

# Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión

Cuñat Zaira A, Ruiz MJ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Toxicología, Facultat de Farmàcia, Universitat de València, Av. Vicent Andres Estelles, s/n, 46117, Burjassot, Valencia, España.

**Resumen:** Los residuos de medicamentos suponen un grave problema medioambiental por su excesivo consumo. La exposición de residuos de medicamentos en los sistemas acuáticos y terrestres en concentraciones que van desde los ng/L hasta los mg/L afectan a las especies de dichos ecosistemas. Los efectos adversos varían en función del tipo de medicamento, la sensibilidad de las especies, las concentraciones a las que se exponen y el tiempo que dura la exposición. Estos efectos los producen los residuos de medicamentos, los metabolitos formados y/o los productos de degradación que en algunas ocasiones proporciona sustancias más tóxicas que el compuesto original. Este trabajo revisa y recopila la información sobre los ensayos de ecotoxicidad de los residuos de los fármacos considerando las diferentes vías de entrada en el medio ambiente, su destino y la toxicidad aguda, a medio y a largo plazo que producen en las especies más relevantes de los sistemas acuáticos y terrestres.

**Palabras clave:** residuos de medicamentos, ensayos de ecotoxicidad, sistema acuático, suelo.

**Abstract:** *Ecotoxicity trials of drugs and toxic effects on the environment: Review.*

Pharmaceutical residues have become a serious problem for the environment due to its large consumption by population. Tons of residues of pharmaceuticals in concentrations ranging from ng/L up to mg/L reach aquatic and terrestrial systems, affecting thousands of species. Pharmaceutical residues have diverse side effects on these ecosystems depending on the type of pharmaceutical, the sensitivity of affected specie, concentrations of compound and time of exposure. Even, higher environmental problems can become when metabolites and/or degradation products produced in these ecosystems have higher toxicity than the original compounds. This paper is a revision about the information related to aquatic and terrestrial ecotoxicity studies considering route of exposition for pharmaceutical residues, their destination and toxic effects, as acute as medium-term and long-term toxicity, in the most relevant aquatic and terrestrial systems' species.

**Keywords:** Pharmaceutical residues, ecotoxicity studies, aquatic system, soil.

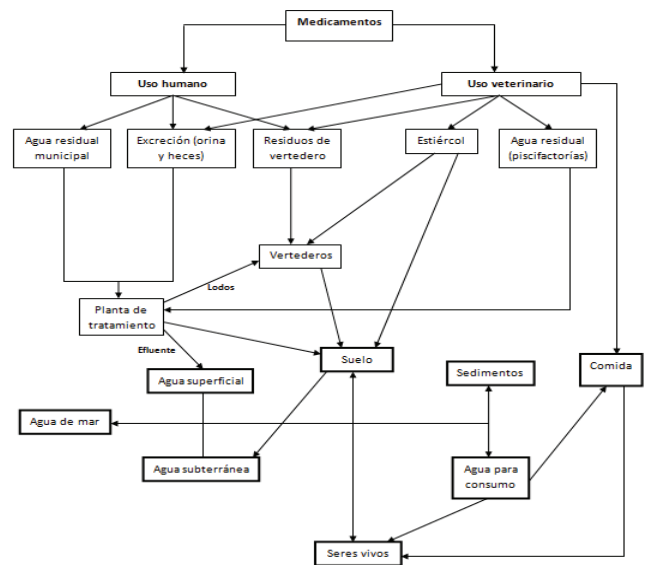
## Introducción

Debido al amplio consumo de medicamentos por la población a nivel mundial, gran cantidad de residuos de medicamentos se liberan diariamente al medioambiente (Figura 1). En el medio ambiente los fármacos pueden fotodegradarse o biotransformarse por microorganismos, pudiendo formar metabolitos más tóxicos que el compuesto original. Otros medicamentos no se degradan e incluso se intercambian entre los diferentes compartimentos medioambientales (sistema terrestre, acuático, aire y biota) en función de sus propiedades y las condiciones ambientales (Kummerer, 2004; Fent et al., 2006; Zuccato et al., 2006). Por este motivo, es necesario conocer la naturaleza de los diferentes residuos de medicamentos y evaluar su impacto medioambiental.

Por otra parte, los residuos de medicamentos producen diferentes efectos adversos dependiendo del tipo de medicamento, la concentración, el tiempo de exposición y la sensibilidad de los organismos expuestos (Kummerer, 2004; Caliman y Gavrilesco, 2009; Ruiz y Font, 2011; Gottschall et al, 2012). Además, la

persistencia de algunos medicamentos favorecen la acumulación en organismos vivos (Arnold et al, 2014; Schmidt y Redshaw, 2015).

El sistema acuático es el compartimento ambiental más susceptible. Las Estaciones de Depuración de Aguas Residuales (EDAR) son la entrada principal de los residuos de medicamentos y sus conjugados en el medio ambiente (Zuccato et al, 2006). Si su eliminación no es adecuada pueden alcanzar las aguas superficiales, las aguas subterráneas y acceder a los seres vivos por diferentes vías (Kummerer, 2004; Santos et al, 2010).



**Figura 1** Entradas y destino de los fármacos en el medio ambiente (Adaptada de: Kummerer, 2004; Santos et al, 2010).

## Efectos de los residuos de medicamentos en el medio ambiente

Para determinar los efectos de los residuos de los medicamentos en el medio ambiente se realizan estudios de ecotoxicidad aguda, a medio y a largo plazo en diferentes especies representativas de los diferentes niveles tróficos de los ecosistemas acuático y terrestre.

Dada la gran variedad de grupos de fármacos, en este estudio nos centramos en los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central tales como analgésicos, antiépiléticos y antidepresivos; sobre el sistema hormonal, estrógenos y andrógenos, y sobre los antibióticos.

### Analgésicos no opiáceos

Los analgésicos no opiáceos presentan movilidad elevada en suelos pobres en materia orgánica ya que poseen una  $K_{ow}$  entre 3 y 5 y una  $K_{oc}$  entre 2 y 3, mientras que suelos con elevado contenido de arcilla favorecen una mayor degradación de los analgésicos (Pal et al, 2010; Ruiz y Font, 2011; Carter et al, 2014).

La toxicidad aguda de los analgésicos no opiáceos se ha demostrado en los diferentes niveles tróficos, causando mayor toxicidad en el ecosistema acuático que terrestre (Tabla 1) (Fent et al, 2006; Ruiz y Font, 2011). El rango de toxicidad aguda en ecosistemas acuáticos varía: entre 0,19 mg/L ( $IC_{50}$  en *Dunaliella tertiolecta*) y 71,9 mg/L ( $IC_{50}$  en *Desmodesmus subspicatus*) para el diclofenaco; entre 1,65 mg/L ( $IC_{50}$  en *Hydra attenuata*) y 315 mg/L ( $IC_{50}$  en *D. subspicatus*) para el ibuprofeno; entre 0,33 mg/L ( $IC_{50}$  en *Ceriodaphnia dubia*) y >320 mg/L ( $IC_{50}$  en *D. subspicatus*) para el naproxeno; y entre 26,6 mg/L ( $IC_{50}$  en *Daphnia magna*) y 3780 mg/L ( $IC_{50}$  en *Danio rerio*)

\*e-mail: m.jose.ruiz@uv.es

Tabla 1. Ensayos de ecotoxicidad y efectos adversos de los analgésicos no opiáceos.

