *Sci. Total Environ.* 10 (778), 146257. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146257>.
- The Organisation for Economic Co-operation and Development, (OECD), 2019. Pharmaceutical residues in freshwater hazards and policy responses. OECD Studies on Water. OECD Publishing <https://www.oecd.org/publications/pharmaceutical-residues-in-freshwater-c936f42d-en.htm>.
- Turlejski, K., 1996. Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. *Acta Neurobiol. Exp.* 56, 619–636.

- United Nations (UN), 2015. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. A/RES/70/1. UN <https://sdgs.un.org/2030agenda>.
- United Nations, (UN), 2017. The United Nations World Water Development Report 2017: Wastewater: The Untapped Resource; Facts and Figures. WWDR 2017. UN <https://unesdoc.unesco.org/search/N-EXPLORE-6426ae3b-41ba-4454-9d44-d7ae4549fb20>.
- United Nations (UN) Department of Economy and Social Affairs, 2018. World urbanization prospects. The 2018 revision. ST/ESA/SER.A/420. UN <https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-Report.pdf>.
- Verdú, J.R., Lobo, J.M., Sánchez-Piñero, F., Gallego, B., Numa, C., Lumaret, J.P., Cortez, V., Ortiz, A.J., Tonelli, M., García-Teba, J.P., Rey, A., Rodríguez, A., Durán, J., 2018. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: an interdisciplinary field study. *Sci. Total Environ.* 618, 219–228.
- Verdú, J.R., Cortez, V., Ortiz, A.J., Lumaret, J.P., Lobo, J.M., Sánchez-Piñero, F., 2020. Biomagnification and body distribution of ivermectin in dung beetles. *Sci. Rep.* 10, 9073.
- Wang, J., Li, S., He, B., 2020. Chinese physicians' attitudes toward eco-directed sustainable prescribing from the perspective of ecopharmacovigilance: a cross-sectional study. *BMJ Open* 10, e035502.
- Wess, R.A., 2021. Update of EMA's guideline on the environmental risk assessment (ERA) of medicinal products for human Use. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 55 (2), 309–323. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00216-1>.
- Wessler, I., Kilbinger, H., Bittinger, F., Kirkpatrick, C.J., 2001. The biological role of non-neuronal acetylcholine in plants and humans. *Jpn. J. Pharmacol.* 1, 2–10.
- World Health Assembly (WHA), 2015. Resolution WHA68.7. Global action plan on anti-microbial resistance. Sixty-eighth World Health Assembly, Geneva, 18–26 May 2015. Resolutions and Decisions, Annexes. World Health Organization, Geneva <https://www.paho.org/en/documents/wha687-global-action-plan-antimicrobial-resistance-draft-resolution-2015>.
- World Health Organization (WHO), 2012. Pharmaceuticals in Drinking-water. ISBN 978 92 4 150208 5. WHO [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- Yan, L., Zhang, Z.L., Ding, J., Liu, X., 2020. Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *J. Environ. Manag.* 253, 109732.
- Zhenxiang, H., Cheng, X., Kyzas, G.Z., Fu, J., 2016. Pharmaceuticals pollution of aquaculture and its management in China. *J. Mol. Liq.* 223, 781–789.







# Discusión



La contaminación del planeta es un tema que suscita cada vez un mayor interés. La diversidad y cantidad de productos químicos sintéticos liberados a los ecosistemas han ido aumentando a un ritmo superior al de otros agentes de cambio global como el CO<sub>2</sub> y la pérdida de biodiversidad (Bernhardt et al., 2017). Entre estos compuestos químicos destacan los fármacos, que poseen al menos dos características que los hacen especialmente relevantes: están diseñados para producir sus efectos farmacológicos a bajas concentraciones, como las que se pueden encontrar en el medio ambiente, y también para ser estables, de manera que puedan alcanzar e interactuar con las moléculas objetivo, por lo que su degradación fuera del organismo puede ser en ocasiones lenta (Kümmerer, 2008).

El consumo de medicamentos (tanto humanos como los utilizados en veterinaria) no para de crecer a nivel global y se estima que esta tendencia no se va a invertir por diversos motivos (OCDE, 2019). Por una parte, la esperanza de vida del ser humano es cada vez mayor, las economías crecen, especialmente las economías emergentes, y con ello, aumenta la capacidad y las expectativas para tratar el envejecimiento y las enfermedades crónicas. Por otra parte, la intensificación de las prácticas ganaderas y acuícolas para satisfacer la demanda, el diseño de nuevos productos farmacéuticos o el cambio climático, que agravará enfermedades ya existentes, (tanto las transmisibles como las no transmisibles), están promoviendo un consumo creciente de medicamentos. Como es lógico, este incremento hará que, paralelamente, el volumen de residuos medicamentosos que acaba en el medio ambiente también se incremente.

De hecho, algunas de las principales vías de entrada de los fármacos y sus residuos en el medio ambiente están relacionadas con el consumo y la posterior excreción. Los fármacos alcanzan el medio acuático principalmente a través de las aguas residuales. Es importante señalar que las EDAR disponibles actualmente no están específicamente diseñadas para eliminar fármacos. De todas formas, cualquiera de las etapas del ciclo de vida del medicamento es una posible vía de entrada de fármacos y sus residuos a las diferentes matrices ambientales.

Una vez en el medio ambiente, los fármacos se transforman y se transfieren entre los diferentes compartimentos. Se han detectado residuos de fármacos en todas las matrices ambientales, principalmente en el agua, incluyendo el agua de grifo, pero también en el suelo, el aire y la biota. De hecho, estudios recientes sugieren que los fármacos se bioacumula a través de la red trófica.

La farmacontaminación afecta a los ecosistemas. El primer caso documentado de desastre ecológico fue la práctica desaparición de algunas especies de buitres en Asia a

principios del siglo XXI, debido al uso de diclofenaco veterinario. Son varios los efectos conocidos también en otras especies (ver tabla 1, páginas 45-46). En cuanto a la salud humana, el ejemplo más conocido de farmacontaminación es el incremento de bacterias con resistencias a antibióticos, lo que supone uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Aunque es posible que hasta ahora se haya impuesto una visión antropocéntrica del problema, y que las alteraciones producidas en los ecosistemas puedan tener indirectamente importantes e inesperadas consecuencias en la salud humana. Sería imprescindible el enfoque o la filosofía de “Una Única Salud” o “One Health”, que considera que la salud humana está íntimamente relacionada con la salud animal y la medioambiental.

A pesar de la creciente investigación en el impacto ambiental de los medicamentos, se tiene información sobre la presencia en la naturaleza de unos 990 fármacos (mientras que se estima que se utilizan alrededor de 4.000 principios activos diferentes), por lo que sería preciso seguir investigando en esta área y también en los efectos ecotoxicológicos de los fármacos.

La farmacontaminación es un problema complicado y difuso que se caracteriza por incertidumbres científicas, con un gran número de partes interesadas con diferentes valores e intereses, y una enorme complejidad. Generalmente ha sido abordada por profesionales ajenos al ámbito sanitario. No obstante, si se pretende tratar eficazmente el problema, sería necesario un enfoque interdisciplinar, contando con todos los agentes implicados en el complejo ciclo de vida del medicamento.

Entre las posibles soluciones, cabe actuar en origen, antes de que se produzca la contaminación, o una vez se haya producido, mejorando la eliminación de la misma. Probablemente lo más sensato sea combinar los dos tipos de medidas. Algunas ideas que podrían contribuir a mejorar el problema podrían incluir:

- Uso racional del medicamento
- Eco-prescripción o “prescripción verde”
- Simplificar el número de fármacos disponible
- Diseño “verde” (biodegradables)
- Educación a la población general y a los profesionales sanitarios
- Mejora de la gestión de residuos
- Ecofarmacovigilancia. Farmacovigilancia ambiental
- Mejora de las EDAR

Son muchos los desafíos pendientes en el abordaje de la farmacontaminación, y es fundamental que desde el sector sanitario surjan iniciativas que contribuyan a minimizar el impacto ambiental de los medicamentos. En este sentido, destaca la iniciativa “Basque Sustainable Pharmacy”, dentro de la cual se enmarca la presente tesis doctoral.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, la presente tesis doctoral se ha centrado en varios aspectos. En primer lugar, se ha estudiado el impacto de los fármacos utilizados en la primera ola de la pandemia COVID-19 en Vitoria-Gasteiz, desarrollado en el capítulo 1 de la sección experimental. Hay que tener en cuenta que Vitoria-Gasteiz fue, posiblemente, uno de los primeros puntos de entrada del virus SARS-CoV-2 en España, y que precisamente ha sido una de las ciudades más afectadas al inicio de la primera ola, en la que las unidades de cuidados intensivos (UCI) llegaron a aumentar su capacidad en un 216%.

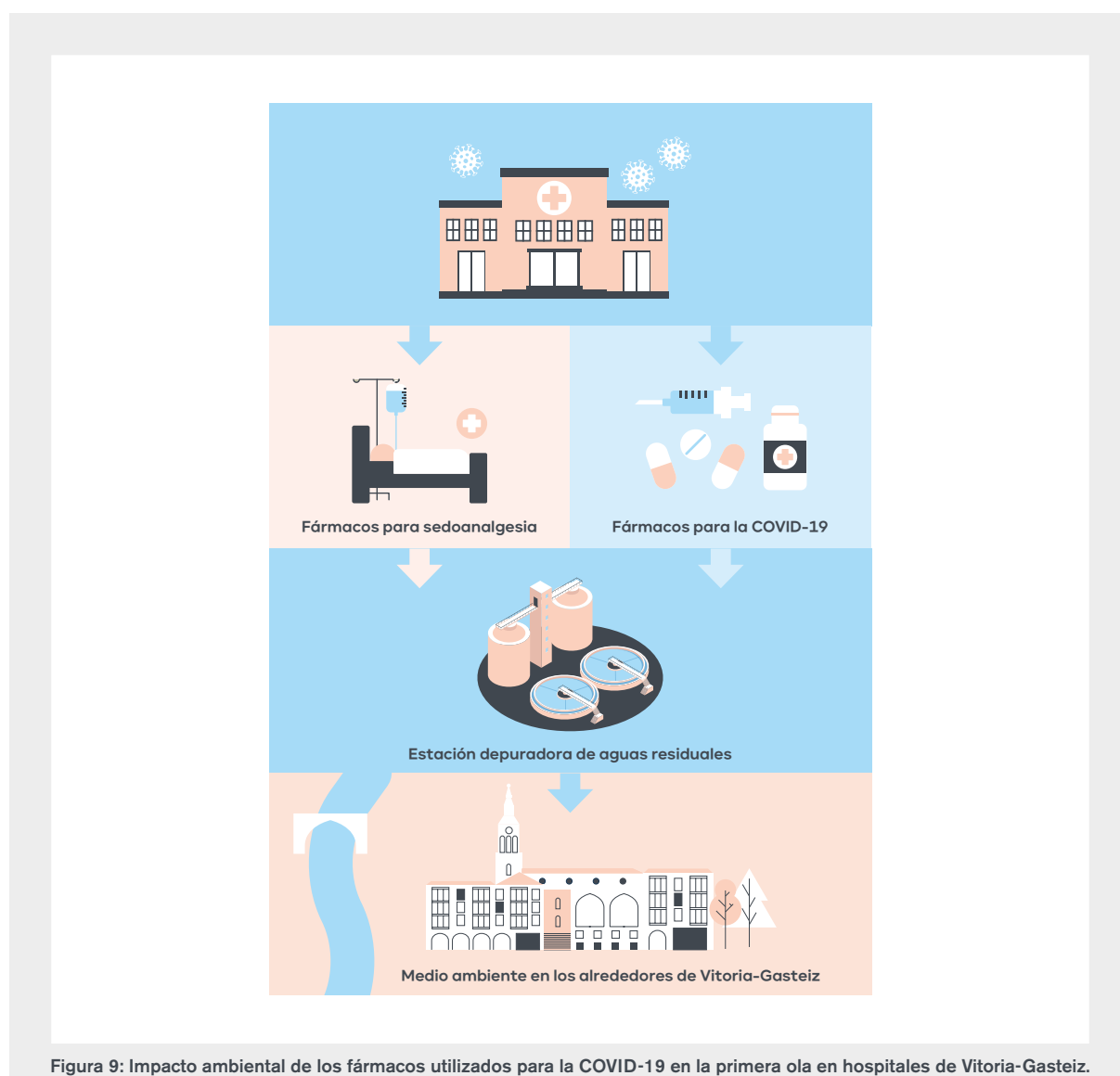
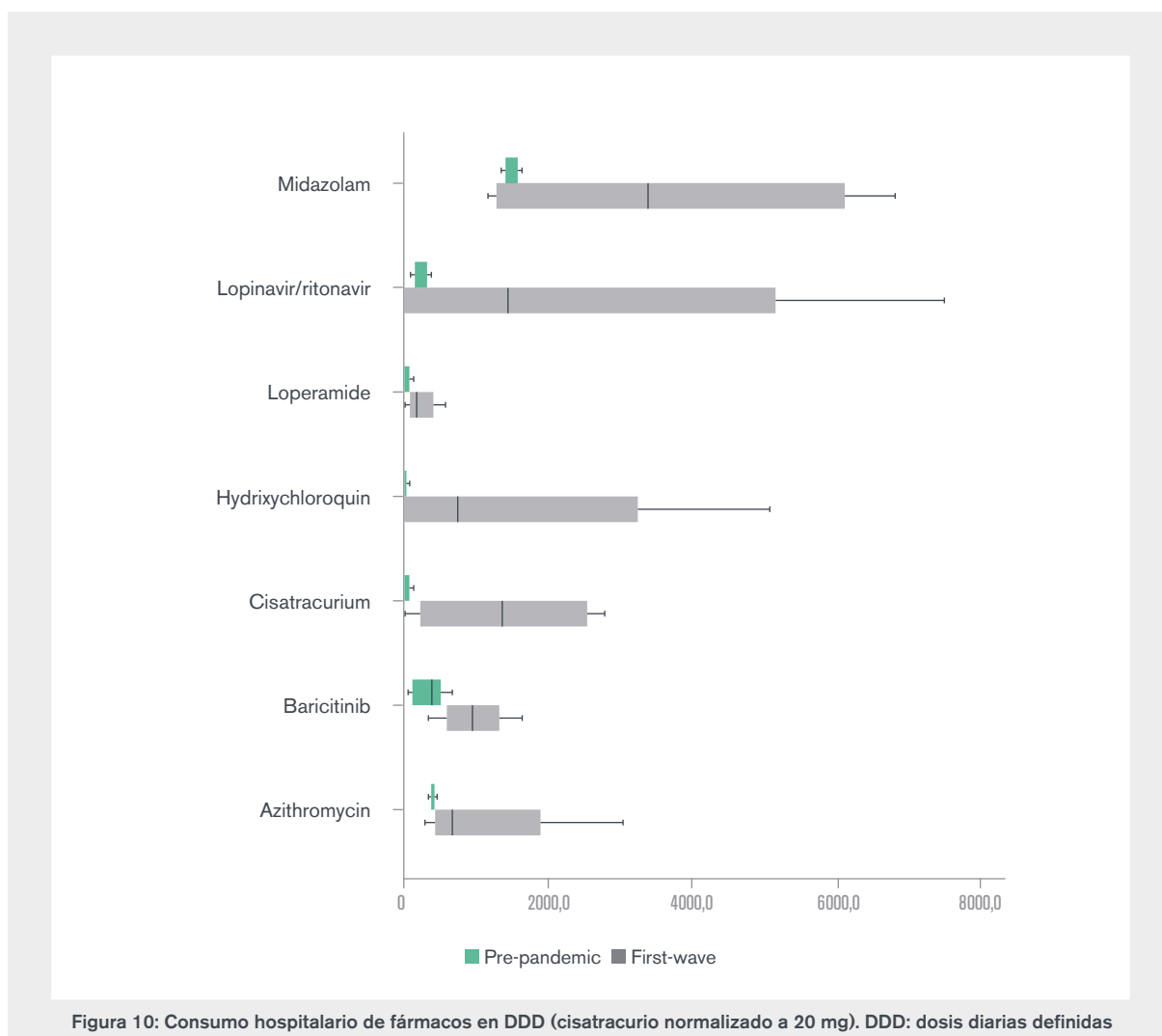


Figura 9: Impacto ambiental de los fármacos utilizados para la COVID-19 en la primera ola en hospitales de Vitoria-Gasteiz.

Uno de los objetivos de este estudio fue describir el uso de los fármacos para el tratamiento de la COVID-19 en el hospital, centrándonos en los de actividad antiviral y los utilizados en las UCI. Para este cometido, se obtuvieron los datos de consumo hospitalario de estos fármacos entre febrero y mayo de 2020 y se compararon con los del mismo periodo en 2018 y 2019. Posteriormente, se calculó el número de dosis diarias definidas (DDD) para cada fármaco. Los fármacos cuyo consumo fue drásticamente incrementado fueron cistracurio (cuyo consumo se multiplicó por 25) y lopinavir-ritonavir (consumo multiplicado por 20) (ver tabla 2 y figura 10). Cistracurio es un bloqueante neuromuscular utilizado en las UCI y el lopinavir-ritonavir son antivirales (ritonavir se utiliza como potenciador farmacocinético de lopinavir, debido su a potente inhibición del CYP3A4). A pesar de que no se documentara uso hospitalario de hidroxicloroquina en el periodo pre-pandémico, se registró un pico máximo de 7.503 DDD en marzo, lo que equivaldría a que 250 personas hubieran tomando diariamente hidroxicloroquina durante ese mes. Los resultados están en línea con los de otros estudios en los que se observó un incremento del consumo de fármacos para sedoanalgesia y bloqueantes neuromusculares debido al aumento de pacientes con COVID-19 atendidos en las UCI (Corregidor-Luna et al., 2020)

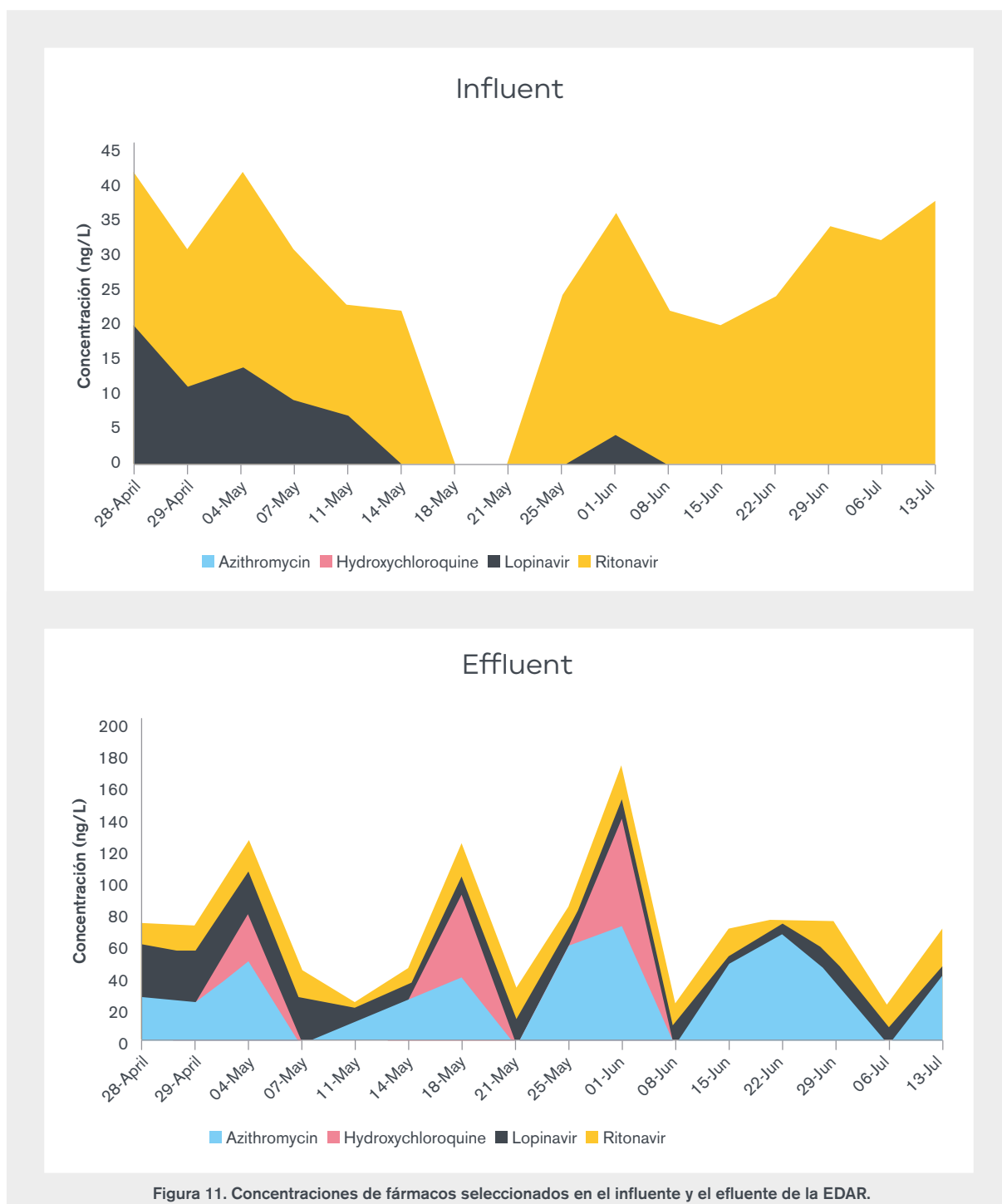
**Tabla 2. Consumo hospitalario de los fármacos seleccionados.**

Drug	Use in COVID-19	ATC	DDD	MEAN PRE-PANDEMIC	MEAN FIRST WAVE	MULTIPLYING FACTOR
Hydroxichloroquin (mg)	Antiviral	P01BA02	516 mg	-	842.500	No pre-pandemic registered consumption
Cistracurium (mg)	Neuromuscular blocker	M03AC11	Not available	1.110	27.603	24,9
Lopinavir/ritonavir (mg)	Antiviral	J05AR10	800 mg	105.100	2.074.050	19,7
Loperamide (mg)	Anti-diarrheal	A07DA03	10 mg	570	2.331	4,1
Baricitinib (mg)	Immunomodulatory	L04AA37	4 mg	1.224	3.811	3,1
Azythromycin (mg)	Immunomodulatory	J01FA10	300 mg	115.850	347.575	3,0
Midazolam (mg)	Sedoanalgesic	N05CD08	15 mg	22.358	55.258	2,5
Fentanil iv (mg)	Sedoanalgesic	N01AH01	Not available	273	666	2,4
Ipratropium (mg)	Bronchodilator	R03BB01	Not available	1.240	1.847	1,5
Rocuronium (mg)	Neuromuscular blocker	M03AC09	Not available	16.025	24.063	1,5
Ceftriaxone (g)	Antibiotic	J01DD04	2 g	2.572	3.675	1,4
Salbutamol (mg)	Bronchodilator	R03CC02	Not available	9.556	12.798	1,3
Tocilizumab (mg)	Immunomodulatory	L04AC07	20 mg	29.406	39.140	1,3
Propofol (g)	Sedoanalgesic	N01AX10	Not available	1.118	1.386	1,2
Morphine iv (mg)	Sedoanalgesic	N02AA01	30 mg	62.825	67.748	1,1
Enoxaparin (g)	Thromboprophylaxis	B01AB05	20 mg	558	565	1,0
Remifentanil (mg)	Sedoanalgesic	N01AH06	Not available	1.654	1.560	0,9
Levofloxacin (g)	Antibiotic	J01MA12	500 mg	861	617	0,7
Dexamethasone (mg)	Immunomodulatory	H02AB02	1,5 mg	40.352	27.211	0,7
Metilprednisolone (g)	Immunomodulatory	H02AB04	20 mg	193	129	0,7



Un segundo objetivo del estudio fue medir los fármacos en aguas residuales, tanto en el influente como en el efluente de la EDAR de Crispijana, que recibe, entre otras, las aguas residuales del municipio de Vitoria-Gasteiz, incluyendo las aguas residuales hospitalarias. Para ello, se obtuvieron 16 muestras compuestas de 24 horas entre el 28 de abril y el 13 de julio de 2020. El procedimiento analítico fue validado, obteniéndose resultados satisfactorios y midiéndose finalmente las concentraciones de cuatro fármacos (ver figura 11).





Hay que tener en cuenta algunas cuestiones a la hora de interpretar los resultados de este trabajo. Las muestras de las aguas residuales (influyente y efluente de la EDAR) no fueron recogidas en el momento de máximo uso de los fármacos estudiados. Además, las mediciones ambientales de los fármacos representan tanto el consumo de estos fármacos en los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital como el consumo habitual en otros pacientes no hospitalizados.

En cuanto a la interpretación de las concentraciones de los fármacos estudiados, llama la atención el hecho de que se obtuvieran concentraciones más elevadas en el efluente comparando con en el influente. En teoría, las concentraciones de los compuestos deberían ser más elevadas en el influente de la EDAR. Esta contradicción puede ser explicada por dos argumentos. En primer lugar, el agua muestreada en el efluente no es el mismo cuerpo de agua del que se tomó la muestra influente. Hay que tener en cuenta el tiempo de retención hidráulica, es decir, el tiempo que permanece el agua en la EDAR, por lo que, si se muestrea en el mismo momento en el influente y el efluente, las concentraciones no siempre están correlacionadas. En segundo lugar, las muestras del influente son más complejas de analizar debido al alto efecto de la matriz, por lo que puede haber interferencias que afectan a la detección del analito en cuestión. Esto puede incluso conducir a la no detección de ciertos compuestos si están presentes en concentraciones muy bajas o cercanas al límite de detección.

Otro de los objetivos del presente estudio fue evaluar el potencial riesgo ecotoxicológico de los fármacos seleccionados y comparar las concentraciones obtenidas con las publicadas en la literatura. Para ello, se realizaron las siguientes acciones. Inicialmente, con objeto de conocer las concentraciones ambientales notificadas en la literatura, se utilizó la base de datos de la Agencia Alemana de Medio Ambiente (UBA, 2019), y posteriormente se buscaron datos de ecotoxicidad (PNEC: concentración prevista sin efecto) para cada fármaco individual (ver tabla 3). En los casos en los que no se disponía del dato se utilizó la herramienta ECOSAR v2.0, que relaciona la estructura de la molécula con la actividad ecológica, del Organismo de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (ECOSAR, 2021), y se utilizó un factor de 25 para corregir el impacto de la dilución del efluente en las aguas superficiales (Keller et al., 2014).

**Tabla 3. Información sobre la presencia ambiental de los fármacos más relevantes utilizados en la primera ola de la pandemia COVID-19.**

Fármaco	Estudios <sup>^</sup>	MEC <sup>†</sup>	MEC VG <sup>‡</sup>	PNEC <sup>§</sup>	RQ <sup>*</sup>
Hidroxiclороquina	Ninguno	-	0,071	85,8 <sup>a</sup>	3,3 X 10 <sup>-5</sup>
Lopinavir	1	0,305	0,033	4,5 <sup>b</sup>	2,9 X 10 <sup>-3</sup>
Ritonavir	5 (todos de Suiza)	0,12	0,033	2,9 <sup>c</sup>	4,6 X 10 <sup>-3</sup>
Cisatracurio	Ninguno	-	-	65 <sup>d</sup>	-
Azitromicina	105	16,6	0,073	0,02 <sup>e</sup>	0,146

<sup>^</sup>Nº de estudios con detección positiva. <sup>†</sup>MEC: concentración ambiental medida, según la base de datos de la Agencia Alemana del Medio Ambiente. Se indica la MEC más alta jamás registrada (µg/L). <sup>\*</sup>MEC VG: concentración ambiental más alta medida en Vitoria-Gasteiz (µg/L). <sup>§</sup>PNEC: concentración prevista sin efecto; <sup>a</sup>NOEC 21 días, reproducción, *Daphnia Magna* AF de 100 (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental); <sup>b</sup>ECOSAR v 2.0. ChV, Daphnids; <sup>c</sup>ECOSAR v 2.0. ChV, peces; <sup>d</sup>para atracurio: ECOSAR v 2.0. ChV; <sup>e</sup>Test de inhibición de peces (OECD 201), *Microcystis aeruginosa*. NOEC con una AF de 10. (Tell et al., 2019). RQ: Cociente de riesgo. <sup>\*</sup>Se consideró un factor de dilución de 25 (Keller et al., 2014).

Los resultados de este estudio demuestran que para la mayoría de los fármacos seleccionados existe escasa información sobre sus posibles efectos nocivos en el medio ambiente (exceptuando el caso de azitromicina).

**Hidroxiclороquina:** en un reciente estudio se predijeron las posibles consecuencias ecotoxicológicas de algunos fármacos relevantes utilizados durante esta pandemia (Tarazona et al., 2021). Según las estimaciones cuantitativas de la relación entre estructura y actividad (QSAR: *quantitative structure-activity relationship*) la hidroxiclороquina (un metabolito de la cloroquina) es ligeramente menos tóxica que la cloroquina para los organismos acuáticos, por lo que los autores extrapolaron su PNEC (120 µg/L) y se utilizó un factor de corrección (AF) de 100. Otros autores demostraron que el organismo más sensible a este fármaco es un crustáceo (*Daphnia magna*), con una concentración de no efecto (NOEC, 21 días, reproducción) de 85,8 µg/L (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental) y que la hidroxiclороquina es potencialmente persistente (0% degradación en 28 días). Cabe resaltar que en este estudio se presenta la primera detección de hidroxiclороquina en el medio ambiente (en un efluente de EDAR). El riesgo ambiental esperado parece ser bajo, con un RQ <1.

**Azitromicina:** al contrario que para el resto de los fármacos estudiados, existe mucha información sobre este antibiótico macrólido, que está incluido en el programa europeo de monitorización de la directiva marco sobre el agua (Water Framework Directive) (Go-

mez-Cortes, 2021). De hecho, en la base de datos de la Agencia Alemana de Medio Ambiente hay más de 100 registros de detección positivos, que ha demostrado ser particularmente tóxico para las cianobacterias (*Microcystis aeruginosa*) con un PNEC de 0,02 µg/L (prueba de inhibición del crecimiento de la OCDE, NOEC con un AF de 10) (Tell et al., 2019). La concentración máxima detectada en nuestro estudio, 0,073 µg/L, es superior al valor de esta PNEC, lo que indica un riesgo ecotoxicológico moderado (RQ= 0,146).

**Lopinavir-ritonavir:** el estudio presenta el segundo dato de concentración ambiental de lopinavir (en la base de datos de UBA sólo encontramos un registro). Según la clasificación medioambiental sueca, lopinavir tendría el potencial de bioacumularse. En el estudio de Tarazona y colaboradores los autores concluyen que *“a pesar de las incertidumbres en la extrapolación de los datos de ecotoxicidad, la información disponible sugiere que las concentraciones previstas de los antivirales y los booster farmacocinéticos están dentro del intervalo de los valores genéricos de PNEC para los antivirales, y se requiere una atención específica para los efectos subletales en los peces”*. La ecotoxicidad se estimó utilizando la herramienta ECOSAR v2.0, al no disponer de datos experimentales. Los resultados del presente estudio (RQ de  $2,9 \times 10^{-3}$  para lopinavir y de  $4,6 \times 10^{-3}$  para ritonavir), sugieren que el riesgo de toxicidad ambiental es bajo.

Es posible que el impacto ecológico potencial de los antivirales sobre los virus presentes en el medio ambiente no se haya abordado suficientemente hasta ahora. Los hallazgos de este estudio se suman a la reciente evidencia científica. Kuroda y colaboradores estimaron la presencia, el riesgo ecotoxicológico y la resistencia adquirida de los antivirales asociados con COVID-19 en aguas ambientales (Kuroda et al., 2021). Los autores sugieren que la eficiencia en la eliminación en las EDAR convencionales serían bajas para la mitad de las sustancias estudiadas y que las altas concentraciones pueden estar presentes en los efluentes y persistir así en el medio ambiente. También estimaron un alto riesgo ecotoxicológico en la recepción del efluente en aguas fluviales para lopinavir y ritonavir, y un riesgo medio para hidroxiclороquina. Además, sugirieron que el potencial de la fauna silvestre para adquirir resistencia a los fármacos antivirales era bajo (Kuroda et al., 2021). Sin embargo, no reconocieron la posibilidad de la bioacumulación a través de la red trófica (Orive & Lertxundi 2020, Previšić et al., 2021). Tarazona y colaboradores destacaron que se esperaba un alto riesgo ambiental para ivermectina (Tarazona et al., 2021), un fármaco que no se utilizó en nuestro medio (Domingo-Echaburu et al., 2021).

Por otra parte, los resultados obtenidos evidencian un riesgo ecotoxicológico moderado-bajo de los fármacos utilizados para el tratamiento de la COVID-19. No obstante, y

a pesar de que la continua investigación de la presencia y efectos de los fármacos en el medio ambiente, todavía hay desconocimiento sobre la mayoría de los que se utilizan. Por ello, en esta tesis doctoral, en segundo lugar, se decidió analizar la presencia en el medio ambiente y los datos ecotoxicológicos de los denominados “fármacos peligrosos” en el entorno sanitario, aportando nuestro conocimiento sobre los medicamentos, como un ejemplo de conexión entre el mundo sanitario y el medioambiental (ver figura 12).



Los profesionales sanitarios están expuestos laboralmente a medicamentos en su práctica habitual. Algunos de ellos contienen fármacos que pueden producir efectos no deseados en las personas que los manipulan. Dichos fármacos son catalogados como “peligrosos” por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud del Trabajo de EE.UU. (NIOSH). Estos fármacos serían todos aquellos que hayan mostrado una o más de las siguientes características en estudios con animales, humanos o sistemas *in vitro*: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad de órganos a dosis bajas o genotoxicidad. El NIOSH publica y actualiza periódicamente esta lista de fármacos peligrosos en entornos sanitarios (NIOSH, 2020), y en el grupo 1 se clasifican aquellos que son carcinogénicos. Además, se espera que el cáncer (tanto en humanos como en animales) crezca a nivel mundial, por lo que el consumo de medicamentos anti-neoplásicos puede crecer, lo que conduciría a un aumento de los fármacos anticancerígenos y sus residuos en el medio ambiente. No todos los fármacos pertenecientes al grupo 1 pueden ser clasificados como “antineoplásicos” o “citostáticos”. Dado que la mayor parte de las investigaciones sobre la presencia ambiental y los efectos ecotoxicológicos de los fármacos se ha centrado en esta clase terapéutica, otros fármacos carcinógenos pertenecientes a diferentes grupos terapéuticos pueden haberse omitido en estudios previos.

Uno de los objetivos de este estudio fue revisar la presencia en el medio ambiente de los fármacos peligrosos (grupo 1 de la lista NIOSH). Para ello, en primer lugar, se seleccionaron los fármacos teniendo en cuenta la última lista disponible (NIOSH, 2020). Los estrógenos (incluyendo dietilestilbestrol) y las combinaciones de estrógenos/progestágenos fueron excluidos de este estudio, ya que han sido ampliamente estudiados (UBA, 2019). De los 92 fármacos o grupos de fármacos clasificados en el grupo 1 de la lista NIOSH, se seleccionaron 90.

Posteriormente, se consultó la base de datos de la UBA y la revisión realizada por Christian Daughton para obtener el número de estudios que registraron detecciones positivas en el medio ambiente y las concentraciones máximas registradas en las principales matrices acuáticas para cada sustancia. Hay evidencia de presencia en el medio ambiente de 19 de los fármacos seleccionados (bortezomib, daunorrubicina y mitomicina han sido estudiados, pero nunca cuantificados). Los fármacos con más estudios que registran detecciones positivas son: el antibiótico cloranfenicol (55), los alquilantes ciclofosfamida (39) e ifosfamida (30), y el modulador del receptor estrogénico tamoxifeno (18). Para 68 de los 90 fármacos, no se encontró información sobre su presencia en el medio ambiente.

Según Daughton (2016), existen “abundantes datos de presencia” para: cloranfenicol, ciclofosfamida e ifosfamida y “datos limitados de presencia” para 5-fluorouracilo. Hay varios fármacos con escasez de datos de presencia por varias razones, como la falta de metodologías analíticas adecuadas o una falta absoluta de atención (posible efecto Mateo): amsacrina, bendamustina, bortezomib, busulfán, capecitabina, carmustina, clorambucilo, cisplatino, citarabina, doxorubicina, epirubicina, fludarabina, idarrubicina, irinotecán, melfalán, oxaliplatino, valganciclovir, vinblastina y vincristina.

Otro de los objetivos del estudio fue revisar el posible impacto medioambiental de los fármacos seleccionados (características PBT y ERA). No se pudo realizar una evaluación del riesgo para 12 de los 22 fármacos estudiados en el medio ambiente (ver tabla 4). Para 10 fármacos, los datos sobre persistencia, bioacumulación y toxicidad estaban ausentes. Entre los 68 fármacos que nunca han sido estudiados en el medio ambiente, la evaluación del riesgo sólo fue posible para 21 de ellos (ver tabla 5).

**Tabla 4. Listado de fármacos que han sido estudiados en el medio ambiente.**

5-Fluorouracilo	Citarabina	<u>Gemcitabina</u>	<u>Paclitaxel</u>
Azatioprina	Daunorubicina	<u>Ifosfamida</u>	<u>Tamoxifeno</u>
<u>Bortezomib</u>	Docetaxel	Irinotecán	Vinblastina
<u>Capecitabina</u>	Doxorubicina	<u>Metotrexato</u>	Vincristina
Cloranfenicol	Epirubicina	<u>Mitomicina</u>	Vinorelbina
<u>Ciclofosfamida</u>	<u>Etopósido</u>		

Subrayados los que disponen de evaluación de riesgo (según PBT-index).

**Tabla 5: Listado de fármacos que no han sido estudiados en el medio ambiente.**

Altreamina	Dacarbazina	Lenalidomida	Romidepsin
Amsacrina	Dactinomicina	Lomustina	<u>Temozolamida</u>
Arsénico, trióxido	<u>Dasatinib</u>	Mecloretamina	Temsirolimus
Azacitidina	Decitabina	<u>Melfalán</u>	Tenipósido
Belinostat	Dexrazoxano	<u>Mercaptopurina</u>	Talidomida
Bendamustina	Emtansina-MAB	Mitotano	<u>Tioguanina</u>
Bleomicina	Estramustina	Mitoxantrona	Tiotepa
<u>Busulfán</u>	Estreptozocina	<u>Nelarabina</u>	<u>Topotecán</u>
<u>Cabacitaxel</u>	<u>Everolimus</u>	Omacetaxin	Trabectedina
<u>Carboplatino</u>	Floxuridina	<u>Oxaliplatino</u>	Deruxtecán-MAB

Carmustina	Fludarabina	Ozogamicina-MAB	Trifluridina
<u>Clorambucilo</u>	<u>Ganciclovir</u>	Panobinostat	Uramustina
Cidofovir	<u>Hidroxiurea</u>	<u>Pemetrexed</u>	<u>Valganciclovir</u>
<u>Cisplatino</u>	Idarubicina	Pentostatina	Valrubicina
<u>Cladribina</u>	<u>Imatinib</u>	Pomalidomida	Vandetanib
Clofarabina	Ixazomib	Pralatexatro	Vedotin-MAB
<u>Ciclosporina</u>	Ixabepilona	Procabacina	Vorinostat

Subrayados los que disponen de evaluación de riesgo (según PBT-index). -MAB: conjugado con un anti-cuerpo monoclonal.