Fármaco	Compto. ambiental	Organismo	Parámetro (exposición)	Efecto adverso	Referencia	
Diclofenaco	Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	NOEC: 1000 µg/L (7 d);	Sobre la reproducción	Santos et al (2010)	
			LOEC: 2000 µg/L (7 d)	Inmovilización		
		<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> : 22,7 mg/L (48 h)	Inmovilización		
			EC <sub>50</sub> : 22,4 mg/L (48 h)	Inmovilización		
		<i>Danio rerio</i>	NOEC: 4000 µg/L (10 d);	Sobre la supervivencia		
			LOEC: 8000 µg/L (10 d)			
		<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC <sub>50</sub> : 71,9 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento		
		<i>Dunaliella tertiolecta</i>	EC <sub>50</sub> : 185,7 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento		
	<i>Lemna minor</i>	EC <sub>50</sub> : 7,5 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento			
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LOEC: 1 µg/L (-)	Citopatología de riñón, hígado y branquias	Corcoran et al, 2010		
<i>Pseudokirckneriella subcapitata</i>	NOEC: 10 µg/L (96 h); LOEC: 20 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento				
Terrestre	<i>O. mykiss</i>	LOEC: 5 µg/L (-)	Alteraciones histológicas de riñón y branquias	Corcoran et al, 2010		
	<i>Eisenia foetida</i>	LC <sub>50</sub> : 90,49 mg/kg (-)	Mortalidad	Pino et al (2015)		
	<i>Raphanus sativus</i>	Sin datos	Sobre la germinación y el crecimiento	Schmidt y Redshaw (2015)		
	<i>Lactuca sativa</i>	Sin datos	Efectos en germinación			
Ibuprofeno	Acuático	<i>D. rerio</i>	LOEC > 10 µg/L (-)	Anomalías cardiovasculares	Corcoran et al, 2010	
		<i>O. mykiss</i>	LOEC 1 mg/L (-)	Alteración de la regulación iónica		
		<i>D. magna</i>	EC <sub>50</sub> : 10-100 mg/L (48 h)	Inmovilización	Santos et al (2010)	
			EC <sub>50</sub> : 13,4 mg/L (14 d)	Sobre la reproducción		
			NOEC: 20 mg/L (14 d) LOEC: 80 mg/L (14 d)	Sobre la supervivencia		
		<i>D. subspicatus</i>	LOEC: 20 mg/L (14 d)	Sobre el crecimiento de la población		
Ibuprofeno	Acuático	<i>Hydra attenuata</i>	LC <sub>50</sub> : 22,36 mg/L (96 h)	Sobre la morfología	Santos et al (2010)	
			EC <sub>50</sub> : 1,65 mg/L (96 h)			
			NOEC: 0,1 mg/L (96 h)			
			LOEC: 1 mg/L (96 h)			
		<i>L. minor</i>	EC <sub>50</sub> : 3,85 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
		<i>Oryzias latipes</i>	EC <sub>50</sub> : 22 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento		
	<i>Planorbis carinatus</i>	LC <sub>50</sub> > 100 mg/L (96 h)	Mortalidad	Santos et al (2010)		
		LC <sub>50</sub> : 17,1 mg/L (72 h)	Sobre la supervivencia			
		NOEC: 1,02 mg/L (21 d)	Sobre el crecimiento			
		LOEC: 2,43 mg/L (21 d)				
<i>T. platyurus</i>	LC <sub>50</sub> : 19,59 mg/L (24 h)	Mortalidad				
Terrestre	<i>E. foetida</i>	LC <sub>50</sub> : 64,80 mg/kg (-)	Mortalidad	Pino et al (2015)		
	<i>R. sativus</i>	Sin datos	Sobre la germinación	Schmidt y Redshaw (2015)		
	<i>L. sativa</i>	Sin datos	Sobre la germinación			
Naproxeno	Acuático	<i>B. calyciflorus</i>	EC <sub>50</sub> : 0,56 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Santos et al (2010)	
		<i>C. dubia</i>	EC <sub>50</sub> : 0,33 mg/L (7 d)	Inhibición del crecimiento		
		<i>D. magna</i>	EC <sub>50</sub> : 66,37 mg/L (24 h)	Inmovilización		
		<i>D. subspicatus</i>	EC <sub>50</sub> : 166,3 mg/L (24 h)	Inmovilización		
		<i>Hydra attenuata</i>	EC <sub>50</sub> > 320 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento		Santos et al (2010)
			LC <sub>50</sub> : 22,36 mg/L (96 h)	Sobre la morfología		
			EC <sub>50</sub> : 2,62 mg/L (96 h)			
			NOEC: 1 mg/L (96 h)			
	<i>L. minor</i>	EC <sub>50</sub> : 5 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación			
	<i>L. minor</i>	EC <sub>50</sub> : 2,68 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación			
<i>P. subcapitata</i>	EC <sub>50</sub> : 24,2 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento				
Terrestre	<i>P. subcapitata</i>	EC <sub>50</sub> : 31,92 mg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento			
	<i>R. sativus</i>	Sin datos	Sobre la germinación	Schmidt y Redshaw (2015)		
Paracetamol	Acuático	<i>D. rerio</i>	LC <sub>50</sub> : 378 mg/L (48 h)	Mortalidad	Santos et al (2010)	
		<i>D. magna</i>	EC <sub>50</sub> : 30,1 mg/L (48 h)	Inmovilización		
			EC <sub>50</sub> : 26,6 mg/L (96 h)	Inmovilización		
		<i>O. latipes</i>	LC <sub>50</sub> > 160 mg/L (48 h)	Mortalidad		
Terrestre	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	EC <sub>50</sub> : 112 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento			
	<i>E. foetida</i>	LC <sub>50</sub> : 693,50 mg/kg (-)	Mortalidad	Pino et al (2015)		

Compto.: compartimento; EC<sub>50</sub>: Concentración que produce el efecto en el 50% de la población; LC<sub>50</sub>: Concentración que produce mortalidad en el 50% de la población; LOEC: Concentración mínima con efecto observable; NOEC: Concentración máxima sin efecto observable.

para el paracetamol. La mayoría de los analgésicos no opiáceos tales como el ibuprofeno, el ácido mefenámico o el paracetamol son persistentes a la fotólisis, hidrólisis y biodegradación. En aguas superficiales y efluentes de las EDAR se ha evidenciado la presencia de paracetamol (Santos et al, 2010; Ruiz y Font, 2011). Mientras que el naproxeno se degrada por fotólisis o metaboliza a través de microorganismos en 8 días, teniendo una vida media en agua inferior a una hora (Nikolaou et al, 2007; Pal et al, 2010).

Los principales efectos adversos observados en los organismos del ecosistema acuático son inmovilización, inhibición del crecimiento y muerte (Tabla 1).

Los efectos a largo plazo sobre la reproducción y bioacumulación (hígado, riñón, músculo y branquias) se observan principalmente en crustáceos y peces (Tabla 1). El rango de concentración máxima sin efecto observable (NOEC) varía entre 10 µg/L (*Pseudokirckneriella subcapitata*) para el diclofenaco y 20 mg/L para el ibuprofeno (*Daphnia magna*). El ibuprofeno, altera la reproducción del pez *Oryzias latipes* por inhibición de la vitelogenina (Santos et al, 2010; Ruiz y Font, 2011). La toxicidad crónica de este fármaco se debe principalmente a sus metabolitos (80% del compuesto original se transforma en hidroxibuprofeno y carboxibuprofeno) que son más tóxicos que el compuesto original (Ruiz y Font, 2011).

En sistemas terrestres, únicamente se dispone de datos de toxicidad aguda (Tabla 1), observándose alteración del crecimiento y de la germinación en plantas por su absorción radicular y muerte en gusanos de tierra (Carter et al, 2014; Pino et al, 2015). Se ha demostrado que los analgésicos no opiáceos no alteran la fotosíntesis de las plantas, pero aumentan la capacidad de absorción de nutrientes por la planta (Schmidt y Redshaw, 2015).

*Antiepilépticos: Carbamazepina*

La carbamazepina es uno de los antiepilépticos más consumidos. En las EDAR tiene una tasa de eliminación inferior al 10%, lo que favorece su distribución en el medio ambiente en concentraciones elevadas (Fent et al, 2006; Ruiz y Font, 2011). Por ello, gran cantidad de estudios de ecotoxicidad se realizan con este antiepiléptico.

Las características de la carbamazepina, una Kow de 2,5, una Koc de 3,6 y baja solubilidad en agua (< 20 mg/L) hace que sea persistente en el medio ambiente al disminuir su movilidad, especialmente en ecosistemas con elevada proporción de materia orgánica (Caliman y Gravilescu, 2009; Monteiro y Boxall, 2009; Pal et al, 2010; Ruiz y Font, 2011).

Como se observa en la Tabla 2, la carbamazepina causa una toxicidad aguda en ecosistemas acuáticos que varía entre 3,76 mg/L (IC<sub>50</sub> en *Hydra attenuata*) hasta >100 mg/L (IC<sub>50</sub> en *D. magna*) y una toxicidad crónica, expresada en NOEC que varía desde 25 µg/L (*C. dubia*) hasta 27,4 mg/L (*P. subcapitata*). Los principales efectos que este fármaco produce sobre las especies acuáticas van desde estimulación y maduración prematura en algunas especies de crustáceos hasta inhibición del crecimiento en algas, alteración del aporte de nutrientes, daños digestivos, sobre las branquias, el sistema inmunológico y muerte en crustáceos y peces (Tabla 2).

Respecto a la toxicidad en organismos terrestres, se dispone únicamente de datos sobre ensayos a medio y largo plazo (Tabla 2). Se ha observado que la carbamazepina puede ser absorbida por gusanos terrestres (*E. foetida*) y plantas (*calabacín, Cucurbita peto*) y afecta a algunos artrópodos (*Folsomia candida*). Se acumula en el agua intersticial y su absorción depende del tipo de suelo y de la

Tabla 2. Ensayos de ecotoxicidad, parámetros y efectos adversos de la carbamazepina.

Compto. ambiental	Especie	Parámetro (exposición)	Efecto adverso	Referencia
Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 25 µg/L (-)	Sobre la reproducción	Christen et al, 2010
		NOEC: 25 µg/L (7 d)	Sobre la reproducción	Santos et al, 2010
		LOEC: 100 µg/L (7d)		
		EC <sub>50</sub> : 77,7 mg/L (10 d)	Sobre la supervivencia	
	<i>Chlorella vulgaris</i>	EC <sub>50</sub> : 37 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Donner et al, 2013
	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> : 76,3 mg/L (96 h)	Inmovilización	Santos et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : >100 mg/L (48 h)		
	<i>Daphnia magna</i>	LOEC: 12,7 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento	Fent et al, 2006
	<i>Danio rerio</i>	NOEC: 25 mg/L (10 d)	Sobre la supervivencia	Santos et al, 2010
		LOEC: 50 mg/L (10 d)		
	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC <sub>50</sub> : 74 mg/L (-)	Inhibición del crecimiento	
	<i>Dreissena polymorpha</i>	EC <sub>50</sub> : 5,1-6,8 mg/L (-)	Citotoxicidad celular (hemocitos, glándulas digestivas y células de las branquias)	Donner et al, 2013
	<i>Gammarus pulex</i>	LOEC: 10 ng/L (-)	Comportamiento	
	<i>Hydra attenuata</i>	EC <sub>50</sub> : 15,5 mg/L (96 h)	Sobre la morfología	Santos et al, 2010
		LC <sub>50</sub> : 29,4mg/L (96 h)		
NOEC: 1mg/L (96 h)				
LOEC: 5 mg/L (96 h)				
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	EC <sub>50</sub> : 3,76 mg/L (96 h)	Sobre la alimentación		
	LOEC: 1 µg/L (21 d)	Citopatología en riñón		
<i>Oryzias latipes</i>	LOEC: >100 µg/L (21 d)	Citopatología en hígado		
	LC <sub>50</sub> : 35,4 mg/L (48 h)	Mortalidad		
<i>Pseudokirckneriella subcapitata</i>	NOEC: 27,4 mg/L (48 h) LOEC: 40 mg/L (48 h)	Inhibición del crecimiento	Donner et al, 2013	
<i>Vibrio fischeri</i>	NOEC: 5,59 mg/L (5 - 30 min ) LOEC: 8,16 mg/L (5 - 30 min)	Inhibición de la luminiscencia		
Terrestre	<i>Cucurbita peto</i>	LOEC: >4 mg/kg (-)	Necrosis	Carter et al, 2015
		LOEC: 8-10 mg/kg (-)	Descenso de la fotosíntesis	
	<i>Folsomia candida</i>	LOEC: 0,04 mg/kg (48 h)	Comportamiento de evasión	Oliveira et al, 2015
		LOEC: 4 mg/kg (96 h)	Peroxidación lipídica	
		LOEC: 40 mg/kg (96 h)	Alteración de la enzima GST	

Compto.: compartimento; EC<sub>50</sub>: Concentración necesaria para producir el efecto en el 50% de la población; GST: Glutación-S-transferasa; LC<sub>50</sub>: Concentración que produce mortalidad en el 50% de la población; LOEC: Concentración mínima con efecto observable; NOEC: Concentración máxima sin efecto.

concentración del fármaco (Carter et al, 2014).

**Antidepresivos**

Entre los diferentes grupos de antidepresivos destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) por su elevado consumo en las últimas décadas. Los estudios de ecotoxicidad se centran en estos fármacos cuyos coeficientes  $K_{ow}$  y  $K_{oc}$  superiores a 4 les confieren un comportamiento lipofílico, elevada persistencia y absorción en la materia orgánica del suelos y sedimentos, dificultando su acceso a las aguas subterráneas (Oakes et al, 2010; Silva et al, 2012; Di Poi et al, 2014). Además, su resistencia a la hidrólisis, fotólisis y biodegradación (debido a su reducida biodisponibilidad en los microorganismos) favorecen su persistencia durante largo tiempo (Monteiro y Boxall, 2009; Ruiz y

Font, 2011). Algunos antidepresivos, como la fluoxetina que se encuentran normalmente en forma catiónica, en el suelo se une a las partículas cargadas negativamente dificultándose su eliminación (Monteiro y Boxall, 2009).

Los ISRS causan toxicidad aguda y crónica a especies de diferentes niveles tróficos de ecosistemas acuáticos y terrestres, ya que la serotonina (que regula sus sistemas fisiológicos y diversas funciones endocrinas) puede bioacumularse (Oakes et al, 2010; Ruiz y Font, 2011; Silva et al, 2012). Según se muestra la Tabla 3, el rango de toxicidad aguda en ecosistemas acuáticos varía entre 12,10  $\mu\text{g/L}$  ( $IC_{50}$  en *Pseudokirchneriella subcapitata*) para la sertalina y 191,5  $\text{mg/L}$  ( $IC_{50}$  en *Crassostrea gigas*) para la fluoxetina. El rango de la NOEC varía entre 0,47  $\mu\text{g/L}$  para la fluoxetina (*Potamopygus antipodarum*)

**Tabla 3.** Ensayos de ecotoxicidad en organismos acuáticos y terrestres y efectos adversos de los antidepresivos.

Fármaco	Compto. ambiental	Especie	Parámetro (exposición)	Reacción adversa	Referencia	
Fluoxetina	Acuático	<i>Danio reiro</i>	LOEC: 1 $\mu\text{g/L}$ (-)	Reducción del cortisol	Abreu et al, 2014	
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 36 $\mu\text{g/L}$ (-)	Estimulación de la reproducción	Christen et al, 2010	
			LOEC: 56 $\mu\text{g/L}$ (-)	Alteración de la fecundación		
		<i>Crassostrea gigas</i>	LOEC: 100 $\text{mg/L}$ (-)	Sobre la metamorfosis (larvas)	Di Poi et al, 2014	
			$EC_{50}$ : 187,9 $\text{mg/L}$ (-)			
			LOEC: 150 $\text{mg/L}$ (-)	Sobre el desarrollo (larvas)		
		<i>Artemia salina</i>	$EC_{50}$ : 13,8 $\text{mg/L}$ (48 h)	Inmovilización	Minguez et al, 2014	
		<i>C. gigas</i>	$EC_{50}$ : 188 $\mu\text{g/L}$ (24 h)	Sobre la metamorfosis		
			$EC_{50}$ : 192 $\mu\text{g/L}$ (36 h)	Sobre el embrión		
		<i>Daphnia magna</i>	$EC_{50}$ : 5,9 $\text{mg/L}$ (48 h)	Inmovilización		
		<i>Hydra attenuata</i>	$EC_{50}$ : 7,94 $\text{mg/L}$ (96 h)	Supervivencia del adulto		
			$EC_{50}$ : 8,68 $\text{mg/L}$ (96 h)	Regeneración de los pólipos		
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	$EC_{50}$ : 200 $\mu\text{g/L}$ (72 h)	Inhibición del crecimiento		
		<i>Skeletonema marinoi</i>	$EC_{50}$ : 43 $\mu\text{g/L}$ (72 h)	Inhibición del crecimiento		
		<i>C. dubia</i>	$LC_{50}$ : 234 $\mu\text{g/L}$ (48 h)	Mortalidad		
			<i>Daphnia magna</i>	NOEC: 8,9 $\mu\text{g/L}$ (21 d)		Sobre la longitud del recién nacido
LOEC: 31 $\mu\text{g/L}$ (21 d)						
<i>Dunaliella tertiolecta</i>	$LC_{50}$ : 820 $\mu\text{g/L}$ (48 h)	Mortalidad	Santos et al, 2010			
	$EC_{50}$ : 169,81 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento				
<i>Gammarus pulex</i>	LOEC: 100 $\text{ng/L}$ (-)	Sobre el comportamiento				
	$LC_{50}$ : 546 $\mu\text{g/L}$ (7 d)	Mortalidad				
<i>Hyallela azteca</i>	NOEC: 33 $\mu\text{g/L}$ (28 d)	Sobre el crecimiento				
	LOEC: 100 $\mu\text{g/L}$ (28 d)					
Fluoxetina	Acuático	<i>Pimephales promelas</i>	$LC_{50}$ : 705 $\mu\text{g/L}$ (48 h)	Mortalidad	Santos et al, 2010	
		<i>Potamopygus antipodarum</i>	NOEC: 13 $\mu\text{g/L}$ (-)	Sobre la reproducción		
			LOEC: 69 $\mu\text{g/L}$ (-)	Embriones sin cascara		
			$EC_{10}$ : 0,81 $\mu\text{g/L}$ (56 d)			
		<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC: 0,47 $\mu\text{g/L}$ (56 d)	Sobre el crecimiento		
	$IC_{50}$ : 44,99 $\mu\text{g/L}$ (96 h)					
	<i>Scenedesmus acutus</i>	$IC_{50}$ : 24 $\mu\text{g/L}$ (120 h)	Inhibición del crecimiento			
	<i>Scenedesmus. Quadricauda</i>	$IC_{50}$ : 91,23 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento			
	Sedimentos		<i>Chironomus riparius</i>	$IC_{50}$ : 212,98 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento	Oakes et al, 2010; Sant et al, 2010
			<i>Chironomus tentans</i>	LOEC: 5,60-5,86 $\text{mg/kg}$ (-)	Aumento de la producción de huevos	
LOEC: 1,3 - 1,4 $\text{mg/kg}$ (10 d)				Inhibición del crecimiento		
<i>Hyallela azteca</i>			$LC_{50}$ : 15,2 $\text{mg/kg}$ (10 d)	Mortalidad		
			LOEC: 5,4 $\text{mg/kg}$ (10 d)	Inhibición del crecimiento		
			$LC_{50}$ : 43,2 $\text{mg/kg}$ (10 d)	Mortalidad		
			NOEC: 0,10 $\mu\text{g/L}$ (48 h)	Inmovilización		
			LOEC: 0,18 $\text{mg/L}$ (48 h)			
$EC_{50}$ : 1,3 $\text{mg/L}$ (48 h)			Mortalidad			
$LC_{50}$ : 0,12 $\text{mg/L}$ (21 d)						
<i>O. mykiss</i>	$LC_{50}$ : 0,38 $\text{mg/L}$ (96 h)	Mortalidad				
<i>P. subcapitata</i>	$IC_{50}$ : 12,10 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento				
<i>Schoenoplectus acutus</i>	$IC_{50}$ : 98,92 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento				
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	$IC_{50}$ : 317,02 $\mu\text{g/L}$ (96 h)	Inhibición del crecimiento				
<i>Tamnocephalus platyurus</i>	$LC_{50}$ : 0,6 $\text{mg/L}$ (24 h)	Mortalidad				
<i>Vibrio fischeri</i>	NOEC: 2,25 $\text{mg/L}$ (30 min)	Inhibición de la luminiscencia				
	LOEC: 4,5 $\text{mg/L}$ (30 min)					
	$EC_{50}$ : 10,72 $\text{mg/L}$ (30 min)					



Sertalina	Acuático	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	LOEC: 9 µg/L (-)	Sobre la reproducción	Christen et al, 2010
		<i>A. salina</i>	EC <sub>50</sub> : 4,08 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>C. gigas</i>	EC <sub>50</sub> : 1,09 mg/L (24 h)	Sobre la metamorfosis	Minguez et al, 2014
			EC <sub>50</sub> : 67 µg/L (36 h)	Sobre el embrión	
		<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> : 1,15 mg/L (48 h)	Inmovilización	
		<i>Hydra attenuata</i>	EC <sub>50</sub> : 1,71 mg/L (96 h)	Supervivencia del adulto	
			EC <sub>50</sub> : 1,79 mg/L (96 h)	Regeneración de los pólipos	
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC <sub>50</sub> : 150 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento			
<i>Skeletonema marinoi</i>	EC <sub>50</sub> : 67 µg/L (72 h)	Inhibición del crecimiento			
Sertalina	Acuático	<i>D. magna</i>	NOEC: 0,032 mg/L (21 d) LOEC: 0,1 mg/L (21 d) EC <sub>50</sub> : 0,066 mg/L (21 d) NOEC: 0,10 mg/L (48 h) LOEC: 0,18 mg/L (48 h) EC <sub>50</sub> : 1,3 mg/L (48 h)	Sobre la reproducción	Santos et al, 2010
		<i>O. mykiss</i>	LC <sub>50</sub> : 0,12 mg/L (21 d) LC <sub>50</sub> : 0,38 mg/L (96 h)	Mortalidad	
		<i>P. subcapitata</i>	IC <sub>50</sub> : 12,10 µg/L (96 h)	Mortalidad	
		<i>Schoenoplectus acutus</i>	IC <sub>50</sub> : 98,92 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Scenedesmus quadricauda</i>	IC <sub>50</sub> : 317,02 µg/L (96 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Tamnocephalus platyurus</i>	LC <sub>50</sub> : 0,6 mg/L (24 h)	Inhibición del crecimiento	
		<i>Vibrio fischeri</i>	NOEC: 2,25 mg/L (30 min) LOEC: 4,5 mg/L (30 min) EC <sub>50</sub> : 10,72 mg/L (30 min)	Mortalidad	
		Inhibición de la luminiscencia			

Compto. Compartimento; EC<sub>50</sub>: Concentración necesaria para producir el efecto en el 50% de la población; IC<sub>50</sub>: Concentración que inhibe al 50% de la población; LC<sub>50</sub>: Concentración que produce mortalidad en el 50% de la población; LOEC: Concentración mínima a la que se observa efecto; NOEC: Concentración máxima a la que se observa efecto.

y 2,25 mg/L para la sertalina (*Vibrio fischeri*).