La presencia de los fármacos antineoplásicos en el medio ambiente y sus potenciales efectos ecotoxicológicos han sido ampliamente estudiados en las últimas décadas, centrándose especialmente en los del grupo L de la clasificación ATC (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores). Fármacos pertenecientes a otros grupos del ATC han podido ser omitidos. A pesar de que existe evidencia de la presencia de fármacos en general en la biota acuática, faltan estudios acerca de los fármacos antineoplásicos (Swiacka et al., 2022).

La lista NIOSH es publicada por una agencia federal de los EE.UU. Por lo tanto, al aplicar esta lista a otros entornos hay que tener en cuenta los medicamentos disponibles localmente. Por ejemplo, el tegafur, un profármaco de 5-fluorouracilo disponible en España y otros países, no está incluido en el grupo 1. Otros ejemplos son la vinflunina (disponible en España) y la pixantrona. Se encontró información sobre tegafur en matrices acuáticas, pero no sobre vinflunina ni pixantrona.

Otra de las limitaciones del empleo de la lista NIOSH es que en la última actualización (en formato borrador) se incluyen nuevas aprobaciones de medicamentos o aquellos que recibieron nuevas advertencias relacionadas con la seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2015. Por lo tanto, los medicamentos aprobados más recientemente no se incluyen. Algunos de estos ejemplos (principios activos) son: venetoclax, para la leucemia (aprobado en 2017 por la EMA y en 2020 por la FDA), palbociclib, un fármaco para el cáncer de mama (aprobación de la EMA y la FDA en 2016) y otros, como: dacomitinib, osimertinib, encorafenib, lorlatinib, alectinib, binimetinib, ribociclib, tivozanib, rucaparib y niraparib.

Algunos autores han criticado el acceso a la información del ERA, sugiriendo que debería ser más fácil y transparente (Oelkers, 2020). De hecho, consultar la información del ERA



en la página web de la EMA para este estudio resultó ser todo un desafío. Sería recomendable, tal y como sugiere Oelkers (2020), facilitar la búsqueda de esta información en la página web de la EMA.

Una posible limitación del presente estudio es que se utilizaron los datos de la base de datos de la Agencia Alemana de Medio Ambiente (UBA), que sólo incluye información hasta 2018. Por lo tanto, los datos más recientes no se recogen en este estudio.

Los datos de consumo son indispensables, ya que afecta al volumen de fármaco que llega al medio ambiente y, por lo tanto, a la magnitud de los posibles efectos ecotoxicológicos de los fármacos peligrosos. Sin embargo, no siempre se dispone de datos fiables sobre el consumo (Heath et al., 2020), y puede resultar especialmente difícil para medicamentos dirigidos a mascotas (Domingo-Echaburu et al., 2021).

Es conocido que el cáncer en humanos aumentará en los próximos años (Sung, 2021), lo que probablemente llevará a un aumento del consumo de medicamentos contra el cáncer. La lista NIOSH se refiere únicamente a fármacos de uso humano, pero los antineoplásicos se utilizan también en mascotas, principalmente en perro y en gatos. Debido a las mejoras en nutrición, control de parásitos y vacunas, los animales de compañía son cada vez mayores y propensos a sufrir cáncer (AAHA, 2016). Además, el número de mascotas está creciendo bruscamente desde 2010 en los países europeos (Statista, 2019), lo que probablemente conduzca a un mayor uso de antineoplásicos, algunos de los cuales son exclusivamente para tratar mascotas, como toceranib y masatinib para perros (AAHA, 2016). Por lo tanto, se espera que una mayor cantidad de fármacos peligrosos alcance el medio ambiente.

A pesar de que no se tuvieron en cuenta para este estudio, se han detectado fármacos peligrosos en la orina de perro. En este sentido, no debemos olvidar el uso veterinario de los medicamentos, que también llegan al medio ambiente. Esto refuerza la idea de que un punto de vista “Una Única Salud” es crucial para el abordaje de la contaminación por medicamentos.

El NIOSH ofrece información sobre identificación de fármacos peligrosos para trabajadores del entorno sanitario (exposición ocupacional), y recomendaciones para el manejo de las excretas de pacientes que han recibido antineoplásicos. Otros organismos, como la AAHA, también realizan recomendaciones para los dueños de mascotas o trabajadores expuestos a las excretas de animales que han sido tratados con quimioterapia. Teniendo en cuenta que los fármacos y sus residuos están presentes en aguas residuales, los traba-

ADORES de las EDAR también pueden estar laboralmente expuestos a fármacos peligrosos. El centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) recomienda los siguientes equipos de protección individual para los trabajadores expuestos a aguas residuales o excretas de humanos: gafas, mascarilla o protector facial a prueba de salpicaduras, batas y guantes impermeables y botas de goma. Un estudio realizado en Taiwán mostró una alta concentración de ciertos fármacos (ketamina y metamfetamina, entre otros) en muestras de gases y aerosoles tomadas cerca de los tanques de aireación de una EDAR urbana. Por lo que, la exposición de los trabajadores de aguas residuales a fármacos peligrosos por inhalación requeriría de más investigación (Lin et al., 2020).

Hasta ahora, los profesionales sanitarios no han prestado suficiente atención al problema de la farmacontaminación (Lertxundi et al., 2020b), pero son conscientes de la existencia de una lista de fármacos peligrosos y de la importancia de protegerse de ellos. Resulta sorprendente que, a pesar de la existencia de un capítulo dedicado a la presencia de fármacos antineoplásicos en 21 hospitales de la República Checa en el libro de Heath et al, no se menciona la lista NIOSH (Heath et al., 2016). Sería interesante que las ciencias biomédicas y las ciencias ambientales trabajaran en sinergia para hacer frente a la farmacontaminación (Lertxundi et al., 2020b). Por otra parte, el criterio de “fármaco peligroso” también debería tenerse en cuenta al priorizar la investigación del impacto ambiental de los fármacos. Como los fármacos peligrosos son tóxicos por definición, también podrían representar un riesgo para el medio ambiente.

A pesar de que el estudio del impacto ambiental de los medicamentos se considera una línea de investigación prioritaria para determinadas instituciones relacionadas con la salud y con el medio ambiente, la relación de la farmacontaminación con los ODS promulgados por la ONU, no ha sido suficientemente estudiada. Por ello, en la presente tesis doctoral, y, en tercer lugar, se decidió estudiar en detalle esta relación, para lo cual se ha desarrollado un tercer capítulo experimental.

Después de las devastadoras consecuencias de la Segunda Guerra Mundial, se creó la ONU para mantener la paz y la seguridad internacionales, desarrollar relaciones de amistad entre las naciones y lograr la cooperación internacional. En 2015, la ONU estableció “La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible”, que incluye los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), una colección de 17 objetivos globales diseñados para ser un “*modelo para lograr un futuro mejor y más sostenible para todos*”. 5 años después de establecer los ODS, el mundo sufre una pandemia causada por un coronavirus zoonótico, el tercero en las últimas dos décadas (Banerjee et al., 2019), destacando la importancia de la inter-

conexión entre las personas, la biodiversidad y nuestro entorno compartido en el antropoceno. En este sentido, se destaca un vínculo crítico entre la salud humana y animal y el medio ambiente: el mediado por los medicamentos.

Aunque los medicamentos sólo se mencionan en uno de los diecisiete objetivos (objetivo 3), los medicamentos, y su creciente impacto ambiental en particular, podrían afectar a los ODS de manera inicialmente poco aparente. Hasta ahora, el problema emergente de la contaminación por fármacos no se ha abordado suficientemente. En este estudio, se describe y discute cómo la contaminación por fármacos puede afectar a los ODS e incluso amenazar su logro.



## ODS 2: Hambre cero

La agricultura, incluida la acuicultura, suministra la mayor parte de los alimentos que necesita la creciente población mundial para sobrevivir, por lo que una gran parte del agua disponible se destina a la agricultura. Los cambios en los patrones de precipitación derivados del cambio climático conllevarían a la utilización de las aguas residuales tratadas para el riego de las cosechas (Poustie et al., 2020). Además del potencial para la diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos, las aguas residuales tratadas contienen numerosas sustancias, incluyendo muchos fármacos que pueden terminar acumulándose en diferentes compartimentos de plantas (Poustie et al., 2020). De hecho, en un estudio realizado en Israel, se observó que en las muestras puntuales de orina de más del 75% de los adultos había niveles detectables de carbamazepina, a pesar de que ninguno de los participantes recibía tratamiento con este fármaco. La hipótesis del origen de la carbamazepina en estas muestras era el consumo de frutas y verduras regadas con aguas residuales tratadas (Schapira et al., 2020). Las plantas comparten con los animales algunos de los sistemas de señalización en los que los fármacos podrían actuar y que están filogenéticamente muy conservados (Carter et al., 2018). Por tanto, los residuos de fármacos presentes en el medio ambiente podrían afectar al rendimiento de las cosechas (visión antropocéntrica), pero también podría tener consecuencias inesperadas en las plantas y en los ecosistemas. Además, la literatura científica actual sugiere que la aplicación de biosólidos (residuos de lodos de las EDAR) a los suelos agrícolas podría ser sostenible, basándose en el reciclado de nutrientes (Clarke et al., 2014). Sin embargo, y al igual que con las aguas residuales tratadas, estos lodos también pueden contener fármacos.

Otra cuestión preocupante es el aumento del uso de antimicrobianos en el ganado, que conduce a la aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos con dramáticas consecuencias para la salud pública.

Al mismo tiempo, la acuicultura se ha desarrollado rápidamente y se ha convertido en una industria fundamental del desarrollo económico en algunos países (Zhenxiang et al., 2016). En algunos casos, la producción de la acuicultura supera incluso las capturas de pesca. Algunos medicamentos (especialmente los antibióticos) se utilizan ampliamente en la acuicultura, con el potencial de contaminar los entornos costeros.



### ODS 3: Salud y bienestar

Los medicamentos son indispensables para mejorar la salud y el bienestar. De hecho, la OMS ha promovido estrategias como la administración en masa de medicamentos para controlar o eliminar enfermedades tropicales poco o nada recordadas. Esta estrategia posee beneficios indiscutibles, aunque los efectos ecotoxicológicos no han sido debidamente estudiados (Orive & Lertxundi, 2020b). Se debería aplicar el punto de vista de “Una Única Salud” para el abordaje del impacto ambiental de todos los medicamentos, no solamente para los antibióticos (Orive & Lertxundi, 2020b).

Todos los medicamentos que se autorizan desde octubre de 2005 en Europa deben presentar un ERA a la EMA. Para evaluar el impacto ambiental, se tiene en cuenta la concentración ambiental prevista en aguas superficiales (PEC<sub>sw</sub>), cuyo cálculo se basa en la prevalencia de la enfermedad para la cual se autoriza. Esta aproximación no considera el consumo derivado de uso “fuera de ficha técnica”. Es el caso de la actual pandemia, en la que se han utilizado algunos fármacos como hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir, ivermectina, entre otros, en ocasiones con escaso beneficio para la salud humana y sin tener en cuenta el posible impacto ambiental (Tarazona et al., 2021). En el capítulo 1 de la presente tesis se ha abordado el impacto de los fármacos utilizados en la primera ola de la pandemia COVID-19 en Vitoria-Gasteiz. Por otro lado, muchos de los medicamentos que se utilizan han sido autorizados antes de la obligatoriedad de presentar el ERA, por lo que carecen de un adecuado informe de ecotoxicidad.

Se han encontrado residuos de fármacos en todos los compartimentos ambientales, incluido el agua de grifo. A pesar de que en un informe de la OMS se declaró que las con-

centraciones eran demasiado bajas para producir daño en la salud humana (OMS, 2012), se desconoce el efecto de la exposición a largo plazo y a una mezcla de contaminantes (BIO, 2013).

Se estima que el consumo de medicamentos siga aumentando debido al crecimiento económico, al envejecimiento de la población y a los avances en la atención sanitaria (OCDE, 2019), por lo que las emisiones al medio ambiente también aumentarían. Sería interesante reforzar los mecanismos de vigilancia postcomercialización, también en lo que respecta a los efectos medioambientales (ecofarmacovigilancia) (Jose et al., 2020).



### ODS 4: Educación de calidad

Existen varias iniciativas que incorporan la filosofía de los ODS en el ámbito universitario (HESI, GUNI, AASHE). A pesar de que existe mucha bibliografía sobre la presencia de fármacos en el medio ambiente (Daughton, 2016), el impacto ambiental de los medicamentos es un tema generalmente desconocido por los profesionales de la salud (Lertxundi et al., 2020b). En su estrategia para el abordaje de los fármacos en el medio ambiente, la CE establece la necesidad de incorporar actividades formativas sobre farmacontaminación en los estudiantes de medicina. (CE, 2019). Sería necesario incorporar actividades formativas de calidad en el ámbito de la farmacontaminación en los programas de grado de ciencias biomédicas, ingeniería y medioambiente. En este sentido, se ha llevado a cabo un estudio en la facultad de Farmacia de la UPV-EHU con el objetivo de evaluar el conocimiento y la actitud sobre farmacontaminación de los estudiantes de grado de farmacia (resultados parcialmente publicados en formato poster en la 20ª reunión anual de la ISoP en Omán, ISoP-2021).



### ODS 6: Agua limpia y saneamiento

El agua es esencial para la vida. Como el agua está siempre presente en el flujo de productos farmacéuticos en la naturaleza, también es el compartimento ambiental donde se encuentran más fármacos y residuos. Como resultado, junto con la escasez de agua y las inundaciones, la contaminación del agua es uno de los principales retos relacionados con el agua. Las actuales EDAR

no eliminan todos los fármacos y, además, el 80% de las aguas residuales del mundo se vierten a la naturaleza sin recibir tratamiento.

La mejora del acceso al saneamiento básico reducirá la defecación al aire libre y la entrada de fármacos y residuos por filtración, mejorando la calidad del agua subterránea. La reutilización de las aguas residuales como medida para hacer frente a la escasez de agua y promover la economía circular es inevitable, pero debería garantizarse la calidad del agua. El uso de estas aguas para el regadío traerá nuevos retos, ya que se ha documentado la acumulación de fármacos en los cultivos (Clarke et al., 2014).

En Europa, la “lista de vigilancia” de las aguas superficiales de la directiva marco sobre el agua es un mecanismo para obtener datos de seguimiento de alta calidad sobre posibles contaminantes del agua y evaluar el riesgo que plantean y, por tanto, decidir si deben establecerse determinados límites. Hasta la fecha, muchos fármacos ya han sido incluidos en la lista (Lertxundi et al., 2021), aunque hasta ahora no se ha establecido ningún límite (Loos et al., 2018). Recientemente, en China se seleccionaron 10 fármacos como compuestos prioritarios, estableciendo las bases para seleccionar los contaminantes candidatos en futuros estudios de seguimiento (Yan et al., 2020).



## ODS 7: Energía asequible y no contaminante

Como parte de la economía circular, la correcta gestión de los medicamentos no utilizados podría evitar que los medicamentos se liberen al medio ambiente, y crear energía en el proceso. Existen iniciativas interesantes, en las que los medicamentos de bajo riesgo se destruyen mediante la recuperación de energía, es decir, se utilizan como combustible en instalaciones industriales o para producir energía eléctrica (SIGRE, 2019).

Desde el punto de vista del ciclo de vida, el reciclaje de materiales de envasado de medicamentos es de vital importancia. Un estudio estimó que el 85% de los medicamentos sólidos en Europa se venden en blísters. Por lo tanto, la gestión postconsumo de estos residuos supone un reto (Pilchik, 2000). Estos envases suelen contener capas de aluminio y plástico, y son difíciles de reciclar. De hecho, en Europa se recicla sólo la mitad de los envases de aluminio. Algunos autores proponen utilizar el aluminio como combustible en pilas que convierten la energía química en energía eléctrica por acción de microorganismos.

mos (Noori, 2020), y otros han conseguido reciclar el metal utilizando solventes verdes (Nieminen, 2020).



## ODS 8: Trabajo decente y crecimiento económico

El fomento del turismo sostenible o “verde” ayuda a crear empleo y promueve la cultura y productos locales, permitiendo el crecimiento económico. En algunas zonas, el paisaje, la fauna y el medio ambiente son las principales atracciones turísticas. En las áreas en las que la principal actividad económica está basada en este tipo de turismo, la farmacotaminación podría suponer una amenaza a los ingresos económicos. Por tanto, la reducción de la contaminación por fármacos podría promover indirectamente el turismo ecológico.

El programa SAVE (*Saving Asia's Vultures from Extinction*) se puso en marcha en Asia tras el desastre ecológico producido por el diclofenaco de uso veterinario. Este programa tiene como objetivo la recuperación de la población de buitres a través del ecoturismo (restaurantes de buitres visitados por ornitólogos) y también ayudar económicamente a las comunidades locales (SAVE, 2020).

Los buitres han mostrado tener consecuencias positivas en la biodiversidad, la política, el turismo, el medio ambiente y la agricultura (Choisy, 2013). En un estudio realizado en España, donde habita el 95% de los buitres europeos, se estimó que al sustituir la eliminación de los cadáveres de ganado realizada por los buitres por la recolección y transporte a las plantas procesadoras se generaría el equivalente a la emisión de 77.344 toneladas métricas de CO<sub>2</sub> a la atmósfera al año (Morales-Reyes, 2015). Por lo tanto, prevenir la muerte masiva de los buitres mediante la regulación del diclofenaco daría mejores resultados económicos y ambientales que la alternativa.



## ODS 9: Industria, innovación e infraestructura

Las emisiones directas de la producción de medicamentos pueden dar lugar a concentraciones muy elevadas (del orden de mg/L) de fármacos y sus residuos en el medio ambiente y deberían ser motivo de preocupación (Larsson, 2014). La mayoría de la escasa

información disponible proviene de India y China, que se han convertido en la “farmacia del mundo en desarrollo” (Rewari et al., 2020), aunque también hay estudios realizados en Europa y EE.UU. (Larsson, 2014). Sería necesario investigar sobre tecnologías de limpieza de aguas residuales industriales eficientes. El sistema de sustitución por genéricos subvencionado por el Estado (por ejemplo, en España) se centra en la reducción de costes y ofrece pocos incentivos para que las empresas inviertan en tecnología más ecológica. Muchos actores, incluidos los organismos reguladores y las organizaciones sanitarias que compran los productos, tienen el potencial de crear incentivos y promover actitudes innovadoras más sostenibles. Como ejemplo, el gobierno de Suecia considera el control de la contaminación durante la fabricación a la hora de asignar las subvenciones a las empresas.



## ODS 11: Ciudades y comunidades sostenibles

Se estima que el 68% de la población mundial vivirá en áreas urbanas en 2050 (ONU, 2018). El 80% de las aguas residuales se vierten al medio ambiente sin depurar (ONU, 2017). La combinación de estos dos factores convierte a las ciudades modernas en puntos importantes de contaminación por fármacos. A pesar de que la presencia de fármacos en la naturaleza ha sido menos estudiada en el sur global, las concentraciones son superiores a las de países del oeste (Fekadu et al., 2019). Los hospitales, habitualmente localizados en áreas urbanas, representan una de las principales fuentes de contaminación de determinados fármacos como medios radiológicos de contraste, algunos antibióticos de amplio espectro y determinados citostáticos. La contribución de las aguas residuales hospitalarias al total del influente de las EDAR, en cuanto a la concentración de fármacos se refiere, es inferior al de las aguas residuales urbanas, aunque algunos compuestos pueden estar más concentrados en las aguas residuales hospitalarias. Existen iniciativas como la del Hospital Herlev en Copenhague, en las que el tratamiento de las aguas residuales se realiza *in situ*, con objeto de eliminar los fármacos antes de que lleguen a la EDAR municipal (Hospital Herlev, 2020). La implementación de este tipo de medidas podría no ser sostenible, en el contexto de recursos limitados (OCDE, 2019).





## ODS 12: Producción y consumo responsables

El Parlamento Europeo ha instado recientemente a la Unión Europea a adoptar medidas para un mejor uso y eliminación de los medicamentos a fin de prevenir los riesgos para el medio ambiente y la salud pública (Parlamento Europeo, 2020). Deberían adoptarse medidas que afecten a todo el ciclo de vida del medicamento, desde el diseño y la producción hasta la eliminación. Las medidas orientadas al origen de la contaminación deberían ser más intensamente promovidas (OCDE, 2019).

Sería de gran interés diseñar directamente fármacos más ecológicos y biodegradables, aplicando el concepto de “benigno por diseño” (Leder, 2015). Existen algunos ejemplos de desarrollo de fármacos más “respetuosos con el medio ambiente” y sistemas “más verdes” de liberación de fármacos (Banik, 2020; Dai et al., 2016), siendo necesario ampliar la investigación en este campo y también sobre envases más sostenibles o ecológicos (Kumar & Gupta, 2012; Sustainable pharmaceutical packaging, 2020). Además, los aspectos ecotoxicológicos no deberían centrarse sólo en el fármaco sino en el medicamento en todo su conjunto (Lertxundi et al., 2022). Algunos ejemplos incluyen la batería de litio en la loxapina inhalada, el circuito electrónico en cada cápsula ingerida de Abilify Mycite® (Lertxundi et al., 2020a), y el efecto invernadero producido por los hidrofluorocarbonos de los inhaladores de dosis medidas (MDI) (Wilkinson & Woodcock, 2022).

Lamentablemente, no siempre es posible encontrar una alternativa más ecológica para todos los medicamentos que utilizamos. Asimismo, podría ser necesaria una actualización de la definición del “uso racional del medicamento” y promover el paso hacia una prescripción más “verde”. Al contrario de lo que ocurre con los medicamentos utilizados en ganadería para los que los datos ecotoxicológicos son una parte fundamental en la evaluación del beneficio/riesgo a efectos de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento, en los medicamentos humanos y en los destinados a mascotas los aspectos ecotoxicológicos no forman parte del balance beneficio/riesgo. Es posible que sea necesario un cambio (Orive et al., 2021; Domingo-Echaburu et al., 2021) y, de hecho, esta medida ya se refleja en la resolución del 17 de septiembre de 2020 del Parlamento Europeo (Parlamento Europeo, 2020).

Aproximadamente, un tercio de los pacientes no utilizan todos los medicamentos que se les dispensan, por lo que la correcta eliminación de los medicamentos caducados o no necesarios es un reto. Una revisión sistemática sobre la eliminación de medicamentos a nivel

mundial muestra que la técnica más común es desecharlos a través de la basura, y que es frecuente su eliminación vía desagües (Kusturica et al., 2017). Para mejorar las prácticas de eliminación «respetuosas con el medio ambiente» es necesario establecer un marco jurídico estricto, además de unos sistemas de eliminación bien organizados, eficientes y de fácil acceso. Lamentablemente, la eliminación inadecuada de medicamentos es un problema mundial que prevalece entre las personas con consciencia ecológica (Kusturica et al., 2017). Por ello, en Europa se ha llevado a cabo la campaña “Medsdisposal”, cuyo objetivo es concienciar sobre cómo deshacerse adecuadamente de los medicamentos no utilizados o caducados en Europa, aportando información sobre los sistemas de eliminación actuales en los países europeos (MedsDisposal). En países de ingresos medios-bajos el problema puede ser mayor, ya que los medicamentos donados caducados pueden acumularse y alcanzar el medio ambiente debido a una incorrecta eliminación (Nature editorial, 2015). La optimización de los tamaños de los envases y la ampliación de las fechas de caducidad de los medicamentos cuando sea posible permitiría conservar los medicamentos que todavía pueden utilizarse con seguridad. También puede ser necesario explorar la idea de reutilizar los medicamentos, como medida para reducir los residuos y también generar ahorro económico. Existen sistemas de reutilización de medicamentos en Grecia y en EE.UU. (Connely, 2018), y estudios llevado a cabo en Gran Bretaña muestran que podría adoptarse en otros entornos (Alhamad et al., 2018; Donyai et al., 2021). Asimismo, existe una iniciativa interesante, denominada “PharmaSwap”, para gestionar de manera más sostenible los medicamentos con fecha de caducidad próxima, evitando que se desperdicien (PharmaSwap). Desde el punto de vista reglamentario, debería estudiarse el “etiquetado ecológico” de medicamentos de alto riesgo para el medio ambiente (OCDE, 2019).



## ODS 14: Vida submarina

Los fármacos llegan a todos los compartimentos ambientales, incluido el agua del mar. Sin embargo, hasta ahora, el impacto de la farmacontaminación sobre la vida marina y el entorno costero ha recibido escasa atención, a pesar de que el 41% de la población mundial vive en esta zona (Gaw et al., 2014). La mayoría de estudios sobre la presencia de fármacos en organismos marinos hacen referencia a los antibióticos utilizados en la acuicultura (Gaw et al., 2014). En un estudio se encontraron concentraciones de varios fármacos (antidepresivos como fluoxetina, cafeína) en esponjas de arricefes de coral en el archipiélago de las Maldivas (Rizzi et al., 2020). La presencia

de fármacos en la biota marina debería ser motivo de preocupación, sobre todo en las zonas en las que el coral desempeña un papel vital para el sustento y la economía de la población.

En un reciente estudio se observó que los fármacos estaban presentes de forma ubicua en los tejidos de mejillones mediterráneos (la carbamazepina se midió en más del 90% de las muestras analizadas), siendo las muestras recogidas en lugares representativos de aguas marinas relativamente no contaminadas a lo largo del Mar Adriático y del Mar Tirreno (Mezzelani et al., 2020). Asimismo, hay estudios que demuestran que los fármacos no sólo aparecen en el agua y en los organismos filtradores, sino que se pueden bioacumular a lo largo de la red trófica. Por ejemplo: la benzodiazepina alprazolam y el antidepresivo citalopram en tejidos de pulpos (Martínez-Morcillo et al., 2020), los antipsicóticos flupentixol y risperidona en peces en los que las concentraciones plasmáticas fueron superiores a las alcanzadas en humanos tomando los medicamentos correspondientes (Cervený et al., 2021). Miller y colaboradores revisaron los datos disponibles sobre bioacumulación de fármacos en la fauna acuática (Miller et al., 2018). Estos estudios advierten sobre posibles peligros asociados al alto consumo de mariscos en grupos poblacionales sensibles. Sin embargo, el impacto potencial de estos fármacos en los ecosistemas aún no está claro (Saaristo et al., 2018).



## ODS 15: Vida de ecosistemas terrestres

Las dianas terapéuticas en las que actúan los fármacos suelen estar filogenéticamente bien conservadas, y no son exclusivas de los seres humanos o animales a los que van dirigidos. Por ejemplo, las aminas biogénicas y sus respectivos receptores se encuentran también en anfibios, peces, insectos y equinodermos (Bauknecht et al., 2017; Turlejski, 1996). De hecho, los estudios de comportamiento de los psicofármacos para uso humano se realizan con peces zebra (Stewar et al., 2011). Es más, algunas de estas sustancias operan en vías evolutivamente antiguas, incluso encontradas en organismos fuera del reino animal. Por ejemplo, la acetilcolina está presente en hongos, plantas y bacterias (Horiuchi et al., 2003) y la serotonina en plantas (Mukherjee, 2018). Recientemente, algunos autores han resaltado la importancia de utilizar parámetros de comportamiento adecuados en la regulación de los productos químicos, incluidos los fármacos (Ford et al., 2021).

En general, en cuanto a las consecuencias de los medicamentos en el medio ambiente, se ha dedicado mayor atención a la fauna acuática. Sin embargo, el ejemplo que mejor representa el impacto de los fármacos en el medio ambiente fue la casi extinción de varias especies de buitres en Asia debido a los efectos nefrotóxicos del antiinflamatorio no esteroideo diclofenaco utilizado ampliamente en ganadería (Oaks et al., 2004). Recientemente se ha documentado el primer caso de intoxicación de un ave carroñera en Europa por este fármaco (Herrero-Villar et al., 2021). Algunos estudios han demostrado la capacidad de bioacumulación de los fármacos más allá de los organismos acuáticos, en artrópodos terrestres. En concreto, la bioacumulación de ivermectina de uso veterinario en los escarabajos del estiércol, demostrando por primera vez la vía de contaminación relacionada con la dieta de las heces del ganado (Verdú et al., 2020). En un estudio realizado en Australia se demostró que la contaminación no estaba limitada al medioambiente acuático, ya que los insectos adultos emergentes transfirieron fármacos a los ecosistemas terrestres adyacentes (Richmond et al., 2018). Más recientemente, un estudio ha mostrado patrones de bioacumulación y transferencia trófica transecosistémica de fármacos desde organismos acuáticos a depredadores terrestres (Previšić et al., 2021).



## ODS 17: Alianzas para lograr los objetivos

Uno de los propósitos de este objetivo es crear alianzas internacionales, ya que los ODS sólo se pueden conseguir con asociaciones mundiales sólidas y cooperación. En este sentido, destacamos la necesidad de una cooperación mundial entre países para comprender mejor el impacto de los medicamentos en el medio

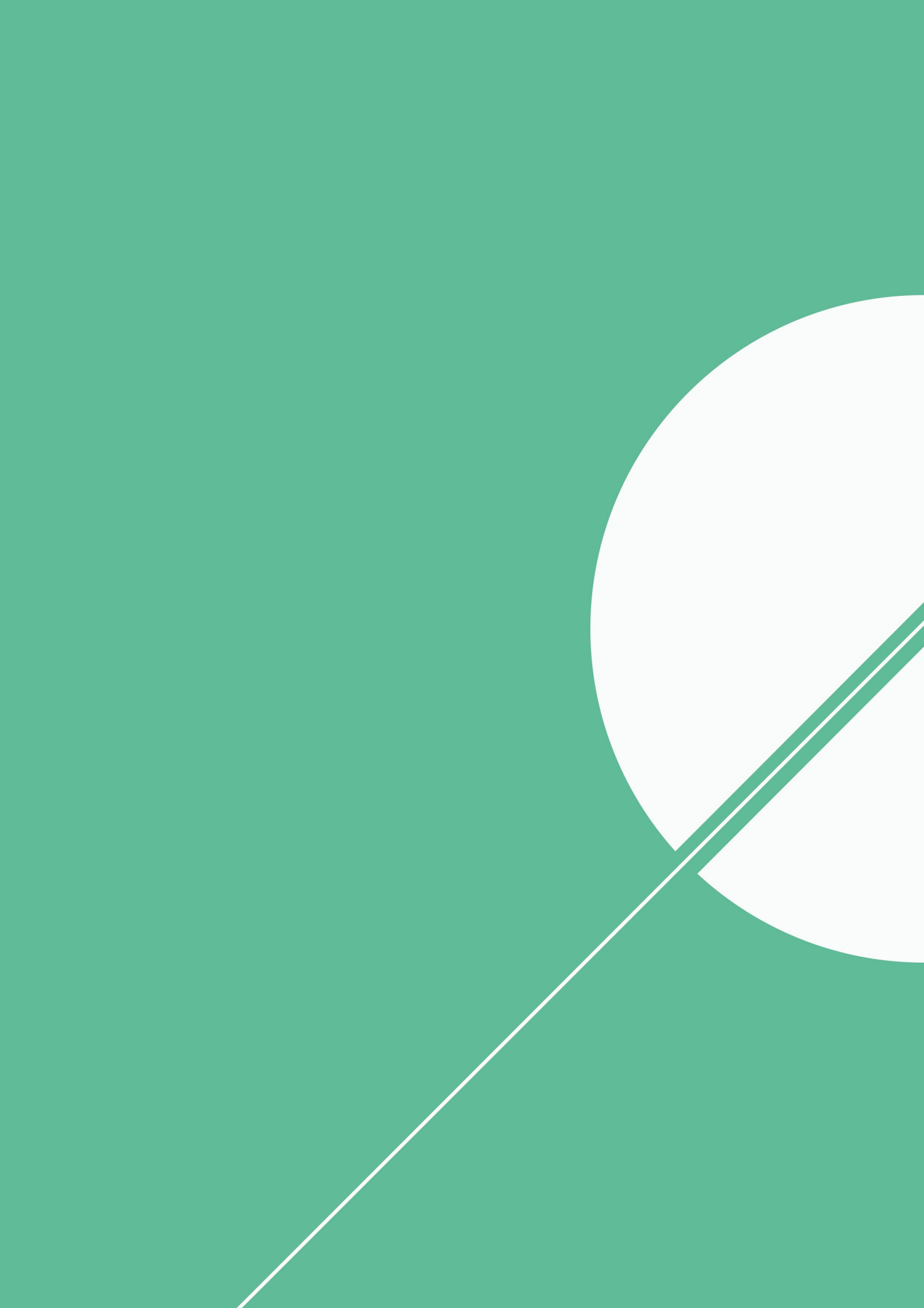
ambiente (Lees et al., 2016).

En resumen, los medicamentos aportan un beneficio incuestionable a la salud humana y animal, por lo que pueden ser imprescindibles a la hora de alcanzar los ODS relacionados con la salud y la alimentación. Sin embargo, debido a su creciente uso, el volumen de residuos medicamentosos que alcanza el medio ambiente también se verá incrementado. Las consecuencias ecotoxicológicas no están debidamente establecidas, aunque podrían afectar a la alimentación (a través de la bioacumulación en plantas y animales), a la calidad del agua, al turismo, etc. por lo que es posible que dificulten la consecución de los ODS.

Los ODS son más importantes en países con ingresos moderados-bajos, precisamente donde más contaminación por fármacos se ha detectado (Wilkinson et al., 2022). La farmacontaminación afectaría a un número de ODS mayor al que inicialmente se podría pensar, al menos a 12 de los 17 ODS (ver figura 13). La aplicación de medidas efectivas y eficientes contra la farmacontaminación podría ser imprescindible a la hora de alcanzar los ODS. La participación de todos los agentes que forman parte del ciclo de vida del medicamento, incluyendo el sector sanitario y el punto de vista de “One Health” serían vitales para abordar el complejo problema que representa la farmacontaminación.









# Conclusiones





## 1.

Durante la primera ola de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, las unidades de cuidados intensivos de los hospitales de Vitoria-Gasteiz aumentaron su capacidad en un 216%. El consumo hospitalario de fármacos antivirales y con actividad sedoanalgésica se incrementó dramáticamente, destacando el consumo de cisatracurio (se multiplicó por 25) y el de lopinavir-ritonavir (se multiplicó por 20).

## 2.

Durante la primera ola pandémica del SARS-CoV-2, se midieron las concentraciones de algunos fármacos empleados en los pacientes con COVID-19 en la EDAR de Crispijana, que recoge, entre otras, las aguas residuales del municipio de Vitoria-Gasteiz (incluyendo las aguas residuales hospitalarias). En este estudio, se midió, por primera vez, a nivel mundial, hidroxicloroquina en el medio ambiente. Además, se midió por segunda vez, a nivel mundial, lopinavir en el medio ambiente.

## 3.

Para la mayoría de los fármacos más relevantes utilizados en la primera ola pandémica del SARS-CoV-2 en Vitoria-Gasteiz, la información sobre sus posibles efectos nocivos en el medio ambiente es escasa (exceptuando el caso de azitromicina). Teniendo en cuenta las concentraciones ambientales medidas en el estudio, se estimó un riesgo ecotoxicológico moderado para azitromicina y bajo para hidroxicloroquina y lopinavir-ritonavir.

## 4.

La lista de “fármacos peligrosos” en entornos sanitarios que publica periódicamente el Instituto Nacional de Seguridad y Salud del Trabajo de EE.UU. (NIOSH) es de referencia en el ámbito sanitario, y en el grupo 1 se clasifican los fármacos que son cancerígenos. Se revisó la presencia en el medio ambiente de estos fármacos, observándose que sólo se han intentado medir 22 de los 90 fármacos peligrosos seleccionados. Por tanto, se puede concluir que la mayoría de los fármacos peligrosos del grupo 1 de la lista NIOSH no se ha intentado medir en el medio ambiente.

## 5.

Para aproximadamente un tercio de los fármacos peligrosos seleccionados del grupo 1 de la lista NIOSH (31 de un total de 90) se pudo establecer una evaluación del riesgo eco-

toxicológico (para 10 de los 22 que se han intentado medir y para 21 de los 68 no medidos). Por tanto, se puede concluir que para la mayoría de los fármacos peligrosos del grupo 1 de la lista NIOSH no se pudo establecer una evaluación del riesgo ecotoxicológico.

## 6.

En base a las conclusiones 4 y 5 de esta tesis, se puede observar que el impacto ambiental de los fármacos peligrosos del grupo 1 de la lista NIOSH no está suficientemente estudiado. Podría considerarse el criterio de fármaco peligroso a la hora de priorizar el estudio del impacto medioambiental (presencia y efectos) de los fármacos.

## 7.

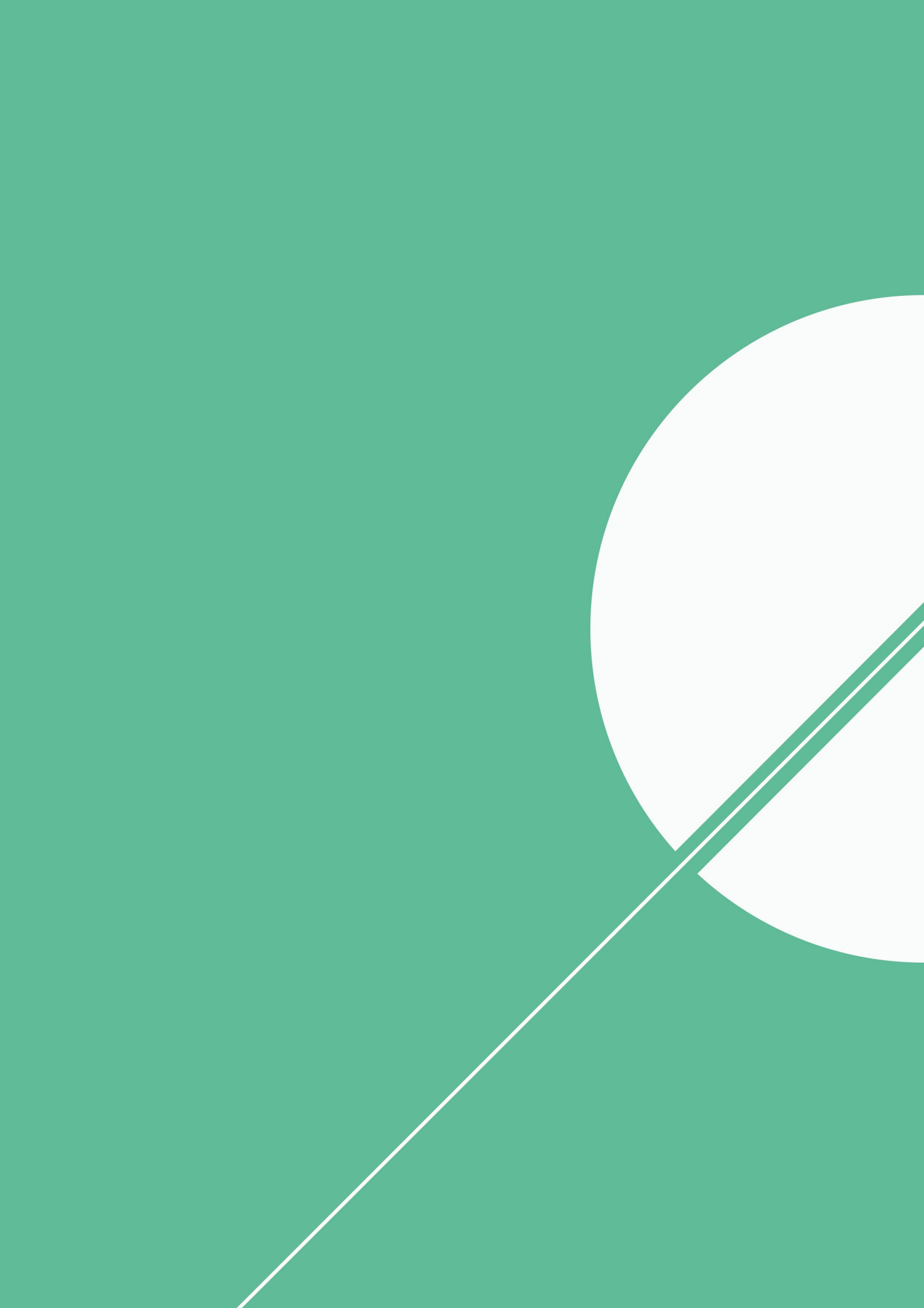
A pesar de que el estudio del impacto ambiental de los medicamentos se considera una línea de investigación prioritaria para determinadas instituciones relacionadas con la salud y el medio ambiente, la relación de la farmacontaminación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) no ha sido suficientemente estudiada. La farmacontaminación podría afectar al menos a 12 de los 17 ODS. Por ello, la lucha contra la farmacontaminación podría ser esencial para alcanzar los ODS.