La Tabla 3 muestra los diversos efectos que producen la fluoxetina y la sertalina en diferentes especies. Como se observa en la Tabla 3, los principales efectos de estos fármacos son la inhibición del crecimiento en algas, crustáceos o peces. Aunque también puede producir inmovilización en crustáceos (Santos et al, 2010; Ruiz y Font, 2011; Minguez et al, 2014). Estudios realizados sobre el pez cebra (*D. rerio*) demuestran que la fluoxetina puede alterar el comportamiento de las especies acuáticas, ya que actúa sobre la respuesta al estrés al reducir los niveles de cortisol. De esta forma, aumenta el riesgo de depredación y disminuye la socialización (Abreu et al, 2014).

También se han demostrado efectos en la reproducción de moluscos, bivalvos y crustáceos por malformaciones en el manto o en la cáscara y reducción de la frecuencia de la metamorfosis (Tabla 3).

Las especies asociadas a los sedimentos pueden sufrir los mismos efectos que las especies acuáticas, pero requieren concentraciones más elevadas (del orden de mg/Kg). La información disponible de la toxicidad en las especies de ecosistemas terrestres es muy reducida. Estudios realizados sobre poblaciones microbianas demostraron que la fluoxetina inhibe ligeramente la actividad microbiana a concentraciones de 32 mg/Kg (Oakes et al, 2010). Además, aunque se absorbe a nivel radicular por crucíferas (*Brassicaceae*) no produce efectos fitotóxicos (Carter et al, 2014).

#### Estrógenos

El estradiol (E2) y su derivado sintético, el 17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2) son los estrógenos más relevantes en el medio ambiente; mientras que la estrona y el estriol requieren mayores concentraciones para producir efectos adversos en los ecosistemas. El E2 presenta solubilidad en torno a 13 mg/L (20°C) y una K<sub>ow</sub> entre 3 y 4, mientras que la solubilidad del EE2 es de 4,8 mg/L (20°C) y similar K<sub>ow</sub> (De Mes et al, 2005; Aris et al, 2014). El E2 puede degradarse fácilmente en el tratamiento secundario de las EDAR, pero el EE2, debido a su naturaleza sintética y características no polares, tiene mayor resistencia (De Mes et al, 2005; Aris et al, 2014). El E2 y el EE2 son degradados de forma efectiva (tras varios días) por fotólisis y por microorganismos (principalmente *Achromobacter xylosoxidans* y

*Ralstonia pickettii*) (De Mes et al, 2005; Caliman y Gravilescu, 2009; Aris et al, 2014). La mineralización del E2 en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O en suelos es constante y aumenta con temperaturas altas y condiciones aeróbicas (Fan et al, 2007).

En la Tabla 4 se muestran los efectos que producen el E2 y el EE2 en algunas especies acuáticas tras exposiciones a medio y largo plazo, observándose los valores más bajos de NOEC (29 ng/L) en *Danio rerio*, *Oryzias latipes* y *Pimephales promelas* expuestos a E2 y los más bajos de LOEC (máxima concentración con efecto, LOEC= 0,2 ng/L) en *Gobiocypris rarus* tras 180 días de exposición a EE2 (Tabla 4).

Los principales efectos producidos por los estrógenos son la feminización e inducción de la vitelogenina en machos (causando cambios de sexo o especies intersexuales); cambios en el comportamiento sexual y en los caracteres sexuales secundarios como por ejemplo alteración de la coloración o aparición de rayas laterales en machos afectando el apareamiento con las hembras (Aris et al, 2014) (Tabla 4).

Entre los cambios de comportamiento causados por el EE2 en el pez aguja (*Syngnathus abaster*), además de cambios en la atracción (en los machos) o la maduración sexual, se observan cambios en la distribución bentónica con aproximación a la superficie del bentos en función de la dosis (Aris et al, 2014).

En los moluscos, el EE2 presenta toxicidad sin efectos letales sobre la reproducción del caracol de estanque (*Lymnaea stagnalis*) o caracol acuático neozelandés (*Potamopyrgus antipodarum*), reducción de la fecundidad y producción de huevos, aumento del número de huevos en una sola puesta e incremento de las malformaciones (Christen et al., 2010; Giusti et al, 2014). También se ha observado aumento de la vitelogenina mediante la exposición continua al EE2 en el mejillón (*Mytilus edulis*). Sin embargo, la exposición a EE2, en el caso de las ostras y dependiendo de la especie, causa aumento de la vitelogenina (*Saccostrea glomerata*) o ninguna sensibilidad (*C. gigas*) (Aris et al, 2014).

En los anfibios, la exposición al E2 y EE2 causa efectos adversos en la metamorfosis y maduración. En la rana africana de uñas (*Xenopus laevis*), la alteración de la metamorfosis varía la proporción de sexos; en los machos de rana rugosa causa aparición parcial o completa de

ovarios y en la rana leopardo (*Lithobates pipiens*) produce aumento de vitelogenina (con feminización por reducción de los túbulos seminíferos y aparición de ovocitos) (Orlando y Guillete, 2007; Aris et al, 2014). En reptiles, provoca cambio de sexo en tortugas (*Trachemys scripta*) y reducción de los caracteres sexuales en cocodrilos (*Alligator mississippiensis*) (Orlando y Guillete, 2007).

Por otra parte, la exposición a E2 y EE2 no causa efectos adversos

en macrófitos acuáticos como la lenteja de agua (*Lemna sp.*) incluso a concentraciones de 1.000 ng/L durante 6 días (Caldwell et al, 2012).

*Andrógenos: testosterona*

La hormona natural, la testosterona se metaboliza rápidamente en el hígado y por ello no se administra por vía oral. Una alternativa eficaz son los 17- $\alpha$ -alquil derivados como la 17 $\alpha$ -metiltestosterona. La 17 $\alpha$ -metiltestosterona tiene un comportamiento similar a los estrógenos

**Tabla 4.** Ensayos de ecotoxicidad en peces a medio y largo plazo tras la exposición a E2 y EE2 y efectos adversos producidos.