# Euskarazko bertsioa





The image features a solid teal background. A large white circle is positioned on the left side, partially cut off by the edge. A thin white diagonal line runs from the top right towards the bottom left, crossing the white circle. The word "Laburpena" is written in a white, bold, sans-serif font, centered horizontally in the middle of the teal area.

**Laburpena**





Planetaren kutsadurak gero eta interes handiagoa pizten du. Kutsatzaile izendatu berrien artean, kezka gehien sortzen dutenak farmakoak dira. Horiek, gutxienez, bereziki garrantzitsu bihurtzen dituzten bi ezaugarri dituzte. Lehenik eta behin, kontzentrazio baxuetan eragin farmakologikoak sortzeko diseinatuta daude, hala nola ingurumenean aurki daitezkeenak. Gainera, egonkorak izateko diseinatuta daude, eta, hala, xede-molekuletara iritsi eta horiekin elkarreraginean aritzeko. Ezaugarri horrek berak dakar, batzuetan, organismotik kanpoko degradazioa motela izatea.

Kontuan hartu behar da medikamentuen kontsumoa etengabe hazten ari dela oro har (bai gizakietan bai albaitaritzan erabiltzeko medikamentuak), eta uste da joera hori ez dela aldatuko hainbat arrazoiengatik: bizi-itxaropena handitu delako, ekonomiak hazi direlako, abeltzaintza- eta akuikultura-jarduerak areagotu direlako, etab.

Izan ere, farmakoak eta horien hondakinak ingurumenean sartzeko bide nagusietako batzuk kontsumoarekin eta ondorengo irazketarekin lotuta daude, eta ur-ingurumenera iristen dira batez ere hondakin-uren bidez. Garrantzitsua da adieraztea gaur egun eskura dauden hondakin-ur araztegiak (HUA) ez daudela farmakoak ezabatzeko diseinatuta. Nolanahi ere, medikamentuaren bizi-zikloko edozein etapa izan daiteke farmakoak eta haien hondakinak ingurumen-matrizeetara sartzeko bide.

Ingurumenean daudela, farmakoak eraldatu egiten dira, eta konpartimentuen artean transferitzen dira. Ingurumen-konpartimentu guztietan hauteman dira farmakoen hondakinak, batez ere uretan, iturriko ura barne, baina baita lurzoruan, airean eta biotan ere. Izan ere, berriki egindako ikerketen arabera, farmakoak sare trofikoaren bidez biometatzen dira.

Farmakokutsadurak ekosistemei eragiten die. Dokumentatuta dagoen lehen hondamendi ekologikoa albaitaritzan erabilitako diklofenakoari egozten zaio: Asian sai espezie batzuk ia desagertarazi ziren bere erabileraren erruz. Beste adibide batzuk ezagunagoak izan daitezke, hala nola etinilestradiol hormona estrogenikoak arrain eta anfibioen ugalketan duen eragina edo antibiotikoen isurketen ondorioz antibiotikoekiko erresistenteak diren bakterioak sortzea. Azken horrek gizakien osasunari zuzenean eragiten dio eta mundu mailako osasun publikoko arazo handienetako bat da. Hala ere, baliteke orain arte arazoaren ikuspegi antropozentrista izatea, eta ekosistemetan gertatzen diren aldaketek ondorio garrantzitsuak eta ustekabekoak izatea gizakien osasunean.

Era berean, farmakokutsadura arazo konplexua eta lausoa da, ziurgabetasun zientifikoak, balio eta interes desberdinak dituzten alde interesdun asko eta konplexutasun handia

dituena eta, orain arte, osasun-arlotik kanpoko profesionalek batez ere landu dutena. Hala ere, arazoa eraginkortasunez tratatu nahi bada, beharrezkoa izango litzateke diziplina arteko ikuspegi bat izatea, medikamentuaren bizi-ziklo konplexuan parte hartzen duten eragile guztiak kontuan hartuz. Bi motatako konponbideak daude: kutsadura sortu baino lehen ekitea (jatorrian bertan) edo kutsadura sortu ondoren (kutsadura deuseztatzea hobetuz). Bi neurri-motak konbinatzea izango da, seguruenik, zentzuzkoena.

Jakinda medikamentuek eragindako ingurumen-kutsadura arazo larria dela, ekosistemei eta gizakien osasunari eragiten diena, eta medikamentuak mundu osoan gero eta gehiago kontsumitzen direla, arazoari "Osasun Bakarra" edo "One Health" ikuspegitik heldu beharko litzaioke. Ikuspegi honen arabera, gizakien osasuna, animaliena eta ingurumenarena estu lotuta daude. Oraindik ere, farmakokutsaduraren kudeaketan erronka asko daude, eta funtsezkoa da osasun-arlotik farmakoen ingurumen-inpaktua gutxitzen lagunduko duten ekimenak sortzea. Ildo horretatik, "Basque Sustainable Pharmacy" ekimena azpimarratu behar da (<https://sustainablepharmacy.org/>), eta horren barruan dago doktorego tesi hau.

Arestian aipatutako guztia aintzat hartuta, tesi honetan hainbat alderdi jorratu ditugu. Lehenik eta behin, COVID-19 pandemiaren lehen olatuan Gasteizen erabilitako farmakoen eragina aztertu da. Kontuan hartu behar da Gasteiz izan zela, seguruenik, Espainian SARS-CoV-2 birusaren lehen sarrera-puntuetako bat, eta, hain zuzen ere, lehenengo olatuaren hasieran eragin handiena izan duen hirietako bat izan dela, non zainketa intentsiboko unitateek (ZIU) %216raino handitu baitzuten haien ahalmena.

Ikerketa honen helburuetako bat izan zen COVID-19aren tratamendurako farmakoak ospitalean nola erabili ziren deskribatzea (batez ere, birusen aurkakoak eta ZIUetan erabiltzen direnak). Horretarako, 2020ko otsailetik maiatzera bitarteko farmako horien ospitaleko kontsumo-datuak lortu ziren, eta 2018ko eta 2019ko aldi berekoekin alderatu ziren. Ondoren, farmako bakoitzarentzat eguneko dosi definitu (DDD)-kopurua kalkulatu zen. Nabarmen ugarritu ziren farmakoak zitratrakurioa (kontsumoa bider 25 egin zen) eta lopinabir-ritonabir (kontsumoa bider 20) izan ziren. Pandemia aurreko aldiak ez zen dokumentatu ospitalean hidroxiklorokina erabili zenik; hala ere, martxoan gehienez 7.503 DDD-ko gailurra izan zen (horrek esan nahi du hilabete horretan 250 pertsonak egunero hidroxiklorokina hartu izango luketeela).

Lanaren bigarren helburua izan zen farmakoak hondakin-uretan neurtzea, Krispijanako HUAko influentean eta efluentean. HUA horrek, besteak beste, Gasteizko udaleko hondakin-urak jasotzen ditu, ospitaleetako hondakin-urak barne. Horretarako, 24 orduko 16 lagin konposatu lortu ziren 2020ko apirilaren 28tik uztailaren 13ra bitartean. Prozedura

analitikoa baliozkotu egin zen, eta emaitza onak lortu ziren, azkenean lau farmakoren kontzentrazioak neurtu zirelarik (hidroxiklorokina, azitromizina, lopinabirra eta ritonabirra).

Ikerketa honen beste helburuetako bat aukeratutako farmakoen arrisku ekotoxikologikoa ebaluatzea izan zen eta lortutako kontzentrazioak literaturan argitaratutakoekin konparatzea. Horretarako, ekintza hauek burutu ziren. Hasieran, Alemaniako Ingurumen Agentziaren (UBA) datu-basea erabili zen, literaturan jakinarazitako ingurumen-kontzentrazioak ezagutzeko, eta, ondoren, farmako bakoitzerako ekotoxikotasun-datuak bilatu ziren (PNEC: eraginik gabeko aurreikusitako kontzentrazioa). Daturik ez zegoen kasuetan, Estatu Batuetako Ingurumena Babesteko Erakundearen ECOSAR v2.0 tresna erabili zen, molekularen egitura jarduera ekologikoarekin erlazionatzen duena, eta 25eko faktorea erabili zen efluenteak azaleko uretan duen diluzioaren eragina zuzentzeko.

Lan honen emaitzek erakusten dutenez, hautatutako farmako gehienek informazio gutxi dute ingurumenean izan ditzaketen eragin kaltegarriari buruz (azitromizinarekin kasuan izan ezik). Aipagarria da lan honetan hidroxiklorokinarentzat ingurumenean inoiz izan den lehen detekzioa aurkezten dela (HUAko efluentean), eta bigarrena lopinabirrentzat. Ikerketan atzemandako gehieneko kontzentrazioak kontuan hartuta, ondorio hau atera daiteke: arrisku ekotoxikologikoa baxua izan zen hidroxiklorokina eta lopinabir-ritonabirrentzat eta ertaina azitromizinarentzat.

Hala ere, eta azken hamarkadetan gaiari buruzko ikerketa sakona egin den arren, erabiltzen ditugun farmako askok ingurumenerako duten arriskua ez da oraindik ezagutzen. Hori dela eta, doktorego tesi horretan, bigarrenik, osasun-inguruneetako “farmako arriskutsuak” direlakoek ingurumenean duten presentzia eta datu ekotoxikologikoak aztertzea erabaki zen, medikamentuei buruzko gure ezagutza baliatuz, osasun-munduaren eta ingurumen-munduaren arteko loturaren adibide gisa.

Ikerketa honen helburuetako bat izan zen farmako arriskutsuek ingurumenean duten presentzia berrikustea (NIOSH zerrendako 1. taldea). Horretarako, lehenik eta behin, farmakoak hautatu ziren, azken zerrenda kontuan hartuta (NIOSH 2020). Estrogenoak (dietilestilbestrola barne) eta estrogeno/progestagenoen konbinazioak ikerketa honetatik kanpo utzi ziren, asko aztertu baitira. NIOSH zerrendako 1. taldean sailkatutako 92 farmako edo farmako-taldeetatik 90 hautatu ziren.

Ondoren, UBAREN datu-basea kontsultatu zen, eta baita Christian Daughtonek egindako berrikusketa ere, ingurumenean detekzio positiboak erregistratu zituzten ikerketa-

kopurua lortzeko eta substantzia bakoitzerako erregistratutako uretako ingurumen-matrize nagusietako gehienezko kontzentrazioak jasotzeko. Ingurumenean, hautatutako 19 farmako badaudela frogatu zen (bortezomib, daunorrubizina eta mitomizina aztertu dira, baina inoiz ez dira kuantifikatu). Ikertu direnen artean, hauek dira detekzio positibo gehien jaso dituzten farmakoak: kloranfenikol antibiotikoa (55), ziklofosfamida (39) eta ifosfamida (30) alkilatzaileak eta tamoxifeno estrogeno-hartzailearen modulatzailea (18). 90 farmakoetatik 68tan ez zen aurkitu ingurumenean zuten presentziari buruzko informaziorik.

Lanaren beste helburuetako bat hautatutako farmakoen balizko ingurumen-inpaktua berrikustea izan zen. Aztertutako 22 farmakoetatik 12rentzako ezin izan zen ingurumen-arriskuaren ebaluazioa egin. Ingurumenean sekula aztertu ez diren 68 botiken artean, 21rentzako soilik egin ahal izan arriskuaren ebaluazioa.

Ikerketa honetako emaitzak kontuan hartuta, ikus daiteke NIOSH zerrendako 1. taldeko farmako arriskutsuen ingurumen-inpaktua ez dela behar bezala aztertu. Beharbada, “farmako arriskutsua” irizpidea ere kontuan hartu beharko litzateke farmakoen ingurumen-inkaktuaren ikerketan zein sustantziari lehentasuna emateko orduan.

Medikamentuen ingurumen-inkaktuaren azterketa lehentasunezko ikerketa-ildotzat jotzen da osasunarekin eta ingurumenarekin zerikusia duten erakunde jakin batzuentzat, baina ez da behar bezala aztertu NBEk aldarrikatutako GIHen eta farmakokutsaduraren arteko erlazioa. Horregatik, doktorego tesi honetan, eta hirugarrenik, harreman hori xehetasun gehiagorekin aztertzea erabaki zen.

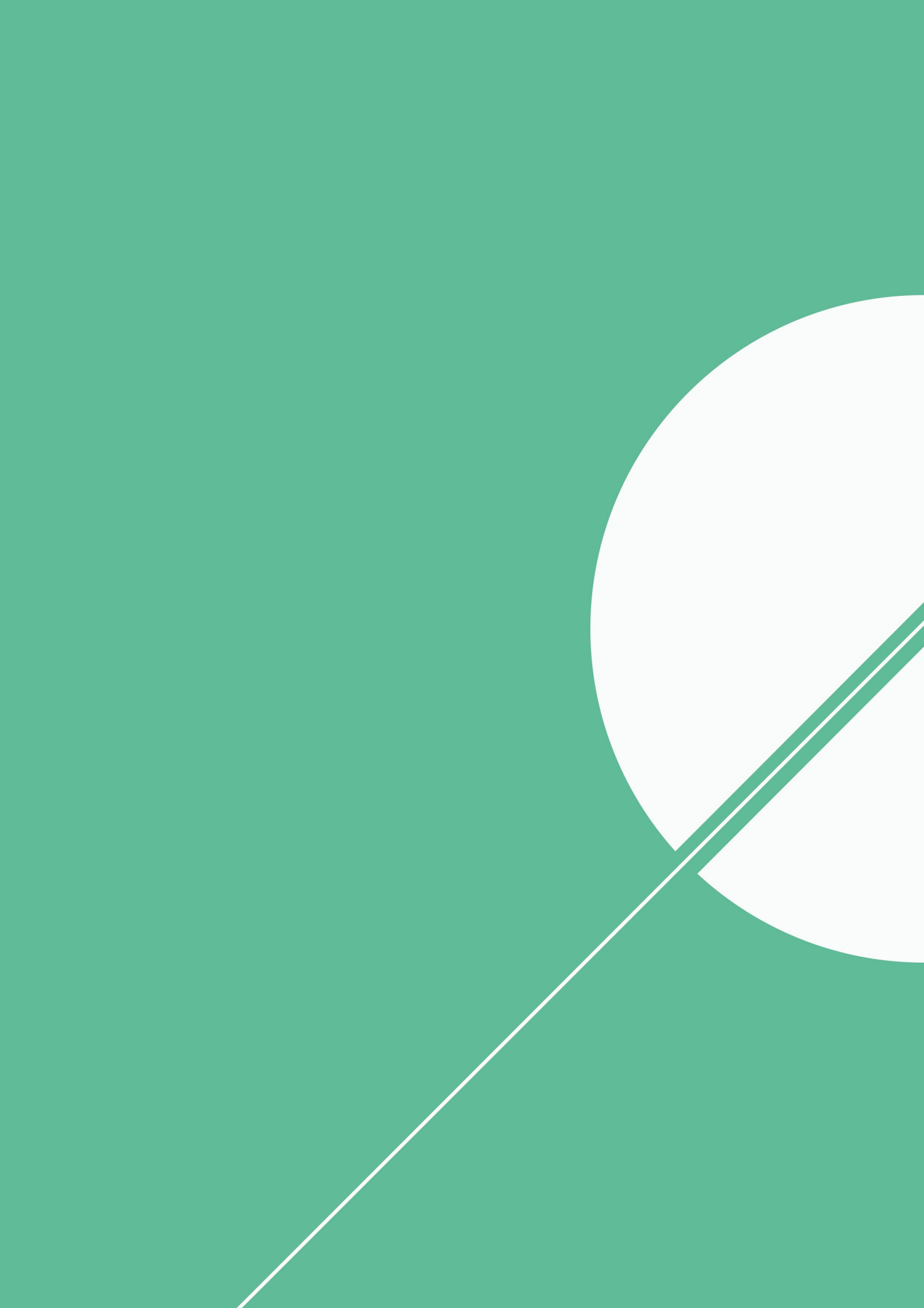
2015ean, NBEk “Garapen Iraunkorrerako 2030 Agenda” sortu zuen, Garapen Iraunkorrerako 17 Helburuz (GIH) osatuta, “*guztiontzat etorkizun hobea eta jasangarriagoa lortzeko eredu*” izateko diseinatuta. GIHak ezarri eta 5 urtera, mundua pandemia jasaten ari da, koronabirus zoonotiko batek sortua, azken bi hamarkadatan identifikatu den hirugarren koronabirus zoonotikoak eraginda hain zuzen ere. Horrek, bizi dugun antropozeno garaian, pertsonen biodibertsitatearen eta partekatutako ingurumenaren arteko loturaren garrantzia nabarmentzen du. Alde horretatik, gizakien, animalien eta ingurumenaren osasunaren arteko lotura kritiko bat azpimarratzen da, medikamentuen bidezkoa.

Medikamentuak hamazazpi helburuen artean batean bakarrik aipatzen dira, 3. helburuan. Halere, medikamentuak oro har, eta bereziki gero eta handiagoa den medikamentuen kutsadurak, GIHetan eragina izan lezake, lehen begiratuan itxurazkoak ez diren moduetan. Azterketa honetan, farmakokutsadura eta honako GIH hauen arteko erlazioa deskribatzen

da: 2 (goserik ez), 3 (osasuna eta ongizatea), 4 (kalitatezko hezkuntza), 6 (ur garbia eta saneamendua), 7 (energia irisgarria eta ez kutsagarria), 8 (lan duina eta hazkunde ekonomikoa), 9 (industria, berrikuntza eta azpiegitura), 11 (hiri eta komunitate jasangarriak), 12 (ekoizpena eta kontsumo arduratsuak), 14 (itsaspeko bizitza) 15 (lehorreko ekosistemetako bizitza) eta 17 (helburuak lortzeko aliantza).

Jakina da medikamentuek onura ukalezina dakarkiotela gizakien eta animalien osasunari, eta, beraz, ezinbestekoak izan daitezke osasunarekin eta elikadurarekin lotutako GIHak lortzeko. Hala ere, gero eta gehiago erabiltzen direnez, ingurumenera iristen diren hondakinen bolumena ere handitu egingo da. Ondorio ekotoxikologikoak ez daude behar bezala ezarrita, baina eragina izan dezakete elikaduran (landare eta animalien biometaketaren bidez), uraren kalitatean, turismoan eta abarretan. Beraz, baliteke farmakokutsadurak GIHak lortzea zailtea.

Gainera, GIHak garrantzitsuagoak dira diru-sarrera ertainak-baxuak dituzten herrialdeetan, hain zuzen ere farmakoek eragindako kutsadura gehien hauteman den lekuetan. Farmakokutsadurak hasieran uste baino GIH-kopuru handiagoan eragingo luke, 17 GIHetatik 12tan gutxienez. Medikamentuek eragindako kutsaduraren aurkako neurri efikaz eta efizienteak aplikatzea ezinbestekoa litzateke GIHak lortzeko. Farmakokutsaduraren arazo konplexuari aurre egiteko funtsezkoak lirateke medikamentuaren bizi-zikloan parte hartzen duten agente guztien inplikazioa, osasun-arloa barne eta "One Health"-aren ikuspuntua.



The image features a solid teal background. A large white circle is positioned on the left side, partially cut off by the edge. A thin white diagonal line runs from the top right towards the bottom left, crossing the white circle. The word "Sarrera" is written in a white, bold, sans-serif font, centered horizontally in the middle of the teal area.

**Sarrera**





Atal honen edukia ondorengo argitalpenetan oinarritzen da  
(horietan guztietan egilekidea naiz):

Argaluz J, **Domingo-Echaburu S**, Orive G, Medrano J, Hernández R, Lertxundi U.  
**Environmental pollution with psychiatric drugs.** World J. Psychiatry. 2021; 11(10):  
791–804. <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.791>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.571 (Q2)

**Domingo-Echaburu S**, Lertxundi U, Boxall A.B.A, Orive G. **Environmental contamination by pet pharmaceuticals: A hidden problem.** Sci Total Environ. 2021. 147827. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147827>

Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1, D1)

Orive G, **Domingo-Echaburu S**, Lertxundi U. **Redefining the “rational use of medicines”. Sustainable Chemistry and Pharmacy.** 2021. 100381.  
<https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100381>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.508 (Q2)

Lertxundi U, **Domingo-Echaburu S**, Orive G. **Pharmaceutical Simplification: Killing Two Birds With One Stone.** Environ. Sci. Technol. 2022. 56(1):3.  
<https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07178>

Journal Impact Factor JCR 2020: 9.028 (Q1, D1)

Lertxundi U, **Domingo-Echaburu S**, Orive G. **It’s about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution.** Sustainable Chemistry and Pharmacy. 2020. 16(1):100278.  
<https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100278>

Journal Impact Factor JCR 2020: 4.508 (Q2)

# 1. Arazoa: farmakoek eragindako ingurumen-kutsadura

Geroz eta kutsatuagoa dagoen munduan bizi gara. Zenbait konposatu kimiko erraz jotzen ditugu kutsatzailatzat (adibidez hidrokarbuo aromatikoak, poliklorobifeniloak, metal astunak, pestizidak, etab.), eta ingurumenean duten presentzia araututa dago. Hala ere, azkenaldian, oso kontuan hartzen hasi dira kutsatzaile izendatu berriak deritzenak. Kutsatzaile horiek aurretik ezezagunak ziren edo kutsatzailatzat jotzen ez ziren substantziak dira, eta ingurumenean duten presentzia ez da nahitaez berria, baina bai horren ondorioekiko kezka. Kutsatzaile horiek oso talde heterogeneoa osatzen dute, eta hainbat jatorri eta ezaugarri kimikotako konposatuak aurki ditzakegu bertan: abusu-drogak, higie pertsonaleko produktuak, industrian erabiltzeko produktuak, farmakoak, etab. Horietatik guztietatik, farmakoek sortzen dute kezka handiena. Horiek, gutxienez, bereziki garrantzitsu bihurtzen dituzten bi ezaugarri dituzte. Lehenik eta behin, kontzentrazio baxuetan eragin farmakologikoak sortzeko diseinatuta daude, hala nola ingurumenean aurki daitezkeenak. Gainera, egonkorak izateko diseinatuta daude, eta, hala, xede-molekuletara iritsi eta horiekin elkarreraginean aritzeko. Ezaugarri horrek berak dakar, batzuetan, organismotik kanpoko degradazioa motela izatea (Kümmerer, 2008). Medikamentuek ingurumenean duten eraginaren ikerketa osasun publikoa eta ingurumena babesten dituzten erakunde nagusien lehentasunezko ikerketa-ildoen artean dago, hala nola Osasunaren Mundu Erakundearena (OME) edo Europako Batzordearena (EB) (BIO, 2013).

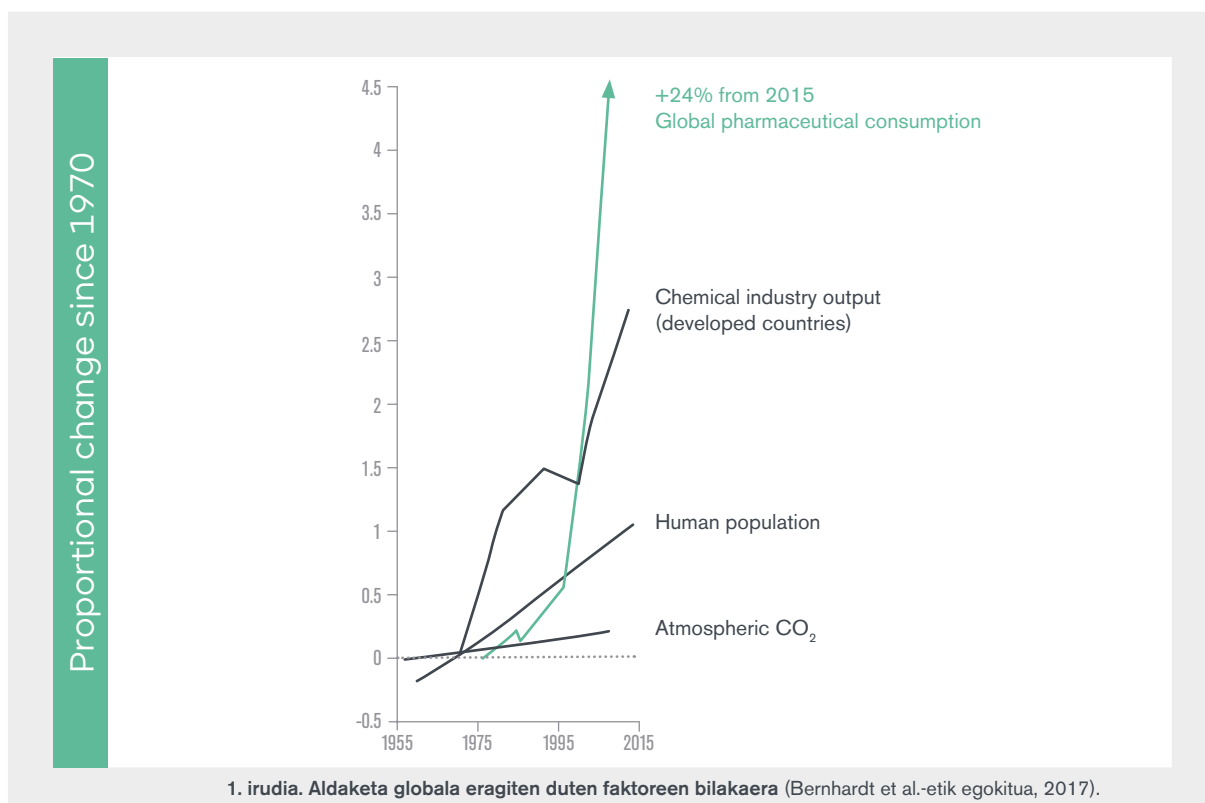
Era berean, argitalpen zientifikoaren interesa esponentzialki hazi da 1990eko hamarkadaren amaieraz geroztik, eta argitalpen batzuk berriaz sortuak izan dira. Horren arrazoia, besteak beste, teknika analitikoak hobetzearen ondorioz ingurumen-matrizeetan gero eta farmako-kontzentrazio txikiagoak detektatzeko gaitasun handiagoa dagoela izan da (Daughton, 2016). Gaur egun eskura dagoen argitalpen-kopurua ikaragarria da. Duela gutxi, ikerketa garrantzitsu bat argitaratu da, munduko 258 ibaietan atzemandako 61 farmakori buruzkoa, eta 137 eskualde geografikotan 471.4 milioi pertsonak duten balizko eragina adierazten du. Ikerketa horretan, kontinente guztiak daude ordezkaturak, eta farmakoen ingurumen-presentzia alde aurretik aztertu gabeko 36 herrialdeetako datuak ere jaso dira (Wilkinson et al., 2022).

2000tik 2003ra bitartean, indiar azpikontinentean, sai espezie jakin batzuen ale gazte eta helduen heriotza-tasan ohikoa ez den igoera izan zen. Horren ondorioz, biztanleria nabarmen murriztu zen eta galzorian dauden animalien zerrendan kokatu ziren. Heriotzaren arrazoiak

komunitate zientifikoa harritu zuen: diklofenakoa, aski ezaguna den antiinflamatorio ez-esteroidea (AIEE). Frogatuta geratu zen saiak, farmako horrekin tratatutako abelburuen gorputz hilez elikatzen zirenean, giltzurrun-akats akutuaren ondorioz hiltzen zirela. Hori izan da, seguruenik, farmakokutsadurak eragindako hondamendi ekologikoaren lehen kasu dokumentatua (Oaks et al., 2004).

Zoritarrez, ez da farmakoek ingurumenean izan ditzaketen ondorio kaltegarrien adibide bakarra. Antisorgailu hormonalek arrainen eta anfibioen ugalketan duten eragina edo antibiotikoen isurketek bakterioetan sortzen dituzten erresistentziak dira, seguruenik, ezagunenak (BIO, 2013). Ziur aski, farmakoen ekotoxikotasuna sakonago aztertu ahala, arrisku berriak ezagutuko dira.

Ekosistemetara askatutako produktu kimiko sintetikoaren aniztasuna eta kopurua handituz joan da, aldaketa globala eragiten duten beste faktore batzuk baino erritmo biziagoan (hala nola CO<sub>2</sub> eta biodibertsitatearen galera) (Bernhardt et al., 2017). Konposatu kimiko horien artean farmakoak eta pestizidak nabarmentzen dira (ikus 1. irudia).



Ikerketa baten arabera, gaur egun, mundu osoan farmakologikoki aktiboak diren 4.000 substantzia inguru erabiltzen ari dira, besteak beste: gizakiek erabiltzeko errezeta bidezko medikamentuetan, salmenta librekoetan eta albaitaritzakoetan (Weber et al., 2014).

Medikamentuen kontsumoa etengabe hazten ari da. Gizakien medikamentuei dagokienez, zenbatetsi zen 2020an 4,5 bilioi medikamentu dosi erabili zirela, eta urte horretan munduko populazioaren %50ek baino gehiagok dosi 1 baino gehiago kontsumituko zuela pertsonako eta eguneko; 2015ean, berriz, horrelakoen kontsumitzaileak munduko populazioaren herena izango zelarik (IMS, 2020). Uste da joera hori ez dela aldatuko, arrazoi hauengatik (OCDE, 2019): populazioen adina eta bizi-itxaropena handitu egin dira; ekonomiak hazi egin dira, batez ere goraka ari diren ekonomiak, eta, horren ondorioz, zahartzeari eta gaixotasun kronikoei aurre egiteko gaitasuna eta itxaropena handitu egin dira; eskaera asetzeko abeltzaintza- eta akuikultura-jarduerak areagotu egin dira; medikamentu berriak diseinatu dira; klima-aldaketa, lehendik dauden gaixotasunak (kutsagarriak eta ez kutsagarriak) larriagotu egingo baititu.

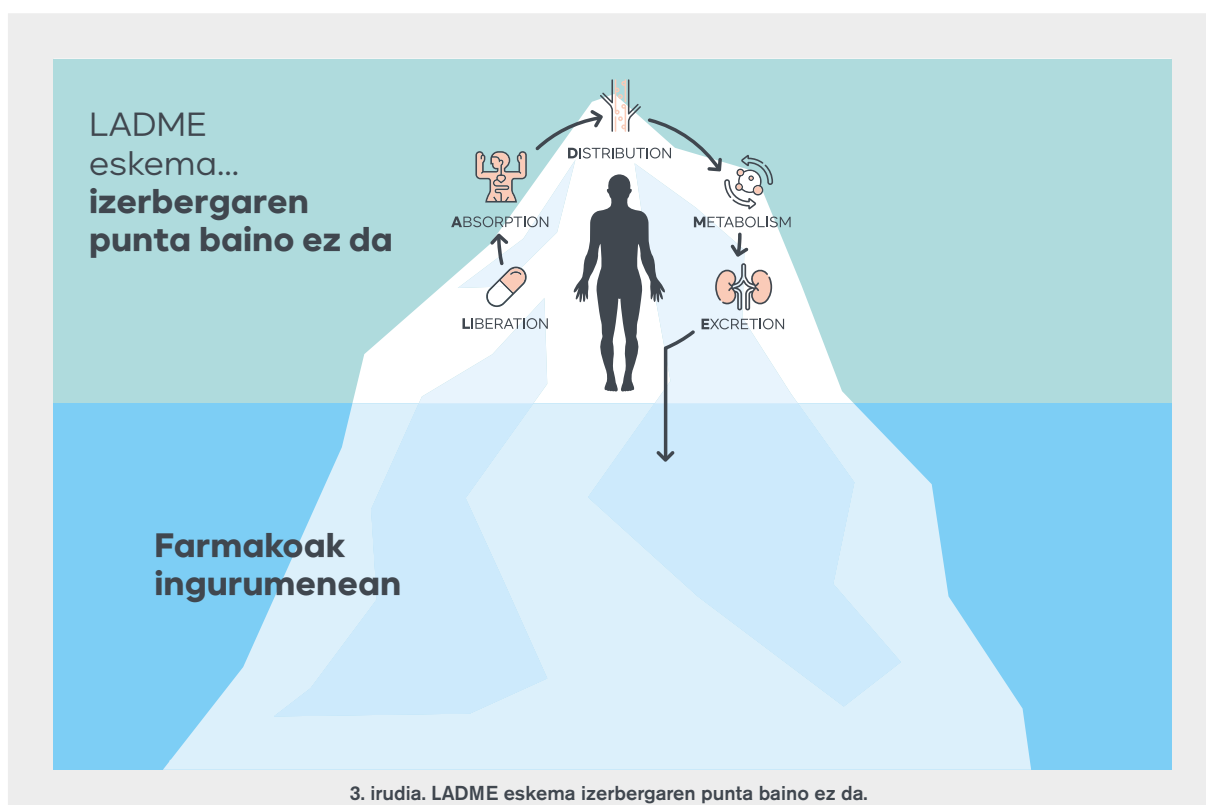
Logikoa denez, goian aipatutako faktore guztiak direla eta, medikamentuen erabilera handitzearen ondorioz, ingurumenean agertzen diren medikamentu eta horien hondakinen bolumena ere handitu egingo da.

2015ean, Nazio Batuen Erakundeak (NBE) “Garapen Iraunkorrerako 2030 Agenda” sortu zuen, Garapen Iraunkorrerako 17 Helburuz (GIH) eta 169 erronkaz osatuta (ONU, Agenda 2030) (ikus 2. irudia). Medikamentuak 3. helburuan (“osasuna eta ongizatea”) bakarrik aipatzen diren arren, litekeena da farmakokutsaduraren arazoak GIHetan eragina izatea eta horiek lortzeko oztopo garrantzitsua izatea ere.



## 1.1. Medikamentuaren bizi-zikoa

LADME eskemak (ingelesezko “liberation” edo askapena, “absortion” edo xurgapena, “distribution” edo banaketa, “metabolism” edo metabolismoa eta “excretion” edo irazketa) medikamentuek organismoan zehar egiten duten ibilbidea adierazten du. Lehenik askatu egiten dira, gero xurgatu, organismoan banatu, metabolizatu eta, azkenik, kanporatzen dira. Eskema mental antropozentriko horretan, kanporatu ondorengo farmakoei eta metabolitoei arreta gutxi edo batere ez zaie jartzen (ikus 3. irudia).

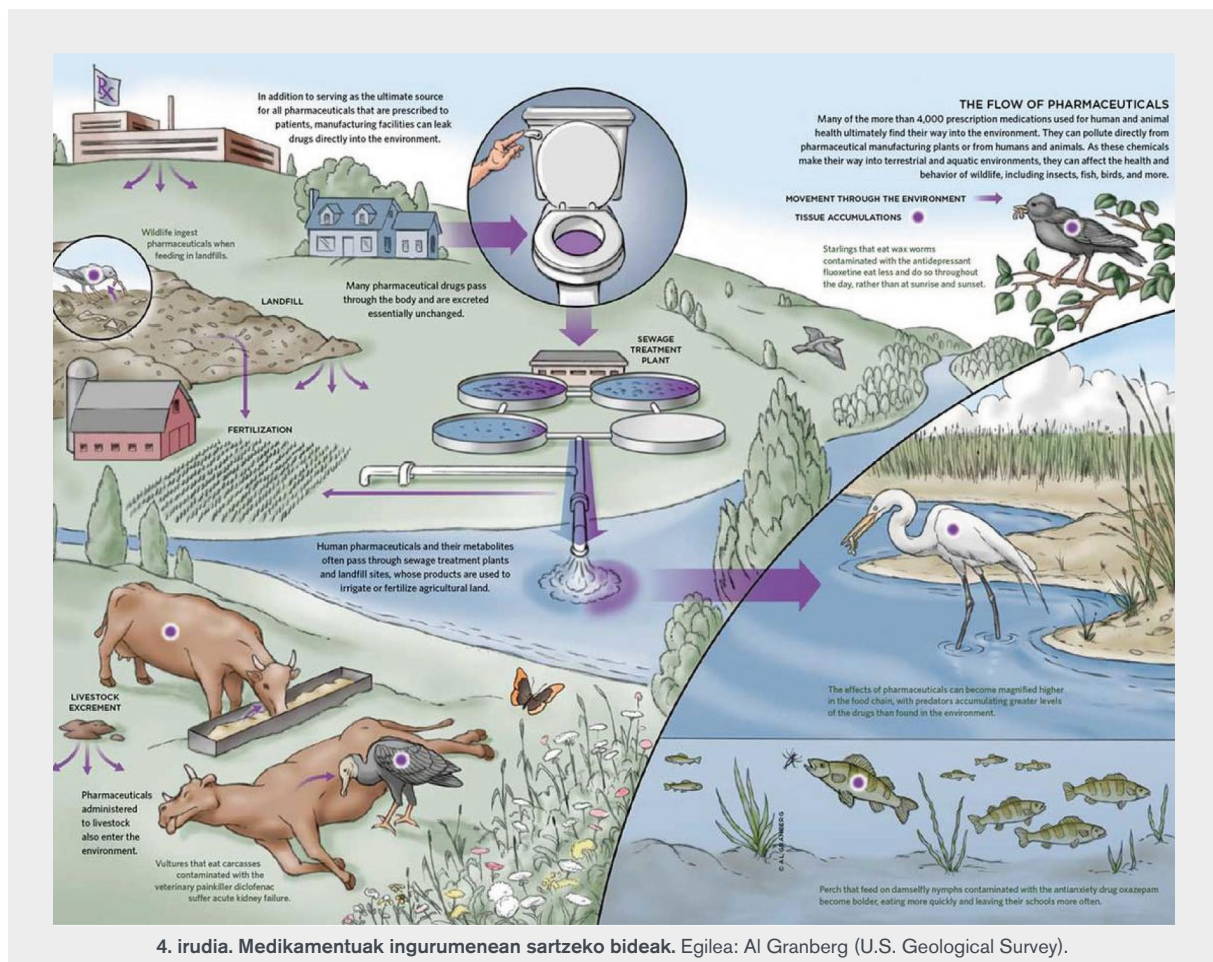


Izan ere, farmakoak eta haien metabolitoak ez dira irazten direnean desagertzen; organismoan metabolizatzen den proportzioaren arabera iristen dira ingurumenera. Ahotik hartutako farmakoen kasuan, gernuan eta gorozkietan kanporatutako aldatu gabeko farmakoaren ehunekoa, batez beste %30 eta %90 bitartekoa izango litzateke (BIO, 2013).

Berez, medikamentuaren bizi-zikoaren etapa guztiak (ekoizpena, kontsumoa, hondakinen kudeaketa) izan daitezke ingurumen-matrizeetara sartzeko bide (ikus 4. irudia).

Nolanahi ere, esan daiteke gaur egun iturririk garrantzitsuena hondakin-urak direla, besteak beste, etxeko, ospitaleko, industriako eta nekazaritzako edo abeltzaintzako hondakin-urak. Industria-hondakinen kudeaketaren ondoriozko kutsadura ez da faktore garrantzitsutzat

hartu duela gutxi arte. Gaur egungo ikerketek, ordea, erakusten dute ekoizpen-fabrika batzuek uste baino askoz maila altuagoan kutsatu dezaketela ingurumena (Larsson, 2014). Adibidez, benlafaxina kontzentrazio oso altuak aurkitu ziren Israelgo Jerusalem inguruko industria-instalazio handi bateko hondakin-urak jasotzen zituen araztegi batean (Gasser et al., 2012).



4. irudia. Medikamentuak ingurumenean sartzeko bideak. Egilea: Al Granberg (U.S. Geological Survey).

Hala ere, medikamentuak beste bide batzuetatik ere irits daitezke ur-ingurumenera, hala nola, akuikulturatik (Zhenxiang et al., 2016), nekazaritza-arloko isurketa-uretik, araztegi-tako lohien kudeaketaren ondorioz (bereziki nekazaritzan ongarrri gisa erabiltzen direnean) edo euriaren ondoren lurpeko uretara lixibiatuz (Kalyva, 2017). Era berean, oso kontuan hartu beharke litzateke farmakokutsadurak nekazaritzako hondakin-uren berrerabilpenean izan dezakeen eragina, praktika hori etorkizun hurbilean areagotuko dela aurreikusten baita (Poustie et al., 2020). Hain zuzen, Israelen egindako ikerketa batean ikusi zen helduen %75etik gorako gernu-lagin puntualetan karbamazepina-maila detektagarriak zeudela, nahiz eta parte-hartzaile bakar batek ere ez zuen tratamendurik jasotzen farmako horrekin. Lagin

horietako karbamazepinaren jatorriaren hipotesia tratatutako hondakin-urekin ureztatutako fruta eta barazkien kontsumoa zen (Schapira et al., 2020).

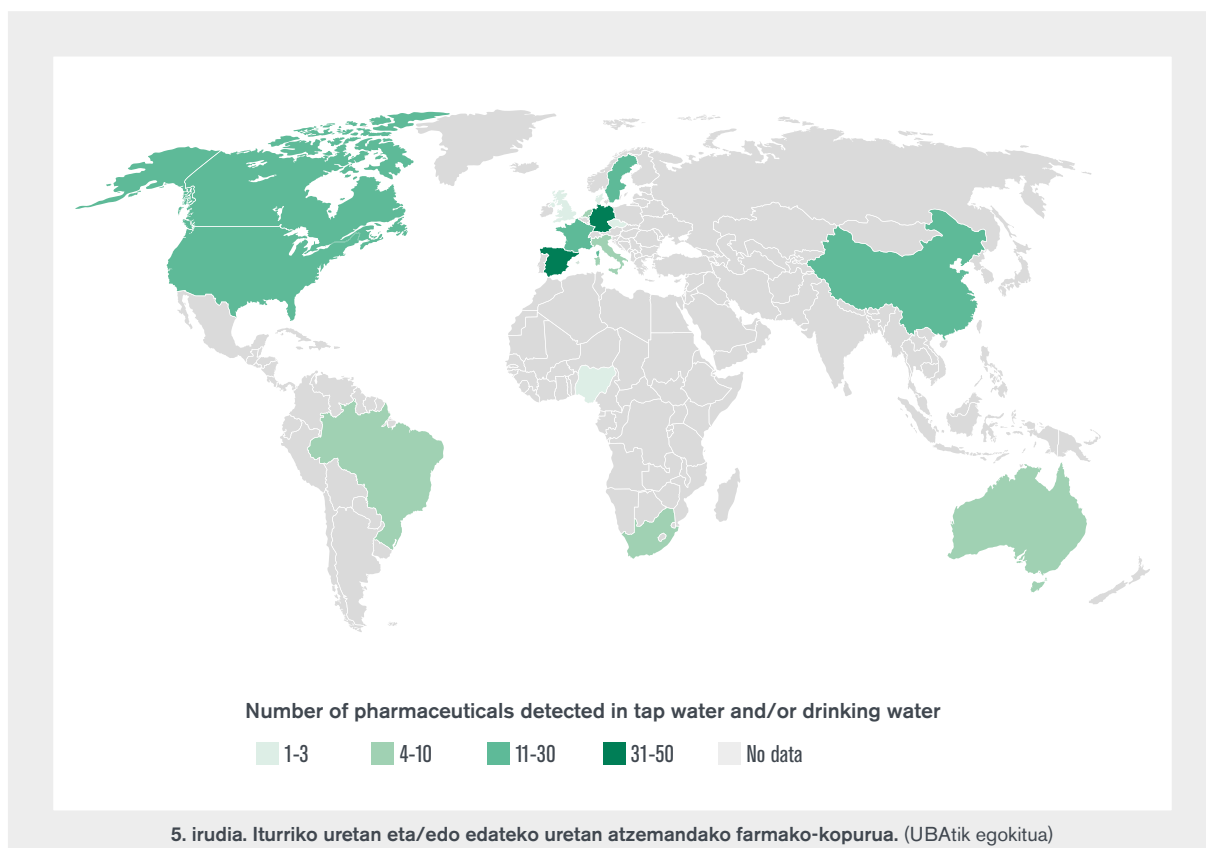
Izan ere, gaur egun eskura dauden hondakin-ur araztegiak (HUA) ez daude berariaz diseinatuta farmakoak ezabatzeko. Horietako batzuk modu eraginkorrean ezabatzen dira, baina beste batzuk ez dira aldatzen eta efluenteekin isurtzen dira. Adibidez, Erresuma Batuan 2018an egindako ikerketa baten arabera, herrialde horretako HUAen %13tan, efluentek etinilestradiol, diklofenako, propranolol, makrolido antibiotikoak eta fluoxetina bezalako farmakoen kontzentrazio potentzialki arriskutsuak zituen (Comber et al., 2018). Batzuetan, paradoxikoki, HUAetan farmakoen kontzentrazioa handiagoa izan daiteke efluentean (irteeran) influentean (sarreran) baino. Horren azalpen posibleetako bat hondakin-uren tratamendu biologikoaz (sekundarioaz) arduratzen diren mikroorganismoetan datza: azido glukuronikoarekin konjokatutako sustantziak metabolizatzeaz arduratzen dira, eta, hala, farmakoa jatorrizko formara itzultzen da (BIO, 2013).

Nabarmendu beharreko datu bat da, oro har, industria- eta udal-hondakinen guztizkoaren %80 aurrez tratatu gabe isurtzen dela ingurumenera (ONU, 2021), eta, beraz, garapen-bidean dauden herrialdeetako egoera segur aski are okerragoa dela (Fekadu et al., 2019).



## 1.2. Farmakoen presentzia ingurumen-matrizeetan

Yorkeko Unibertsitatea buru duen ikerketa berriak frogatu du farmakokutsadura arazo globala dela (Wilkinson et al., 2022). Hamarkada hauetan zehar, era askotako farmakoen hondakinak (990 inguru) atzeman dira hainbat ingurumen-konpartimentutan: batez ere hondakin-uretan, azaleko uretan eta ur sakonetan; baina baita lurzoruan, airean eta biotan ere, edateko uretan barne (UBA). 5. irudian ikusten denez, 31 eta 50 farmako bitarte detektatu dira Espainiako edateko uretan (UBA).



Edozein ingurumen-matrizeetan atzemandako farmako guztien xehetasun gehiago nahi izanez gero, Alemaniako Ingurumen Agentziaren doako datu-basea kontsulta daiteke (UBA, 2019). Argitaratutako ikerketa guztien erregistro zehatza du, eta helbide honetan dago eskuragarri: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>.

Kontuan hartuta 4.000 printzipio aktibo baino gehiago daudela (Weber et al., 2014), oraindik ere substantzia askoren presentzia (ingurumenean) ez da batere ezagutzen, eta oraindik ere herrialde batzuetako informazioa oso mugatua da. Erabilitako medikamentu-

kopuru handia eta sistema biologikoen konplexutasuna aintzat hartuta, ezinbestekoa da aztertu beharreko substantzien lehentasuna ezartzea.

Gainera, ingurumenera iritsitakoan, farmakoak eraldatu egiten dira, eta prozesu metaboliko konplexuak izaten jarraitzen dute hainbat organismok eraginda edo mekanismo kimikoen bidez (fotodegradazioa, solidoekiko adsortzioa, etab.). Produktu berri horiei eraldaketa-produktu deritze, organismoan sortutako metabolitoetatik bereizteko. Aipagarria da zenbait substantzia hainbat hamarkadatan egon daitezkeela ingurumenean aldatu gabe. Oxazepamaren kasua da hori, laku suediarren hondoa aldatu gabe egon baita 30 urtez baino gehiagoz (Klaminder et al., 2015).

Berriki egindako ikerketen arabera, zenbait farmako sare trofikoaren bidez biometatzen dira eta ehunetan atzemandako kontzentrazioak inguruan daudenak baino askoz handiagoak izan daitezke. Australiako 5 ibaitan egindako ikerketa baten arabera, ornitorrinkoek eta amuarrainek beren dietaren ondorioz (intsektuak janez) aztertutako 80 farmakoetatik 66 metatzen zituzten. Uretako intsektu-larrek biometatzen zituzten azaleko uretan zeuden farmako jakin batzuk, eta farmako horiek animaliei pasatzen zitzaizkien dietaren bitartez. Harrigarria bada ere, ikertzaileen ustez, antidepresiboen kasuan, ornitorrinkoak gizakietan egunero erabiltzen diren dosien erdira arteko kopuruen eraginpean zeuden (Richmond et al., 2018) (ikus 1. taula).

Eta biometatze-prozesu hori ez da ur-ingurumenera mugatzen. Doñanako parkean egindako ikerketa batek frogatu zuenez, simaurraren kakalardoek parasitoen kontrako ibermektina metatzen zuten ehunetan (Verdú et al., 2020). Jarduera intsektizida ezaguna duen ibermektina toxikoa da simaurra prozesatzen duten kakalardoentzat, eta, ondorioz, lurzorua-ren propietateak aldatzen dira (Verdú et al., 2018) (ikus 1. taula). Adibide horiek argi erakusten dute kontuz ibili behar dela ingurumen-kontzentrazioak *in vitro* toxikotasun-probekin alderatzean.


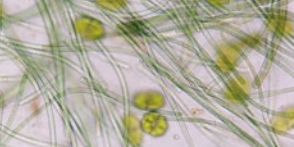




### 1.3. Farmakoen eragin ekotoxikologikoak eta farmakokutsaduraren eragina gizakien osasunean





Erabili ohi ditugun farmakoen diana terapeutikoak eta sistema fisiologikoak ez dira gizakietan bakarrik agertzen. Egitura horietako asko oso kontserbatuta daude filogenetikoki, eta organismo bizi askotan daude (Gunnarsson et al., 2008). Adibidez, estatinek inhibitzen duten 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-reduktasa entzima. Ez da harrizkeoa, estatinak Japoniako zenbait legamiren “gerra kimikoa” aztertuz aurkitu baitziren (Endo, 2010). Berriki egindako ikerketa baten arabera, ingurumenean dauden estatinek kolesterolaren sintesia inhibi dezakete metazoo guztietan (hau da, animalia guztietan) (Santos et al., 2016).

Beste adibide bat arrainetan egiten diren portaera-probak dira (antsietatea, beldurra eta estresa) (Stewart et al., 2011). Arrainek seinaleztapen-bide eta neurotransmisore asko partekatzen dituzte gizakiekin. Izan ere, monoamina biogenikoak (serotonina, dopamina, noradrenalina, etab.) ornodunetan eta ornogabeetan aurkitzen dira, anfibioak, arrainak, intsektuak eta ekinodermoak barne (Bauknecht et al., 2017; Turlejski et al., 1996). Substantzia horiek hain dira zaharrak eboluzioaren ikuspegitik, non animalien erreinutik kanpoko organismoetan ere badauden. Adibidez, azetilkolina ondo eta bakterioetan dago (Horiuchi et al., 2003) eta serotonina landareetan (Mukherjee et al., 2018). Hala, serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboek (SBIS) portaera-aldaketak eragin ditzakete kilkerretan (Abey-Lee et al., 2018), arrainak ere klozapina antipsikotikoaren eraginez idorreria izan dezakete (Alvarenga et al., 2017), landareek beren GABA-sisteman eragin lezaketen bentzodiazepinak metatzen dituzte (Carter et al., 2018), eta sertralina SBIS-ak, mikrobioen kate trofikoa aldatuz nitrifikazio sedimentarioen prozesuei eragiten die (Li et al., 2020).

Azken batean, erabiltzen ditugun eta ingurumenera irazten ditugun farmakoek ondorio farmakologikoak izan ditzakete hainbat espezieetan (ikus 1. taula).

### 1. taula. Zenbait farmakok ingurumenean duten presentziaren eta organismoe-tan duten eragin ekotoxikologikoen adibideak.

Talde terapeutikoa	Farmakoa	Xede ez den espeziea edo atzemandako lekua	Eragin ekotoxikologikoak	Erreferentziak
Antidepresiboak	Zenbait	Ornitorrinkoa ( <i>Ornithorhynchus anatinus</i> ) 	Eguneroko gizakien dosiaren erdia hartzen dute dieta bidez (intsektuak). Efektuak ikasteke	Richmond 2018
	Sertralina	Erreketako sedimentuen mikroorganismoak 	Nitrifikazio sedimentarioen prozesuak kaltetzea, mikrobioen kate trofikoa aldatuz	Li 2020
	Fluoxetina	<i>Kilkerra</i> ( <i>Gryllus campestris</i> ) 	Portaera aldaketa	Abey-Lee 2018
		Igel lehoiabarra ( <i>Rana pipiens</i> ) 	Atzerapena zapaburuaren garapenean	Foster 2010
Benzodiazepinak	Zenbait	Errefaua ( <i>Raphanus sativus</i> ) Erremolatxa ( <i>Beta vulgaris</i> ) 	Fitotoxikotasuna. GABA-sisteman eragina?	Carter 2018
	Oxazepam	Perka europarra ( <i>Perca fluviatilis</i> ) 	Portaera eta elikadura-tasa aldatzea	Brodin 2013

Talde terapeutikoa	Farmakoa	Xede ez den espeziea edo atzemandako lekua	Eragin ekotoxikologikoak	Erreferentziak
Antipsikotikoak	Klozapina	Zebra arraina ( <i>Danio rerio</i> )	Idorreria	de Alvarenga 2017
	Risperidona		Harraparien aurkako portaeraren aldaketa, belaunaldien artekoa	Kalichak 2019
Estrogenoak	Etinilestradiola	Arraina ( <i>Pimephales promelas</i> ) 	Feminizazioa, ugalketa-arazoak, biztanle guztien kolapsoa	Kidd 2007
Antinflamatorio ez esteroideoak (AIEE)	Diklofenakoa	Bengaliar sai bizkarzuria ( <i>Gyps bengalensis</i> ) 	Giltzurruneko hutsegite akutua, heriotza (desagertzeko arriskua)	Oaks 2004
Antimikrobianoak	Zenbait	Ingurumeneko mikroorganismoak	Erresistentzia antimikrobianoaren eta geneen hedapena	Brodin 2013; Nannou 2020
Antiparasitarioak	Ibermektina	Simaurraren kakalardoa ( <i>Thorectes lusitanicus</i> ) 	Hazkundera eta ugalketa murriztea, lurzorua propietateak aldatzea	Verdú 2018
Hipolipemiantek	Simbastatina	Krustazeoak	Ugalketa eta garapena aldatzea	Santos 2016

Farmakoak ingurumenean egoteak gizakien osasunean izan dezakeen eragina gutxi aztertu da oraindik. 2012an argitaratutako OMEren txosten baten arabera, iturriko uretako farmakoen kontzentrazioek ez lukete osasunarentzat inolako arazorik eragin behar (OMS, 2012). Hala ere, ingurumenean farmakoak egotea kaltegarria izan liteke paziente zaurgarrientzat (sentsibilizazio alergikoa kasu) (BIO, 2013). Gizakien osasunean epe laburrean izan ditzakeen ondorioen ebidentziarik ez dagoen arren, kezkatzen duena da epe luzera (esposizio kronikoa) kutsatzaileen nahasketa baten eraginpean egoteak. Kutsatze-bidea batez ere ondorengo kontsumoarekin erlazionatuta dago: edateko ura, barazkiak, tuberkuluak, haragia, arraina, itsaskiak eta esnekiak (BIO, 2013).

Segur aski, farmakokutsadurak gizakien osasunean duen eragin kaltegarrien adibiderik ezagunena antibiotikoekiko erresistentziak dituzten bakterioak areagotzea da (ikus 1. taula). Gaur egun, mundu mailako osasun publikoko arazorik handienetakoa da. Alde horretatik, ezinbestekoa da “Osasun Bakarra” edo “One Health” ikuspegia edo filosofia; izan ere, haren ustez, gizakien osasuna estu lotuta dago animalien osasunarekin eta ingurumen-osasunarekin.

Hala ere, baliteke orain arte arazoaren ikuspegi antropozentrista izatea, eta ekosistemetan gertatzen diren aldaketek ondorio garrantzitsuak eta ustekabekoak izatea gizakien osasunean. Adibide ona da Asiako eskualde jakin batzuetan saien ia erabateko desagertzea, diklofenakoak eraginda (ikus 1. taula). Saiak desagertzean, sarraskiak bere horretan dirau, eta horrek txakurren eta arratoien populazioa handitzea dakar, eta, era berean, leptospirosiaren eta errabiaren kasuak areagotzea (Markandyaa, 2008). Gainera, horrek eragina du CO<sub>2</sub>-aren aztarnan, batetik sarraskiaren hondakinak garraiatu egin behar baitira, suntsitzeko, eta bestetik haiek tratatzeagatik ere (erraustea). Gaur egun, agintariek urtero 900 milioi euro inguru gastatzen dituzte hondamendi horren ondorioak arintzeko (Markandyaa, 2008).

## 1.4. Europako Medikamentu Agentziaren ingurumen-arriskuaren ebaluazio txostenak

2005az geroztik, Medikamentuen Europako Agentziak (EMA) merkaturatze-baimenaren titular diren laborategiei medikamentuen ingurumen-inpaktuaren ebaluazioa egiteko eskatzen die (ERA: Environmental Risk Assessment) (EMA, ERA of medicinal products for human use). Oraingoz, eta albaitaritzan erabiltzen diren medikamentu jakin batzuen kasuan ez bezala, ingurumen-inpaktua ez da kontuan hartzen gizakietan erabiltzeko medikamentuen ebaluazioaren onura/arriskua balantzean, zeina, batez ere, eraginkortasun-eta segurtasun-irizpideetan oinarritzen den. Adibidez, berriki merkaturatutako bortioxetina antidepressiboaren (Brintelix®) ERAk onartzen du medikamentu hori “*ingurumenerako kaltegarria izan daitekeela*” (EMA, Brintelix®). Antzeko zerbait gertatzen da asenapina antipsikotikoarekin: ERAk onartzen du disruptore endokrinoa izan daitekeela (EMA; Sycrest®). Hala ere, bi medikamentuak inolako murrizketarik gabe merkaturatu dira.

Litekeena da testuinguru hori etorkizunean aldatzea, medikamentuen ingurumen-arriskuen ezagutzan sakondu ahala (Europako Parlamentua, 2020). Gainera, kontuan hartu beharreko beste alderdi bat da 2005eko urriaren 30a baino lehen merkaturatutako medikamentu guztiek ez dutela ingurumen-inpaktuari buruzko txostena aurkeztu beharrik merkaturatze-baimena berritzeko; beraz, gaur egun erabiltzen diren medikamentu askori buruzko informazioa urria da edo ez dago.

Beste alde batetik, kutsatzaile eta ingurumeneko beste estres-faktore askok espezieen portaerari kalte egiten diotela onartzen duen ebidentzia badago, horren ondorioz ekosistemak aldatu egiten direlarik. Hori dela eta, kezkarria da portaeraren azterketa aintzat ez hartzea agentzia arautzaileek eskatzen dituzten konposatu kimikoen arrisku ekotoxikologikoaren ebaluazioetan, medikamentuen ERAtan adibidez, batez ere, horretarako toxikotasun-metodo estandarizaturik ez dagoelako (Ford et al., 2021).

Gaur egun, gizakietan erabiltzeko medikamentuen ERAen erregulazioa berrikusten ari dira. Badirudi aldaketa batzuk gertatuko direla, batez ere biometaketaren eta disruptore endokrinoen arloan (EMA, ERA of medicinal products for human use). 2022ko martxoan EMAREN web orria berrikusi da eta ez da horri buruzko berririk aurkitu. Hala ere, European dagoen legeria askotarikoa, ugaria eta konplexua da, eta ez da beti erraza izaten arlo horretan adituak ez direnek ulertzea (Wess, 2021). Kontuan hartu beharreko beste alderdi bat da legedia desberdina dela herrialdeen artean, eta, zenbaitetan, ez dela existitzen (Jose et al., 2020).

Bestalde, maskotetan erabiltzen diren albaitaritzako medikamentuak daude. Maskoten kasuan, ingurumen-inpaktuaren ebaluazioa ez da aintzat hartzen onura/arriskua balantzean. Zenbait autorek uste dute hori aldatu egin behar dela, kontuan hartuta zeinen toxikoak diren erabiltzen diren substantzia batzuk (adibidez, parasitoen kontrako medikamentuak) eta gure inguruan gero eta maskota gehiago dela (Litle et al., 2020). (Ikus 6. irudia).





## 2. Konponbideak: arazoari nola aurre egin

Farmakokutsaduraren arazoaren azterketa osasun publikoa eta ingurumena babesten dituzten erakunde nagusien lehentasunezko ikerketa-ildoen artean dago, hala nola OME edo EB. Alde horretatik, nabarmendu behar da Batzordeak Europako Parlamentuari, Kontseiluari eta Europako Ekonomia eta Gizarte Lantaldeari jakinarazitako “Europako Batasunaren ikuspegi estrategikoa ingurumenean dauden medikamentuen arloan” (CE, 2019).

Farmakokutsadura arazo konplexua eta lausoa da, ziurgabetasun zientifikoak, balio eta interes desberdinak dituzten alde interesdun asko eta konplexutasun handia dituena. Horregatik, ziurrenik, “wicked problem” gisa katalogatu da (konpontzea zaila edo ezinezkoa den arazoa, baldintza osatugabeak, kontraesankorrak eta aldakorrak dituelako, oro har, nekez antzematen direnak). Orain arte, osasunez kanpoko profesionalek landu izan dute normalean. Hala ere, arazoa eraginkortasunez tratatu nahi bada, beharrezkoa izango da diziplina arteko ikuspegia, inplikaturako eragile guztien ezagutza integratzeko (CE, 2019; Gobierno de los Países Bajos). Beraz, arazoari aurre egiteko estrategia integralean, Herbehereetako gobernuak ezarri du medikamentuaren bizi-ziklo konplexuan parte hartzen duten eragile guztiek parte hartzea konponbidean (Gobierno de los Países Bajos).

Etorkizun ez oso urrunean, farmakoen detekzioan eta azterketa ekotoxikologikoetan aurrera egin ahala, litekeena da farmako askok lehentasuna izatea legeriari dagokionez, eta hondakin-uretan egon daitezkeen farmakoen kontzentrazio maximoan legezko mugak ezartzea (Gomez Cortes et al., 2020). Hainbat adituren iritziz, gaur egun, eremu farmakoterapeutikoan, iraultza baten atarian gaude.

## 2.1. Jatorrian jardun, kutsadura gertatu aurretik

Medikamentuen hondakinak HUAetara, eta ingurumenera, iritsitakoan, bertan ezabatze-prozesuak hobetzen saiatzeaz gain, zentzuzkoa izango litzateke jatorrian ere jardutea, ahal den neurrian hondakin horien sarrera minimizatuz eta medikamentuen erabilera desegokia saihestuz. Medikamentuek gizakien osasunari onura ukazina eman diotela eta ematen jarraitzen dutela aintzat hartuta, kontu handia izan behar da beharrezkoak direnen eskuragarritasuna ez murriztearekin. Ondoren, arazoa hobetzen lagun dezaketen ideia batzuk azalduko dira.

### 2.1.1. Medikamentuen zentzuzko erabilera, eko-preskripzioa edo “preskripzio berdea”

OMEko adituek, 1985an, duela 30 urte baino gehiago, sortu zuten “medikamentuaren zentzuzko erabilera” terminoa (OMS. Uso Racional del Medicamento). Medikamentuaren zentzuzko erabileraz ari gara, *“gaixoez beren behar klinikoak egokitutako medikazioa hartzen dutenean, beren banakako beharrei dagozkien dosietan, denboraldi egoki batean, eta pazienteentzat eta komunitatearentzat ahalik eta kostu txikienean”*. Termino horrek balio ukazineko esparru kontzeptual gisa balio izan du, hainbat eta hainbat pazienteren osasuna hobetu duten ekintzak eta estrategiak sustatzeko, medikamentuen gehiegizko erabilera, polifarmazia eta abar saihestuz.

Hala ere, termino horrek eguneratze bat beharko luke, “Osasun Bakarra” edo “One Health” ikuspegia alde batera ez uzteko, zeinak pertsonen, animalien eta gure ingurumenaren osasuna ezin hobea izan dadin, dauden erlazioak kontuan hartzen dituen (Amuasi et al., 2020). Gaur egun, ikuspegi hori aplikatzen da, batez ere, antimikrobianoen erabileran. Kontuan izan behar da “One Health” terminoa albaitaritzan sortu zela, antibiotikoekin lotuta. Lehenetsuna luke ikuspegia zabaltzeak, filosofia horretan gainerako talde terapeutikoak sartuz. Medikamentuen kontsumo desegokia gutxitzeak ingurumenean medikamentu gutxiago sartzea ekarriko luke, pertsonen osasuna eta ingurumenarena hobetuz.

Christian Daughton Ameriketako Ingurumen Agentziako arduradun ohiak “eko-preskripzio” edo “preskripzio berde” terminoa proposatu zuen 2014ean. Azken batean, preskripzioan farmakoen ingurumen-ezaugarriak eta -portaera kontuan hartzean datza (Daughton, 2014). Bere lanean farmakoen sailkapen bat proposatu zuen, non, iraunkortasuna, biometaketa eta ingurumen toxikotasuna bezalako alderdiak kontuan hartzeaz gain, substantziaren datu farmakozinetikoak (gizakietan) ere sartzen baitziren. Helburua hau zen: ahaleginak

eta baliabideak jartzea proportzio handietan aldatu gabe ezabatzen diren substantzietan eta/edo “Matthew effect” delakoagatik (Mateo efektua) eskuragarri dagoen informazioa oraindik nahikoa ez edo batere ez dutenetan. Mateo efektua deritzon fenomeno horrek azaltzen du informazio gehiago duten substantziei arreta gehiago ematen zaiela, eta, beraz, horiek dira berriro aztertzeko aukera handiena dutenak. Bere proposamenerako industria farmazeutikoak medikamentuen garapenean propietate farmakozinetikoak auresateko erabiltzen duen sistemaz baliatu zen, “Biopharmaceutics Drug Disposition. Classification System” deritzona. Bertan, IV. taldeko farmakoak, seguru asko, metabolizatu gabe iraitzen direnak dira; I. taldekoak, berriz, nagusiki metabolizatzen direnak. Ikuspegi hori benetan iraultzailea da, eta findu egin beharko litzateke praktika klinikoan aplikatzeko. Adibidez, oxazepam (Espainian ez dago eskuragarri, baina gure ingurunean erabili ohi diren benzodiazepina askoren metabolito arrunta) aukera egokitzat jotzen da adineko pertsonentzat, profil farmakozinetiko egokia duelako, ez baita metabolismo oxidatiboaren bidez kanporatzen eta gernuan eraldatu gabe iraitzen baita (Taylor et al., 2021). Hala ere, badakigu ondorio toxikoak izan ditzakeela arrainetan eta hamarkada askotan pilatu daiteke biodegradatu gabe. Ingurumenaren ikuspegitik, agian, hobe dira kanporatu aurretik metabolito ez-aktiboetara metabolizatzen diren substantziak. Medikamentuen erabileran ingurumen-irizpideak sartzea interesgarria izan daiteke eta benetako iraultza ekar dezake (Lertxundi et al., 2020a).

Farmakoen beste sailkapen interesgarri bat Suediako Ingurumen Ikerketarako Institutuak (Swedish Environmental Research Institute) proposatutakoa da. Farmakoen ingurumen-ezaugarrietan oinarritzen den sailkapen bakanetako bat da. “Zerrenda jakintsuan” (Kloka Listan) agertzen diren farmakoak sartzen dira, hau da, gaixotasun arruntetarako gomendatutako farmakoak. Stockholm Hiriko Kontseiluaren ekimena da, industria farmazeutikoak bultzatua. Farmako bakoitzak hiru puntuazio jasotzen ditu, eta horietako bakoitzak 0tik 3ra bitarteko balioa har dezake: bata ingurumenean duen iraunkortasunari buruzkoa ( $P=persistence$ ), bestea biometaketari buruzkoa ( $B=bioaccumulation$ ) eta azkena toxikotasunari buruzkoa ( $T=toxicity$ ). Puntuazio orokorra item bakoitzerako lortutako puntuen batura da. Gero, Suedian zenbat eguneko dosi definitu (DDD) kontsumitu diren eta uretan espero den kontzentrazioaren arabera, farmako hori ingurumenerako arriskutsua izateko probabilitatea zenbatesten dute (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental).

### 2.1.2. Erabilgarri dagoen farmako-kopurua sinplifikatzea

Gaur egun 4.000 printzipio aktibo baino gehiago erabiltzen dira, bai gizakien osasunean bai albaitaritzan (Weber et al., 2014). Hala ere, gizakiek erabiltzen dituzten medikamentuen

kasuan, guztiek ez dute garrantzi bera pazienteentzat, eta merkatuan sartutako berrikuntza askok ez dute benetako aurrerapausorik ematen.

Fenner eta Scheringer konposatu kimikoak sinplifikatzearen alde daude, ingurumen-kutsaduraren arazo gero eta handiagoari aurre egiteko (Fenner et al., 2021). Neurri hori farmakokutsaduraren eremuan ere erabil liteke.

Nahiz eta EBk ez duen neurri hori proposatu haren ingurumeneko medikamentuei buruzko ikuspegi estrategikoan, medikamentuen erabilera arrazionalarekin lotuta dago, eta osagarria izan liteke. Farmako-kopurua sinplifikatzea onuragarria izan liteke ingurumenerako eta pazienteentzat.

### 2.1.3. Diseinu berdea (biodegradagarria)

Ideia erakargarria da medikamentu ekologikoagoak eta biodegradagarriagoak diseinatzea, “diseinuagatiko onbera” kontzeptuari jarraituz (Leder et al., 2015). Dagoeneko “ingurumena gehiago errespetatzen duten” farmakoak garatzeko adibide batzuk badauden arren, hala nola glufosfamida (Banik et al., 2020) edo propranolola (Rastogi et al., 2015) eta baita medikamentu ekologikoak administratzeko sistemak ere (Dai et al., 2016), arlo horretan ikerketa gehiago egin behar da.

Gainera, ingurumen-inpaktua ez litzateke printzipio aktibora mugatu behar, medikamentua osatzen duten elementu guztietara baizik. Adibidez, inhalatutako loxapina: duela gutxi agitazioaren tratamendurako merkaturatutako antipsikotikoa, emandako dosi bakoitzerako litio-bateria bat behar du. Beste adibide bat Abilify Mycite® da, non zirkuitu elektronikoa bat irazten baita emandako kapsula bakoitzarekin (Lertxundi et al., 2020a).

### 2.1.4. Hezkuntza

Orain arte, medikamentuak agindu, administratu eta dispentsatzeaz arduratzen diren profesionalek arreta gutxi jarri diote farmakokutsadurari. Arazo hori, batez ere, biologoek, kimikariek eta beste profil profesional batzuek landu dute. Segur aski gai horri Medikuntza, Farmazia eta Erizaintza fakultateetan behingoz heltzea erabakigarria izan liteke (Lertxundi et al., 2020b). Txinan egin berri diren ikerketek erakutsi dutenez, arazoari buruzko kontzientziazioak, bai farmazialarien (Liu et al., 2017) bai preskriptoreen (Wang et al., 2020) aldetik, hobetzeko aukera handia du, eta epe laburreko konponbidea litzateke arazoari eta haren ondorioei aurre egiteko. EBren estrategian proposatzen den bezala, osasun

profesionalak eta herritarrak heztea funtsezkoa izango litzateke farmakokutsaduraren aurkako borrokan.

### 2.1.5. Hondakinen kudeaketa hobetzea

Lehen aipatu bezala, medikamentuen hondakinen kudeaketa okerra da medikamentuak ingurumenean sartzeko bideetako bat. Ikerketa batzuen arabera, pazienteen herenek ez dituzte dispentsatutako medikamentu guztiak erabiltzen, eta horrek osasun-baliabideak alferrik galtzea eta ingurumena kutsatzea eragiten du (OCDE, 2019). Alde horretatik, Espainian ezarrita dagoen SIGRE bezalako itzulketa-eskemak orokortzea funtsezko beste elementu bat izango litzateke. Hori bereziki garrantzitsua da hondakinen kudeaketak ondo funtzionatzen ez duen herrialdeetan, medikamentuak desegoki baztertzea espero daitekeelako (Ekialde Ertaineko, Asiako eta Afrikako herrialdeak) (Kusturica et al., 2017). Ontzien tamaina optimizatzeak eta, ahal denean, medikamentuen iraungitze-datak handitzeak aukera emango luke oraindik modu seguruan erabil daitezkeen medikamentuak alferrik ez botatzeko. Medikamentuak berrerabiltzeko ideia ere proposatu da. Horri dagokionez, Erresuma Batuan egindako inkesta baten arabera, partehartzaileen erdiek baino gehiagok begi onez ikusiko lukete medikamentuak etorkizunean berrerabiltzea (Alhamad et al., 2018). Nahiz eta herrialde guztietan legez onartuta ez egon, etxean erabiltzen ez diren medikamentuen pilaketa murrizten lagun lezake neurri horrek, eta horrela, medikamentuak neurriz gain edo behar ez bezala erabiltzea edo modu desegokian baztertzea ekidin. Era berean, jakina, kontuan hartu beharko lirateke segurtasun kontuak. Gainera, bada ekimen interesgarri bat, “PharmaSwap” izenekoa, iraungitze-data hurbil duten medikamentuak modu jasangarriagoan kudeatzeko, alferrik gal ez daitezen (PharmaSwap).

Erregulazioaren ikuspegitik, Europako Parlamentuak iradokitzen du ingurumenerako arrisku handia duten medikamentuen “etiketa ekologikoa” aztertu behar dela (OCDE, 2019) (ikus 7. irudia).



### 2.1.6. Ekofarmakozaintza. Ingurumeneko farmakozaintza

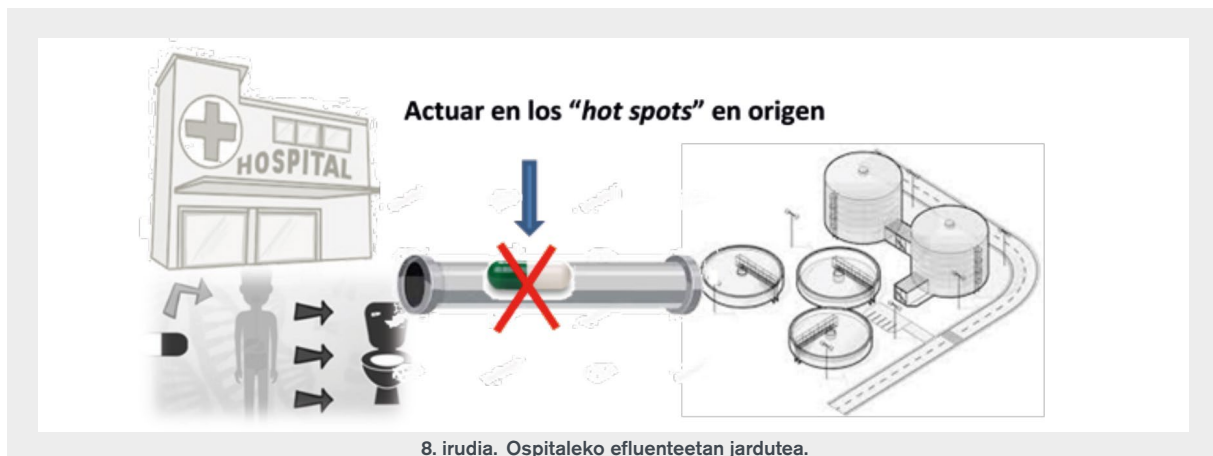
60ko hamarkadan, talidomida erabiltzea aldarrikatzen zen, haurdun zeuden emakumeen goragalea eta oka tratatzeko. Aurrerago, farmako horren arrisku teratogenoa aurkitu zen, zoritxarrez milaka malformazio eragin baitzien jaioberriei. Hondamendi horren ondorioz, gaur egungo farmakozaintzako sistema modernoak sortu ziren. Indiako azpikontinentean diklofenakoak eragindako hondamendi ekologikoaren berri izan zenetik, zenbait autorek diziplina berri bat sortzeko beharra aldarrikatu dute: “ekofarmakozaintza” edo “ingurumeneko farmakozaintza” (Kuhler et al., 2009). Diziplina horrek farmakoen ingurumen-inpaktua “zaintzeko” balioko luke (Gómez-Oliván, 2019).

## 2.2. Kutsadura gertatu ondoren jardutea, ezabatzea hobetzea

Jatorrian jarduteaz gain, ezinbestekoa litzateke sortutako hondakinen arazoari heltzea “end of pipe” neurriak aplikatuz. Maila globalean gero eta medikamentu gehiago kontsumitzen direla kontuan hartuta, hondakin horiek modu eraginkorrean eta kostu jasangarrian ezabatzen dituzten arazketa-sistema berriak (biologikoak, kimikoak) ikertzea eta garatzea interesgarria izango itzateke.

### 2.2.1. Hondakin-ur araztegiak (HUA) hobetzea

Kostuak optimizatzeko, zenbait autorek proposatu dute ospitaleetako hondakin-uren irteeran farmakoak kentzea, araztegiara iristen den ur guztia tratatu beharrean. Kontuan hartu behar da ospitaleak izan daitezkeela farmako-mota jakin batzuen kontsumitzaile nagusienetakoak (zitostatiko batzuk, espekto zabaleko antibiotikoak, kontraste iodatuak). Gaur egun badaude ekimen interesgarri batzuk, adibidez Kopenhageko Herlev ospitaleakoa (Danimarka), non ospitaleko hondakin-uren tratamendu hobetua *in situ* egiten baita, farmako guztiak udal HUAra iritsi baino lehen desagerrarazteko (Hospital Herlev, 2020). Hala ere, tratamendu horiek errentagarriak izan beharko lirateke (ikus 8. irudia).