Fármaco	Organismo	Parámetro (exposición)	Reacción adversa	Referencia	
17 $\beta$ -estradiol (E2)	<i>Cyprinodon variegatus</i>	LOEC: 40 ng/L (280 d)	Aumento de huevos no fértiles	Caldwell et al, 2012	
		LOEC: 80 ng/L (280 d)	Descenso en la frecuencia de reproducción		
		LOEC: 300 ng/L (280 d)	Sobre el índice gonadosomático, feminización y disminución de la descendencia		
	<i>Danio rerio</i>	NOEC: 29 ng/L (21 d)	Sobre los niveles de vitelogenina y caracteres sexuales secundarios		Feminización de la descendencia.
		LOEC: 85 ng/L (21 d)			
		LOEC: 272 ng/L (42 d)			
	<i>Oryzias javanicus</i>	LOEC: 16 ng/L (6 meses)	Descenso en la fecundidad		Santos et al, 2010 Caldwell et al, 2012
		LOEC: 68 ng/L (6 meses)	Aumento de la vitelogenina		
		LOEC: 159 ng/L (6 meses)	Inhibición de caracteres sexuales secundarios (femeninos)		
	<i>Oryzias latipes</i>	LOEC: < 26,3 ng/L (21 d)	Inducción de gónadas intersexuales		Santos et al, 2010 Caldwell et al, 2012
		LOEC: 33,5 ng/L	Aumento de longitud y peso corporal		
		NOEC: 29 ng/L (21 d)	Sobre los niveles de vitelogenina y caracteres sexuales secundarios		
LOEC: 85 ng/L (21 d)					
<i>Pimephales promelas</i>	LOEC: 140,6 ng/L (20 d)	Transformación de las gónadas	Christen et al, 2010 Caldwell et al, 2012		
	LOEC: 4 ng/L (-)	Feminización			
	NOEC: 29 ng/L (21 d)	Sobre los niveles de vitelogenina y caracteres sexuales secundarios			
17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	<i>D. rerio</i>	LOEC: > 85 ng/L (21 d)	Sobre el índice gonadosomático	Santos et al, 2010 Christen et al, 2010 Caldwell et al, 2012 Aris et al, 2014 Caldwell et al, 2012 Aris et al, 2014	
		LOEC: 2 ng/L (38 DDE)	Inducción de la vitelogenina		
		LOEC: 2 ng/L (90 DDE)	Aumento de feminización, mortalidad y huevos inmaduros.		
		LOEC: 2 ng/L (180 DDE)	Malformaciones en testículos y conductos seminales		
		LOEC: 10 ng/L (21 DDE)	Aumento de vitelogenina		
		LOEC: 10 ng/L (90 DDE)	Descenso de longitud y peso. Gónadas indefinidas. Aumento de mortalidad		
	<i>Gastrosteus aculeatus</i>	LOEC: 53,7 ng/L (21 d)	Aumento de vitelogenina (machos)	Aris et al, 2014	
		LOEC: 170 ng/L (21 d)	Cambios en coloración (machos) Aumento vitelogenina (hembras)		
	<i>Gobiocypris rarus</i>	LOEC: 0,2 ng/L (180 DDE)	Descenso de fecundidad y puesta de huevos	Caldwell et al, 2012	
		LOEC: 3,6 ng/L (21 d)	Descenso en la puesta y eclosión de huevos		
		LOEC: 4 ng/L (-)	Feminización		
	17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	<i>O. latipes</i>	LOEC: 10 ng/L (-)	Sobre la fecundidad y la fertilidad	Christen et al, 2010 Aris et al, 2014
LOEC: 10 ng/L (2 meses)			Inducción de aromatasa y feminización (machos) Reducción del índice gonadosomático y puesta de huevos (hembras)		
LOEC: 100 ng/L (2 meses)			Feminización (machos) Reducción del índice gonadosomático y ausencia de puesta de huevos (hembras)		
<i>P. promelas</i>	LOEC: 1 ng/L (21 d)	Inducción de vitelogenina (machos y hembras) Sobre la ultraestructura de testículos e hígado	Santos et al, 2010 Caldwell et al, 2012		
	EC <sub>10</sub> : 11 ng/L (46 d)	Sobre el crecimiento			
	LOEC: 27 ng/L (46 d)	Descenso de longitud y peso			
	LOEC: 81 ng/L (46 d)	Descenso de la eclosión del huevo. Malformaciones			
17 $\alpha$ -etinilestradiol (EE2)	<i>Rutilus rutilus</i>	LOEC: 4 ng/L (-)	Feminización	Aris et al, 2014	
	<i>Salmo salar</i>	LOEC: 5 ng/L (7 d)	Descenso de la vitelogenina		
		LOEC: 50 ng/L (3-7 d)	Aumento de la vitelogenina		
	<i>Syngnathus abaster</i>	LOEC: 8-36 ng/L (40 d)	Cambios en el comportamiento		
<i>Syngnathus scovelli</i>	LOEC: 1-100 ng/L (10 d)	Desarrollo de rayas laterales (machos) Aumento del tiempo de cortejo (hembras)			

DDE: Días después de la eclosión; EC<sub>10</sub>: Concentración necesaria para producir el efecto en el 10% de la población; LOEC: Concentración máxima con efecto observable; NOEC: Concentración mínima sin efecto observable.

naturales en los organismos del medio ambiente (Caliman y Gravilescu, 2009). Principalmente causa efectos en el comportamiento reproductivo y la fisiología. Especies de peces, como *Oreochromis mossambicus*, presentan masculinización en el 90% de la población con dosis entre 10 y 100 mg/Kg (durante 21 días), y casos de esterilidad y muerte con dosis superiores a 100 mg/Kg (Marjani et al, 2009). En el cangrejo de río (*Procambarus alleni*) se han observado efectos en la reproducción (concentraciones de 100 µg/L de 17 $\alpha$ -metiltestosterona) tales como descenso del desarrollo embrionario, disminución de la eclosión y malformaciones en las crías (deformidades y pérdida de apéndices y antenas), así como porcentajes elevados de mortalidad (Vogt, 2007).

Los gasterópodos gonocóricos (de sexos separados) marinos como *Nucella lapillus*, *Hinia reticulata* e *Ilyanassa obsoleta* presentan variaciones gonadales tras la exposición a la 17 $\alpha$ -metiltestosterona, como puede ser el desarrollo de pene y/o conductos deferentes en las hembras (Leblanc et al, 2005). Sin embargo otros (*Lymnaea stagnalis*) no muestran efectos (Giusti et al, 2013).

Entre las especies terrestres afectadas se incluyen gasterópodos a los cuales la 17 $\alpha$ -metiltestosterona provoca estimulación de la espermatogénesis (*Theba pisana* o caracol de tierra), incremento en el número de espermatozoides secundarios (*Helix pomatia* o caracol romano) y la aparición de 'head-wart' (órgano en la cabeza capaz de producir feromonas) en *Euhadra peliomphala* (caracol endémico japonés). Otros gasterópodos, como *P. antipodarum*, tienen la capacidad de conjugarse con la testosterona con ácidos grasos apolares, de forma que pueden inactivarla y almacenarla (Leblanc et al, 2005).

#### Antibióticos

Los antibióticos constituyen un grupo de fármacos de gran importancia medio ambiental, debido a su amplio espectro de acción y su elevado uso. Por su elevada solubilidad, los antibióticos se excretan hasta un 90% por orina en su forma original (Kemper, 2008; van der Grinter et al, 2010; Ruiz y Font, 2011).

En el medio acuático presentan elevada persistencia (con excepción de las tetraciclinas o las penicilinas). En el suelo, su movilidad, transporte y degradación son en función de las propiedades físico-químicas del antibiótico, del tipo de suelo o de las condiciones climáticas (Kumar et al, 2005; Thiele-Bruhn y Beck, 2005; Kemper, 2008). Las fluorquinolonas son los antibióticos más difíciles de biodegradar ya que se unen a las partículas de los sedimentos y del suelo; sin embargo, pueden degradarse por fotólisis (Kumar et al., 2005; Sarmah et al, 2006; Martínez, 2009).

Uno de los mayores problemas de la presencia de los antibióticos en el medio ambiente es el desarrollo de resistencias bacterianas (Kemper, 2008). Aunque se ha descubierto que son las bacterias intestinales las que mayor resistencia adquieren (Sarmah et al, 2006), cualquier población bacteriana expuesta a los antibióticos puede desarrollar genes de resistencia, tal y como se ha observado en bacterias de los géneros *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Escherichia* (Finley et al, 2013). La transmisión de resistencias se puede dar entre bacterias del mismo género, por ej., *Salmonella* (Martínez, 2009) o entre especies de diferentes géneros, como entre el género *Aeromonas* (patógenos de peces) y la *E. coli* que pueden transmitir y compartir las resistencias (Cabello, 2006).

El desarrollo de resistencias produce disminuir las defensas de determinadas especies del ecosistema y aumentar las de otras, alterando la selección gradual de las poblaciones microbianas (cambios en su densidad y su fisiología) o las características competitivas en el medio ambiente (cambios en las poblaciones) (Martínez, 2009; Finley et al, 2013).

Además, en los ecosistemas acuáticos, las especies están expuestas a mezclas de antibióticos que pueden aumentar la toxicidad producida por los mismos de forma individual (González-Pleiter et al, 2013). Las especies especialmente sensibles a los antibióticos son los productores

primarios (cianobacterias o algas verdes) causando alteración de los procesos del ecosistema (Santos et al, 2010; van der Grinten et al, 2010; Bialk-Bielinska et al, 2011). Por el contrario, los rotíferos, crustáceos y peces son más resistentes a los antibióticos (Santos et al, 2010). La Tabla 5 muestra diversos efectos adversos que producen los antibióticos en algunas especies acuáticas.

Los beta-lactámicos son un grupo de antibióticos que inhiben principalmente la síntesis de la pared celular de las bacterias. Los efectos adversos de los beta-lactámicos sobre organismos acuáticos se muestran en la Tabla 5. En especies como *P. subcapitata*, concentraciones de 1500 mg/L de amoxicilina inhiben un 10% el crecimiento (Gonzalez-Pleiter et al, 2013).

Las fluorquinolonas son uno de los grupos de antibióticos más tóxicos que se encuentran en el medio ambiente (Ruiz y Font, 2011). Además de los efectos observados en la Tabla 5 se ha evidenciado clorosis en *L. minor* a concentraciones de 125 µg/L y actividad promotora del crecimiento en peces de la especie *P. promelas* con exposiciones de 10 mg/L de ciprofloxacino, levofloxacino y oxofloxacino (Robinson et al, 2005).

Otro grupo de antibióticos muy tóxico para las especies acuáticas son las sulfamidas, cuyos efectos varían en función del pH del medio (ya que las sulfamidas pueden cargarse positivamente en condiciones ácidas) (Bialk-Bielinska et al, 2011). Las sulfamidas pueden afectar al crecimiento de las algas verdes, su contenido y producción de clorofila (Tabla 5). Concentraciones bajas de sulfamidas inhiben la reproducción de *Scenedesmus vacuolatus* (EC<sub>50</sub> entre 1,54 µg/L y 32,25 µg/L dependiendo de la sulfamida); y en las lentejas de agua (*L. gibba* y *L. minor*) inhiben la producción de clorofila b y del crecimiento (Tabla 5; Bialk-Bielinska et al, 2011; Ruiz y Font, 2011). También afectan a crustáceos, peces y bacterias, siendo las concentraciones necesarias superiores a las concentraciones encontradas en el medio ambiente (Tabla 5). Los peces junto con la *D. magna* son las especies menos sensibles a las sulfamidas con valores de LC<sub>50</sub> superiores a 100 mg/L (Santos et al, 2010).

Efectos similares se han visto en el grupo de los macrólidos, ya que éstos afectan al crecimiento en diferentes niveles tróficos (algas, lentejas de agua, rotíferos y crustáceos entre otros), y produce inmovilización y muerte en crustáceos y rotíferos (Tabla 5). La eritromicina es un antibiótico con efecto tóxico sobre individuos de diferentes niveles tróficos del ecosistema acuático (González-Pleiter et al, 2013). Su DL<sub>50</sub> se encuentra en el rango de 5 µg/L (*Anabaena CPB4337*) hasta >100 mg/L (*O. latipes*) (Tabla 5). La tilosina presenta los mismos efectos a concentraciones diferentes (Tabla 5). El rango de toxicidad aguda observada varía de 0.0089 mg/L (*P. subcapitata*) hasta 680 mg/L (*D. magna*).