HUA batzuetan, tratamendu primarioaz eta sekundarioaz gain, tratamendu gehigarria aplikatzen da, tratamendu tertziarioa izenekoa. Tratamendu horren helburua hainbat substantzien ezabaketa areagotzea da, hala nola solido esekiak, materia organikoa, solido disolbatuak, metal astunak, konposatu organiko erregogorak (farmakoak esaterako) eta mantenugaiak. Proposatzen diren tratamendu tertziario batzuk hauek dira: mintzen bidezko iragazketa (mikroiragazketa, ultrairagazketa, nanoiragazketa eta alderantzizko osmosia); karbono aktibatuzko adsortzioa eta oxidazio-prozesu aurreratuak, adibidez, UV

erradiazioaren bidez, oxigenoa ( $O_2$ ), ozonoa ( $O_3$ ), hidrogeno peroxidoa ( $H_2O_2$ ) edo horien konbinazioak (Silva et al, 2015).

Ildo horretatik, aipagarria da Suitzaren estrategia. Herrialde horretan, tamaina jakin batetik gorako araztegi guztiak hobetzen ari dira (hirugarren mailako tratamendua ozonoarekin eta ikatz aktibatuarekin), farmakoak eta beste kutsatzaile izendatu berri batzuk eraginkortasunez ezabatzeko, 1.000 milioi euro inguruko kostuarekin (EAWAG, 2016). Seguruena, estrategia hori ez da jasangarria, ez eta herrialde gehienetan aplikagarria ere. Bestalde, ozonizazioak farmakoak oxidatu ditzake ondorio ekotoxikologiko ezezagunak dituzten transformazio-produktu berriak sortuz.



## 3. Basque Sustainable Pharmacy

“Basque Sustainable Pharmacy” Gasteizen sortutako ekimena da, farmazialariek sustatuta, eta farmakokutsaduraren arloko berrikuntza-programa bat aurkezten duena. (<https://sustainablepharmacy.org/>). Eragile publiko eta pribatuaren arteko lankidetzaren esparru izan nahi duen asmoen akordiotik abiatuta, ardatz hauetan oinarrituta dago:

### Ikerketa

Ondorengo helburua duen ikerketa proiektua abiarazi: kutsatzaile izendatu berrien (bereziki farmakoen) presentzia zehaztea eta horien eragin potentziala aztertzea hondakin-uretan eta ekosistemetan.

### Dibulgazioa

Ikerketen emaitzak zabaltzen lagundu, bai zientifikoki bai sozialki, jardunaldi, mintegi eta kongresuen bidez.

### Identifikazioa

Medikamentuen zentzuzko erabilera bermatzeko irtenbideak identifikatu eta garatu, eta osasun langileei farmakokutsaduraren eraginaren inguruko prestakuntza erraztu.

### Irtenbideak sustatu

Produktu farmazeutikoak ezabatzeko eraginkortasuna hobetzeko konponbide teknologikoak sustatu.

Ekimen horren ezaugarri bereizgarrietako bat da osasun-arlotik sortua dela, zehazki, Farmaziatik. Farmaziako profesionalak medikamentuaren benetako espezialistak dira, sustantzia berriak ikertzen eta fabrikatzen, medikamentuak dispentsatzen eta medikamentuen erabileran adituak. Ezagutzen dituzte horien ondorio onuragarriak eta ondorio kaltegarriak (farmakozaintza), baina, oro har, ez dakite edo ez dute kontuan hartzen medikamentuek eta haien hondakinek ingurumenean duten eragina (medikamentuen hondakinen kudeaketa egokiaren beharraz haratago). Horren azterketaz beste zientzia-diziplina batzuetako profesionalak arduratu izan dira (adibidez, biologia, biokimika, kimika, ingurumen-zientziak). Bai farmakokutsaduraren arazoa aztertzeko, bai konponbideak abian jartzeko, beharrezkoa da diziplinariako lankidetzaren esparru izan nahi duen asmoen akordiotik abiatuta, ardatz hauetan oinarrituta dagoen ekimenaren bidez. Osasun arloko profesionalen ezagutzak eta ikuspuntua osagarriak eta beharrezkoak dira egoera hobetzeko.

## 4. Erronkak

Medikamentuek eragindako ingurumen-kutsadura arazo larria da, eta ekosistemei eta gizakien osasunari eragiten die. Medikamentuak mundu osoan gero eta gehiago kontsumitzen direla kontuan hartuta, arazoari “Osasun Bakarra” edo “One Health” ikuspegitik heldu beharko litzaioke. Oraindik ere erronka asko daude farmakokutsadurari aurre egiteko.

Lehenik eta behin, medikamentuen zentzuzko erabilera sustatzea. Kontzeptu hori oso zabalduta dago osasun arloan, baina ez da hautematen farmakokutsaduraren arazoari eman dakioken konponbideetako bat bezala. Gainera, eskuragarri dauden farmakokopurua sinplifikatuz gero, pertsonen osasuna hobetuko litzateke (erabilitakoak hobeto ezagutu ahal izango baitira) eta baita ingurumenarena ere (horien eragin ekotoxikologikoak hobeto ezagutu ahal izango baitira).

Bestalde, “eko-preskripzioa” edo “preskripzio berdea” eguneroko praktika klinikoan txertatzea. Horretarako, nahitaezkoa izango litzateke beharrezko informazioa izatea (farmako guztien profil ekotoxikologikoa), eta hori ikerketa-erronka handia da. Beste erronka bat medikamentuen diseinu berdea litzateke (medikamentu biodegradagarriak). Arlo horretan ikerketa sustatu behar da.

Hondakinen kudeaketa hobetzea ere erronka handia da, batez ere herrialde jakin batzuetan. Espainian, SIGRE sistema aitzindaria da. HUAk hobetzeko ikerketa ere ez litzateke ahaztu behar. Urak arazteko tekniken eraginkortasuna handitzean, uraren kalitatea hobetzea lortuko litzateke, eta bide horretatik ematen diren farmakoen eta haien hondakinen nahiz beste kutsatzaile izendatu berrien isuriak murriztea.

Farmakokutsadura kudeatzeko funtsezkoa litzateke osasun-zientziak arazoaren azterketan eta konponketan integratzea. Horretarako, lehenik eta behin, ezinbestekoa litzateke osasun arloko profesionalak prestatu eta kontzientziaztea. Hori ere oso erronka interesgarria eta beharrezkoa da.

Gainera, osasun-arloko profesionalek duten medikamentuen erabileraren jakintza eta eskarmentua onuragarriak izan daitezke farmakokutsadurarekin zerikusia duten zenbait alderditan, tradizioz beste zientzia-arlo batzuetako profesionalek landu izan dituztenetan. Osasun-munduaren eta ingurumenaren arteko loturaren adibide praktikoa bat “osasun-inguruneetako farmako arriskutsuak” (NIOSH zerrenda) eta farmakokutsadura izan daiteke.

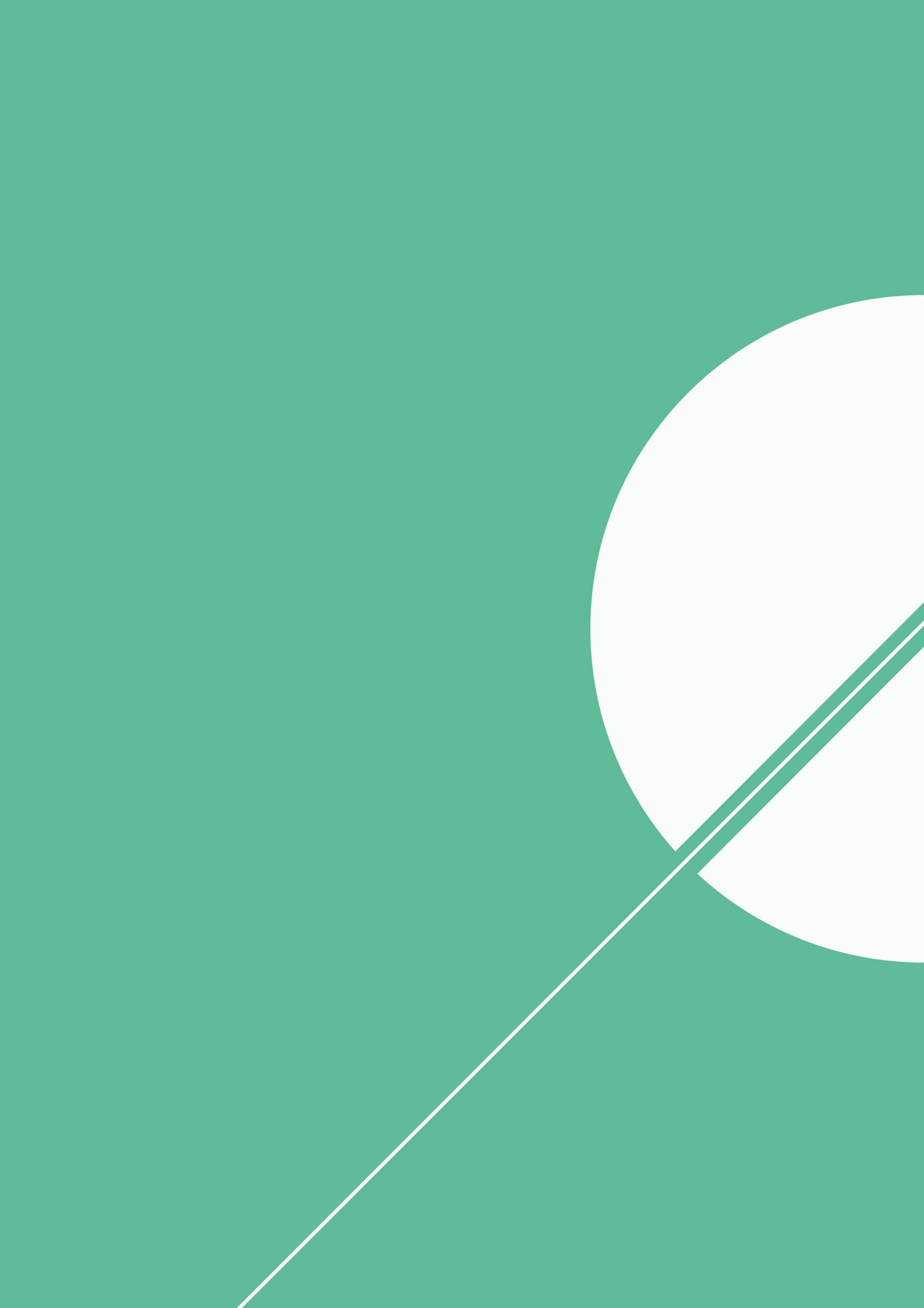
Osasun arloko profesionalak beren ohiko jardunean medikamentuen eraginpean daude. Horietako batzuek manipulatzeko dituzten pertsonengan albo ondorioak sor ditzaketen farmakoak dituzte. Farmako horiek “arriskutsutzat” jotzen ditu AEBko Laneko Segurtasun eta Osasunerako Institutu Nazionalak (NIOSH). Animaliekin, gizakiekin edo *in vitro* sistemekin egindako azterketetan ezaugarri hauetako bat edo gehiago dituzten farmakoak dira: kartzinogenotasuna, teratogenikotasuna edo garapenerako beste toxikotasun bat, ugalketaren toxikotasuna, organoen toxikotasuna dosi txikitik edo genotoxikotasuna. NIOSHak aldian behin argitaratzen eta eguneratzen du “farmako arriskutsuen zerrenda osasun-inguruneetan” (NIOSH, 2020). NIOSH zerrendaren eta zerrendarekin lotutako dokumentuen jatorrizko helburua osasun-profesionalei orientazioa ematea da, farmako horiek osasun-arretako inguruneetan sortzen dituzten arriskuetatik behar bezala babesteko, baina erabilgarriak izan daitezke farmakoen eta haien hondakinen eraginpean dauden beste ingurune batzuetan ere (adibidez, HUAetako langileak).

Arestian aipatu bezala, beharrezkoa da ingurumen-matrizeetan farmakoen presentzia aztertzen jarraitzea. SARS-CoV-2 birusak eragindako gaur egungo pandemiaren testuinguruan, COVID-19 duten pazienteetan farmako hauek erabili dira, besteak beste: hidroxiklorokina antimalarikoa, lopinabir/ritonabir antirretobirala eta parasitoen kontrako ibermekina. Tamalez, frogatu da onura marjinala izan dela kasurik onenean (Agarwal, et al., 2020). Gainera, horietako batzuen ingurumeneko toxikotasuna ezaguna izanik, ibermekinarena esaterako, farmako horiek ingurumenean izan dezaketen eragina erabat baztertua izan da (Comber et al., 2020; Race et al., 2020).

Bestalde, osasunarekin eta ingurumenarekin zerikusia duten erakunde jakin batzuentzat medikamentuen ingurumen-inpaktuaren azterketa lehentasunezko ikerketa-ildotzat jotzen den arren, ez da behar bezala aztertu, adibidez, NBEk aldarrikatutako GIHen eta farmakokutsaduraren arteko erlazioa.

Doktorego tesi hau “Basque Sustainable Pharmacy” ekimenaren barruan kokatzen da eta Euskal Herriko Unibertsitateak (UPV/EHU) eta Bioaraba Osasun Ikerketarako Institutuak sustatuta dago. Tesi honetan egiteke dauden erronka garrantzitsu batzuei ekingo zaie.





The image features a solid teal background. A large white circle is positioned on the left side, partially cut off by the edge. A thin white diagonal line runs from the top right towards the bottom left, crossing the white circle. The text 'Helburuak' is centered in the teal area to the right of the circle.

**Helburuak**

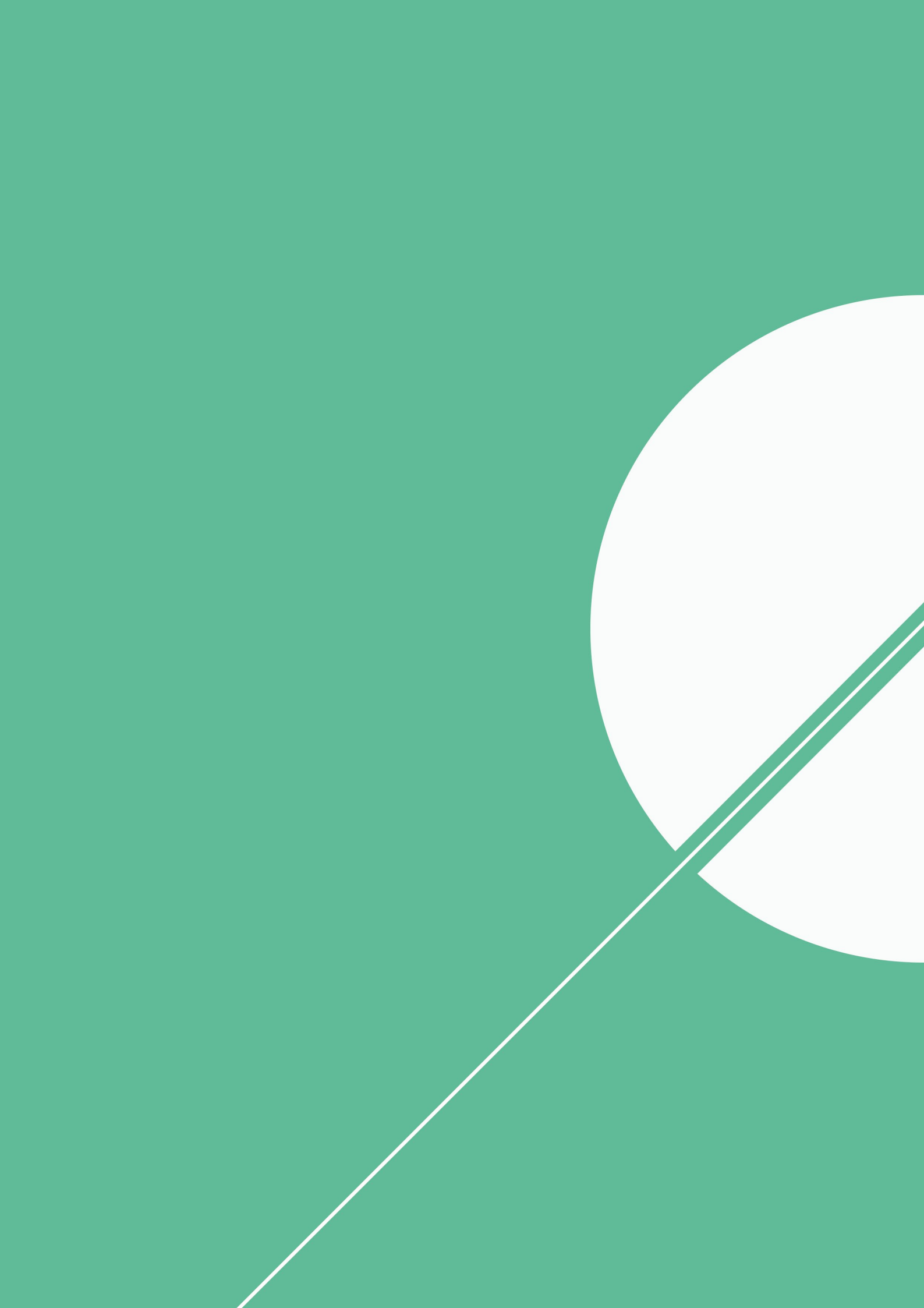


Medikamentuen ingurumen-inpaktua gizakien osasunari eta ekosistemei eragiten dien arazo larria da. Mundu osoan gero eta medikamentu gehiago kontsumitzen direnez, bai gizakiek bai albaitaritzan erabiltzekoak, espero da ingurumenera iristen den farmako eta hondakinen bolumena ere handitu egingo dela. Farmakokutsadura arazo konplexua da, eta horri heltzeko, diziplina anitzetako ikuspuntua behar da, medikamentuaren bizi-zikloan parte hartzen duten agente guztiak kontuan hartuz. Erronka asko daude oraindik ere farmakokutsaduraren kudeaketan, eta, horregatik, beharrezkoa da horietako batzuei modu esperimentalean ekitea.

Doktorego tesi honetan helburu hauek ezarri dira:

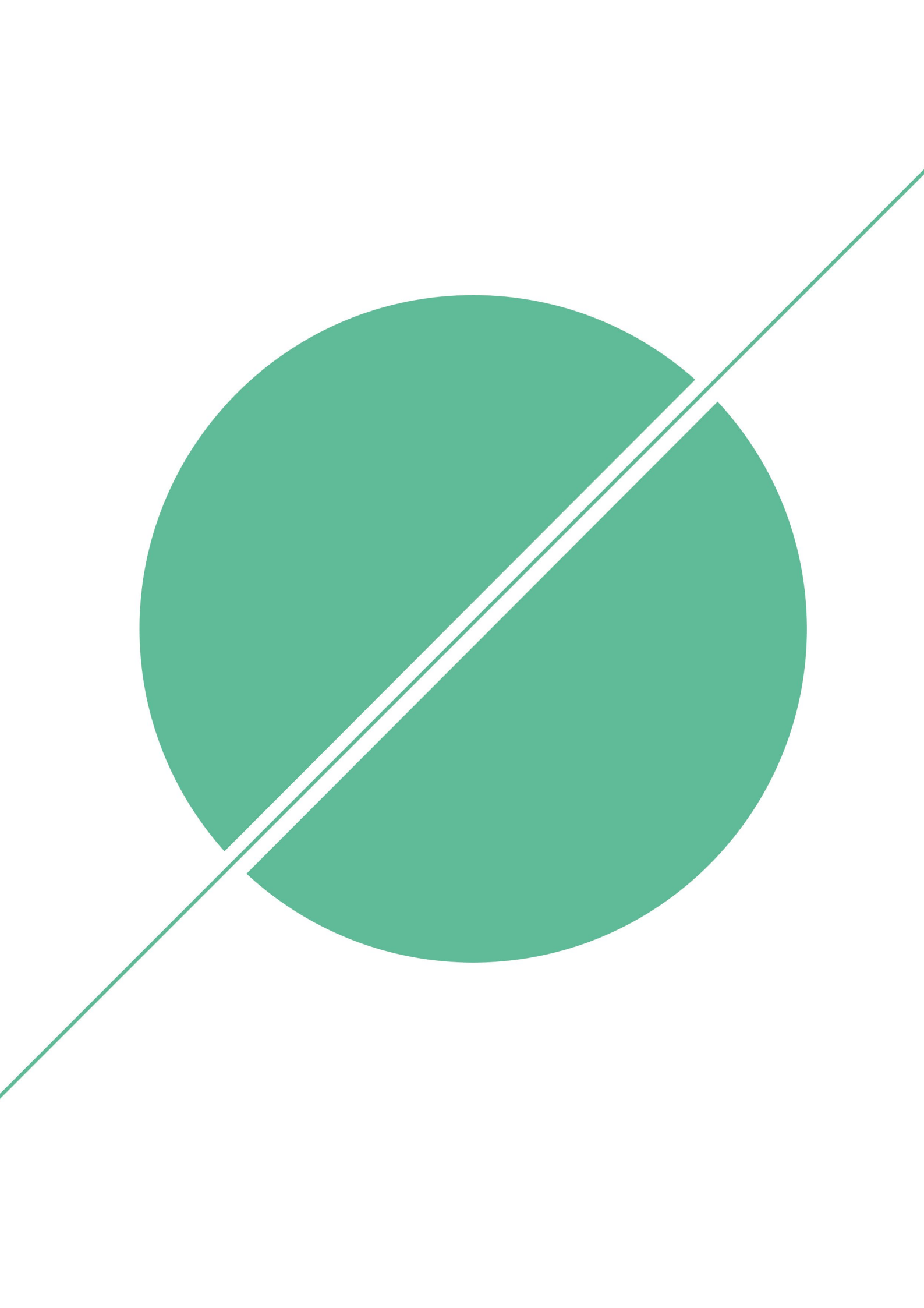
- 1.** Gasteizen, SARS-CoV-2-aren pandemiaren lehen olatuan (2020ko apirila-uztaila) COVID-19aren tratamendurako erabilitako farmakoen ingurumen-presentzia aztertzea. Horretarako, batetik, ospitale mailan COVID-19a tratatzeko farmakoen erabilpena deskribatu nahi da, eta, bestetik, farmakoak hondakin-uretan neurtu, Krispijanako HUAren influente eta efluentean (HUA horretan, besteak beste Gasteizko udalerriko hondakin-urak biltzen dira, ospitaleetako hondakin-urak barne).
- 2.** Gasteizen SARS-CoV2-ren lehen pandemia-olatuan COVID-19a tratatzeko erabilitako farmakoen arrisku ekotoxikologikoa ebaluatzea, neurtutako kontzentrazioak eta literaturan dauden ekotoxikotasun-datuak kontuan hartuta.
- 3.** Osasun-inguruneetako farmako arriskutsuek (NIOSH zerrenda, 1. taldea: kartzinogenikoak) ingurumenean duten presentzia aztertzea, osasunaren eta ingurumenaren munduaren arteko loturaren adibide gisa.
- 4.** Osasun-inguruneetako farmako arriskutsuek (NIOSH zerrenda, 1. taldea: kartzinogenikoak) izan dezaketen arrisku ekotoxikologikoa zehaztea, literaturan eskuragarri dauden datuetan oinarrituta.
- 5.** Farmakokutsadurak garapen iraunkorrerako helburuetan (GIH) duen eragina aztertzea; izan ere, medikamentuen ingurumen-inpaktuaren ebaluazioa osasunarekin eta ingurumenarekin lotutako erakunde jakin batzuentzat lehentasunezko ikerketa-ildotzat jotzen bada ere, farmakokutsaduraren eta GIHen arteko erlazioa ez da behar bezala zehaztu.







**Atal  
esperimentala**



# I. KAPITULUA

**Gasteizen (Espainia) COVID-19aren lehen olatuan  
erabilitako farmakoak eta horien presentzia  
ingurumenean**



## I KAPITULUA:

### Gasteizen (Espainia) COVID-19aren lehen olatuan erabilitako farmakoak eta horien presentzia ingurumenean

---

Kapitulu honen edukia hemen argitaratu da: Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1)

**Domingo-Echaburu S**, Irazola M, Prieto A, Rocano B, López de Torre-Querejazu  
A, Quintana A, Orive G, Lertxundi U

**Drugs used during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their  
presence in the environment.** Sci Total Environ. 2022; 820:153122.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153122>

*Elsevierren artikulu honen egileetako bat naizenez, doktoretza-tesi honetan sartzeko eskubidea dut.*

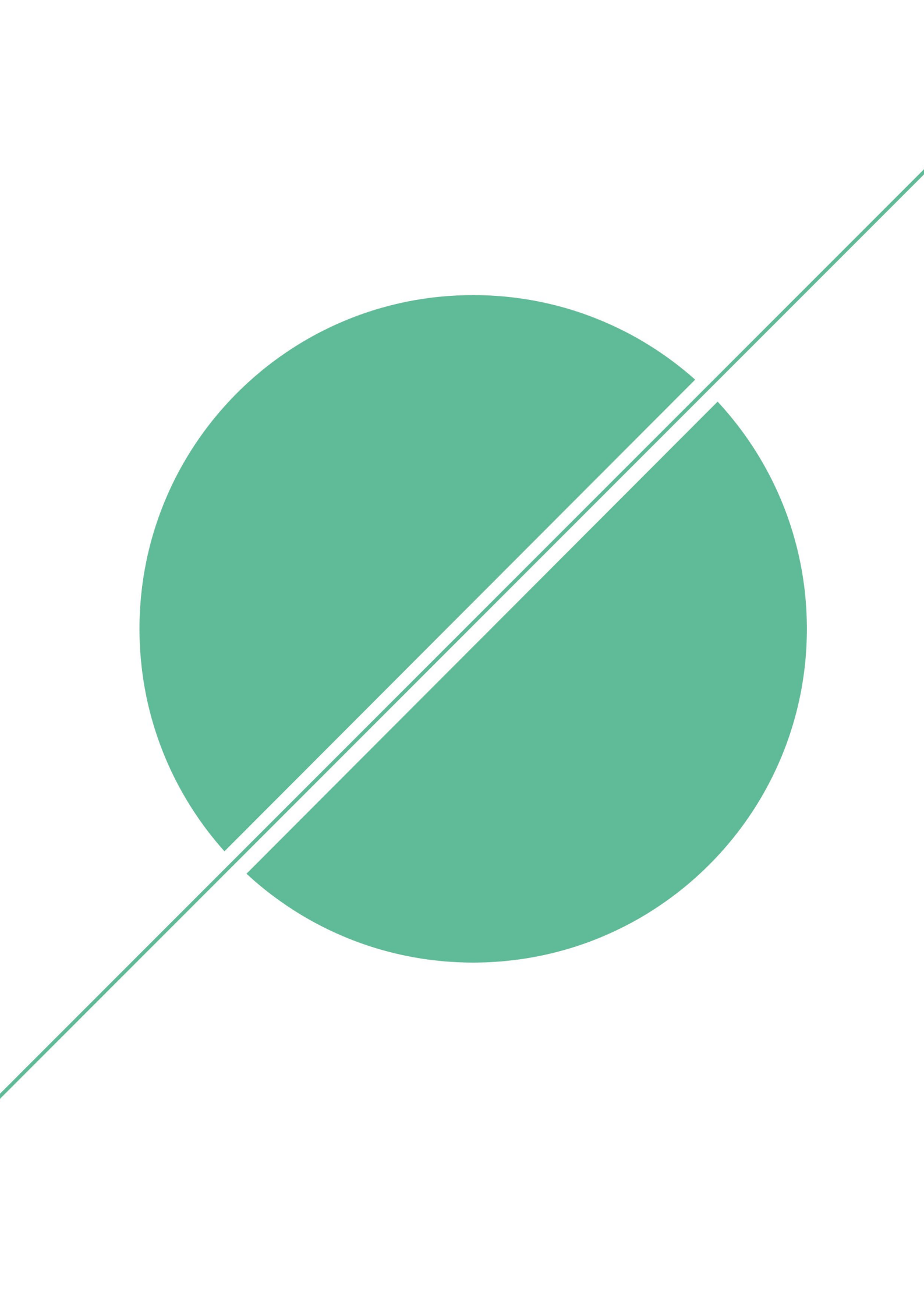
## Laburpena

COVID-19aren lehen olatuan munduko herrialde kaltetuenetako bat izan zen Espainia eta Gasteiz izan zen, ziurrenik, bertarako SARS-CoV-2 birusaren lehen sarreratako bat. Egoeraren larrialdiak eraginda, birusaren aurkako jarduera duten hainbat farmako baimendutako indikazioetatik kanpo erabili ziren. Tamalez, tratamendu horietako gehienek onura gutxi izan zuten edo batere ez, eta, beraz, zainketa intentsiboko unitateetan (ZIU) artatzen zituzten COVID-19 gaixoak biderkatu ziren. Pazienteei eman ondoren, farmako horien proportzio aldakor bat ingurumenara iristen da eta bertan ondorio kaltegarriak izan ditzake, nahiz eta osasuneko profesionalek alderdi hori ez duten, oro har, kontuan hartzen. Ikerketa honetan, COVID-19 pandemiaren lehen olatuan Gasteizko (Espainia) ospitaleetan erabilitako farmakoen kontsumoa neurtu zen, batez ere, birusen aurkakoak eta ZIUetan erabilitakoak. Ondoren, hautatutako farmakoen kontzentrazioak neurtu ziren hiriko hondakin-ur araztegiako influentean eta efluentean, eta ingurumenerako arrisku potentziala zenbatetsi zen. Sedoanalgesian erabiltzen diren zenbait medikamentu eta antibiralen erabilera izugarri handitu zen lehen olatuan (zisatrakuria 25ez biderkatu zen, eta lopinabir/ritonabir 20z). 2020ko otsaila eta maiatza bitartean, batez beste, hidroxiklorokina 1.632 eguneko dosi definitu (DDD) erabili ziren. Ikerketa honetan, ingurumeneko hidroxiklorokinaren lehen detekzio positiboa jakinarazi dugu. Halaber, lopinabiraren bigarren detekzio positiboa erakutsi dugu. Hidroxiklorokina, lopinabir eta ritonabiraren kasuan, arrisku baxua zenbatetsi zen (arrisku-zatidura (RQ) < 1), eta azitromizinen kasuan arrisku ertaina (RQ= 0.146).

*Artikuluak 69 eta 91 orrialdeen artean erreproduzitu da.*







## II. KAPITULUA

Farmako arriskutsuak osasun-inguruneetan (NIOSH  
zerrendako 1. taldekoak): ingurumenerako ere  
arriskutsuak?



## II KAPITULUA:

### Farmako arriskutsuak osasun-inguruneetan (NIOSH zerrendako 1. taldekoak): ingurumenerako ere arriskutsuak?

---

Kapitulu honen edukia hemen argitaratu da: Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1)

**Domingo-Echaburu S, López de Torre-Querejazu A, Valcárcel Y, Orive G, Lertxundi U.**  
**Hazardous drugs (NIOSH's list- group 1) in healthcare settings: also a hazard for the environment?**

Sci Total Environ. 2022; 817:152954.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.152954>

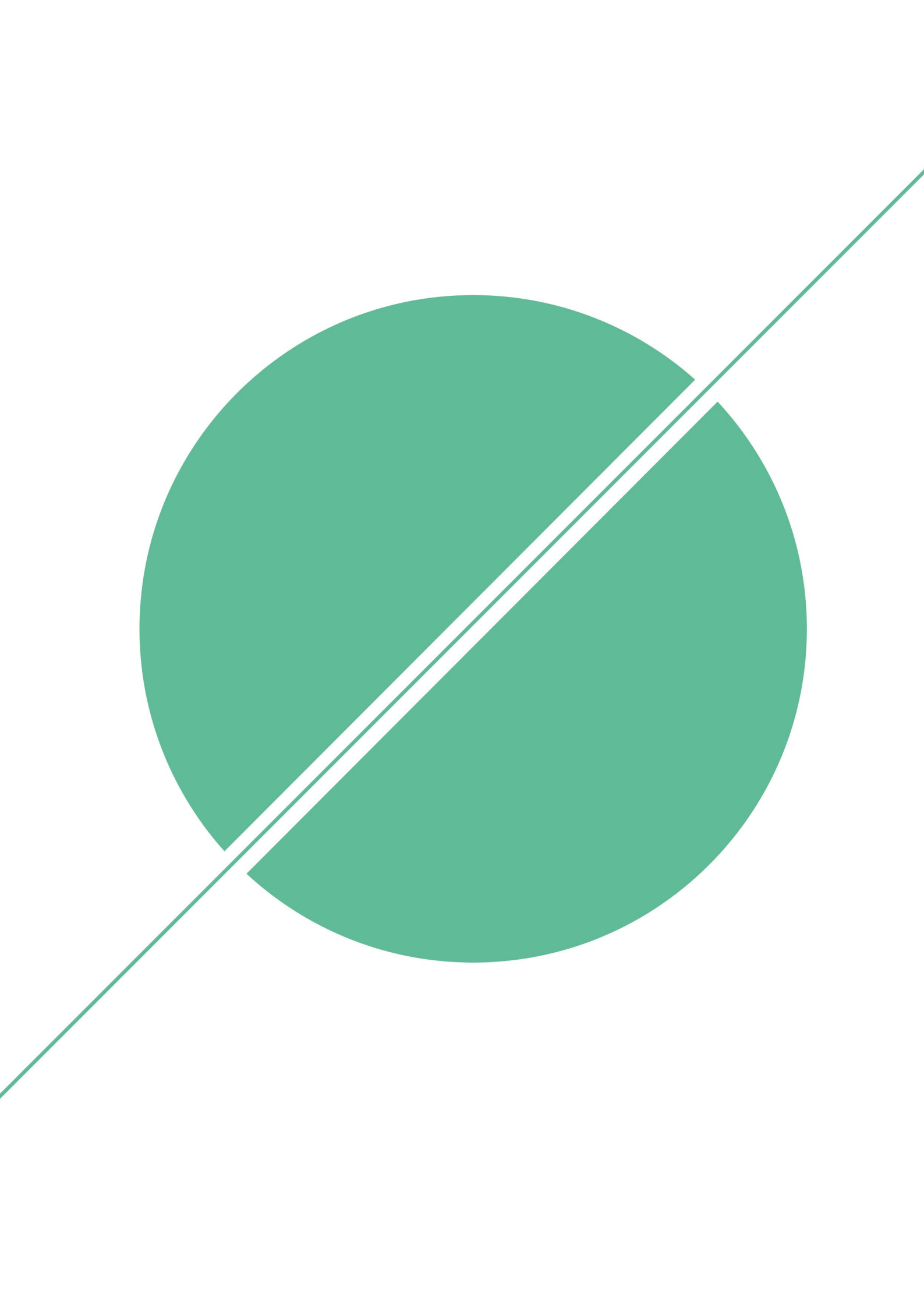
*Elsevierren artikulu honen egileetako bat naizenez, doktoretza-tesi honetan sartzeko eskubidea dut.*

## Laburpena

Osasun-langileak farmako arriskutsuen eraginpean egon daitezke eguneroko jardunean. Laneko Segurtasun eta Osasunerako Institutu Nazionalak (NIOSH, ingelesezko siglen arabera) "farmako arriskutsutzat" jotzen ditu animaliekin, gizakiekin edo *in vitro* sistemekin egindako azterketetan ezaugarri hauetako bat edo gehiago erakutsi dutenak: kartzinogenotasuna, teratogenikotasuna edo garapenerako beste toxikotasun bat, ugaltze-toxikotasuna, organoen toxikotasuna dosi txikitik edo genotoxikotasuna. Azken zerrendan (2020ko zerrenda-zirriborroa), 1. taldean sailkatzen dira kartzinogenoak direnak. Gainera, mundu mailan minbizia handitzea espero denez (gizakietan naiz albaitaritzan), medikamentu antineoplasikoen kontsumoa hazi egin daiteke, eta, horrek, ingurumenean farmako antikantzerigeno-kopurua handitzea lekarke. 1. taldeko farmako guztiak ezin dira "antineoplasiko" edo "zitostatiko" gisa sailkatu. Farmakoek ingurumenean duten presentziari eta ondorio ekotoxikologikoei buruzko ikerketa gehienak mota terapeutiko horretan zentratu direnez, gerta daiteke beste talde terapeutikoetakoak diren farmako kartzinogeno batzuk lehenago egindako azterketetan ez azaltzea. Ikerketa honetan farmako arriskutsuen (NIOSH zerrendako 1 taldea) presentzia ingurumenean eta bertan izan dezaketen eragina aztertu nahi dira. Hautatutako 90 farmakoetatik, 19 ingurumenean badauden ebidentzia dago. Ikertu direnen artean, hauek dira detekzio positibo gehien jaso dituzten farmakoak: kloranfenikol antibiotikoa (55), ziklofosfamida (39) eta ifosfamida (30) alkilatzaileak eta tamoxifeno estrogeno-hartzailearen modulatzailea (18). NIOSH zerrendaren eta horrekin lotutako dokumentuen jatorrizko helburua osasun-profesionalei orientazioa ematea da, bere lanaren bidez farmako arriskutsuekin kontaktuan izatean sortzen diren arriskuetatik behar bezala babesteko; baina, gure ustez, ingurumeneko profesionalentzat ere erabilgarriak izan daitezke. Zenbait farmako arriskutsuren ingurumen-arriskuari buruzko daturik ez izateak etorkizunean lehentasuna zer farmakori eman behar zaien gida dezake.