Las tetraciclinas también se encuentran en el medio acuático y sus efectos sobre las diversas especies puede deberse al producto original, productos derivados o la combinación de ambos (Tabla 5; Ferreira et al, 2007).

En relación al trimetoprim, se ha evidenciado que inhibe la fotosíntesis y el crecimiento, causa inmovilización y efectos sobre la reproducción (Tabla 5). Además, en especies de crustáceos (*D. magna* y *M. macrocopa*) produce mortalidad a concentraciones inferiores a 1 mg/L (Santos et al, 2010).

Por otra parte, en el medio terrestre, las especies más afectadas son los microorganismos, produciendo principalmente alteraciones de su biomasa y actividad (Liu et al, 2009). Sin embargo los estudios sobre los efectos de los antibióticos son limitados y en ocasiones contradictorios, pues en algunos casos los antibióticos eliminan a los microorganismos, mientras que en otros aumentan su crecimiento y actividad (Thiele-Bruhn y Beck, 2005).

Las especies vegetales también son sensibles a los antibióticos, de forma que se ha observado que producen inhibición de la germinación y/o del crecimiento, aunque algunas especies, como el pepino (*Cucumis Sativus*) presenta mayor resistencia a antibióticos como la tilosina, las

Tabla 5. Ensayos de ecotoxicidad acuática y efectos adversos de los antibióticos.

Tipo	Fármaco	Parámetro (exposición)	Especie	Efecto adverso	Referencia
Beta-lactámicos	Amoxicilina	EC <sub>10</sub> : 6,16 mg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 15,1 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 56,3 mg/L (72 h)	<i>Anabaena CPB4337</i>	Inhibición del crecimiento	González-Pleiter et al, 2013
		EC <sub>50</sub> : 3,7 µg/L (72 h)	<i>Microcystis aeruginosa</i>		
	Bencilpenicilina	NOEC: 0,78 µg/L (-) LOEC: 1,56 µg/L (-) EC <sub>50</sub> : 2,22 µg/L (-)	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Inhibición del crecimiento	Santos et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : 6 µg/L (-)	<i>M. aeruginosa</i>	Reducción de la frecuencia del crecimiento	Santos et al, 2010
Quinolonas	Ciprofloxacino	EC <sub>50</sub> : 203 µg/L (7 d)	<i>Lemna minor</i>	Sobre la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 5-17 µg/L (5 d)	<i>M. aeruginosa</i>	Sobre el crecimiento y la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 18,7 mg/L (3 d)	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>		Robinson et al, 2005
	Cinafloxacina	EC <sub>50</sub> : 62 µg/L (7 d)	<i>L. minor</i>	Sobre la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 103 µg/L (5 d)	<i>M. aeruginosa</i>	Sobre el crecimiento y la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 1,1 mg/L (3 d)	<i>P. subcapitata</i>		
	Enrofloxacino	EC <sub>50</sub> : 114 µg/L (7 d)	<i>L. minor</i>	Sobre la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 49 µg/L (5 d)	<i>M. aeruginosa</i>	Sobre el crecimiento y la reproducción	Robinson et al, 2005
		EC <sub>50</sub> : 3,1 mg/L (3 d)	<i>P. subcapitata</i>		
		NOEC: 5 mg/L (21 d) LOEC: 15 mg/L (21 d)		Sobre la reproducción	
		EC <sub>50</sub> : 131,7 mg/L (24 h)	<i>Daphnia magna</i>	Inmovilización	Santos et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : 56,7 mg/L (48 h)		Sobre la supervivencia	
		EC <sub>50</sub> : 11,47 mg/L (21 d)			
	EC <sub>50</sub> : 285,7 mg/L (24 h)	<i>Moina macrocopa</i>	Inmovilización		
	Levofloxacino	EC <sub>10</sub> : 1,1 mg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 1,9 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 4,8 mg/L (72 h)	<i>Anabaena CPB4337</i>	Inhibición del crecimiento	González-Pleiter et al, 2013
		EC <sub>10</sub> : 0,93 mg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 4,5 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : >120 mg/L (72 h)	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición del crecimiento	González-Pleiter et al, 2013
		EC <sub>50</sub> : 51 µg/L (7 d)	<i>L. minor</i>	Sobre la reproducción	
	Levofloxacino	EC <sub>50</sub> : 7,9 µg/L (5 d)	<i>M. aeruginosa</i>	Sobre el crecimiento y la reproducción	Robinson et al, 2005
		EC <sub>50</sub> : 3,1 mg/L (3 d)	<i>P. subcapitata</i>		
		NOEC: 31 µg/L (21 d) LOEC: 63 µg/L (21 d) EC <sub>50</sub> : 340 µg/L (21 d)	<i>D. magma</i>	Sobre la reproducción	
		NOEC: 310 µg/L (96 h) LOEC: 630 µg/L (96 h) EC <sub>50</sub> : 1,2 mg/L (96 h)	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición del crecimiento	Santos et al, 2010
		LC <sub>50</sub> : >100mg/L (96 h)	<i>Oryzias latipes</i>		
		LC <sub>50</sub> : >100mg/L (24 h)	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Mortalidad	
		Norfloxacino	EC <sub>10</sub> : 1,2 mg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 2,1 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 5,6 mg/L (72 h)	<i>Anabaena CPB4337</i>	Inhibición del crecimiento
	EC <sub>10</sub> : 10,9 mg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 20,6 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : >80 mg/L (72 h)		<i>P. subcapitata</i>		
	LC <sub>50</sub> : 29,88 mg/L (24 h)		<i>Brachionus calyciflorus</i>	Mortalidad	
	EC <sub>50</sub> : 10,4 mg/L (-)		<i>Chlorella vulgaris</i>		Santos et al, 2010
	EC <sub>50</sub> : 16,6 mg/L (-)		<i>Selenastrum capricornutum</i>	Inhibición del crecimiento	
EC <sub>50</sub> : 126 µg/L (7 d)	<i>L. minor</i>		Sobre la reproducción		
EC <sub>50</sub> : 21 µg/L (5 d)	<i>M. aeruginosa</i>		Sobre el crecimiento y la reproducción	Robinson et al, 2005	
Ofloxacino	EC <sub>50</sub> : 12,1 mg/L (3 d)	<i>P. subcapitata</i>			
	EC <sub>50</sub> : 0,53 mg/L (48 h)	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Inhibición del crecimiento		
	EC <sub>50</sub> : 17,41 mg/L (24 h)	<i>Ceriodaphnia dubia</i>			
	EC <sub>50</sub> : 3,13 mg/L (7 d)		Inmovilización	Santos et al, 2010	
	EC <sub>50</sub> : 31,75 mg/L (24 h)	<i>D. magma</i>			
Ofloxacino	EC <sub>50</sub> : 1,44 mg/L (72 h)	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición del crecimiento		
	LC <sub>50</sub> : 33,98 mg/L (24 h)	<i>T. platyurus</i>	Mortalidad		



Macrólidos	Eritromicina	EC <sub>10</sub> : 5 µg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 9 µg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 22 µg/L (72 h)	<i>Anabaena CPB4337</i>	Inhibición del crecimiento	González-Pleiter et al, 2013		
		EC <sub>10</sub> : 36 µg/L (72 h) EC <sub>20</sub> : 82 µg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 350 µg/L (72 h)	<i>P. subcapitata</i>				
		EC <sub>50</sub> : 0,94 mg/L (-) LC <sub>50</sub> : 27,53 mg/L (24 h)	<i>B. calyciflorus</i>	Inhibición del crecimiento Mortalidad			
		EC <sub>50</sub> : 10,23 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 0,22 mg/L (7 d)	<i>C. dubia</i>	Inmovilización	Santos et al, 2010		
		EC <sub>50</sub> : 33,8 mg/L (-)	<i>C. vulgaris</i>	Inhibición del crecimiento			
		EC <sub>50</sub> : 22,45 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 5,62 mg/L (7 d)	<i>D. magna</i> <i>L. minor</i>	Inmovilización Inhibición del crecimiento			
		LC <sub>50</sub> : >100 mg/L (96 h)	<i>O. latipes</i>	Mortalidad			
		EC <sub>50</sub> : 0,02 mg/L (72 h) EC <sub>50</sub> : 36,6 µg/L (-)	<i>P. subcapitata</i> <i>S. capricornutum</i>	Inhibición del crecimiento			
		LC <sub>50</sub> : 17,68 mg/L (24 h)	<i>T. platyurus</i>	Mortalidad			
		Tilosina	EC <sub>50</sub> : 0,29 mg/L (1 d) EC <sub>50</sub> : 0,034 mg/L (7 d) EC <sub>50</sub> : 0,0089 mg/L (1 d) EC <sub>50</sub> : 0,21-1,38 mg/L (3 d)	<i>M. aeruginosa</i> <i>P. subcapitata</i>		Inhibición de la fotosíntesis	van der Grinten et al, 2010
			LOEC: 700 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 680 mg/L (-)	<i>D. magna</i>		Inmovilización	
			EC <sub>50</sub> : 0,411 mg/L (-) EC <sub>50</sub> : 1,38 mg/L (-)	<i>S. capricornutum</i>	Inhibición del crecimiento	Santos et al, 2010	
			EC <sub>50</sub> : 0,034 mg/L (-)	<i>M. aeruginosa</i>	Frecuencia del crecimiento		
			Sulfaclo- piridazina	EC <sub>50</sub> : 375,3 mg/L (48 h) EC <sub>50</sub> : 233,5 mg/L (96 h)	<i>D. magna</i>	Inmovilización	Santos et al, 2010
				EC <sub>50</sub> : 2,33 mg/L (-) LC <sub>50</sub> : 589,3 mg/L (48 h) LC <sub>50</sub> : 535,7 mg/L (96 h)	<i>L. minor</i> <i>O. latipes</i>	Decoloración verde Mortalidad	
EC <sub>50</sub> : 26, 4 mg/L (15 min)	<i>Vibrio fischeri</i>			Inhibición de la luminiscencia	Bialk-Bielinska et al, 2011		
Sulfadimetoxina	EC <sub>50</sub> : 0,248 mg/L (-) EC <sub>50</sub> : 18,3 µg/L (-) EC <sub>50</sub> : >500 mg/L (15 min) EC <sub>50</sub> : 11,2 mg/L			<i>Lemna gibba</i> <i>L. minor</i> <i>V. fischeri</i> <i>C. vulgaris</i>	Inhibición del crecimiento Inhibición de la luminiscencia	Bialk-Bielinska et al, 2011	
	EC <sub>50</sub> : 248 mg/L (48 h) EC <sub>50</sub> : 204,5 mg/L (96 h) EC <sub>50</sub> : 296,6 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 183,9 mg/L (48 h)	<i>D. magna</i> <i>M. macrocopa</i>		Inmovilización	Santos et al, 2010		
	Sulfametazina	EC <sub>50</sub> : 1,277 mg/L (-) EC <sub>50</sub> : 344,7 mg/L (15 min)		<i>L. gibba</i> <i>V.fischeri</i>	Inhibición del crecimiento Inhibición de la luminiscencia	Bialk-Bielinska et al, 2011	
		NOEC: 1,56 mg/L (21 d) LOEC: 3, 13 mg/L (21 d) EC <sub>50</sub> : 4,25 mg/L (21 d) EC <sub>50</sub> : 174,4 mg/L (48 h) EC <sub>50</sub> : 158,8 mg/L (96 h) EC <sub>50</sub> : 310,9 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 110,7 mg/L (48 h) LC <sub>50</sub> : >100 mg/L (96 h)	<i>D. magna</i> <i>M. macrocopa</i> <i>O. latipes</i>	Reproducción Inmovilización Mortalidad	Santos et al, 2010		
		EC <sub>50</sub> : 0,081 mg/L (-) EC <sub>50</sub> : 78, 1 mg/L (15 min)	<i>L. gibba</i> <i>V.fischeri</i>	Inhibición del crecimiento Inhibición de la luminiscencia		Bialk-Bielinska et al, 2011	
		EC <sub>50</sub> : 0,55 mg/L (1 d) EC <sub>50</sub> : >9 mg/L (1 d) EC <sub>50</sub> : 0,52-1,9 mg/L (3 d) EC <sub>50</sub> : 0,146 mg/L (4 d) EC <sub>50</sub> : 9,63 mg/L (48 h) LC <sub>50</sub> : 26,27 mg/L (24 h)	<i>M. aeruginosa</i> <i>P. subcapitata</i> <i>B. calyciflorus</i>	Inhibición de la fotosíntesis Inhibición del crecimiento Mortalidad			van der Grinten et al, 2010
EC <sub>50</sub> : 15,51 mg/L (24 h) EC <sub>50</sub> : 0,21 mg/L (7 d) EC <sub>50</sub> : 189,2 mg/L (48 h) EC <sub>50</sub> : 177,3 mg/L (96 h)		<i>C. dubia</i> <i>D. magna</i>	Inmovilización Inhibición del crecimiento Inmovilización	Santos et al, 2010			
NOEC: 5 mg/L (96 h) LOEC: 10 mg/L (96 h) EC <sub>50</sub> : 0,52 mg/L (72 h)		<i>Hydra attenuata</i> <i>P. subcapitata</i>	Morfología Inhibición del crecimiento				

		EC <sub>50</sub> : 1,53 mg/L (-)	<i>S. capricornutum</i>			
		EC <sub>50</sub> : 23,3 mg/L (30 min)	<i>V. fischeri</i>	Inhibición de la luminiscencia		
Tetraciclina	Oxitetraciclina	LC <sub>50</sub> : 870,47 mg/L (24 h)	<i>Artemia</i>	Mortalidad		
		LC <sub>50</sub> : 805,99 mg/L (48 h)	<i>parthenogenética</i>			
		NOEC: 3,6 mg/L (-)				Ferreira et al, 2007
		LOEC: 5,3 mg/L (-)	<i>Tetraselmis chuii</i>	Reducción del crecimiento		
		IC <sub>50</sub> : 13, 16 mg/L (72 h)				
		IC <sub>50</sub> : 11, 18 mg/L (96 h)				
		EC <sub>50</sub> : 5,4 mg/L (1 d)				
		EC <sub>50</sub> : 0,23 mg/L (7 d)	<i>M. aeruginosa</i>	Inhibición de la fotosíntesis		Van der Grinten et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : 0,6 mg/L (1 d)	<i>P. subcapitata</i>			
		EC <sub>50</sub> : 0,17-0,34 mg/L (3 d)				
		EC <sub>50</sub> : 1,87 mg/L (48 h)	<i>B. calyciflorus</i>	Inhibición del crecimiento		
		LC <sub>50</sub> : 34,21 mg/L (24 h)		Mortalidad		Santos et al, 2010
	EC <sub>50</sub> : 0,18 mg/L (7d)		Inhibición del crecimiento			
	EC <sub>50</sub> : 18,65 mg/L (24 h)	<i>C. dubia</i>	Inmovilización			
	EC <sub>50</sub> : 7,05 mg/L (-)	<i>C. vulgaris</i>	Inhibición del crecimiento			
	EC <sub>50</sub> : 22,64 mg/L (24 h)	<i>D. magna</i>	Inmovilización			
	Oxitetraciclina	EC <sub>50</sub> : 46,2 mg/L (21 d)		Reproducción		
		NOEC : 50 mg/L (96 h)				
LOEC: 100 mg/L (96 h)		<i>H. attenuata</i>	Morfología		Santos et al, 2010	
EC <sub>50</sub> : 40,13 mg/L (96 h)						
EC <sub>50</sub> : 4,92 mg/L (-)		<i>L. minor</i>	Decoloración verde			
EC <sub>50</sub> : 0,207 mg/L (72 h)		<i>M. aeruginosa</i>	Inhibición del crecimiento			
		EC <sub>50</sub> : 4,5 mg/L (72 h)	<i>S. capricornutum</i>			
Otros	Trimetoprim	EC <sub>50</sub> : 6,9 mg/L (1 d)	<i>M. aeruginosa</i>			
		EC <sub>50</sub> : 112-150 mg/L (7 d)				van der Grinten et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : >9 mg/L (1 d)	<i>P. subcapitata</i>	Inhibición de la fotosíntesis		
		EC <sub>50</sub> : 40-130 mg/L (3 d)				
		EC <sub>50</sub> : 155,6 mg/L (24 h)				
		EC <sub>50</sub> : 92 mg/L (48 h)		Inmovilización		
		NOEC: 6 mg/L (21 d)	<i>D. magna</i>			
		LOEC: 20 mg/L (21 d)		Reproducción		
		EC <sub>50</sub> : 44,8 mg/L (21 d)				Santos et al, 2010
		EC <sub>50</sub> : 1,06 mg/L (7 d)	<i>L. minor</i>	Inhibición del crecimiento		
		EC <sub>50</sub> : 0,09 mg/L (-)	<i>M. aeruginosa</i>	Frecuencia del crecimiento		
		EC <sub>50</sub> : 16 mg/L (72 h)	<i>R. salina</i>	Inhibición del crecimiento		
EC <sub>50</sub> : 2,2 mg/L (-)		Frecuencia del crecimiento				
EC <sub>50</sub> : 130 mg/L (72 h)	<i>S. capricornutum</i>	Inhibición del crecimiento				

EC<sub>10</sub>: Concentración que produce efecto en el 10% de la población; EC<sub>20</sub>: Concentración que produce efecto en el 20% de la población; EC<sub>50</sub>: Concentración que produce efecto en el 50% de la población; IC<sub>50</sub>: Concentración que inhibe el crecimiento del 50% de la población; LC<sub>50</sub>: Concentración que produce mortalidad en el 50% de la población; LOEC: Concentración mínima con efecto observable; NOEC: Concentración máxima sin efecto observable.

sulfamidas y las tetraciclinas (Liu et al, 2009). Por otra parte, también se han observado efectos positivos de los antibióticos ya que producen en determinados casos crecimiento de algunas especies agrícolas al reducir los patógenos presentes en el suelo, como en el caso del rábano (*R. sativus*), el maíz (*Zea mays*) y el trigo (*Triticum aestivum*) (Kumar et al, 2005).

Por otra parte, algunos antibióticos, como la tetraciclina y la clortetraciclina, pueden causar genotoxicidad en especies terrestres como los gusanos de tierra (*E. foetida*), afectando severamente su ADN a concentraciones de 30 mg/Kg (Dong et al, 2012; Khadra et al, 2012). Las fluorquinolonas presentan genotoxicidad en algunas especies produciendo apoptosis o ruptura de las cadenas de ADN, daño cromosómico o formación de micronúcleos. Estos efectos se han visto en la especie *Cricetulus barabensis* (hámster chino) que presentó formación de micronúcleos y efectos citotóxicos, y en *V. faba* (haba) con daños cromosómicos (Khadra et al, 2012).

### Conclusiones

Los residuos de los medicamentos son un problema medioambiental, ya que no se eliminan completamente en las EDAR y llegan al medio acuático a través de sus efluentes, sus lodos o como residuos de los desechos de granjas o piscifactorías. Además, algunos residuos de medicamentos no son degradables o se transforman en productos derivados más tóxicos. Los efectos tóxicos de los residuos de los medicamentos afectan a los diferentes niveles de los ecosistemas y más

a las especies acuáticas que terrestres, debido a la mayor biodisponibilidad de estos compuestos en el medio acuático. Los efectos adversos principalmente dependen de las condiciones ambientales (pH y temperatura), del tipo de medicamento, la concentración y el tiempo de exposición. Por tanto, debido al riesgo potencial que supone la presencia de residuos de medicamentos en el medio ambiente, son necesarios más estudios para poder evaluar adecuadamente el riesgo medioambiental, y gestionar medidas correctas y de mitigación de estos residuos de forma adecuada.