*Artikuluak 93 eta 123 orrialdeen artean erreproduzitu da.*





# III. KAPITULUA

Farmakokutsadura eta Garapen Iraunkorrerako  
Helburuak





### III KAPITULUA:

## Farmakokutsadura eta Garapen Iraunkorrerako Helburuak

---

Kapitulu honen edukia hemen argitaratu da: Science of The Total Environment  
Journal Impact Factor JCR 2020: 7.963 (Q1)

**Domingo-Echaburu S**, Dávalos LM, Orive G, Lertxundi U.

**Drug pollution & Sustainable Development Goals.**

Sci Total Environ. 2021; 800:149412.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149412>

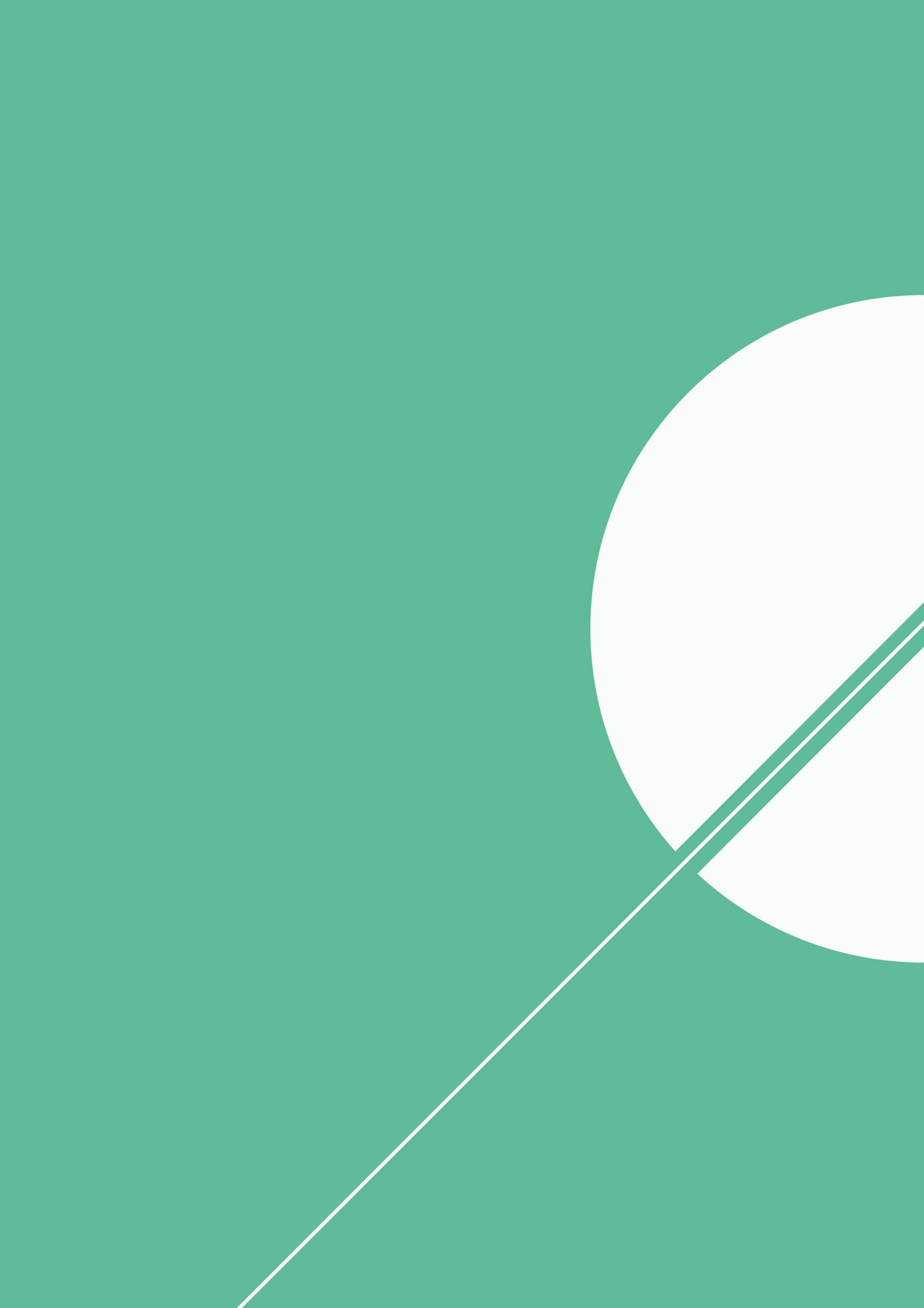
*Elsevierren artikulu honen egileetako bat naizenez, doktoretza-tesi honetan sartzeko eskubidea dut.*

## Laburpena

Nazio Batuen Erakundeak "Garapen Iraunkorrerako Agenda 2030" ezarri zuten, Garapen Iraunkorreko Helburuak (GIH) barne hartzen dituena, "guztiontzako etorkizun hobea eta iraunkorragoa lortzeko eredia" izateko diseinatutako 17 helburu globaleko bilduma. Medikamentuak hamazazpi helburuen artean batean bakarrik aipatzen dira, 3. helburuan. Halere, uste dugu medikamentuak oro har, eta bereziki gero eta handiagoa den medikamentuen kutsadurak, GIHei eragiten diela hasieran dirudien baino modu sakonago eta nabarmenagoan. Orain arte, medikamentuen ondoriozko kutsaduraren arazoa ez da behar bezala landu. Ikerketa honetan, medikamentuek eragindako kutsadurak GIHei nola eragin diezaikeen eztabaidatzen da, baita helburu horien lorpena mehatxatu ere.

*Artikuluak 125 eta 155 orrialdeen artean erreproduzitu da.*





The image features a solid teal background. A large white circle is positioned on the left side, partially cut off by the edge. A thin white diagonal line runs from the top right towards the bottom left, crossing the white circle. The word "Eztabaida" is written in a bold, white, sans-serif font in the center-right area of the image.

**Eztabaida**



Planetaren kutsadurak gero eta interes handiagoa pizten du. Ekosistemetara askatutako produktu kimiko sintetikoaren aniztasuna eta kopurua handituz joan da, aldaketa globaleko beste eragile batzuk baino erritmo biziagoan (hala nola CO<sub>2</sub> eta biodibertsitatearen galera) (Bernhardt et al., 2017). Konposatu kimiko horien artean farmakoak nabarmentzen dira. Horiek, gutxienez, bereziki garrantzitsu bihurtzen dituzten bi ezaugarri dituzte: kontzentrazio txikian eragin farmakologikoak sortzeko diseinatuta daude (ingurumenean aurki daitezkeenak bezalakoak), eta baita egonkorak izateko ere, xede-molekuletara iritsi eta haiekin elkarreraginean aritu ahal izateko; beraz, organismoak kanpoko degradazioa motela izan daiteke batzuetan (Kümmerer, 2008).

Medikamentuen kontsumoa etengabe hazten ari da oro har (bai gizakietan bai albaitaritzan erabiltzeko medikamentuak), eta uste da joera hori ez dela aldatuko hainbat arrazoiengatik (OCDE, 2019). Alde batetik, gizakiaren bizi-itxaropena gero eta handiagoa da, ekonomiak hazten ari dira, bereziki ekonomia berriak, eta horrek zahartzeari eta gaixotasun kronikoei aurre egiteko gaitasuna eta itxaropena areagotzen ditu. Bestalde, eskaria asetzeko abeltzaintza- eta akuikultura-jarduerak areagotzeak, medikamentu berriak diseinatzeak edo klima-aldaketa dela eta lehendik dauden gaixotasunak larriagotzeak (kutsagarriak eta kutsagarriak ez direnak), ondorioz, gero eta medikamentu gehiago kontsumitzea bultzatuko du. Normala denez, medikamentuen erabilera handitzearen ondorioz, ingurumenean agertzen diren farmako eta hondakinen bolumena ere handitu egingo da.

Izan ere, farmakoak eta horien hondakinak ingurumenean sartzeko bide nagusietako batzuk kontsumoarekin eta ondorengo irazketarekin lotuta daude, eta ur-ingurumenera iristen dira batez ere hondakin-uren bidez. Garrantzitsua da adieraztea gaur egun eskura dauden HUAk ez daudela farmakoak ezabatzeko diseinatuta. Nolanahi ere, medikamentuaren bizi-zikloko edozein etapa izan daiteke farmakoak eta haien hondakinak ingurumen-matrizeetara sartzeko bide.

Ingurumenean daudela, farmakoak eraldatu egiten dira, eta konpartimentuen artean transferitzen dira. Ingurumen-konpartimentu guztietan hauteman dira farmakoen hondakinak, batez ere uretan, iturriko ura barne, baina baita lurzoruan, airean eta biotan ere. Izan ere, berriki egindako ikerketen arabera, farmakoak sare trofikoaren bidez biometatzen dira. Farmakokutsadurak ekosistemei eragiten die. Seguruenik, farmakokutsadurak eragindako hondamendi ekologikoaren lehen kasu dokumentatua albaitaritzako diklofenakoa erabiltzeagatik Asian, XXI. mendearen hasieran sai espezie batzuk ia desagertzea izan zen. Hainbat efektu ezagutzen dira beste espezie batzuetan ere (ikus 1. taula, 215-216 orrialdeetan). Gizakien osasunari dagokionez, farmakoen kutsaduraren adibiderik



ezagunena antibiotikoekiko erresistentziak dituzten bakterioak areagotzea da, gaur egun, mundu mailako osasun publikoko arazorik handienetakoa dena. Hala ere, litekeena da orain arte arazoari buruzko ikuspegi antropozentrista izatea, eta ekosistemetan gertatzen diren aldaketek ondorio garrantzitsuak eta ustekabekoak izatea gizakien osasunean. Ezinbestekoa litzateke “Osasun Bakarrar” edo “One Health” ikuspegia edo filosofia; izan ere, haren ustez, lotura estua dago gizakien osasuna, animaliena eta ingurumenaren artean.

Farmakoek ingurumenean duten eraginari buruzko ikerketa gero eta handiagoa den arren, naturan 990 bat farmako egoteari buruzko informazioa dago (4.000 printzipio aktibo desberdin inguru erabiltzen direla uste delarik). Beraz, arlo horretan ikertzen jarraitu beharko litzateke, baita farmakoen eragin ekotoxikologikoetan ere.

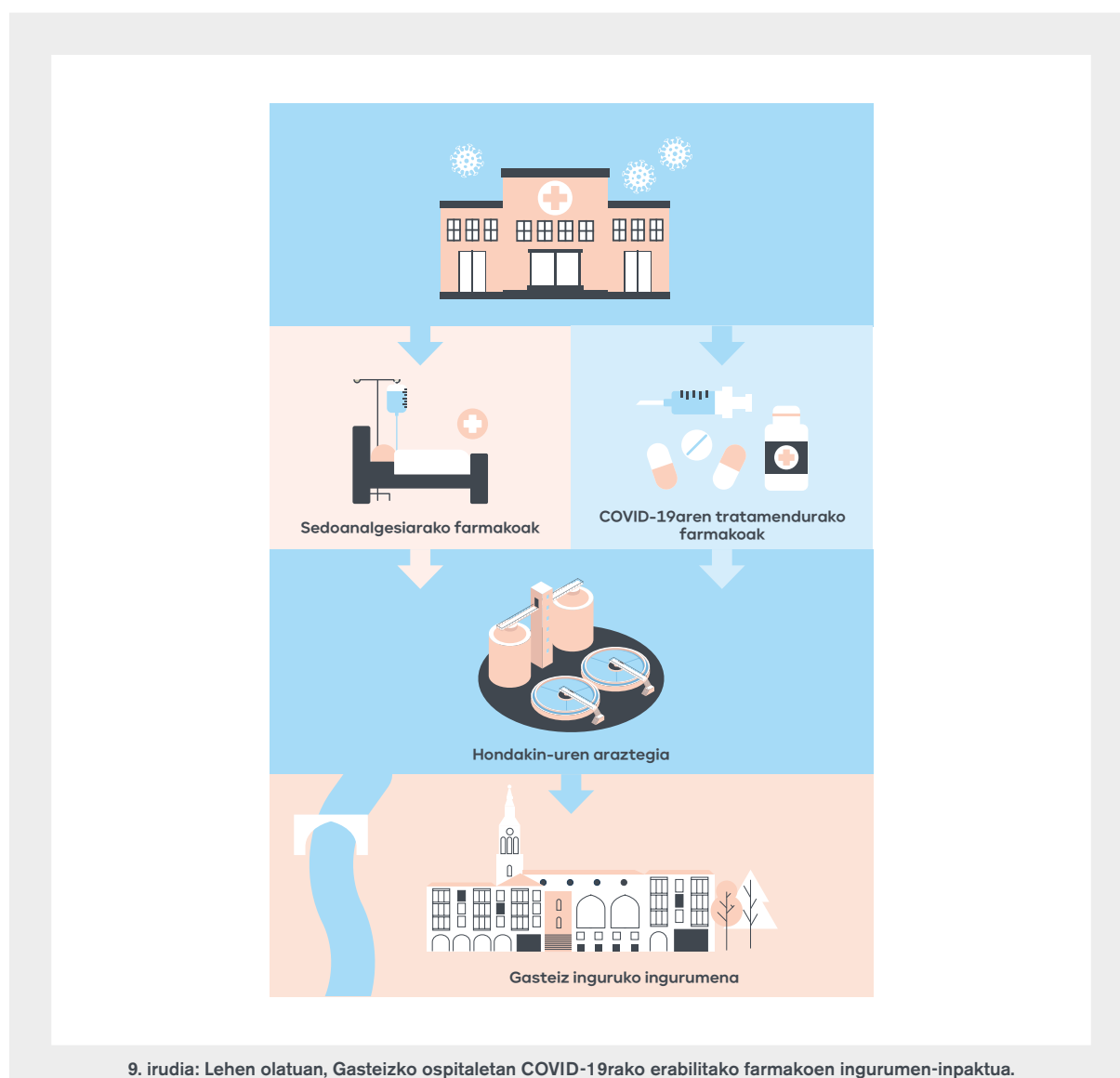
Farmakokutsadura arazo konplexu eta zehaztugabea da, eta ezaugarri hauek ditu: ziurgabetasun zientifikoak, balio eta interes desberdinak dituzten alde interesatu asko eta konplexutasun handia. Oro har, osasunez kanpoko profesionalak landu dute. Hala ere, arazoa eraginkortasunez tratatu nahi bada, beharrezkoa izango litzateke diziplina arteko ikuspegia izatea, medikamentuaren bizi-ziklo konplexuan parte hartzen duten eragile guztiekin.

Bi motatako konponbideak daude: kutsadura gertatu baino lehen jardutea (jatorrian bertan) eta kutsadura hori gertatu ondoren ekitea (kutsaduraren ezabaketa hobetuz). Segur aski, zentzuzkoena neurriak konbinatzea litzateke. Hona hemen arazoa hobetzen lagun dezaketen ideia batzuk:

- Medikamentuen zentzuzko erabilera
- Eko-preskripzioa edo “preskripzio berdea”
- Erabilgarri dagoen farmako-kopurua sinplifikatzea
- Diseinu “berdea” (biodegradagarria)
- Herritar guztientzako eta osasun arloko profesionalentzako hezkuntza
- Hondakinen kudeaketa hobetzea
- Ekofarmakozaintza. Ingurumeneko farmakozaintza
- HUAen hobetzea

Erronka asko daude oraindik farmakokutsadurari aurre egiteko, eta funtsezkoa da osasun-erlotik medikamentuen ingurumen-inpaktua gutxitzen lagunduko duten ekimenak sortzea. Ildo horretatik, “Basque Sustainable Pharmacy” ekimena azpimarratu behar da, eta horren barruan dago doktorego tesi hau.

Arestian aipatutako guztia aintzat hartuta, tesi honetan hainbat alderdi jorratu ditugu. Lehenik eta behin, COVID-19 pandemiaren lehen olatuan Gasteizen erabilitako farmakoen eragina aztertu da, atal esperimentaleko 1. kapituluan azalduta dagoena. Kontuan hartu behar da Gasteiz izan zela, seguruenik, Espainian SARS-CoV-2 birusaren lehen sarrera-puntuetako bat, eta, hain zuzen ere, lehenengo olatuaren hasieran eragin handiena izan duen hirietako bat izan dela; izan ere, zainketa intentsiboko unitateek (ZIU) %216raino handitu baitzuten haien ahalmena.

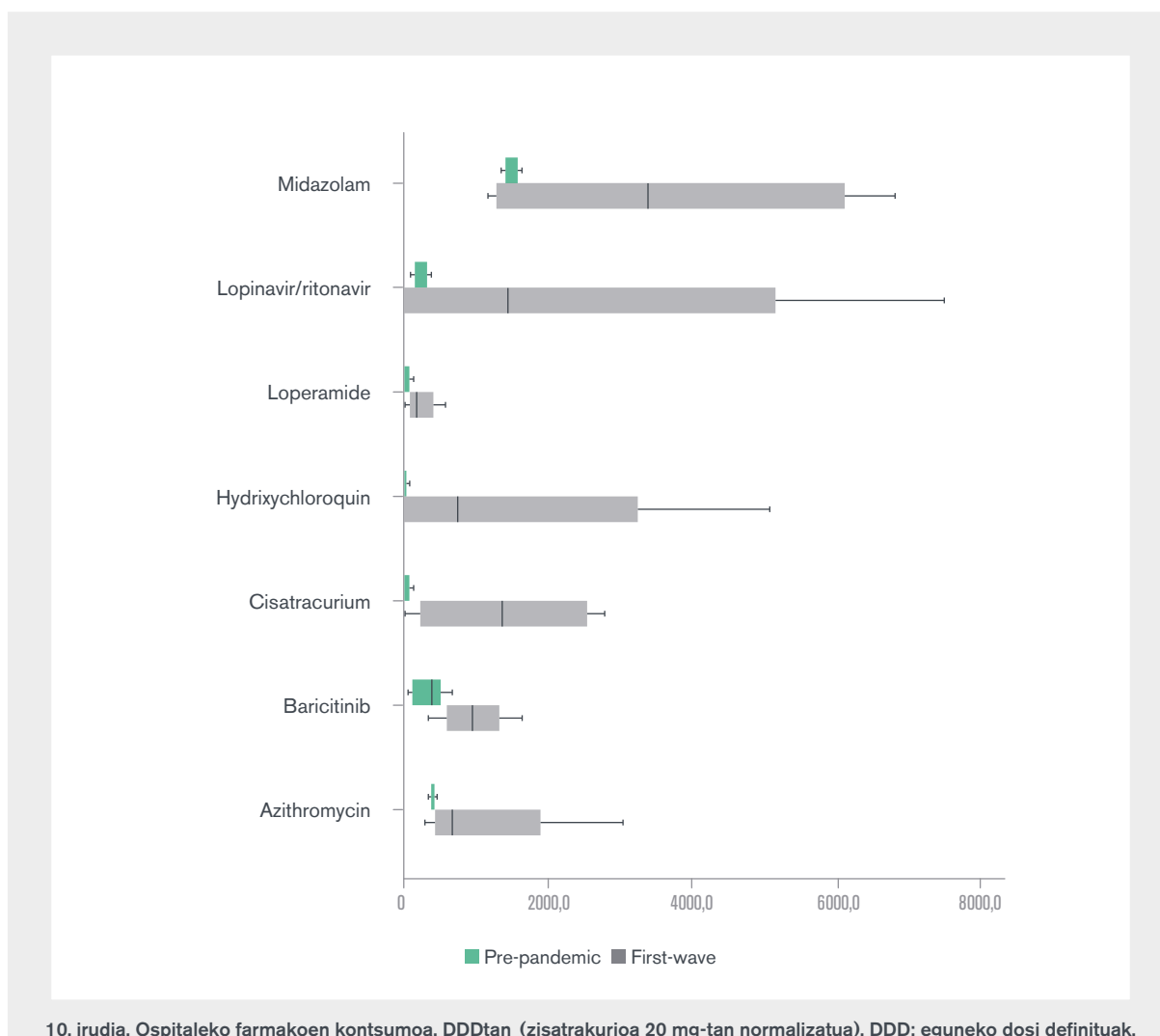


Ikerketa horren helburuetako bat izan zen COVID-19aren tratamendurako farmakoak ospitalean nola erabili ziren deskribatzea (batez ere, birusen aurkakoak eta ZIUetan erabiltzen direnak). Horretarako, 2020ko otsailetik maiatzera bitarteko farmako horien ospitaleko kontsumo-datuak lortu ziren, eta 2018ko eta 2019ko aldi berekoekin alderatu ziren. Ondoren, farmako bakoitzarentzat eguneko dosi definitu (DDD)-kopurua kalkulatu

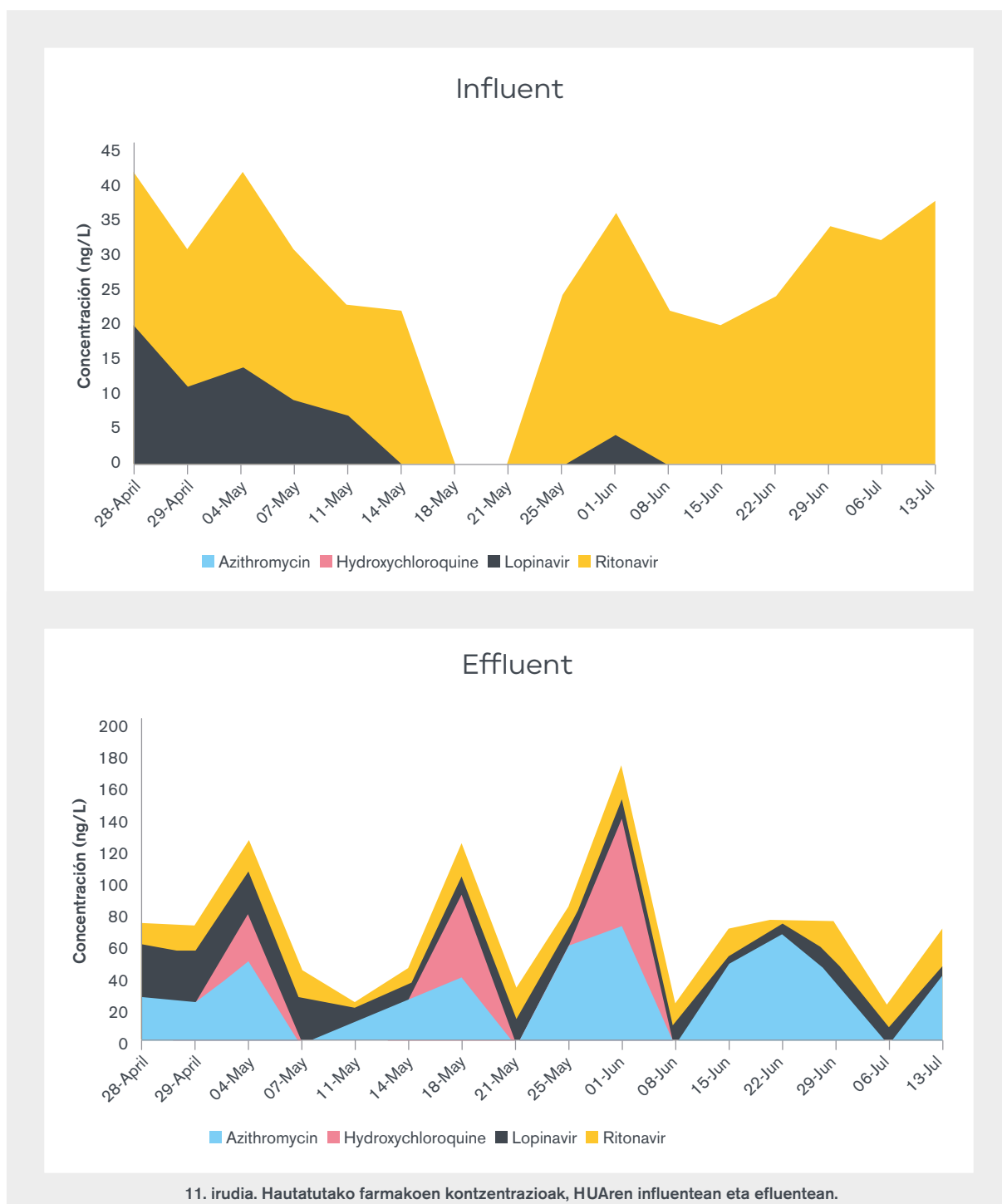
zen. Nabarmen ugaritu ziren farmakoak zitrakuriora (kontsumoa bider 25 egin zen) eta lopinabir-ritonabir (kontsumoa bider 20) izan ziren (ikus 2. taula eta 10. irudia). Zitrakuriora ZIUetan erabiltzen den blokeatzaile neuromuskularra da, eta lopinabir-ritonabir birusen aurkako farmakoak dira (ritonabirra lopinabiraren indartzaile farmakozinetiko gisa erabiltzen da, CYP3A4-ren inhibitzaile indartsua dela eta). Pandemia aurreko aldian ez zen dokumentatu ospitalean hidroxiklorokina erabili zenik; hala ere, martxoan gehienez 7.503 DDD-ko gailurra izan zen (horrek esan nahi du hilabete horretan 250 pertsonak egunero hidroxiklorokina hartu izango luketeela). Emaitzak bat datoz beste ikerketa batzuekin, non sedoanalegiarako eta blokeatzaile neuromuskularretarako farmakoen kontsumoa handitu egin zela ikusi baitzen, ZIUetan artatutako COVID-19 gaixoak ugaritu egin zirelako (Corregidor-Luna et al., 2020).

## 2. taula. Hautatutako farmakoen ospitaleko kontsumoa.

Drug	Use in COVID-19	ATC	DDD	MEAN PRE-PANDEMIC	MEAN FIRST WAVE	MULTIPLYING FACTOR
Hydroxichloroquin (mg)	Antiviral	P01BA02	516 mg	-	842.500	No pre-pandemic registered consumption
Cisatracurium (mg)	Neuromuscular blocker	M03AC11	Not available	1.110	27.603	24,9
Lopinavir/ritonavir (mg)	Antiviral	J05AR10	800 mg	105.100	2.074.050	19,7
Loperamide (mg)	Anti-diarrheal	A07DA03	10 mg	570	2.331	4,1
Baricitinib (mg)	Immunomodulatory	L04AA37	4 mg	1.224	3.811	3,1
Azythromycin (mg)	Immunomodulatory	J01FA10	300 mg	115.850	347.575	3,0
Midazolam (mg)	Sedoanalgesic	N05CD08	15 mg	22.358	55.258	2,5
Fentanil iv (mg)	Sedoanalgesic	N01AH01	Not available	273	666	2,4
Ipratropium (mg)	Bronchodilator	R03BB01	Not available	1.240	1.847	1,5
Rocuronium (mg)	Neuromuscular blocker	M03AC09	Not available	16.025	24.063	1,5
Ceftriaxone (g)	Antibiotic	J01DD04	2 g	2.572	3.675	1,4
Salbutamol (mg)	Bronchodilator	R03CC02	Not available	9.556	12.798	1,3
Tocilizumab (mg)	Immunomodulatory	L04AC07	20 mg	29.406	39.140	1,3
Propofol (g)	Sedoanalgesic	N01AX10	Not available	1.118	1.386	1,2
Morphine iv (mg)	Sedoanalgesic	N02AA01	30 mg	62.825	67.748	1,1
Enoxaparin (g)	Thromboprophylaxis	B01AB05	20 mg	558	565	1,0
Remifentanil (mg)	Sedoanalgesic	N01AH06	Not available	1.654	1.560	0,9
Levofloxacin (g)	Antibiotic	J01MA12	500 mg	861	617	0,7
Dexamethasone (mg)	Immunomodulatory	H02AB02	1,5 mg	40.352	27.211	0,7
Metilprednisolone (g)	Immunomodulatory	H02AB04	20 mg	193	129	0,7



Lanaren bigarren helburua izan zen farmakoak hondakin-uretan neurtzea, Krispijanako HUAko influentean eta efluentean. HUA horrek, besteak beste, Gasteizko udaleko hondakin-urak jasotzen ditu, ospitaleetako hondakin-urak barne. Horretarako, 24 orduko 16 lagin konposatu lortu ziren 2020ko apirilaren 28tik uztailaren 13ra bitartean. Prozedura analitikoa baliozkotu egin zen, eta emaitza onak lortu ziren, azkenean lau farmakoren kontzentrazioak neurtu zirelarik (ikus 11. irudia).



11. irudia. Hautatutako farmakoen kontzentrazioak, HUAren influentean eta efluentean.

Zenbait kontu hartu behar dira aintzat lan honen emaitzak interpretatzeko orduan. Hondakin-uren laginak (HUAren influentea eta efluentea) ez ziren jaso aztertutako farmakoak gehien erabili ziren unean. Gainera, farmakoen ingurumen-neurketek farmako horien guztizko kontsumoa adierazten dute: ospitalean ingresatutako COVID-19 duten pazientena eta ospitaleratu gabeko beste gaixo batzuen.

Aztertutako printzipio aktiboen kontzentrazioen interpretazioari dagokionez, nabarmentzekoa da efluentean influentean baino kontzentrazio handiagoak lortu zirela. Teorian, konposatuen kontzentrazioek handiagoak izan beharko lukete HUAren influentean. Kontraesan hori bi argudioren bidez azal daiteke. Lehenik eta behin, efluentean lagindutako ura ez da influentearen lagina hartu zen ur-gorputz bera. Kontuan hartu behar da zenbat denbora irauten duen urak HUA; beraz, influentearen eta efluentearen laginketa une berean eginez gero, kontzentrazioak ez daude beti korrelazionatuta. Bigarrenik, influentearen laginak analizatzeko konplexuagoak dira, matrizearen eragin handia dela eta; beraz, gerta daiteke interferentziak egotea dagokion analitoaren detekzioan. Horren ondorioz, gerta daiteke konposatu batzuk, oso kontzentrazio txikian badaude, edo detekzio-mugatik gertukoak badira, ez detektatzea.

Ikerketa honen beste helburuetako bat aukeratutako farmakoen arrisku ekotoxikologikoa ebaluatzea izan zen. Horretarako, ekintza hauek burutu ziren. Hasieran, Alemaniako Ingurumen Agentziaren (UBA, 2019) datu-basea erabili zen, literaturan jakinarazitako ingurumen-kontzentrazioak ezagutzeko, eta, ondoren, farmako bakoitzerako ekotoxikotasun-datuak bilatu ziren (PNEC: eraginik gabeko aurreikusitako kontzentrazioa) (ikus 3. taula). Daturik ez zegoen kasuetan, Estatu Batuetako Ingurumena Babesteko Erakundearen ECOSAR v2.0 tresna erabili zen, molekularen egitura jarduera ekologikoarekin erlazionatzen duena (ECOSAR, 2021), eta 25eko faktorea erabili zen efluentek azaleko uretan duen diluzioaren eragina zuzentzeko (Keller et al., 2014).

### 3. taula. COVID-19 pandemiaren lehen olatuan erabili ziren farmako garrantzitsuenen ingurumen-presentziari buruzko informazioa.

Farmakoa	Ikerketak <sup>^</sup>	MEC <sup>†</sup>	MEC VG <sup>‡</sup>	PNEC <sup>§</sup>	RQ <sup>*</sup>
Hidroxiklorokina	Bat ere ez	-	0,071	85,8 <sup>a</sup>	3,3 X 10 <sup>-5</sup>
Lopinabir	1	0,305	0,033	4,5 <sup>b</sup>	2,9 X 10 <sup>-3</sup>
Ritonabir	5 (denak Suitzan)	0,12	0,033	2,9 <sup>c</sup>	4,6 X 10 <sup>-3</sup>
Zisatrakurio	Ninguno	-	-	65 <sup>d</sup>	-
Azitromizina	Bat ere ez	16,6	0,073	0,02 <sup>e</sup>	0,146

<sup>^</sup>Detekzio positiboa izan duten ikerketa-kopurua. <sup>†</sup>MEC: neurtutako ingurumen-kontzentrazioa Ingurumeneko Agentzia Alemaniarraren arabera. Inoiz emandako MEC altuena adierazten da (µg/L). <sup>‡</sup>MEC VG: Gasteizen neurtutako ingurumen-kontzentrazioarik altuena (µg/L). <sup>§</sup>PNEC: eraginik gabeko aurreikusitako kontzentrazioa. <sup>a</sup>NOEC 21 egun, ugalketa, *Daphnia Magna* 100eko AF (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental); <sup>b</sup>ECOSAR v 2.0. ChV, Daphnids; <sup>c</sup>ECOSAR v 2.0. ChV, arrainak; <sup>d</sup>atrakurioarentzako: ECOSAR v 2.0. ChV; <sup>e</sup> Arrainak inhibitzeko testa (OECD 201), *Microcystis aeruginosa*. NOEC, 10eko AF (Tell et al., 2019). RQ: Arrisku-zatidura. \* 25eko diluzio-faktorea hartu zein aintzat (Keller et al., 2014).

Lan honen emaitzek erakusten dutenez, hautatutako farmako gehienek informazio gutxi dute ingurumenean izan ditzaketen eragin kaltegarri buruz (azitromizinen kasuan izan ezik).

**Hidroxioklorokina:** berriki egindako ikerketa batean, pandemia honetan erabili diren zenbait farmako garrantzitsuren ondorio ekotoxikologikoak zenbatetsi ziren (Tarazona et al., 2021). Egituraren eta jardueraren arteko erlazioaren zenbatespen kuantitatiboan arabera (QSAR: *quantitative structure-activity relationship*), hidroxioklorokina (klorokinaren metabolito bat) ez da klorokina bezain toxikoa uretako organismoentzat; beraz, autoreek haren PNEC estrapolatu zuten (120 µg/L) eta 100eko zuzenketa-faktorea (AF) erabili. Beste autore batzuek frogatu zuten farmako horren aurrean organismorik sentikorrena krustazeo bat dela (*Daphnia magna*), 85,8 µg/L-ko eraginik gabeko kontzentrazioarekin (NOEC, 21 egun, ugalketa), (Instituto Sueco de Investigación Medioambiental), eta hidroxioklorokina iraunkorra izan daitekeela (% 0ko degradazioa 28 egunetan). Aipagarria da lan honetan ingurumenean inoiz izan den lehen detekzioa aurkezten dugula (HUAko efluentean). Espero den ingurumen-arriskua txikia dela dirudi, RQ <1.

**Azitromizina:** aztertutako gainerako farmakoetan ez bezala, informazio asko dago antibiotiko makrolido honi buruz. Europako urari buruzko esparru-zuzentarauaren monitorizazio-programan dago (Water Framework Directive) (Gomez-Cortes, 2021). Hain zuzen, Alemaniako Ingurumen Agentziaren datu-basean 100 detekzio-erregistro positibo baino gehiago daude, eta frogatu da bereziki toxikoa dela zianobakterioentzat (*Microcystis aeruginosa*), PNEC= 0,02 µg/L (ELGaren hazkundera inhibitze proba, NOEC, 10eko AF) (Tell et al., 2019). Gure ikerketan 0,073 µg/L-ko kontzentrazio maximoa hauteman dugu, eta hori PNECaren balioa baino handiagoa denez, arrisku ekotoxikologiko ertaina adierazten du (RQ= 0,146).

**Lopinabir-ritonabir:** gure ikerketak lopinabirren ingurumen-kontzentrazioaren bigarren datua aurkezten du (UBAren datu-basean erregistro bakarra dago). Suediako ingurumen-sailkapenaren arabera, lopinabirrak biometatzeko ahalmena izango luke. Tarazona eta kolaboratzaileen ikerketan, autoreek hau ondorioztatu dute: “ekotoxikotasun-datuak estrapolatzeko ziurgabetasunak egon arren, eskura dagoen informazioak iradokitzen du birusen aurkako farmakoaren eta *booster* farmakozinetikoaren kontzentrazioak antibiralen PNECen balio generikoen tartean daudela, eta arreta berezia behar dela arrainen efektu subletaletarako”. Ekotoxikotasuna ECOSAR v2.0 tresna erabiliz kalkulatu zen, ez baitzegoen datu esperimentalik. Lan honen emaitzen arabera ( $2,9 \times 10^{-3}$  RQ lopinabirrentzako eta  $4,6 \times 10^{-3}$  ritonabirrentzako), ingurumeneko toxikotasun-arriskua txikia izango litzateke.

Baliteke birusen kontrako farmakoek ingurumenean izan dezaketen eragin ekologiko potentziala orain arte nahikoa landu ez izatea. Ikerketa honen aurkikuntzak ebidentzia zientifikoari gehitzen zaizkio. Kurodak eta kolaboratzaileek ingurumen-uretan COVID-19arekin lotutako birusen aurkako farmakoen presentzia, arrisku ekotoxikologikoa eta hartutako erresistentzia zenbatetsi zuten (Kuroda et al., 2021). Autoreek iradokitzen dute aztertutako substantzien erdiarentzat HUA konbentzionalen deuseztatzeko eraginkortasuna txikia izango litzatekeela, eta kontzentrazio handiak egon daitezkeela efluenteetan eta, hala, ingurumenean irauten dutela. Halaber, ibaietako urak efluentea hartzerakoan lopinabir eta ritonabirarentzako arrisku ekotoxikologiko handia zegoela zenbatetsi zuten eta arrisku ertaina zegoela hidroxiklorokinarentzako. Gainera, iradoki zuten basa-faunak birusen aurkako farmakoekiko erresistentzia lortzeko ahalmen txikia zuela (Kuroda et al., 2021). Hala ere, ez zuten onartu sare trofikoaren bidez biometatzeko aukera (Orive & Lertxundi 2020a, Previšić et al., 2021). Tarazona eta kolaboratzaileek nabarmendu zuten ingurumen-arrisku handia espero zela ibermektinarentzat (Tarazona et al., 2021), gure ingurunean erabili ez zen farmakoa (Domingo-Echaburu et al., 2021).

Bestalde, lortutako emaitzek agerian uzten dute arrisku ekotoxikologiko ertaina-txikia dagoela COVID-19aren tratamendurako erabilitako farmakoetan. Hala ere, farmakoen ingurumenean duten eraginaren eta presentziaren etengabeko ikerketak aurrera egin arren, oraindik ere, erabiltzen diren farmako gehienei buruzko informazioa falta da. Hori dela eta, doktorego tesi honetan, bigarrenik, osasun-inguruneetako “farmako arriskutsuak” direlakoek ingurumenean duten presentzia eta datu ekotoxikologikoak aztertu ditugu, medikamentuei buruzko gure ezagutza baliatuz, osasun-munduaren eta ingurumen-munduaren arteko loturaren adibide gisa (ikus 12. irudia).





Osasun arloko profesionalak medikamentuen eraginpean daude, beren ohiko jardunean. Horietako batzuek manipulatzeko dituzten pertsonengan albo ondorioak sor ditzaketen farmakoz osaturik daude. AEBko Laneko Segurtasun eta Osasunerako Institutu Nazionalak (NIOSH) farmako horiek "arriskutsutzat" jotzen ditu. Animaliekin, gizakiekin edo *in vitro* sistemekin egindako azterketetan ezaugarri hauetako bat edo gehiago erakutsi dituzte: kartzinogenotasuna, teratogenotasuna edo garapenerako bestelako toxikotasuna, ugalketaren toxikotasuna, organoen toxikotasuna dosi txikitik edo genotoxikotasuna.

NIOSHak aldian behin argitaratzen eta eguneratzen du “farmako arriskutsuen zerrenda osasun-inguruneetan” (NIOSH, 2020), eta 1. taldean kartzinogenoak direnak sailkatzen dira. Gainera, munduko minbizia handitzea espero denez (gizakietan eta albaitaritzan), medikamentu antineoplasikoen kontsumoa hazi egin daiteke, eta, horrek, ingurumenean farmako antikantzerigeno-kopuruaren handitzea lekarke. 1. taldeko farmako guztiak ezin dira “antineoplasiko” edo “zitostatiko” gisa sailkatu. Farmakoek ingurumenean duten presentziari eta ondorio ekotoxikologikoei buruzko ikerketa gehienak mota terapeutiko horretan zentratu direnez, gerta daiteke beste talde terapeutikoetakoak diren farmako kartzinogeno batzuk lehenago egindako azterketetan ez azaltzea.

Ikerketa honen helburuetako bat izan zen farmako arriskutsuek ingurumenean duten presentzia berrikustea (NIOSH zerrendako 1. taldea). Horretarako, lehenik eta behin, farmakoak hautatu ziren azken zerrenda kontuan hartuta (NIOSH 2020). Estrogenoak (dietilestilbestrola barne) eta estrogeno/progestagenoen konbinazioak ikerketa honetatik kanpo utzi ziren, asko aztertu baitira (UBA, 2019). NIOSH zerrendako 1. taldean sailkatutako 92 farmako edo farmako-taldeetatik 90 hautatu ziren.