### Bibliografía

- Abreu, M. S., Koakosko, G., Ferreira, D., Acosta Oliveira, T., Santos de Rosa, J. G., Gusso, D., Varrone Giacomini, A. C., Piato, A. L. & Gil Barcellos, L. J. (2014). Diazepam and Fluoxetine Decrease the Stress Response in Zebrafish. PLOS ONE, Volume 9, Issue 7.
- Aris, A. Z., Shamsuddin, A. S. & Praveena, S. M. (2014). Occurrence of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect of exposed biota: a review. Environ. Int. 69, 104-119.
- Arnold, K. E., Brown, A. R., Ankley, G. T. & Sumpter, J. P. (2014). Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 369: 2013569.

- Bialk- Bielinska, A., Stolte, S., Arning, J., Uebers, U., Boschen, A., Stepnowski, P. & Matzke, M. (2011). Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* 85, 928-933.
- Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for environment. *Environ. Microbiol.* 8, 1137-1144.
- Caldwell, D. J., Mastrocco, F., Anderson, P. D., Lange, R. & Sumpter, J. P. (2012). Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 $\beta$ -estradiol, estriol, and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol. *Environ. Toxicol. Chem.* 31, 1396-1406.
- Caliman, F. A. & Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disruptin agents in the environment- A review. *Clean* 37, 277-303.
- Carter, L. J., Garman, C. D., Ryan, J., Dowle, A., Bergström, E., Thomas-Oates, J. & Boxall, A. B. A. (2014). Fate and uptake of pharmaceuticals in soil-earthworm systems. *Environ. Sci. Technol.* 48, 5955-5963.
- Carter, L. J., Williams, M., Böttcher, C. & Kookana, R. S. (2015). Uptake of pharmaceuticals influences plants development and affects nutrient and hormone homeostases. *Environ. Sci. Technol.* 49, 12509-12518.
- Christen, V., Hickman, S., Rechenber, B. & Fent, K. (2009). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquat. Toxicol.* 96, 167-181.
- Corcoran, J., Winter, M. J & Tyler, C. R. (2010). Pharmaceuticals in the aquatic environment: A critical review of the evidence for health effects in fish. *Crit. Rev. Toxicol.* 40, 287-304
- De Mes, T., Zeeman, G. & Lettinga, G. (2005). Ocurrence and fate of estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\alpha$ -ethynylestradiol in STPs for domestic wastewater. *Rev. Environ. Sci. Technol.* 4, 275-311.
- Di Poi, C., Evariste, L. & Serpentine, A. (2014). Toxicity of five antidepressant drugs on embryo-larval development and metamorphosis success in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Environ. Sci. Poll. Res.* 21, 13302-13314.
- Dong, L., Gao, J., Xie, X. & Zhou, Q. (2012). DNA damage and biochemical toxicity of antibiotics in soil on the earthworm *Eisenia foetida*. *Chemosphere* 89, 44-51.
- Donner, E., Kosjek, T., Qualmann, S., Kusk, K. O., Heath, E., Revitt, D. M., Ledin, A. & Andersen, H. R. (2013). Ecotoxicity of carbamazepine and its UV photolysis transformation products. *Sci. Total Environ.* 443, 870-876.
- Fan, Z., Casey, F. X.M., Hakk, H. & Larsen, G. L. (2007). Persistence and fate of 17 $\beta$ -estradiol and testosterone in agricultural soils. *Chemosphere* 67, 886-895.
- Fent, K., Wetson, A. A. & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76, 122-159.
- Ferreira, C. S. G., Nunes, B. A., Henriques-Almeida, J. M. M. & Guilhermino, L. (2007). Acute toxicity of oxitetracycline and florfenicol to the microalga *Tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 67, 452-458.
- Finley, R. L., Collignon, P., Joakim Lanson, D. G., McEwen, S. A., Li, X-Z., Gaze, W. H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D. W. & Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: The important role of the environment. *Clin. Infect. Dis.* 57, 704-710.
- Giusti, A., Ducrot, V., Joaquim-Justo, C. & Lagadic, L. (2013). Testosterone levels and fecundity in hermaphroditic aquatic snail *Lymnaea stagnalis* exposed to testosterone and endocrine disruptors. *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 1740-1745.
- Giusti, A., Lagadic, L., Barsi, A., Thomé, J. P., Joaquim-Justo, C. & Ducrot, V. (2014). Investigating apical adverse effects of four endocrine active substances in the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis*. *Sci. Total Environ.* 493, 147-155.
- González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E. & Fernandez-Piñas, F. (2013). Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. *Water Res.* 47, 2050-2064.
- Gottschall, N., Topp, E., Metcalfe, C., Edwards, M., Payne, M., Kleywegt, S., Rusell, P. & Lapen, D. R. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in groundwater, subsurface drainage, soil, and wheat grain, following a single application of municipals biosolids to a field. *Chemosphere* 87: 194-203.
- Khadra, A., Pinelli, E., Lacroix, M. Z., Bousquet-Melou, A., Hamdi, H., Merlina, G., Guisresse, M. & Hafidi, M. (2012). Assesment of the genotoxicity of quinolone and fluoroquinolones contaminated soil with the *Vicia faba* micronucleus test. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 76, 187-192.
- Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol. Indic.* 8, 1-13.
- Kumar, K., Gupta, S. C., Chander, Y. & Singh, A. K. (2005). Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. *Advan. Agron.* 87, 1-54
- Kummerer, K. (2004). Pharmaceuticals in the environment. *Sourcers, Fate, Effects and Risks.* 2nd ed. New York; 2004.
- Leblanc, G. A., Gooding, M. P. & Stenberg, R. M. (2005). Testosterone- fatty acid esterification: A unique target for the endocrine toxicity of tributyltin to gastropods. *Integr. Comp. Biol.* 45, 81-87.
- Liu, F., Ying, G-G., Tao, R., Zhao, J- L., Yhang, J- F. & Zhao, L- F. (2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environ. Poll.* 157, 1636-1642.
- Marjani, M., Jamili, S. & Mostafavi, P. G. (2009). Influence of 17-Alpha Methyl Testosterone on masculinization and growth in tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *J. Fish. Aquat. Sci.* 4, 71-74.
- Martinez, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Poll.* 157, 2893-2902.
- Minguez, L., Di Poi, C., Farcy, E., Ballandonne, C., Benchouala, A., Bojic, C., Cossu-Leguille, C., Costil, K., Serpentine, A., Lebel, J-M. & Halm-Lemeille, M-P. (2014). Comparison of the sensitivity of seven marine and fresh water bioassays as regard antidepressant toxicity assessment. *Ecotoxicol.* 23, 1744-1754.
- Monteiro, S. C. & Boxall, A. B. A. (2009). Factors affecting the degradation of pharmaceuticals in agricultural soils. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2546-2554.
- Nikolaou, A., MERIC, S. & Fatta, D. (2007). Ocurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1225-1234.
- Oakes, K. D., Coors, A., Escher, B. I., Fenner, K., Garric, J., Gust, M., Knacker, T., Küster, A., Kussatz, C., Metcalfe, C. D., et al. (2010). Environmental risk assessment for the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine: Case study using the European risk

- assessment framework. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 6, 524-539.
- Oliveira, M., Cardoso, D. N., Soares, A. M. V. M. & Loureiro, S. (2015). Effects of short-term exposure to fluoxetine and carbamazepine to the Collembolan *Folsomia candida*. *Chemosphere* 120, 86-91.
- Orlando, E. F. & Guillete, L. J. Jr. (2007). Sexual dimorphic responses in wildlife exposed to endocrine disrupting chemicals. *Environ. Res.* 104, 163-173.
- Pal, A., Yew-Hoong Gin, K., Yu-Chen Lin, A. & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources. Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci. Total Environ.* 408, 6062-6069.
- Pino, M. R., Val, J., Mainar, A. M., Zuriaga, E., Español, C & Langa, E (2015). Acute toxicological effects on the earthworm *Eisenia foetida* of 18 common pharmaceuticals in artificial soil. *Sci. Total Environ.* 518-519, 225-337.
- Robinson, A. A., Belden, J. B. & Lydy, M. J. (2005). Toxicity of fluorquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 423-430.
- Ruiz, M. J & Font, G. (2011). *Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals in the Environment*. En: *Ecotoxicology around the globe*. Visser, JE (ed): Nova Science Publishers, Inc., pp 227-246
- Santos, H. L., Araujo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C. & Montenegro, M. C. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 175, 45-49.
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T. & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65, 725-759.
- Schmidt, W & Redshaw, C. H. (2015). Evaluation of biological endpoint in crop plants after exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Implication for phytotoxicological assessment of novel contaminants. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 112, 212-222.
- Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M. & Pena, A. (2012). Selective serotonin re-uptake (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Sci. Total Environ.* 437, 185-195.
- Thiele-Bruhn, S. & Beck, I-C. (2005). Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. *Chemosphere* 59, 457-465.
- Van der Grinten, E., Pikkemaat, M. G., Van der Brandhof, E-J., Stroomber, G. J. & Kraak, M. H. S. (2010). Comparing the sensitivity of algal, cyanobacterial and bacterial bioassays to different group of antibiotics. *Chemosphere* 80, 1-6.
- Vogt, S. (2007). Exposure of the eggs to 17  $\alpha$ -methyl testosterone reduced hatching success and growth and elicited teratogenic effects in postembryonic life stages of crayfish. *Aquat. Toxicol.* 85, 291-296.
- Zucatto, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Reitano, G., Bagnati, R., Chiabrando, C., Pomati, F., Rossetti, C. & Calamari, D. (2006). Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, Occurrence, Effects and Control- A review. *Environ. Sci. Poll. Res.* 13, 15-21