Bigarrenik, UBAREN datu-basea kontsultatu zen, eta baita Christian Daughtonek egindako berrikusketa ere, ingurumenean detekzio positiboak erregistratu zituzten ikerketa-kopurua lortzeko eta substantzia bakoitzerako erregistratutako uretako ingurumen-matrize nagusietako gehienezko kontzentrazioak jasotzeko. Ingurumenean, hautatutako 19 farmako badaudela frogatu da (bortezomib, daunorribizina eta mitomizina aztertu dira, baina inoiz ez dira kuantifikatu). Ikertu direnen artean, hauek dira detekzio positibo gehien jaso dituzten farmakoak: kloranfenikol antibiotikoa (55), ziklofosfamida (39) eta ifosfamida (30) alkilatzaileak eta tamoxifeno estrogeno-hartzailearen modulatzailea (18). 90 farmakoetatik 68tan ez zen aurkitu ingurumenean zuten presentziari buruzko informaziorik.

Daughton-en arabera (2016), “presentziari buruzko datu ugari” daude kloranfenikola, ziklofosfamida eta ifosfamidaren kasuan, eta “presentziari buruzko datu mugatuak” 5-fluorouraziloarenean. Hainbat farmakoren kasuan, metodologia analitiko egokirik ez izateagatik edo arreta falta erabatekoa dela medio (*Matthew* efektua izan daitekeena) presentziari buruzko informazioa urria da: amsakrina, bendamustina, bortezomib, busulfan, kapezitabina, karmustina, klorambuzilo, zisplatino, zitarabina, doxorribizina, epirrubizina, fludarabina, idarrubizina, irinotekan, melfalan, oxaliplatino, balganziklobir, binblastina eta binkristina.

Lanaren beste helburuetako bat hautatutako farmakoen balizko ingurumen-inpaktua berrikustea izan zen (PBT ezaugarriak eta ERA). Aztertutako 22 farmakoetatik 12rentzako

ezin izan zen ingurumen-arriskuaren ebaluazioa egin (ikus 4. taula). 10 farmakorentzako ez zegoen iraunkortasunari, biometaketari eta toxikotasunari buruzko daturik. Ingurumenean sekula aztertu ez diren 68 botiken artean, 21rentzako soilik egin ahal izan arriskuaren ebaluazioa (ikus 5. taula).

#### 4. taula. Ingurumenean ikertuak izan diren farmakoen zerrenda.

5-Fluorourazilo	Zitarabina	<u>Gemzitabina</u>	<u>Paklitaxel</u>
Azatioprina	Daunorubizina	<u>Ifosfamida</u>	<u>Tamoxifeno</u>
<u>Bortezomib</u>	Dozetaxel	Irinotekan	Binblastina
<u>Kapezitabina</u>	Doxorubizina	<u>Metotrexato</u>	Binkristina
Kloramfenikol	Epirubizina	<u>Mitomizina</u>	Binorelbina
<u>Ziklofosfamida</u>	<u>Etoposido</u>		

Azpitarratuta arriskuaren ebaluazioa dutenak (PBT-index-aren arabera)

#### 5. taula. Ingurumenean ikertuak izan ez diren farmakoen zerrenda.

Altreamina	Dakarbazina	Lenalidomida	Romidepsin
Amsakrina	Daktinomizina	Lomustina	<u>Temozolamida</u>
Arseniko, trioxidoa	<u>Dasatinib</u>	Mekloretamina	Temsirolimus
Azazitidina	Dezitabina	<u>Melfalan</u>	Teniposido
Belinostat	Dexrazoxano	<u>Merkaptopurina</u>	Talidomida
Bendamustina	Emtansina-MAB	Mitotano	<u>Tioguanina</u>
Bleomizina	Estramustina	Mitoxantrona	Tiotepa
<u>Busulfan</u>	Estreptoizina	<u>Nelarabina</u>	<u>Topotekan</u>
<u>Kabazitaxel</u>	<u>Eberolimus</u>	Omazetaxin	Trabektadina
<u>Karboplatino</u>	Floxuridina	<u>Oxaliplatino</u>	Deruxtekan-MAB
Karmustina	Fludarabina	Ozogamizina-MAB	Trifluridina
<u>Klorambuzilo</u>	<u>Ganziklobir</u>	Panobinostat	Uramustina
Zidofobir	<u>Hidroxiurea</u>	<u>Pemetrexed</u>	<u>Balganziklobir</u>
<u>Zisplatino</u>	Idarubizina	Pentostatina	Balrubizina
<u>Kladribina</u>	<u>Imatinib</u>	Pomalidomida	Bandetanib
Klofarabina	Ixazomib	Pralatexatro	Bedotin-MAB
<u>Ziklosporina</u>	Ixabepilona	Prokarbazina	Borinostat

Azpitarratuta arriskuaren ebaluazioa dutenak (PBT-index-aren arabera).

MAB: antigorputz monoklonal batekin konjokatuta.

Farmako antineoplasikoek ingurumenean duten presentzia eta izan ditzaketen ondorio ekotoxikologikoak asko aztertu dira azken hamarkadetan, eta ATC sailkapeneko L taldekoak (agente antineoplasikoak eta immunomodulatzaileak) hartu dira kontuan bereziki. Gerta daiteke ATCko beste talde batzuetako farmakoak aztertu ez izana. Ur-biotan oro har farmakorik baden ebidentzia dagoen arren, ez dago farmako antineoplasikoei buruzko ikerketarik (Swiacka et al., 2022).

AEBetako agentzia federal batek argitaratzen du NIOSH zerrenda. Beraz, zerrenda hori beste ingurune batzuetan aplikatzean, kontuan hartu behar dira tokian tokiko farmakoak. Adibidez, tegafurra, 5-fluorouraziloaren profarmakoa, Espainian eta beste herrialde batzuetan eskuragarri, ez dago 1. taldean. Beste adibide batzuk dira binflunina (Espainian eskuragarri) eta pixantrona. Ur-matrizeetan tegafurrari buruzko informazioa aurkitu dugu baina ez binfluninari edo pixantronari buruzkoa.

NIOSH zerrenda erabiltzearen beste muga bat da azken eguneraketan (zirriborro-formatuan) 2014ko urtarriletik 2015eko abendura bitartean emandako medikamentuen onespren berriak sartu direla, edo AEBko Elikagai eta Sendagaien Administrazioaren (FDA) segurtasunarekin lotutako ohar berriak jaso zituztenak. Beraz, onartu berri diren farmakoak ez dira sartzen. Hona hemen adibide batzuk (printzipio aktiboak): benetoklax, leuzemiarako (2017an onartu zuen EMAk, eta 2020an FDAk), palboziklib, bularreko minbizirako (EMA eta FDA 2016), eta beste batzuk, hala nola dakomitinib, osimertinib, enkorafenib, lorlatinib, alektinib, binimetinib, riboziklib, tibozanib, rukaparib eta niraparib.

Zenbait autorek kritikatu dute ERAren informazioa eskuratzeko modua, eta iradoki dute errazagoa eta gardenagoa izan beharko lukeela (Oelkers, 2020). Izan ere, ERAren informazioa EMAren web orrian kontsultatzea erronka handia izan zen lan honetarako. Komenigarria litzateke, Oelkers-ek iradokitzen duen bezala (2020), informazio horren bilaketa erraztea.

Ikerketa honek beste muga bat ere izan dezake: Alemaniako Ingurumen Agentziaren (UBA) datu-baseko datuak erabili ziren. Horrek 2018ra arteko informazioa bakarrik ematen duenez, daturik berrienak ez dira jasotzen lan honetan.

Kontsumo-datuak ezinbestekoak dira, ingurumenera iristen diren farmako-kopuruari eragiten baitiote, eta, beraz, farmako arriskutsuek izan ditzaketen ondorio ekotoxikologikoen zenbatekoari. Hala ere, ez dago beti kontsumoari buruzko datu fidagarririk (Heath et al., 2020), eta bereziki zaila izan daiteke maskotei zuzendutako medikamentuentzat (Domingo-Echaburu et al., 2021).

Jakina da gizakien minbiziak gora egingo duela hurrengo urteetan (Sung, 2021), eta horrek minbiziaren kontrako medikamentuen kontsumoa handitzea ekarriko du, seguruenik. NIOSH zerrendan gizakientzako farmakoak soilik azaltzen dira, baina antineoplasikoak maskotetan ere erabiltzen dira, batez ere txakurretan eta katuetan. Elikaduran eta parasitoen eta txertoen kontrolean egindako hobekuntzak direla eta, konpainiako animaliak gero eta nagusiagoak dira eta minbizia izateko joera dute (AAHA, 2016). Gainera, maskota-kopurua bat-batean hazten ari da Europako herrialdeetan 2010az geroztik (Statista, 2019), eta, horren ondorioz, ziurrenik antineoplasikoak gehiago erabiliko dira. Antineoplasiko horietako batzuk maskotak tratatzeko baino ez dira erabiltzen, hala nola, tozeranib eta masatinib txakurrentzat (AAHA, 2016). Beraz, ingurumenean farmako arriskutsu gehiago izatea espero da.

Ikerketa honetarako kontuan hartu ez ziren arren, txakurren gernuan farmako arriskutsuak detektatu dira. Alde horretatik, ez dugu ahaztu behar medikamentuak ere albaitaritzan erabiltzen direla eta horiek ere ingurumenera iristen dira. Horrek indartu egiten du “Osasun Bakarra” ikuspegia funtsezkoa dela medikamentuek eragindako kutsadurari aurre egiteko. NIOSHak informazioa eskaintzen du osasun arloko langileentzat arriskutsuak diren farmakoak identifikatzeari buruz (lanetiko esposizioa) eta antineoplasikoak jaso dituzten pazienteen irazkinak erabiltzeko gomendioei buruz. Beste erakunde batzuek ere, hala nola AAHAk, gomendioak egiten dituzte maskoten jabeentzat edo kimioterapiatzat tratatu diren animalien gorozkien eraginpean dauden langileentzat. Kontuan hartuta farmakoak eta haien hondakinak hondakin-uretan daudela, HUAetako langileak ere egon daitezke farmako arriskutsuen eraginpean. Gaixotasunak kontrolatu eta prebenitzeko zentroak (CDC) banakako babes ekipo hauek gomendatzen ditu hondakin-uren edo giza irazkinen eraginpean dauden langileentzat: betaurrekoak, maskara edo aurpegi-babesa zipriztinen kontra, mantal eta eskularru iragazgaitzak eta gomazko botak. Taiwanen egindako ikerketa batek erakutsi zuen zenbait farmako (ketamina eta metamfetamina, besteak beste) kontzentrazio handian daudela hiriko HUA bateko aireztapen-tankeetatik gertu hartutako gas- eta aerosol-laginetan. Beraz, hondakin-uretako langileek inhalazio bidezko farmako arriskutsuekiko esposizioa aztertzeko ikerketa gehiago egin beharko litzateke (Lin et al., 2020).

Orain arte, osasun-arloko profesionalek ez diote behar adinako arreta jarri farmakokutsaduraren arazoari (Lertxundi et al., 2020b), baina badakite badela farmako arriskutsuen zerrenda eta haiengandik babestearen garrantziaz jakitun dira. Harrigarria da, Heath et al-en liburuan Txekiar Errepublikako 21 ospitaletan farmako antineoplasikoen presentziari buruzko kapitulu bat egon arren, ez dela NIOSH zerrenda aipatzen (Heath et al., 2016). Interesgarria izango litzateke zientzia biomedikoek eta ingurumen-zientziek

sinergian lan egitea farmakokutsadurari aurre egiteko (Lertxundi et al., 2020b). Bestalde, “farmako arriskutsua” irizpidea ere kontuan hartu beharko litzateke farmakoen ingurumen-inpaktuaren ikerketan zein sustantziari lehentasuna emateko orduan. Farmako arriskutsuak toxikoak dira definizioz, eta ingurumenerako ere arriskutsuak izan daitezke.

Medikamentuen ingurumen-inpaktuaren azterketa lehentasunezko ikerketa-ildotzat jotzen da osasunarekin eta ingurumenarekin zerikusia duten erakunde jakin batzuentzat, baina ez da behar bezala aztertu NBEk aldarrikatutako GIHen eta farmakokutsaduraren arteko erlazioa. Horregatik, doktorego tesi honetan, eta hirugarrenik, harreman hori aztertzea erabaki da, eta horretarako hirugarren kapitulu esperimental bat garatu da.

Bigarren Mundu Gerraren ondorio suntsitzaileen ostean, NBE sortu zen, nazioarteko bakeari eta segurtasunari eusteko, nazioen arteko adiskidetasun-harremanak garatzeko eta nazioarteko lankidetzaz lortzeko. 2015. urtean, erakunde horrek “Garapen Iraunkorrerako 2030 Agenda” ezarri zuen, Garapen Iraunkorrerako Helburuak (GIH) barne hartzen dituena. 17 helburu orokor ditu, eta *“guztiontzako etorkizun hobea eta iraunkorragoa lortzeko eredia”* izateko diseinatu dira. GIHak ezarri eta 5 urtera, mundua pandemia jasaten ari da, koronabirus zoonotiko batek sortua, azken bi hamarkadatan identifikatu den hirugarren koronabirus zoonotikoak eraginda hain zuzen ere (Banerjee et al., 2019). Horrek, bizi dugun antropozeno garaian, pertsonen biodibertsitatearen eta partekatutako ingurumenaren arteko loturaren garrantzia nabarmentzen du. Alde horretatik, gizakien eta animalien osasunaren eta ingurumenaren arteko lotura kritiko bat azpimarratzen da, medikamentuen bidezkoa.

Medikamentuak hamazazpi helburuen artean batean bakarrik aipatzen diren arren (3. helburua), medikamentuak oro har, eta bereziki gero eta handiagoa den medikamentuen kutsadurak, GIHetan eragina izan lezake, lehen begiratuan itxurazkoak ez diren moduetan. Orain arte, farmakoen bidezko kutsaduraren arazoa ez da behar bezala landu. Ikerketa honetan, farmakoen bidezko kutsadurak GIHei nola eragin diezaiokeen deskribatzen eta eztabaidatzen da, baita haien lorpena mehatxatzeraino ere.



## 2. GIH: Goserik ez

Nekazaritzak, akuikultura barne, munduko populazio gero eta handiagoak bizirauteko behar dituen elikagai gehienak hornitzen ditu. Beraz, eskura dagoen uraren zati handi bat nekazaritzarako erabiltzen da. Klima-aldaketak eragindako prezipitazio-patroien aldaketek uztak ureztatzeko tratatutako hondakin-urak erabiltzea ekarriko lukete (Poustie et al., 2020). Antibiotikoekiko erresistenteak diren bakterioak barreiatzeko potentzialaz gain, tratatutako hondakin-urek substantzia ugari dituzte, hainbat landare-konpartimentutan metatzen diren printzipio aktibo asko barne (Poustie et al., 2020). Hain zuzen, Israelen egindako ikerketa batean ikusi zen helduen %75etik gorako gernu-lagin puntualetan karbamazepina-maila detektagarriak zeudela, nahiz eta parte-hartzaile bakar batek ere ez zuen tratamendurik jasotzen farmako horrekin. Lagin horietako karbamazepinaren jatorriaren hipotesia tratatutako hondakin-urekin ureztatutako fruta eta barazkien kontsumoa zen (Schapira et al., 2020). Landareek animaliekin partekatzen dituzte farmakoek jardun dezaketen seinaleztapen-sistema batzuk, filogenetikoki oso kontserbatuta daudenak (Carter et al., 2018). Beraz, ingurumenean dauden farmako-hondakinek uzten errendimenduari eragin diezaiekete (ikusmen antropozentrikoa), baina ustekabeko ondorioak ere izan ditzakete landareetan eta ekosistemetan. Gainera, egungo literatura zientifikoak, elikagaien birziklapenean oinarrituta, ondorengoa iradokitzen du: nekazaritzako lurzoruetan biosolidoak (HUAetako lohi-hondakinak) aplikatzea jasangarria izan daitekeela (Clarke et al., 2014). Hala ere, eta tratatutako hondakin-uretan bezala, lohi horiek ere farmakoak izan ditzakete.

Beste arazo kezkarri bat aziendatan antimikrobianoen erabilera areagotzea da, horrek antimikrobianoen kontrako bakterioak agertzea baitakar, osasun publikoan ondorio larriak eraginez.

Aldi berean, akuikultura azkar garatu da, eta zenbait herrialdetan garapen ekonomikoaren funtsezko industria bihurtu da (Zhenxiang et al., 2016). Kasu batzuetan, akuikulturaren ekoizpenakarrantza-harrapaketak ere gainditzen ditu. Zenbait farmako (bereziki antibiotikoak) asko erabiltzen dira akuikulturaren, eta kostako inguruneak kutsatzeko ahalmena dute.



### 3. GIH: Osasuna eta ongizatea

Medikamentuak ezinbestekoak dira osasuna eta ongizatea hobetzeko. Hain zuzen, OMEk zenbait estrategia sustatu ditu, adibidez medikamentuak masan ematea, gutxi edo batere gogoratzen ez diren gaixotasun tropikalak kontrolatzeko edo ezabatzeko. Estrategia horrek onura ukaezinak ditu, nahiz eta ondorio ekotoxikologikoak ez diren behar bezala aztertu (Orive & Lertxundi, 2020b). “Osasun Bakarra” ikuspegia aplikatu beharko litzateke medikamentu guztien ingurumen-eragina aztertzeko, ez bakarrik antibiotikoena (Orive & Lertxundi, 2020b).

2005eko urritik Europan baimentzen diren medikamentu guztiek ERA bat aurkeztu behar diote EMARI. Ingurumen-inpaktua ebaluatzeko, kontuan hartzen da azaleko uretan aurreikusitako ingurumen-kontzentrazioa (PEC<sub>sw</sub>). Baimena ematen zaion gaixotasunaren prebalentzian oinarritzen da kalkulua egiteko, baina ez da kontuan hartzen “fitxa teknikitik kanpo”-ko erabileraren ondoriozko kontsumoa. Horixe da egungo pandemiaren kasua, non zenbait medikamentu erabili diren, besteak beste, hidroxiklorokina, lopinabir-ritonabir eta ibermektina, batzuetan gizakien osasunari onura gutxi ekarri diotenak eta ingurumenean izan dezaketen eragina kontuan hartu gabe (Tarazona et al., 2021). Tesi honen 1. kapituluak COVID19 pandemiaren lehen olatuan Gasteizen erabilitako farmakoen eragina aztertu da. Bestalde, erabiltzen diren medikamentu asko ERA aurkeztu behar izan aurretik baimendu dira; eta, beraz, ez dute ekotoxikotasun-txosten egokirik.

Farmako-hondakinak ingurumen-konpartimentu guztietan aurkitu dira, iturriko ura barne. OMEren txosten batean, kontzentrazioak gizakien osasunari kalte egiteko baxuegiak zirela adierazi zen arren (OMS, 2012), epe luzerako esposizioaren eragina eta kutsatzaileen nahasketaren esposizioak izango lukeena ez dira ezagunak (BIO, 2013).

Uste da medikamentuen kontsumoak hazten jarraituko duela, hazkunde ekonomikoaren, biztanleriaren zahartzearen eta osasun-arretan izandako aurrerapenen ondorioz (OCDE, 2019), eta, beraz, ingurumenerako emisioak ere handitu egingo lirateke. Interesgarria izango litzateke merkaturatze ondoko zaintza-mekanismoak indartzea, baita ingurumen-efektuei dagokienez ere (ekofarmakozaintza) (Jose et al., 2020).





## 4. GIH: Kalitatezko hezkuntza

GIHen filosofia barneratzen duten zenbait ekimen daude unibertsitatean (HESI, GUNI, AASHE). Ingurumenean printzipio aktiboak egoteari buruzko bibliografia asko dagoen arren (Daughton, 2016), osasun-profesionalek ez dute farmakoek ingurumenean duten eragina ezagutzen (Lertxundi et al., 2020b).

Farmakoak ingurumenean kudeatzeko estrategian, EBk ezartzen du beharrezkoa dela medikuntzako ikasleek farmakokutsadurari buruzko prestakuntza-jarduerak egitea. (CE, 2019). Beharrezkoa litzateke zientzia biomedikoen, ingeniartzaren eta ingurumenaren gradu-programetan farmakokutsadurari buruzko kalitatezko prestakuntza-jarduerak sartzea. Ildo horretatik, EHUko Farmazia Fakultatean ikerketa bat egin da, farmaziako graduko ikasleen farmakokutsadurari buruzko ezagutza eta jarrera ebaluatzeko (ISoP-ek Omanen izandako 20. biltzarrean poster formatuan partzialki argitaratutako emaitzak, ISoP-2021).



## 6. GIH: Ur garbia eta saneamendua

Ura funtsezkoa da bizitzarako. Medikamentuek naturan zehar duten fluxuan ura beti present dagoenez, medikamentu eta hondakin gehien dagoen ingurumen-konpartimentua ura da. Ondorioz, ur-eskasiarekin eta uholdeekin batera, uraren kutsadura da urarekin lotutako erronka nagusietako bat. Gaur egungo HUAek ez dituzte

farmako guztiak ezabatzen eta, gainera, munduko hondakin-uren %80 naturara isurtzen dira tratamendurik jaso gabe.

Oinarrizko saneamendurako sarbidearen hobekuntzari esker, aire zabaleko sabelustea murriztuko da eta medikamentu eta hondakin gutxiago sartuko dira iragazketa bidez, eta lurpeko uraren kalitatea hobetuko da. Ur-eskasiari aurre egiteko eta ekonomia zirkularra sustatzeko neurri gisa hondakin-urak berrerabiltzea ezinbestekoa da, baina uraren kalitatea bermatu beharko litzateke. Ur horiek ureztatzeko erabiltzeak erronka berriak ekarriko ditu, laboreetan botiken metaketa dokumentatu baita (Clarke et al., 2014).

Europar, urari buruzko esparru-zuzentarauaren azaleko uren "zaintza-zerrenda" uraren balizko kutsatzaileei buruzko kalitate handiko jarraipen-datuak lortzeko eta horiek sortzen duten arriskua ebaluatzeko mekanismoa da, eta, beraz, muga jakin batzuk ezarri behar diren erabakitze mekanismoa. Orain arte, zerrendan farmako asko sartu diren arren (Lertxundi

et al., 2021), ez da mugarik jarri (Loos et al., 2018). Duela gutxi, Txinan 10 farmako hautatu ziren lehentasunezko konposatu gisa, eta etorkizunean egingo diren jarraipen-azterketetan kutsatzaile hautagaiak aukeratzeko oinarriak ezarri ziren (Yan et al., 2020).



## 7. GIH: Energia irisgarria eta ez kutsagarria

Ekonomia zirkularrean oinarrituz, erabili gabeko medikamentuak behar bezala kudeatuz gero, horiek ingurumenera askatzea ekidin liteke eta prozesuan energia sortzea. Badaude ekimen interesgarriak non arrisku txikiko medikamentuak energia berreskuratuz suntsitzen diren, hau da, industria-instalazioetan erregai gisa erabiltzen dira edo energia elektrikoa sortzeko (SIGRE, 2019).

Bizi-zikloaren ikuspegitik, funtsezkoa da medikamentuak ontziratzeko materialak birziklatzea. Ikerketa baten arabera, Europako medikamentu solidoen %85 blisterretan saltzen da. Beraz, hondakin horien kontsumo ondoko kudeaketa erronka bat da (Pilchik, 2000). Ontzi horiek aluminio- eta plastiko-geruzak izaten dituzte, eta nekez birziklatzen dira. Izan ere, Europan aluminiozko ontzien erdiak baino ez dira birziklatzen. Zenbait autorek proposatzen dute aluminioa erregai gisa erabiltzea mikroorganismoen eraginez energia kimikoa energia elektriko bihurtzen duten piletan (Noori, 2020), eta beste batzuk metala disolbatzaile berdeen bidez birziklatzea lortu dute (Nieminen, 2020).



## 8. GIH: Lan duina eta hazkunde ekonomikoa

Turismo jasangarria edo “berdea” sustatzeak enplegua sortzen laguntzen du eta tokian tokiko kultura eta produktuak sustatzen ditu, hazkunde ekonomikoa ahalbidetuz. Eskualde batzuetan, erakarpen turistiko nagusiak paisaia, fauna eta ingurumena dira. Jarduera ekonomiko nagusia turismo mota horretan oinarritzen den eremuetan, farmakokutsadurak ekonomia mehatxatu lezake. Beraz, farmakoen bidezko kutsadura murrizteak, zeharka, turismo ekologikoa sustatu lezake.

SAVE programa (*Saving Asia's Vultures from Extinction*) Asian jarri zen abian, albaitaritzan erabiltzen den diklofenakoak eragindako hondamendi ekologikoaren ondoren. Programa

horren helburua da ekoturismoaren bidez saien populazioa berreskuratzea (ornitologoek saien jatetxeak bisitatuz), eta tokian tokiko komunitateei diruz laguntzea (SAVE, 2020).

Saiek ondorio positiboak dituzte biodibertsitatean, politikan, turismoan, ingurumenean eta nekazaritzan (Choisy, 2013). Espainian Europako saien %95 bizi da, eta bertan egindako ikerketa batean zenbatetsi zen, saiek abelburuen gorputz hilak desagertarazi ordez, horiek prozesatze-instalazioetara garraiatu eta bertan deuseztearen ondorioz, urtean 77.344 tona CO<sub>2</sub> aireratuko lirakeela (Morales-Reyes, 2015). Beraz, diklofenakoa erregulatuz saien heriotza masiboari aurrea hartzea alternatibak baino emaitza ekonomiko hobekak ekarriko lituzke eta baita ingurumenerako ere.



## 9. GIH: Industria, berrikuntza eta azpiegitura

Medikamentuak ekoiztean egiten diren zuzeneko isurpenek farmako eta haien hondakinen kontzentrazio oso handiak eragin ditzakete ingurumenean (mg/L ingurukoak), eta kezkatzeko arrazoi izan beharko lirake (Larsson, 2014). Eskura dagoen informazio eskasaren gehiengoa Indiatik eta Txinatik badator ere, horiek “garatzen ari den munduko farmazia” bihurtu baitira (Rewari et al., 2020), Europan eta AEBn ere egin dira ikerketak (Larsson, 2014). Industriako hondakin-urak tratatzeko teknologia eraginkorren buruz ikertu beharko litzateke. Estatuak diruz lagundutako generikoen bidezko ordezkapen-sistema (adibidez, Espainian) kostuen murrizketan oinarritzen da, eta pizgarri gutxi eskaintzen du enpresek teknologia ekologikoagoan inbertitzeko. Eragile askok, produktuak erosten dituzten erakunde erregulatuak eta osasun-erakundeak barne, pizgarriak sortzeko eta jarrera berritzaile iraunkorragoak sustatzeko ahalmena dute. Adibidez, Suediako gobernuak fabrikazioan zehar poluzioa kontrolatzen dela kontuan hartzen du enpresei diru-laguntzak esleitzean.



## 11. GIH: Hiri eta komunitate jasangarriak

2050ean munduko populazioaren %68 hiri-eremuetan biziko dela zenbatetsi da (ONU, 2018). Hondakin-uren %80 araztu gabe isurtzen da ingurumenera (ONU, 2017). Bi faktore horiek elkartuta, hiri modernoak farmakoek eragindako kutsadura-puntu garrantzitsu bihurtzen dira. Nahiz eta hegoalde globalean naturan

dauden farmakoak gutxiago aztertu diren, kontzentrazioak mendebaldeko herrialdeetakoak baino handiagoak dira (Fekadu et al., 2019). Ospitaleak normalean hiriguneetan egoten dira, eta farmako jakin batzuen kutsadura-iturri nagusietakoa dira, esate baterako, kontraste erradiologikoak, espekro zabaleko antibiotiko batzuk eta zitostatiko jakin batzuk. Ospitaleko hondakin-urek HUAen influente osoari egiten dioten ekarpena, farmakoen kontzentrazioari dagokionez, hiriko hondakin-urena baino txikiagoa da, nahiz eta konposatu batzuk kontzentratuagoak egon daitezkeen ospitaleko hondakin-uretan. Kopenhageko Herlev Ospitalearen gisako ekimenetan, hondakin-uren tratamendua *in situ* egiten da, farmakoak udalaren HUAra iritsi aurretik kentzeko (Hospital Herlev, 2020). Gisa honetako neurrien ezarpena ez litzateke jasangarria izango baliabide mugatuen testuinguruan (OCDE, 2019).



## 12. GIH: Ekoizpena eta kontsumo arduratsuak

Europako Parlamentuak, duela gutxi, medikamentuak hobeto erabiltzeko eta ezabatzeko neurriak hartzeko eskatu dio EBri, ingurumenerako eta osasun publikorako arriskuak prebenitzeko (Parlamento Europeo, 2020). Medikamentuaren bizi-ziklo osoari eragiten dioten neurriak hartu beharko lirateke, diseinutik eta ekoizpenetik hasi eta kanporatu arte. Poluzioaren jatorrira bideratutako neurriak gehiago sustatu beharko lirateke (OCDE, 2019).

Oso interesgarria litzateke zuzenean farmako ekologikoagoak eta biodegradagarriagoak diseinatzea, “diseinuagatiko onbera” kontzeptua aplikatuz (Leder, 2015). Badaude “ingurumena gehiago errespetatzen duten” farmakoen eta farmakoak askatzeko sistema “berdeagoen” garapenaren adibide batzuk (Banik, 2020; Dai et al., 2016), eta interesgarria litzateke arlo horretan ikerketa zabaltzea, ontzi iraunkorragoei edo ekologikoei buruzko ikerketa ere sustatuz (Kumar & Gupta, 2012; Sustainable pharmaceutical packaging, 2020). Gainera, alderdi ekotoxikologikoak ez lirateke farmakoan soilik zentratu behar, medikamentuaren osotasunean baizik (Lertxundi et al., 2022). Adibide batzuk hauek dira: litiozko bateria inhalatutako loxapinan, zirkuitu elektronikoa Abilify Mycite® kapsula bakoitzean (Lertxundi et al., 2020a), eta dosi neurtuen inhalagailuen (MDI) hidrofurokarbonoek eragindako berotegi-efektua (Wilkinson & Woodcock, 2022).

Zoritxarrez, erabiltzen ditugun medikamentu guztientzat ez da beti aurkitzen alternatiba ekologikoagorik. Era berean, beharrezkoa izan liteke “medikamentuen zentzuzko erabileraren” definizioa eguneratzea eta preskripzio “berdeago” baterako bidea sustatzea. Abeltzaintzan erabiltzen den medikamentu berri bat merkaturatzeko baimena emateko

erabakian datu ekotoxikologikoak kontuan hartzen dira (onura/arriskua ebaluatzeko funtsezkoak direlarik). Baina hori ez da gertatzen ez gizakientzako medikamentuetan, ez eta maskotentzakoetan ere. Baliteke aldaketa bat egin behar izatea (Orive et al., 2021; Domingo-Echaburu et al., 2021), eta, hain zuzen ere, neurri hori islatzen da Europako Parlamentuaren 2020ko irailaren 17ko ebazpenean (Parlamento Europeo, 2020).

Pazienteen herenek, gutxi gorabehera, ez dituzte erabiltzen dispentsatzen zaizkien medikamentu guztiak, eta, beraz, iraungitako medikamentuak edo beharrezkoak ez direnak behar bezala ezabatzea erronka bat da. Mundu osoan medikamentuak ezabatzeari buruzko berrikuspen sistematiko batek erakusten du tekninarik arruntena zaborretara botatzea dela, eta askotan hustubideetatik kanporatzen direla (Kusturica et al., 2017). «Ingurumena errespetatzen duten» ezabatze-praktikak hobetzeko, beharrezkoa da esparru juridiko zorrotza ezartzea, bai eta ondo antolatutakoak, eraginkorrak eta sarbide errazekoak diren ezabatze-sistemak ezartzea ere. Tamalez, medikamentuak desegoki ezabatzea mundu mailako arazoa da, eta kontzientzia ekologikoa duten pertsonen artean gailentzen da (Kusturica et al., 2017). Hori dela eta, Europan “Meddisposal” kanpaina egin da. Kanpaina horren helburua da Europan, erabiltzen ez diren edo iraungitako medikamentuak behar bezala nola kudeatu kontzientziaztea, eta Europako herrialdeetan gaur egun dauden ezabatze-sistemei buruzko informazioa ematea (MedsDisposal). Diru-sarrerara ertainak-baxuak dituzten herrialdeetan arazoa larriagoa izan daiteke, iraungitako medikamentuak pilatu egin baitaitezke eta behar bezala ez ezabatzeagatik ingurumenera iritsi (Nature editorial, 2015). Ontzien tamaina optimizatzeak eta, ahal denean, medikamentuen iraungitze-datak handitzeak, oraindik segurtasunez erabil daitezkeen medikamentuak kontserbatzeko aukera emango luke. Halaber, beharrezkoa izan daiteke medikamentuak berrerabiltzeko ideia aztertzea, hondakinak murrizteko eta dirua aurrezteko. Grezian eta AEBn badaude medikamentuak berrerabiltzeko sistemak (Connely, 2018) eta Britainia Handian egindako ikerketek erakusten dute beste ingurune batzuetan ere onar litezkeela (Alhamad et al., 2018; Donyai et al., 2021). Era berean, jakina, kontuan hartu beharko lirateke segurtasun kontuak. Gainera, bada ekimen interesgarri bat, “PharmaSwap” izenekoa, iraungitze-data hurbil duten medikamentuak modu jasangarriagoan kudeatzeko, alferrik gal ez daitezen (PharmaSwap). Araudiaren ikuspuntutik, ingurumenerako arrisku handia duten medikamentuen “etiketa ekologikoa” aztertu beharko litzateke (OCDE, 2019).



## 14. GIH: Itsaspeko bizitza

Farmakoakingurumen-konpartimentu guztietarairistendira, itsasoko ura barne. Hala ere, orain arte, farmakokutsadurak itsas bizitzan eta itsasertzean duen eraginak ez du arreta handirik izan, nahiz eta munduko populazioaren %41 inguru horretan bizi den (Gaw et al., 2014). Itsas organismoetan farmakoak egoteari buruzko ikerketa gehienek akuikulturan erabiltzen diren antibiotikoei egiten diete erreferentzia (Gaw et al., 2014). Maldivetako artxipelagoan egindako ikerketa batean koralezko arrezife-belakietan zenbait farmakoren kontzentrazioak neurtu ziren (horien artean, fluoxetina antidepresiboa eta kafeina) (Rizzi et al., 2020). Itsasoko biotan farmakoak egotea kezagarria izan beharko litzateke, batez ere koralak biztanleen mantenturako eta ekonomiarako funtsezkoak diren eremuetan.

Berriki egindako ikerketa batean ikusi zen farmakoak Mediterraneo muskuiluen ehunetan nonahi zeudela (karbamazepina aztertutako laginen %90ean baino gehiagotan neurtu zen), laginak Adriatiko Itsasoan eta Tirreno Itsasoan, kutsatu gabeko itsas uren leku adierazgarrietan jaso zirelarik (Mezzelani et al., 2020). Era berean, zenbait ikerketek frogatzen dute farmakoak ez direla uretan eta organismo iragazleetan soilik agertzen, baizik eta sare trofikoan zehar biometatu daitezkeela. Adibidez: alprazolam bentzodiazepina eta zitalopram antidepresiboa olagarro-ehunetan (Martín-Morcillo et al., 2020), flupentixol eta risperidona antipsikotikok arrainetan, non kontzentrazio plasmaticoak gizakietan farmako horiek hartzean lortzen direnak baino handiagoak izan baitziren (Cervený et al., 2021). Miller eta kolaboratzaileek uretako faunan emandako farmakoen biometaketari buruzko datuak berrikusi zituzten (Miller et al., 2018). Ikerketa horiek populazio-talde sentikorretan itsaski-kontsumo handiarekin lotutako arriskuen berri emanten zuten. Hala ere, farmako horiek ekosistemetan izan dezaketen eragina oraindik ez dago argi (Saaristo et al., 2018).



## 15. GIH: Lehorreko ekosistemetak bizitza

Farmakoek jarduten duten diana terapeutikoak filogenetikoki ondo kontserbatuta egoten dira, eta ez dira farmakoak zuzenduta dauden gizaki edo animalietan bakarrik agertzen. Adibidez, amina biogenikoak eta horien hartzaileak anfibioetan, arrainetan, intsektuetan eta ekinodermatuetan ere badaude (Bauknecht et al., 2017; Turlejski, 1996). Izan ere, gizakiek erabiltzeko psikofarmakoen portaera-azterketak zebra arrainekin egiten

dira (Stewart et al., 2011). Are gehiago, substantzia horietako batzuek ebolutiboki zaharrak diren bideetan jarduten dute, animalien erreinutik kanpoko organismoetan ere agertzen direnetan. Adibidez, azetilkolina onddo, landare eta bakterioetan dago (Horiuchi et al., 2003) eta serotonina landareetan (Mukherjee, 2018). Berriki, zenbait autorek nabarmendu dute garrantzitsua dela portaera-parametro egokiak erabiltzea produktu kimikoen erregulazioan, farmakoak barne (Ford et al., 2021).

Oro har, farmakoek ingurumenean dituzten ondorioei dagokienez, arreta handiagoa jarri da uretako faunan. Hala ere, farmakoek ingurumenean duten eragina hobekien adierazten duen adibidea Asian zenbait sai espezieren ia erabateko desagertzea izan zen, abeltzaintzan asko erabiltzen den diklofenako AIEEaren ondorio nefrotoxikoak direla eta (Oaks et al., 2004). Duela gutxi dokumentatu da Europako hegazti sarraskijale baten intoxikazioaren lehen kasua, farmako horrek eragindakoa (Herrero-Villar et al., 2021). Ikerketa batzuk frogatu dute farmakoek uretako organismoetatik haratago biometatzeko gaitasuna dutela, lurreko artropodoetan. Zehazki, simaurraren kakalardoetan erabiltzen den albaitaritzako ibermektinaren biometaketa. Lehen aldiz, abereen gorozkien dietarekin lotutako kutsadura-bidea erakutsi dute (Verdú et al., 2020). Australian egindako ikerketa batean frogatu zen kutsadura ez zela mugatzen ur-ingurunera, intsektu helduen bidez farmakoak inguruko lurreko ekosistemetan agertzen baitziren (Richmond et al., 2018). Oraintsuago, ikerketa batek erakutsi ditu farmakoen biometaketaren eta ekosistemen arteko transferentzia trofikoaren ereduak, uretako organismoetatik lurreko harraparietara (Previšić et al., 2021).



## 17. GIH: Helburuak lortzeko aliantza

Helburu honen xedeetako bat nazioarteko aliantzak sortzea da, GIHak lortzeko mundo mailako elkarte sendoak eta lankidetzak beharrezkoak baitira. Alde horretatik, medikamentuek ingurumenean duten eragina hobeto ulertzeko, herrialdeen arteko mundu-lankidetzak behar dela azpimarratu behar da (Lees et al., 2016).

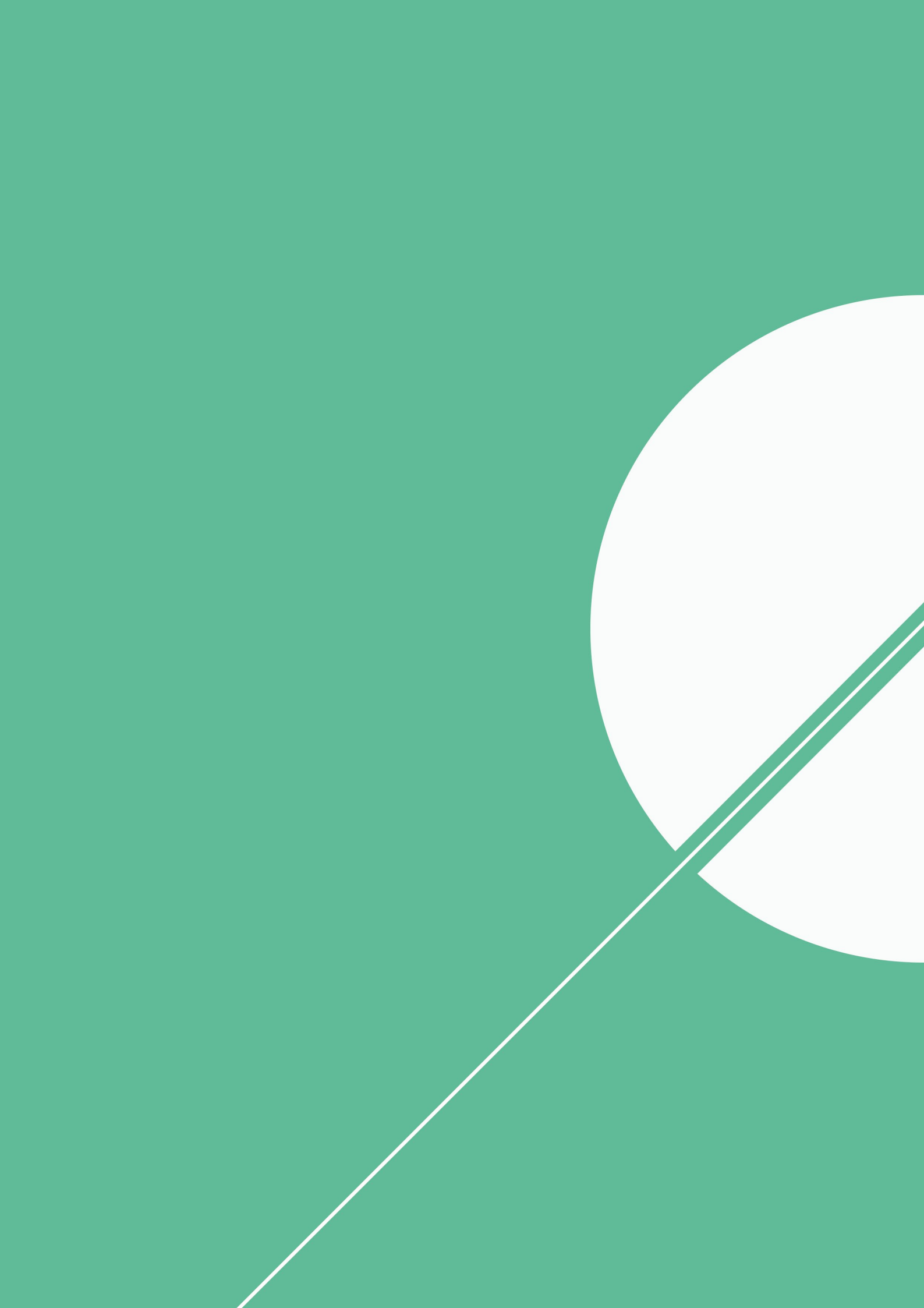
Laburbilduz, medikamentuek onura ukaezina dakarkiete gizakien eta animalien osasunari, eta, beraz, ezinbestekoak izan daitezke osasunarekin eta elikadurarekin lotutako GIHak lortzeko. Hala ere, gero eta gehiago erabiltzen direnez, ingurumenera iristen diren farmako-

hondakinen bolumena ere handitu egingo da. Ondorio ekotoxikologikoak ez daude behar bezala ezarrita, baina eragina izan dezakete elikaduran (landare eta animalien biometaketaren bidez), uraren kalitatean, turismoan eta abarretan. Beraz, baliteke GIHak lortzea zailteza.

GIHak garrantzitsuagoak dira diru-sarrera ertainak-baxuak dituzten herrialdeetan, hain zuzen ere farmakoek eragindako kutsadura gehien hauteman den lekuetan (Wilkinson et al., 2022). Farmakokutsadurak hasieran uste baino GIH-kopuru handiagoan izango luke eragina, 17 helburuetatik 12tan gutxienez (ikus 13. irudia). Medikamentuek eragindako kutsaduraren aurkako neurri efikaz eta efizienteak aplikatzea ezinbestekoa litzateke GIHak lortzeko. Farmakokutsaduraren arazo konplexuari aurre egiteko funtsezkoak lirateke medikamentuaren bizi-zikloan parte hartzen duten agente guztien inplikazioa, osasun-arloa barne eta “One Health” ikuspuntua.







The image features a solid teal background. On the left side, there is a large white circle. A thin white diagonal line runs from the top right towards the bottom left, crossing the white circle. The word "Ondorioak" is written in white, bold, sans-serif font in the center-right area of the teal background.

**Ondorioak**



## 1.

SARS-CoV-2 birusak eragindako pandemiaren lehen olatuan, Gasteizko ospitaleetako zainketa intentsiboetako unitateek %216 handitu zuten beren gaitasuna. Birusen aurkako farmakoen eta jarduera sedoanalgesikoa dutenen ospitale-kontsumoa izugarri handitu zen. Horien artean nabarmentzekoak zisatrakurioa (kontsumoa 25ez biderkatu zen) eta lopinabir-ritonabir (20z biderkatu zen).

## 2.

SARS-CoV-2-aren lehen pandemia-olatuan, COVID-19a zuten pazienteetan erabilitako farmako batzuen kontzentrazioak neurtu ziren Krispijanako HUAN (non, besteak beste, Gasteizko udalerriko hondakin-urak biltzen diren, ospitaleko hondakin-urak barne). Ikerketa honetan, munduan lehen aldiz, hidroxiklorokina neurtu zen ingurumenean. Gainera, bigarren aldiz neurtu zen, mundu mailan, lopinabirra ingurumenean.

## 3.

SARS-CoV-2-aren lehen pandemia-olatuan Gasteizen erabili ziren farmako esanguratsu gehienek kasuan, ingurumenean izan ditzaketen eragin kaltegarriari buruzko informazioa urria da (azitromizinen kasuan izan ezik). Ikerketa honetan neurtutako ingurumen-kontzentrazioak kontuan hartuta, azitromizinentzat arrisku ekotoxikologikoa ertaina izango litzateke eta baxua hidroxiklorokinarentzat eta lopinabir-ritonabirrentzat.

## 4.

AEBetako Laneko Segurtasun eta Osasunerako Institutu Nazionalak (NIOSH) aldizka argitaratzen duen osasun-inguruneetako farmako arriskutsuen zerrenda erreferentziazkoa da osasun-arloan, eta 1. taldean, kartzinogenoak diren farmakoak sailkatzen dira. Farmako horiek ingurumenean duten presentzia aztertu da, eta ikusi da hautatutako 90 farmako arriskutsuetatik 22 bakarrik saiatu direla neurtzen. Beraz, ondoriozta daiteke NIOSH zerrendako 1. taldeko farmako arriskutsu gehienak ez direla ingurumenean neurtzen saiatu.

## 5.

NIOSH zerrendako 1. taldetik aukeratutako farmako arriskutsuen heren batentzat, gutxi gorabehera, (90 farmakoetatik 31tan), arrisku ekotoxikologikoaren ebaluazioa egin ahal izan zen (neurtzen saiatu diren 22 farmakoetatik 10entzat eta neurtu gabeko 68etatik 21entzat).

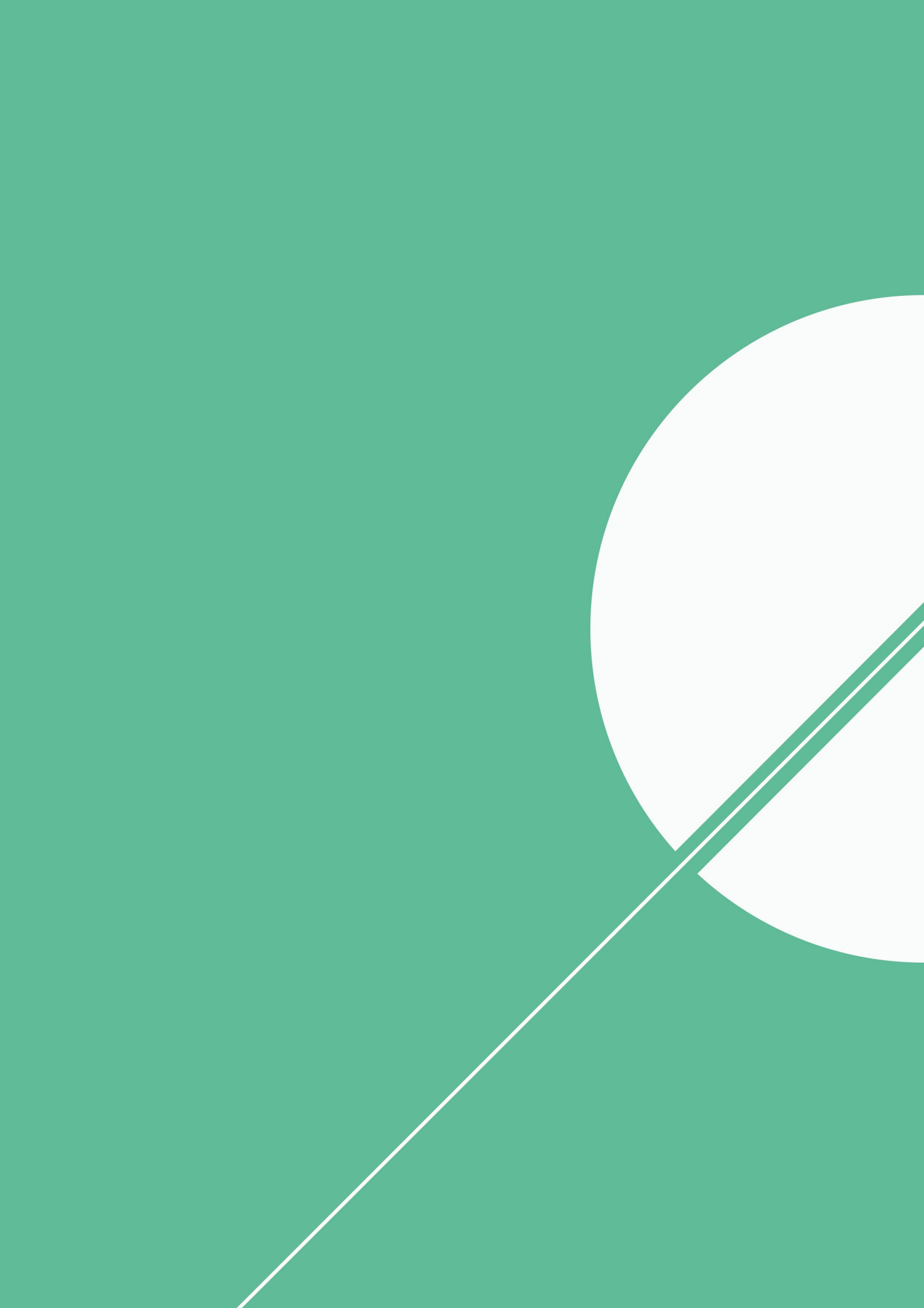
## 6.

Tesi honetako 4. eta 5. ondorioetan oinarrituta, ikus daiteke NIOSH zerrendako 1. taldeko farmako arriskutsuen ingurumen-inpaktua ez dela behar bezala aztertu. Farmakoen ingurumen-inpaktua aztertzeke orduan (presentzia eta eraginak) farmako arriskutsuaren irizpidea har liteke kontuan.

## 7.

Medikamentuen ingurumen-inpaktuaren azterketa lehentasunezko ikerketa-ildotzat jotzen da osasunarekin eta ingurumenarekin zerikusia duten erakunde jakin batzuentzat, baina ez da behar bezala aztertu Garapen Iraunkorrerako Helburuen (GIH) eta farmakokutsaduraren arteko erlazioa. Farmakokutsadurak, gutxienez, 17 GIHetatik 12tan izan dezake eragina. Horregatik, farmakokutsaduraren aurkako borroka funtsezkoa izan liteke GIHak lortzeko.







**Bibliografía**  
**Bibliografía**





- AASHE (Association for the Advancement of Sustainability in Higher Education), 2020. Disponible en: <https://www.aashe.org/>. [Accedido el 22/09/2020].
- Abey-Lee RN, Uhrig EJ, Garnham L, Lundgren K, Child S, Løvlie H. Experimental manipulation of monoamine levels alters personality in crickets. *Sci Rep.* 2018;8(1):16211. doi: 10.1038/s41598-018-34519-z.
- Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Geduld H, Gee P, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kissoon N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lisboa T, Mahaka I, Manai H, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Maguire B, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020 Sep 4;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379. Update in: *BMJ.* 2020 Nov 19;371:m4475. Update in: *BMJ.* 2021 Mar 31;372:n860. Update in: *BMJ.* 2021 Jul 6;374:n1703. Update in: *BMJ.* 2021 Sep 23;374:n2219. PMID: 32887691. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
- AAHA (American Animal Hospital Association). 2016. Oncology Guidelines for Dogs and Cats. Disponible en: <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/oncology-configuration/oncology-guidelines>. [Accedido el 5/04/2021].
- Alhamad H, Patel N, Donyai P. Beliefs and intentions towards reusing medicines in the future: a large-scale, cross-sectional study of patients in the UK. *Int J Pharm Pract.* 2018; 26 (suppl 1):12. doi: 10.1111/ijpp.12442.
- Amuasi JH, Lucas T, Horton R, Winkler AS. Reconnecting for our future: The Lancet One Health Commission. *Lancet.* 2020;395(10235):1469-1471. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31027-8.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. *Viruses.* 2019;11: 41.
- Banik BK, In *Advances in Green Chemistry, Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design*, Elsevier, 2020. ISBN 9780128175927, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817592-7.09998-6>.
- Bauknecht P, Jékely G. Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians. *BMC Biol.* 2017;15(1):6. doi: 10.1186/s12915-016-0341-7.
- Bernhardt ES, Rosi EJ, Gessner MO. Synthetic chemicals as agents of global change. *Front. Ecol. Environ.* 2017; 15 (2): 84-90. <https://doi.org/10.1002/fee.1450>
- Brintelix® (vortioxetina). Informe europeo de evaluación pública. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brintelix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brintelix-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Accedido el 8/10/2020].
- Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science.* 2013;339:814.
- BIO Intelligence Service. Study on the environmental risks of medicinal products. Final report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. 2013. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf). [Accedido el 7/10/2020].

- Carter LJ, Williams M, Martin S, Kamaludeen SPB, Kookana RS. Sorption, plant uptake and metabolism of benzodiazepines. *Sci Total Environ.* 2018;628-629:18-25. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.337.
- Cervený D, Grabic R, Grabicová K, Randák T, Larsson DGJ, Johnson AC, Jürgens MD, Tysklind M, Lindberg RH, Fick J. Neuroactive drugs and other pharmaceuticals found in blood plasma of wild European fish. *Environ. Int.* 2021;146, 106188.
- Choisy JP. The vultures at the crossroads of biodiversity, politics, tourism, the environment, and agriculture. *Vulture news.* 2013;63, 15-39.
- Clarke RM, Cummins E. Evaluation of "classic" and emerging contaminants resulting from the application of biosolids to agricultural lands: a review. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2014;21, 1–22.
- CE. Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. 2019. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN> [Accedido el 22/09/2020].
- Comber S, Gardner M, Sörme P, Leverett D, Ellor B. Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern? *Sci Total Environ.* 2018; 613-614:538-547. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.101.
- Comber S, Upton M, Lewin S, Powell N, Hutchinson TH. COVID-19, antibiotics and One Health: a UK environmental risk assessment. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75 (11):3411-3412. doi: 10.1093/jac/dkaa338.
- Connely D. Reuse of medicines returned by other patients. *Pharm. J.* 2018;301 (7915). <https://doi.org/10.1211/PJ.2018.20205091>.
- Corregidor-Luna L, Hidalgo-Correas FJ, García-Díaz B. Pharmaceutical management of the COVID-19 pandemic in a mid-size hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(7):11-16. English. doi: 10.7399/fh.11499.
- Dai L, Liu K, Si C, Wang L, Liu J, He J, Lei J. Ginsenoside nanoparticle: a new green drug delivery system. *J Mater Chem B.* 2016;4(3):529-538. doi: 10.1039/c5tb02305j.
- Daughton CG. The Matthew Effect and widely prescribed pharmaceuticals lacking environmental monitoring: case study of an exposure-assessment vulnerability. *Sci Total Environ.* 2014;466-467:315-25. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.06.111.
- Daughton CG. Pharmaceuticals and the Environment (PiE): evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Sci. Total Environ.* 2016; 562, 391–426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.109>.
- de Alvarenga KAF, Sacramento EK, Rosa DV, Souza BR, de Rezende VB, Romano-Silva MA. Effects of antipsychotics on intestinal motility in zebrafish larvae. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(5). doi: 10.1111/nmo.13006.
- Donyai P, McCrindle R, Hui TKL, Sherratt RS. Stakeholder views on the idea of medicines reuse in the UK. *Pharmacy (Basel)* 2021;2, 85.
- Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Boxall A.B.A, Orive G. Environmental contamination by pet pharmaceuticals: A hidden problem. *Sci Total Environ.* 2021. 147827. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147827>.

- EAWAG (Instituto Federal Suizo de Ciencia y Tecnología Acuáticas, Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology). 2016. Disponible en: <https://www.eawag.ch/en/>. [Accedido el 8/10/2020].
- ECOSAR v 2.0, herramienta. Disponible: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>. [Accedido el 12/12/2021].
- EMA. Environmental risk assessment of medicinal products for human use. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use>. [Accedido el 07/10/2020].
- EMA. Brintelix® (vortioxetina). Informe europeo de evaluación pública. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brintellix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brintellix-epar-public-assessment-report_en.pdf). [Accedido el 8/10/2020]
- EMA. Sycrest® (asenapina). Informe europeo de evaluación pública. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sycrest-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sycrest-epar-public-assessment-report_en.pdf) European Public Assessment Report. [Accedido el 8/10/2020].
- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-493. doi:10.2183/pjab.86.484.
- Fekadu S, Alemayehu E, Dewil R, Van der Bruggen B. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Sci Total Environ.* 2019;654:324-337. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
- Fenner K, Scheringer M. The Need for Chemical Simplification As a Logical Consequence of Ever-Increasing Chemical Pollution. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 5, 21, 14470–14472. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04903>
- Ford AT, Ågerstrand M, Brooks BW, Allen J, Bertram MG, Brodin T, Dang Z, Duquesne S, Sahn R, Hoffmann F, Hollert H, Jacob S, Klüver N, Lazorchak, JM, Ledesma M, Melvin SD, Mohr S, Padilla S, Pyle GG, Scholz S, Saaristo M, Smit E, Steevens JA, van den Berg S, Kloas W, Wong BBM, Ziegler M, Maack, G.. The role of behavioral ecotoxicology in environmental protection. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55 (9), 5620–5628. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06493>.
- Foster HR, Burton GA, Basu N, Werner EE. Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. *Environ. Toxicol. Chem.* 2010; 29:2845-2850.
- Gasser G, Pankratov I, Elhanany S, Werner P, Gun J, Gelman F, Lev O. Field and laboratory studies of the fate and enantiomeric enrichment of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under aerobic and anaerobic conditions. *Chemosphere.* 2012;88:98-105.
- Gaw S, Thomas KV, Hutchinson TH. Sources, impacts and trends of pharmaceuticals in the marine and coastal environment. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 2014;369, 2013057.
- Gobierno de los Países Bajos. Reducing Pharmaceutical Residues in Water: A Chain Approach. Disponible en: <https://www.government.nl/documents/policy-notes/2019/02/12/reducing-pharmaceutical-residues-in-water-achain-approach> [Accedido el 7/3/2020].
- Gomez Cortes L, Marinov D, Sanseverino I. et al., Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive, EUR 30297 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020, ISBN 978-92-76-19426-2 (online),978-92-76-19425-5 (print), doi:10.2760/194067.

- Gómez-Oliván LM (ed.). *Ecopharmacovigilance: Multidisciplinary Approaches to Environmental Safety of Medicines*. The Handbook of Environmental Chemistry. Hdb Env Chem. 2019.
- Gunnarsson L, Jauhainen A, Kristiansson E, Nerman O, Larsson DGJ. Evolutionary Conservation of Human Drug Targets in Organisms used for Environmental Risk Assessments. *Environ. Sci. Technol.* 2008. 42, 5807–5813.
- GUNI (Global University Network for Innovation). 2020. Disponible en: <http://www.guninetwork.org/events/ii-open-debate-guni-group-experts-sdgs-and-higher-education-and-presentation-report>. [Accedido el 22/09/2020].
- Heath E, Filipič M, Kosjek T, Isidori M. Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment. *Environ Sci Pollut Res* 2016;23, 14687–14691. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7069-3>.
- Herrero-Villar M, Delepouille E, Suárez-Regalado L, Solano-Manrique C, Juan-Sallés C, Iglesias-Lebrija JJ, Camarero PR, González F, Álvarez E, Mateo R. First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Sci. Total Environ.* 2021;146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>.
- HESI (Higher Education Sustainability Initiative). 2020. Disponible en: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdinaction/hesi>. [Accedido el 22/09/2020].
- Horiuchi Y, Kimura R, Kato N, Fujii T, Seki M, Endo T, Kato T, Kawashima K. Evolutional study on acetylcholine expression. *Life Sci.* 2003;72(15):1745-56.
- Hospital Herlev. Tratamiento de aguas residuales del Hospital de Herlev. Disponible en: <https://nordiclifescience.org/nordic-solutions-for-handling-pharma-waste/>. [Accedido el 8/10/2020].
- Instituto Sueco de Investigación Medioambiental. (Swedish Environmental Research Institute. Environmentally Classified Pharmaceuticals. Disponible en: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lake-medelochmiljo/pharmaceuticalsandenvironment.4.7b57ecc216251fae47487d9a.html>. [Accedido el 07/10/2020].
- IMS institute. Global Medicines in 2020. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>. [Accedido el 29/10/2020].
- Jose J, Sandra Pinto J, Kotian B, Mathew Thomas A, Narayana Charyulu R. Comparison of the regulatory outline of ecopharmacovigilance of pharmaceuticals in Europe, USA, Japan and Australia. *Sci Total Environ.* 2020; 20;709:134815. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134815.
- Kalichak F, de Alcantara Barcellos HH, Idalencio R. et al. Persistent and transgenerational effects of risperidone in zebrafish. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26, 26293–26303. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05890-9>.
- Kalyva M. Fate of pharmaceuticals in the environment. A review. Student Theoretical Geoecology in Earth Sciences 15 ECTS Master's Level Report passed: 15 March 2017. Supervisor: Jonathan Klaminder.
- Keller VD, Williams RJ, Lofthouse C, Johnson AC. Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage-treatment plants using dilution factors. *Environ Toxicol Chem.* 2014;33(2):447-52. doi: 10.1002/etc.2441.

- Kidd KA, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW. Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. *P.Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104:8897-8901.
- Klaminder J, Brodin T, Sundelin A, Anderson NJ, Fahlman J, Jonsson M, et al. Long-term persistence of an anxiolytic drug (oxazepam) in a large freshwater lake. *Environ Sci Technol*. 2015;49(17):10406–12.
- Kumar S. Gupta S. Applications of biodegradable pharmaceutical packaging materials: a review. *Mater. Sci*. 2012;12, 699–706.
- Kümmerer K. Pharmaceuticals in the Environment – A Brief Summary. In: Kümmerer K. (eds) *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer, 2008. Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5_1).
- Kuhler T, Andersson M, Carlin G, Johnsson A, Akerblom L. Do Biological Medicinal Products Pose a Risk to the Environment? A Current View on Ecopharmacovigilance. *Drug Saf*. 2009; 32 (11): 995-1000.
- Kuroda K, Li C, Dhangar K, Kumar M. Predicted occurrence, ecotoxicological risk and environmentally acquired resistance of antiviral drugs associated with COVID-19 in environmental waters. *Sci Total Environ*. 2021;776:145740. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145740.
- Kusturica MP, Tomas A, Sabo A. Disposal of Unused Drugs: Knowledge and Behavior Among People Around the World. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2017;240:71-104. doi: 10.1007/398\_2016\_3.
- Larsson DG. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1656):20130571. doi: 10.1098/rstb.2013.0571.
- Leder C, Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. *Sustainable Chemistry & Pharmacy*. 2015; 2:31-36. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2015.07.001>
- Lees K, Fitzsimons M, Snape J, Tappin A, Comber S. Pharmaceuticals in soils of lower income countries: Physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environ Int*. 2016;94, 712-723.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Orive G. Drug pollution and pharmacotherapy in psychiatry: a “platypus” in the room. *Eur. Psychiatr*. 2020a. 63 (1), e33. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.32>.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. It’s about time healthcare professionals and academics start thinking about drug pollution. *Sustainable Chemistry & Pharmacy*. 2020b. DOI: 10.1016/j.scp.2020.100278.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Medrano J, Orive G. Venlafaxine and desvenlafaxine to be included in the surface water Watch List. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2021;4867421998787 DOI: 10.1016/j.scp.2020.100278 Epub ahead of print.
- Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Orive G. Environmental risk of pharmaceuticals: let’s look at the whole package. 2022. *British Journal of Clinical Pharmacology*. DOI: 10.22541/au.163789618.80229942/v1
- Li Y, Miao Y, Zhang W, Yang N, Niu L, Zhang H, Wang L. Sertraline inhibits top-down forces (predation) in microbial food web and promotes nitrification in sediment. *Env Pollut*. 2020;267:115580. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115580>.
- Little CJ, Boxall AB. Environmental pollution from pet parasiticides. *Vet Rec*. 2020;186(3):97. doi:10.1136/vr.m110.

- Lin YC, Hsiao TC, Lin AY. Urban wastewater treatment plants as a potential source of ketamine and methamphetamine emissions to air. *Water Res.* 2020;172:115495. doi: 10.1016/j.watres.2020.115495.
- Liu J, Wang J, Hu XM. Knowledge, perceptions, and practice of ecopharmacovigilance among pharmacy professionals in China. *Environ Monit Assess.* 2017;189(11):552. doi: 10.1007/s10661-017-6289-4. PMID: 29022189.
- Loos R, Marinov D, Sanseverino I, Napierska D, Lettieri T. European Commission. "Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List" (EUR 29173 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, ISBN 978-92-79-81839-4; [https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl\\_report\\_jrc\\_2018\\_04\\_26\\_final\\_online.pdf](https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC111198/wl_report_jrc_2018_04_26_final_online.pdf)).
- Markandya A, Taylor T, Longo A, Murty M.N, Murty S, Dhavala K. Counting the cost of vulture decline—An appraisal of the human health and other benefits of vultures in India. *Ecological Economics.* 2008; 67:194-204.
- Martínez-Morcillo S, Rodríguez-Gil JL, Fernández-Rubio J, Rodríguez-Mozaz S, Míguez-Santiyan MP, Valdes ME, Barceló D, Valcarcel Y. Presence of pharmaceutical compounds, levels of biochemical biomarkers in seafood tissues and risk assessment for human health: results from a case study in North-Western Spain. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2020;223, 10–21.
- MedsDisposal. Disponible en: <http://medsdisposal.eu>. [Accedido el 16/06/2021].
- Mezzelani M, Fattorinia D, Gorbis S, Nigro M, Regoli F. Human pharmaceuticals in marine mussels: evidence of sneaky environmental hazard along Italian coasts. *Mar. Environ. Res.* 2020;162, 105137.
- Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environ. Pollut.* 2018;239, 129–146. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.012>.
- Morales-Reyes Z, Pérez-García JM, Moleón M, Botella F, Carrete M, Lazcano C, Moreno-Opo R, Margalida A, Donázar JA, Sánchez-Zapata JA, Supplanting ecosystem services provided by scavengers raises greenhouse gas emissions. *Sci Rep.* 2015; 5, 7811.
- Mukherjee S. Novel perspectives on the molecular crosstalk mechanisms of serotonin and melatonin in plants. *Plant Physiol Biochem.* 2018;132:33-45. doi: 10.1016/j.plaphy.2018.08.031.
- Nature Editorial. Time to get clean. *Nature.* 2015;526, 164.
- Nieminen J, Anugwom I, Kallioinen M, Mänttari M, Green solvents in recovery of aluminium and plastic from waste pharmaceutical blister packaging. *Waste Manag.* 2020;15, 20-27.
- NIOSH. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings 2020. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP, Ovesen JL, Whittaker C. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication Number 2020-xxx (Supersedes 2016-161). Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>. [Accedido el 03/03/2021].

- Noori MT, Bhowmick GD, Tiwari BR, Das I, Ghangrekar MM, Mukherjee CK. Utilisation of waste medicine wrappers as an efficient low-cost electrode material for microbial fuel cell. *Environ Technol.* 2020;10, 1209-1218.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 2004;427(6975):630-3.
- OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). Pharmaceutical Residues in Freshwater Hazards and Policy Responses. Disponible en: <https://www.oecd.org/publications/pharmaceutical-residues-in-freshwater-c936f42d-en.htm>. [Accedido el 08/10/2020].
- Oelkers K. The accessibility of data on environmental risk assessment of pharmaceuticals - are environmental risk assessments information on emissions with respect to international and European environmental information law? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020;111:104571. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104571.
- OMS (Organización Mundial de la Salud). Uso racional del Medicamento. Disponible en [http://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/index.html). 2010. [Accedido el 8/10/2020].
- OMS (Organización Mundial de la Salud). Productos farmacéuticos en el agua de grifo. Disponible en: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/](https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/). [Accedido el 29/10/2020].
- ONU. Agenda 2030. Objetivos de desarrollo sostenible. Disponible en: <https://sdgs.un.org/goals>. [Accedido el 20/10/2020].
- ONU, Informe Mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos 2021: El valor del agua. UNESCO, París. Disponible en: [https://unesdoc.unesco.org/in/documentViewer.xhtml?v=2.1.196&id=p::usmarcdef\\_0000378890&file=/in/rest/annotationSVC/DownloadWatermarkedAttachment/attach\\_import\\_ac11a648-9e95-4783-b357-f9e766ee077c%3F\\_%3D378890spa.pdf&locale=en&multi=true&ark=/ark:/48223/pf0000378890/PDF/378890spa.pdf#WWDR%20versionfinal2.indd%3A.108643%3A2454](https://unesdoc.unesco.org/in/documentViewer.xhtml?v=2.1.196&id=p::usmarcdef_0000378890&file=/in/rest/annotationSVC/DownloadWatermarkedAttachment/attach_import_ac11a648-9e95-4783-b357-f9e766ee077c%3F_%3D378890spa.pdf&locale=en&multi=true&ark=/ark:/48223/pf0000378890/PDF/378890spa.pdf#WWDR%20versionfinal2.indd%3A.108643%3A2454). [Accedido el 17/01/2022].
- ONU, Departamento de Economía y Asuntos Sociales. "World Urbanization Prospects. The 2018 Revision" (ST/ESA/SER.A/420, UN, 2018; <https://population.un.org/wup/Publications/Files/WUP2018-Report.pdf>).
- Orive G, Lertxundi U. Virus, bats and drugs. *Reviews on the Environmental Health.* 2020a. 10.1515/reveh-2020-0083.
- Orive, U. Lertxundi, Mass drug administration: is it time for considering drug pollution? *The Lancet.* 2020b. 395, 1112.
- Parlamento europeo. Disponible en: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0226\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0226_EN.pdf). [Accedido el 7/10/2020].
- PharmaSwap. Disponible en: <https://www.pharmaswap.com/home-en.html>. [Accedido el 28/03/2022].
- Pilchik R. Pharmaceutical blister packaging, Part I: Rationale and materials. *Pharm. Technol.* 2000;24 (11), 68-78.



- Poustie, A., Yang, Y., Verburg, P., Pagilla, K., Hanigan, D. Reclaimed wastewater as a viable water source for agricultural irrigation: a review of food crop growth inhibition and promotion in the context of environmental change. *Sci. Total Environ.* 2020;739, 139756.
- Previšić A, Vilenica M, Vučković N, Petrović M, Rožman M. Aquatic Insects Transfer Pharmaceuticals and Endocrine Disruptors from Aquatic to Terrestrial Ecosystems. *Environ Sci Technol.* 2021;55(6):3736-3746. doi: 10.1021/acs.est.0c07609.
- Race M, Ferraro A, Galdiero E, Guida M, Núñez-Delgado A, Pirozzi F, Siciliano A, Fabbricino M. Current emerging SARS-CoV-2 pandemic: Potential direct/indirect negative impacts of virus persistence and related therapeutic drugs on the aquatic compartments. *Environ Res.* 2020;188:109808. doi: 10.1016/j.envres.2020.109808.
- Rastogi T, Leder C, Kümmerer K. Re-Designing of Existing Pharmaceuticals for Environmental Biodegradability: A Tiered Approach with  $\beta$ -Blocker Propranolol as an Example. *Environ. Sci. Technol.* 2015; 49, 19, 11756–11763. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b03051>.
- Rewari BB, Mangadan-Konath N, Sharma M. Impact of COVID-19 on the global supply chain of antiretroviral drugs: a rapid survey of Indian manufacturers. *WHO South East Asia J Public Health.* 2020;2, 126-133.
- Richmond EK, Rosi EJ, Walters DM, Fick J, Hamilton SK, Brodin T, Sundelin A, Grace MR. A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nat. Commun.* 2018;9 (1), 4491.
- Rizzi C, Seveso D, Galli P, Villa S. First record of emerging contaminants in sponges of an inhabited island in the Maldives. *Mar. Pollut. Bull.* 2020;156, 111273.
- Saaristo M, Brodin T, Balshine S, Bertram MG, Brooks BW, Ehlman SM, McCallum ES, Sih A, Sundin J, Wong BBM, Arnold KE. Direct and indirect effects of chemical contaminants on the behaviour, ecology and evolution of wildlife. *Proc. Biol. Sci.* 2018;285, 20181297.
- Santos MM, Ruivo R, Lopes-Marques M, Torres T, de los Santos CB, Castro LF, Neuparth T. Statins: An undesirable class of aquatic contaminants? *Aquat Toxicol.* 2016;174:1-9. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.02.001.
- SAVE (Saving Asia's Vultures from Extinction), 2020. Disponible en: <https://save-vultures.org/>. [Accedido el 09/10/2020].
- Schapira M, Manor O, Golan N, Kalo D, Mordehay V, Kirshenbaum N, Goldsmith R, Chefetz B, Paltiel O. Involuntary human exposure to carbamazepine: A cross-sectional study of correlates across the lifespan and dietary spectrum. *Environment. Intl.* 2020; 143: 105951. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105951>.
- SIGRE (Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del sector farmacéutico), 2019, "Memoria de sostenibilidad 2019". Disponible en: [https://www.sigre.es/uploads/memorias/Memoria\\_Sostenibilidad\\_SIGRE\\_2019.pdf](https://www.sigre.es/uploads/memorias/Memoria_Sostenibilidad_SIGRE_2019.pdf). [Accedido el 09/10/2020].
- Silva B, Costa F, Neves IC, Tavares T (ed). *Psychiatric Pharmaceuticals as Emerging Contaminants in Wastewater.* 2015. SpringerBriefs in Green Chemistry for Sustainability.
- Statista. Número de perros y gatos en Europa. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/414956/dog-population-european-union-eu-by-country/>. [Accedido el 06/04/2021].

- Stewart A, Wu N, Cachat J, Hart P, Gaikwad S, Wong K, Utterback E, Gilder T, Kyzar E, Newman A, Carlos D, Chang K, Hook M, Rhymes C, Caffery M, Greenberg M, Zadina J, Kalueff AV. Pharmacological modulation of anxiety-like phenotypes in adult zebrafish behavioral models. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(6):1421-31. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.035.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Sustainable pharmaceutical packaging, 2020. Disponible en: <https://www.originltd.com/packaging-design/sustainable-pharmaceutical-packaging/>. [Accedido el 22/09/2020].
- Swiacka K, Maculewicz J, Kowalska D, Caban M, Smolarz K, Swiezak J. Presence of pharmaceuticals and their metabolites in wild-living aquatic organisms – Current state of knowledge. *J Hazard Mater*. 2022;424: 127350. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127350>.
- Tarazona JV, Martínez M, Martínez MA, Anadón A. Environmental impact assessment of COVID-19 therapeutic solutions. A prospective analysis. *Sci Total Environ*. 2021;778:146257. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146257.
- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry (14th ed.)*. John Wiley & Sons. 2021. ISBN: 978-1-119-77222-4.
- Tell J, Caldwell DJ, Häner A, Hellstern J, Hoeger B, Journal R, Mastrocco F, Ryan JJ, Snape J, Straub JO, Vestel J. Science-based Targets for Antibiotics in Receiving Waters from Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Integr Environ Assess Manag*. 2019;15(3):312-319. doi: 10.1002/ieam.4141.
- Turlejski K. Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. *Acta Neurobiol Exp*. 1996; 56:619-636.
- UBA (Agencia Alemana de Medio Ambiente). Disponible en: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>. [Accedido el 07/01/2020].
- Verdú JR, Cortez V, Ortiz AJ, Lumaret JP, Lobo JM, Sánchez-Piñero F. Biomagnification and body distribution of ivermectin in dung beetles. *Sci Rep*. 2020;10(1):9073. doi: 10.1038/s41598-020-66063-0.
- Verdú JR, Lobo JM, Sánchez-Piñero F, Gallego B, Numa C, Lumaret JP, Cortez V, Ortiz AJ, Tonelli M, García-Teba JP, Rey A, Rodríguez A, Durán J. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: An interdisciplinary field study. *Sci Total Environ*. 2018;618:219-228. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.331.
- Wang J, Li S, He B. Chinese physicians' attitudes toward eco-directed sustainable prescribing from the perspective of ecopharmacovigilance: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(6):e035502. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035502.
- Weber FA et al. *Pharmaceuticals in the environment - The global perspective: Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM*. 2014. German Federal Environmental Agency. Disponible en: [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/pharmaceuticals\\_in\\_the\\_environment\\_0.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/pharmaceuticals_in_the_environment_0.pdf). [Accedido el 29/10/2020].

Wess RA. Update of EMA's guideline on the environmental risk assessment (ERA) of medicinal products for human Use. *Ther. Innov. Regul. Sci.* 2021;55 (2), 309–323. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00216-1>.

Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Teta C. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *PNAS.* 2022; 119 (8) e2113947119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>.

Wilkinson A, Woodcock A. The environmental impact of inhalers for asthma: A green challenge and a golden opportunity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021; 1-7 <https://doi.org/10.1111/bcp.15135>.

Yan L, Zhang ZL, Ding J, Liu X. Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *Journal of Environmental Management.* 2020; 253, 109732.

Zhenxiang He, Xiangrong Cheng, George Z. Kyzas, Jie Fu. Pharmaceuticals pollution of aquaculture and its management in China. *Journal of Molecular Liquids.* 2016; 223: 781-789. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.09.005>.

Autoría de las imágenes de la tabla 1:

Ornitorrinco (John Carnemolla); Microorganismos sedimento río (Ekky Ilham); Grillo (encikAn); Rana Leopardo (Ron Rowan Photography); Rábanos (Brunetka2612); Perca europea (Michal Ninger); Pez Zebra (boban\_nz).





eman ta zabalazazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea