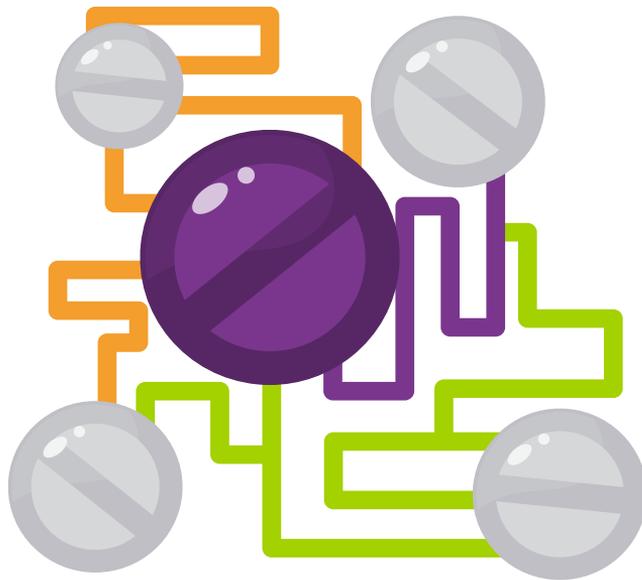


Ecotoxicología del acetaminofén

Efectos citotóxicos producidos en el *Allium cepa* (cebolla roja)

Claudia Sofía Quintero Duque



Escuela de Ingeniería Escuela de Ingeniería



Universidad
Pontificia
Bolivariana



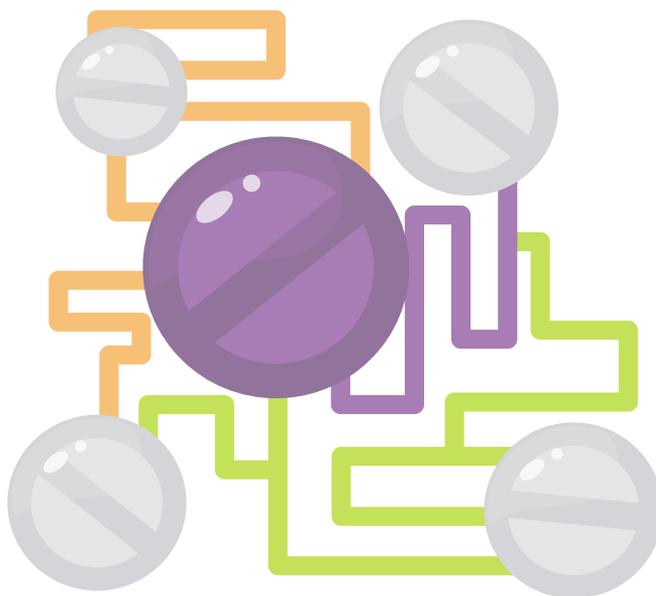
Claudia Sofía Quintero Duque

Profesora interna perteneciente a la Facultad de Ingeniería Ambiental adscrita a la Escuela de Ingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana Seccional Bucaramanga. Química con Maestría en Ciencias y Tecnologías Ambientales. Investigadora en categoría Junior y miembro del Grupo de Investigación en Ingeniería Sanitaria y Ambiental (GINSAs) categoría B del Ministerio de Ciencia y Tecnología de Colombia. Sus intereses de investigación incluyen Ecotoxicología, Seguridad Hídrica, Química aplicada a suelo, agua y aire, seguridad hídrica y sostenibilidad ambiental. Tiene experiencia en montaje y desarrollo de métodos analíticos así como Acreditación de laboratorios de agua y suelos, igualmente, ha liderado procesos de calidad bajo la norma ISO IEC 17025. El libro de *Ecotoxicología en acetaminofén* recopila información obtenida a lo largo de varios años de investigación con el semillero de ingeniería sanitaria y ambiental (SINSAs) en conjunto con investigaciones de pregrado y posgrado.

Ecotoxicología del acetaminofén

Efectos citotóxicos producidos
en el *Allium cepa* (cebolla roja)

Claudia Sofía Quintero Duque



571.95

Q7

Quintero Duque, Claudia Sofía, autor

Ecotoxicología del acetaminofén. Efectos citotóxicos producidos en el *Allium cepa* (cebolla roja) / Claudia Sofía Quintero Duque – Medellín: UPB, Seccional Bucaramanga, 2022. -- 57 páginas, 24 x 24 cm.

ISBN: 978-628-500-028-7 (versión digital)

1. Ecotoxicología 2. Cebolla (*Allium cepa*) 3. Acetaminofén I. Título

CO-MdUPB / spa / rda

SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Claudia Sofía Quintero Duque

© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana

Vigilada Mineducación

Ecotoxicología del acetaminofén. Efectos citotóxicos producidos en el *Allium cepa* (cebolla roja)

ISBN: 978-628-500-028-7 (Versión digital)

Escuela de Ingenierías

Facultad de Ingeniería ambiental

Seccional Bucaramanga

Arzobispo de Medellín y Gran Canciller UPB: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Pbro. Julio Jairo Ceballos Sepúlveda

Rector Seccional Bucaramanga: Presbítero Gustavo Méndez Paredes

Vicerrectora Académica Seccional Bucaramanga: Ana Fernanda Uribe Rodríguez

Decana de la Escuela de Ingenierías Seccional Bucaramanga: Johanna Marcela Suárez Pedraza

Directora de la Facultad de Ingeniería Ambiental Seccional Bucaramanga: Yolanda Gamarra Hernández

Gestora Editorial Seccional Bucaramanga: Ginette Rocío Moreno Cañas

Editor: Juan Carlos Rodas Montoya

Coordinación de Producción: Ana Milena Gómez Correa

Diagramación e Ilustración portada: Geovany Snehider Serna Velásquez

Corrección de Estilo: Editorial UPB

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2022

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Telefax: (57)(4) 354 4565

A.A. 56006 - Medellín - Colombia

Radicado: 2180-29-03-22

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Contenido

Introducción	6
1. Antecedentes	9
1.1 Conceptualización del medicamento, usos médicos y características químicas	10
1.2 Metabolismo del medicamento en el ser humano y su influencia en el ambiente	13
1.3 Toxicidad, genotoxicidad y estrés oxidativo en <i>Allium cepa</i>	17
1.4 Legislación internacional y nacional sobre vertimientos que contienen medicamentos y específicamente acetaminofén	21
2. Metodología.....	33
3. Resultados y discusión	36
4 Conclusiones.....	43
5. Recomendaciones.....	45
Referencias bibliográficas	46

Introducción

Actualmente, hay más de 3000 compuestos farmacéuticos divididos en 24 clases terapéuticas, entre los cuales los antibióticos y analgésicos/anti-inflamatorios, son los más utilizados (Verma et al., 2017). La ocurrencia de muchos de estos compuestos y su efecto tóxico son aún desconocidos, por lo que internacionalmente no están incluidas dentro de las sustancias de interés sanitario, que requieren un manejo especial.

Diferentes investigaciones realizadas en Europa, Asia y África, muestran que el acetaminofén y el ibuprofeno son los antipiréticos que más frecuentemente se detectan (frecuencia de detección: 60%) en aguas superficiales y hospitalarias. (Halling-Sorensen et al., 1998; Li & Lin, 2015; Nikolaou, Meric, & Fatta, 2007; Petrie et al., 2015; Sun, Luo, Wang, & Wang, 2015; Lin et al., 2019; Fent, Weston, & Caminada, 2006; Desbiolles, Malleret, Tiliacos, Wong-Wah-Chung, & Laffont-Schwob, 2018).

Si bien, el agua se encuentra en un movimiento continuo en la naturaleza y por lo tanto, la eliminación de ciertos compuestos en solución ocurre hasta cierto punto en el ciclo hidrológico (evaporación y condensación, filtración en el suelo), este proceso natural de purificación del agua no suele ser suficiente para eliminar la amplia variedad de especies químicas indeseables (es decir, pesticidas, disolventes, compuestos farmacéuticos, productos químicos domésticos, etc.) que se pueden encontrar en todo tipo de agua (Vitols S. Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. *J Intern Med* 2003; 253(2):95-8. & Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(8):901-7).

A pesar de la información registrada por la legislación colombiana (resolución 0631 de 2015) que involucra los límites máximos permisibles para variables de interés sanitario, se observa que no incluye a las sustancias emergentes como parte de seguimiento y reglamentación tanto para el sector urbano, hospitalario e industrial (Colombia, 2015).

Otro factor que se suma a lo anteriormente descrito, está relacionado con el consumo de acetaminofén en Colombia y la información reportada por los laboratorios al Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed), reveló que las ventas en el periodo de 2012 a 2014, tuvieron un total de 137 millones de empaques por un billón de pesos colombianos, lo que indica que el bajo costo de inversión, en cualquier tipo de acetaminofén durante un año (3.650 pesos colombianos/año), favorece su accesibilidad y consumo. (Observamed & Colombiana, 2013). Comercialmente, el acetaminofén o paracetamol (N-acetyl-p-aminofenol, APAP) se encuentra entre los analgésicos que, junto con los opioides débiles como la codeína, y antiinflamatorios como el ibuprofeno y la aspirina, son de amplio consumo en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en humanos y animales (Bennin & Rother, 2015; Golar, 2011). Su disposición final, por ser excretado en la orina y heces fecales en aguas residuales y superficiales, ha hecho que se aumente su frecuencia de detección a pesar de las bajas concentraciones. De acuerdo con lo anterior, en 2017, desde la Facultad de Ingeniería Ambiental, de la Universidad Pontificia Bolivariana, se desarrolló el proyecto de maestría "*Evaluación de las concentraciones de acetaminofén presentes en la Planta de tratamiento de aguas residuales de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga, y su efecto tóxico sobre el Allium cepa*", cuyos resultados muestran que existen concentraciones de acetaminofén en el afluente, reactor de flujo a pistón, efluente y lodos procedentes del sistema de tratamiento (Quintero Duque, 2019).

La información recopilada sobre el origen y destino del acetaminofén implica que para determinar el impacto del fármaco en el ambiente, no basta con conocer la concentración, se requiere, adicionalmente,

evaluar la toxicidad como indicadora de “la biodisponibilidad de contaminantes presentes en mezclas complejas, valiéndose de las respuestas a los distintos niveles de organización biológica, que van desde alteraciones bioquímicas y moleculares, hasta disfunción endocrina y modificaciones conductuales y fisiológicas (efectos sobre crecimiento, reproducción, inhibición hormonal, entre otros)” (Goujon et al., 2014). Existe una gran variedad de bioensayos toxicológicos para sustancias farmacéuticas, dentro de los cuales el ensayo de toxicidad aguda con bulbos de cebolla *Allium cepa* (aceptado como biomonitor ecotoxicológico) se caracteriza por su bajo costo y fácil manipulación (Aminoshariae & Khan, 2015; Bhat et al., 2018; Corrêa Martins et al., 2016; Leme & Marín-Morales, 2009; Ortiz de García et al., 2017; Vancouver Island University, 2008).

A través del libro, el lector podrá encontrar información base sobre estudios previos que muestran la presencia del acetaminofén en el ambiente, la evaluación del riesgo y regulaciones o normativas ambientales existentes. En el numeral 1.4.1 se presenta el caso particular de la planta de tratamiento de aguas residuales de la Universidad Pontificia Bolivariana-Seccional Bucaramanga.

Los resultados de citotoxicidad generados a partir del método *Allium cepa* muestran el grado de inhibición en el crecimiento de la raíz, durante un tiempo de exposición de 96 horas a 20°C en un rango de concentraciones entre 50ppm -800 ppm, para determinar la concentración efectiva (EC_{50}^{96}). Igualmente, se incluyen las observaciones de las fases mitóticas y los efectos citotóxicos en el intervalo de concentraciones del ensayo, en términos de aberraciones y disrupciones en el ciclo mitótico. (Jean et al., 2012; Andreozzi et al., 2004; Daniela Morais Leme, 2009; Kirkland, 1998; Lee, 2017; Nunes et al., 2014)



1. Antecedentes

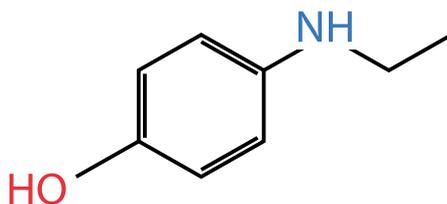
Un compuesto farmacéutico, o fármaco, consiste en uno o varios ingredientes activos (API, por sus siglas en inglés), excipientes y aditivos, así como sales inorgánicas u otros químicos orgánicos, tales como azúcares, fragancias, pigmentos y tintas. Los API cubren un amplio rango de moléculas con diferentes propiedades fisicoquímicas y biológicas. Los API usados en medicina, excipientes y aditivos, pueden llegar al medio ambiente por diferentes rutas: vertidos de plantas de tratamiento de aguas residuales, instituciones de investigación y desarrollo de fármacos, industria farmacéutica, residuos sólidos urbanos y lixiviados, residuos hospitalarios y disposición inadecuada de fármacos vencidos o no utilizados. ("Dev. Surf. Contam. Clean.," 2013; Fatta-Kassinos, Vasquez, & Kümmerer, 2011; Petrie, Barden, & Kasprzyk-Hordern, 2015).

El acetaminofén o paracetamol (N-acetyl-p-aminofenol, APAP) es un buen ejemplo de analgésicos que junto con los opioides débiles como la codeína y antiinflamatorios como el ibuprofeno y la aspirina, son de amplio consumo en todo el mundo y no requiere receta (Bennin & Rother, 2015; Golar, 2011). En 2014 Quesada y Tena encontraron que el acetaminofén es uno de los analgésicos más detectados en afluentes y efluentes de plantas de tratamiento, ríos y lodos. (Quesada et al., 2014).

1.1 Conceptualización del medicamento, usos médicos y características químicas

Comercialmente el APAP (Figura 1) se reintrodujo en 1955 con el nombre comercial Tylenol™ y en 1956 como Panadol™. En la actualidad, es uno de los analgésicos no opioides más utilizados en todo el mundo (Latifpour P, 2012).

Figura 1. Estructura química del acetaminofén

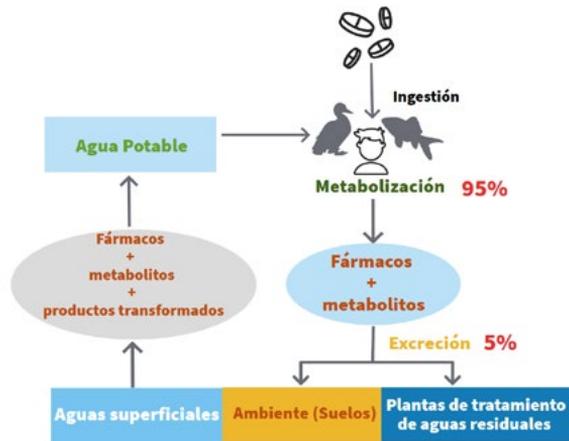


Fuente: el autor.

Como se puede observar en la Figura 1, la estructura química incluye un anillo aromático central (benceno) sustituido en posición para dos grupos funcionales: hidroxilo y acetamida (etanamida) (Figura 1), con sitios activos como: el oxígeno hidroxílico, el nitrógeno amida, el carbonil carbonato y oxígeno que favorecen su descomposición y generación de nuevos productos. Como resultado, el anillo de benceno es altamente reactivo hacia la sustitución aromática electrófila (todas las posiciones se activan aproximadamente por igual), tanto los oxígenos como el nitrógeno son mucho menos básicos y el ácido hidroxílico (Aminoshariae & Khan, 2015; Xiao et al., 2013).

Las características descritas anteriormente hacen que la molécula de acetaminofén, una vez sea ingerida, como se observa en la Figura 2, pueden ocurrir distintas rutas de transformación del acetaminofén. En este apartado es importante resaltar que la degradación por procesos metabólicos está entre el 90%-95%, frente a lo excretado, que representa solo del 5 al 10% del compuesto inalterado.

Figura 2. Rutas de transformación de las sustancias farmacéuticas



Fuente: el autor.

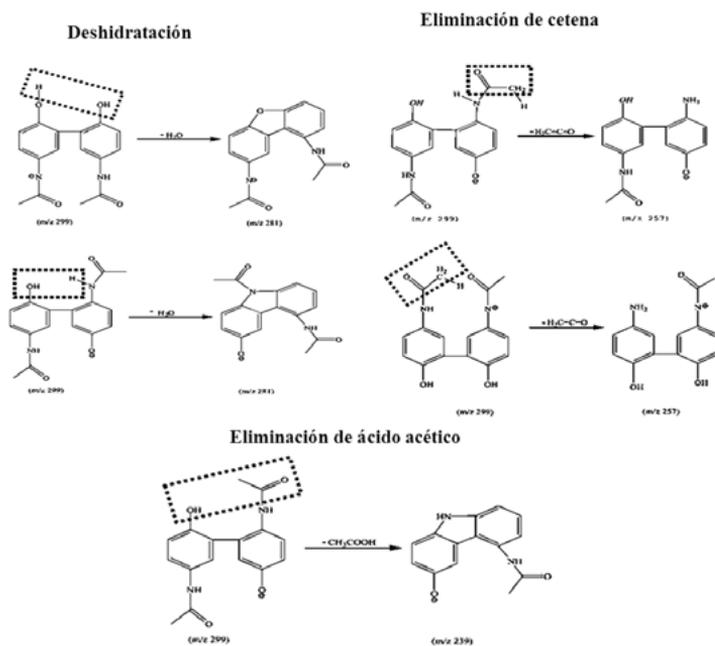
En las Figuras 3 y 4 se muestran los datos asociados con los porcentajes de alteración estructural e investigaciones realizadas alrededor de los procesos químicos y fotoquímicos de degradación.

Figura 3. Estructura del acetaminofén y composición de sus productos metabolizados



Fuente: Aminoshariae & Khan, 2015; Xiao et al., 2013.

Figura 4. Metabolitos generados a partir de la oxidación del acetaminofén con óxido de titanio (TiO_2)



Fuente: Aminoshariae & Khan, 2015; Xiao et al., 2013.

1.2 Metabolismo del medicamento en el ser humano y su influencia en el ambiente

Una vez es consumido el fármaco por los seres humanos o animales, se establece una ruta y acción específicas, que pueden desencadenar efectos secundarios impredecibles. En el momento que llegan al medio ambiente, se presentan en su composición original como metabolito o producto transformado. (Ver Figura 2). Ello implica que se afecta, de manera similar, a los órganos, tejidos, células o biomoléculas de los organismos expuestos. Igualmente, su alto consumo mundial se debe, principalmente, a su fácil adquisición por cuanto no requiere receta.

En el caso de Colombia, la información reportada por los laboratorios al Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed) en el periodo de 2012 a 2014, reveló que las ventas de todas las formas de acetaminofén tuvieron un total de 137 millones de empaques por un billón de pesos colombianos, esto indica que el bajo costo de inversión en cualquier tipo de acetaminofén durante un año (3650 pesos colombianos/año), favorece su accesibilidad y consumo, lo que incrementa su venta. (Observamed & Colombiana, 2013). En términos de cantidad consumida, nuestro país pasó de consumir 95,5 g/hab.año en el 2012 a 191 g/hab.año en el 2014. (Espectador, 2015; BBC News, 2020; Use of δ -manganese dioxide for the removal of acetaminophen from aquatic environment: Kinetic-thermodynamic analysis and transformation products identification, 2020).

Los datos asociados con la cantidad y consumo de acetaminofén, generan una problemática frente a su disposición, ubicándolo dentro de los seis compuestos farmacéuticos que se detectan con mayor frecuencia en los acueductos, debido a la baja eficiencia de los procesos de tratamiento convencionales en su eliminación / degradación, hacen que se detecten trazas del fármaco en el agua potable. (Latifpour P, 2012)

1.2.1 Enfermedades asociadas con el uso del medicamento en el ser humano

El acetaminofén produce enfermedades como: úlcera gástrica y duodenal, gastritis y hernia hiatal, alergia a los salicilatos y en pacientes con hemofilia o que reciben anticoagulantes. Dentro de los efectos del acetaminofén en los distintos órganos, se encuentra que en ciertas dosis puede afectar el hígado, riñones, corazón y sistema neurológico. En cuanto al daño hepático este se desarrolla en horas, como consecuencia de la oxidación a (Napqi) (Valdivia, M. (2011). Su efecto tóxico puede desencadenar las siguientes reacciones: "náuseas, vómitos, dolor abdominal y malestar general, reacciones de hipersensibilidad, nefropatía, usualmente por uso excesivo o prolongado, altera la función hepática, hepatotoxicidad y pancreatitis". En dosis de 325 mg puede afectar los riñones, corazón y sistema nervioso central (Acevedo-Barrios et al., 2017; Botero-Coy et al., 2018; Lee, 2017).

1.2.2 Tipos de sustancias liberadas al ambiente

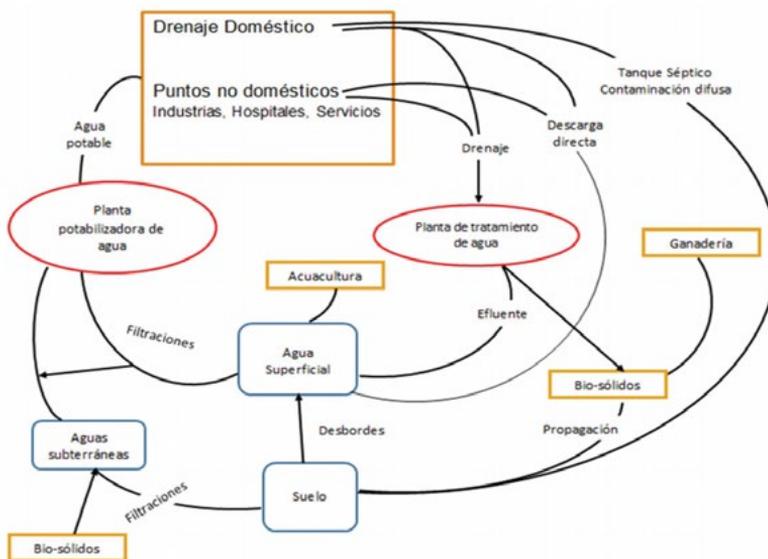
La alta distribución ambiental de los contaminantes emergentes, como el acetaminofén, sus metabolitos y posibles efectos ecotoxicológicos, ha suscitado preocupación entre los investigadores, las autoridades reguladoras y la comunidad en general siendo pertinente el uso de métodos para evaluar su efecto en el ambiente. Lo anterior indica que el impacto producido por el acetaminofén en la hidrósfera y geósfera, involucra varios compuestos orgánicos que, debido al aumento en su frecuencia de detección y concentración, representan una amenaza para el medio, lo que conlleva efectos negativos expresados en términos de toxicidad aguda y crónica de los organismos y personas expuestas, bioacumulación en el ecosistema, pérdida de hábitat y biodiversidad, así como amenazas a la salud humana (Richardson & Ternes, 2011).

Cabe resaltar que el primer estudio sobre la contaminación por productos farmacéuticos se realizó en el año 1976, en una planta de tratamiento de residuos, ubicada en Kansas City. Posteriormente, se realizaron estudios de fármacos en plantas de tratamiento de

aguas residuales, principalmente por las vías de ingreso y su liberación continua en el ambiente, además de la alteración en los ciclos vitales de la flora y fauna (Peñate et al., 2009).

Lo anterior indica que la primera fase de evaluación de los fármacos consiste en clasificar el origen del agua residual, con el fin de evaluar su concentración en los efluentes de los sistemas de tratamiento y, finalmente, en las fuentes superficiales. En la Figura 5 se hace la descripción general del origen y ruta de los contaminantes farmacéuticos.

Figura 5. Origen y ruta de los contaminantes



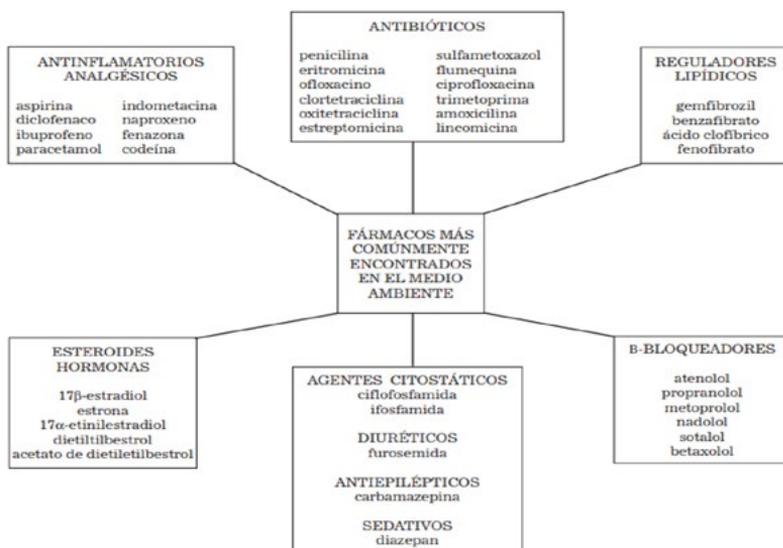
Fuente: (Mompelat et al., 2009).

Adicionalmente, la presencia potencial de medicamentos para uso humano en el ambiente acuático, específicamente en los distintos sistemas de tratamiento, ha derivado en cambios significativos en los niveles de persistencia de los fármacos por las diferencias de solubilidad que facilitan su eliminación en los ecosistemas acuáticos (Bhat et al., 2018).

Evaluar el comportamiento de los fármacos cobró relevancia ante dos hallazgos: el primero fue realizado por Thomas Ternes, en relación con que muchos desechos farmacéuticos humanos estaban presentes en efluentes de agua tratada (Richardson & Ternes, 2011); posteriormente, el hallazgo del etinilestradiol (EE2) y su contribución a la feminización de los peces machos en ríos produjeron interés en la comunidad científica (Peñate et al., 2009).

En la actualidad, el consumo de diferentes tipos de medicamentos (Figura 6), hace más compleja su caracterización y tratamiento debido a cambios sinérgicos o antagónicos aleatorios que dependen de su combinación y que producen inhibición en los procesos de degradación aerobia o anaerobia en los sistemas de tratamiento. Adicionalmente, su disposición final puede afectar los suelos y la biósfera.

Figura 6. Fármacos más comunes encontrados en suelo, aire y agua



Fuente: Peñate et al., 2009.

1.3 Toxicidad, genotoxicidad y estrés oxidativo en *Allium cepa*

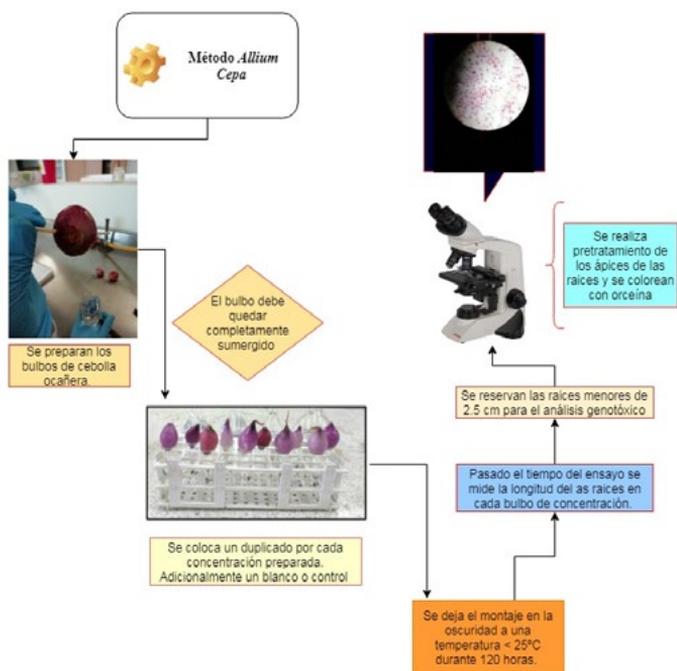
Las pruebas de toxicidad permiten evaluar la “biodisponibilidad de contaminantes presentes en muestras compuestas por mezclas complejas, valiéndose de las respuestas a los distintos niveles de organización biológica, que van desde alteraciones bioquímicas y moleculares, hasta disfunción endocrina, y modificaciones conductuales y fisiológicas (efectos sobre crecimiento y reproducción). Existe una gran variedad de bioensayos toxicológicos para sustancias farmacéuticas, dentro de los cuales el ensayo de toxicidad aguda con bulbos de cebolla *Allium cepa* (aceptado como biomonitor ecotoxicológico), mide el grado de inhibición en el crecimiento de la raíz para determinar, de forma fácil y rápida, la toxicidad en un ecosistema acuático, en términos de la concentración efectiva (EC 50). (Jean et al., 2012) (Andreozzi et al., 2004; Daniela Morais Leme, 2009; Kirkland, 1998; Lee, 2017; Nunes et al., 2014).

Entre las especies utilizadas, el *Allium cepa*, permite evaluar daños en el DNA, tales como aberraciones y disrupciones en el ciclo mitótico. Por estas razones, se concluye que el alcance del proyecto no incluye la determinación del índice mitótico. Adicionalmente, el test de *Allium cepa* se caracteriza por su bajo costo y fácil manipulación (Aminoshariae & Khan, 2015; Bhat et al., 2018; Corrêa Martins, Souza, & Silva Souza, 2016; Leme & Marín-Morales, 2009; Ortiz de García, García-Encina, & Irusta-Mata, 2017; Vancouver Island University, 2008).

La evaluación de los aspectos ambientales y ecológicos frente a las interacciones de los contaminantes en plantas mayores se ha investigado y se ha tenido en cuenta como modelo al *Allium cepa*, con el objeto de establecer relaciones entre la actividad genotóxica y el estrés oxidativo. La metodología utilizada, que aparece en la Figura 7, presenta el esquema del montaje y variables involucradas en la medición del efecto potencial tóxico. Cabe resaltar que ha sufrido

modificaciones relacionadas con la evaluación de las aberraciones cromosómicas que permiten detectar agentes genotóxicos (Daniela Morais Leme, 2009).

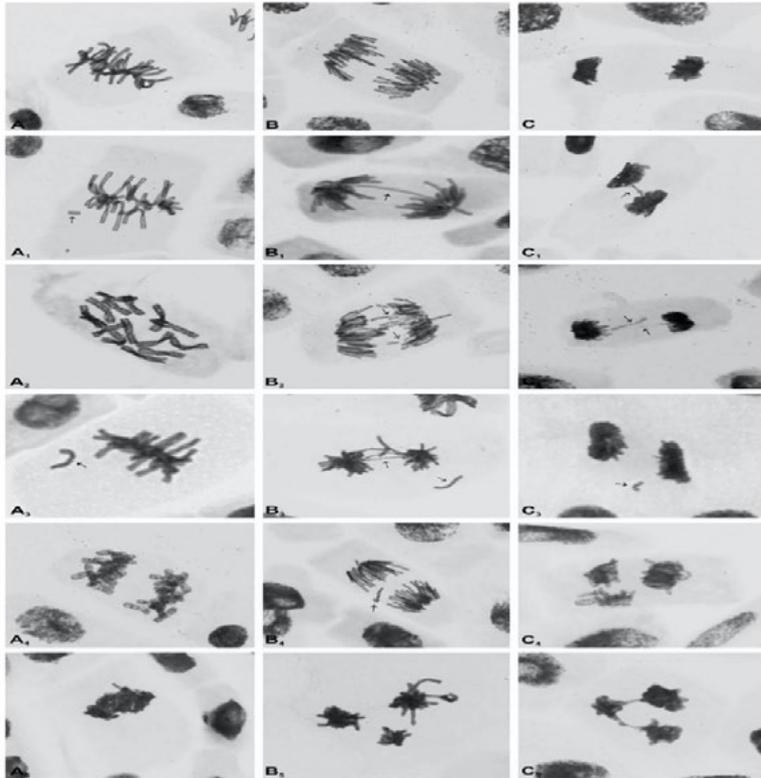
Figura 7. Metodología utilizada para el montaje *Allium cepa*



Fuente: el autor.

Con el fin de evaluar los cambios que ocurren en las divisiones mitóticas se cortaron los ápices de la raíz y se pretrataron con ácido clorhídrico para posteriormente lavarlas con abundante agua, realizar su tinción con orceína para su posterior identificación en el microscopio, tomando como referencia la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las divisiones mitóticas y sus desviaciones



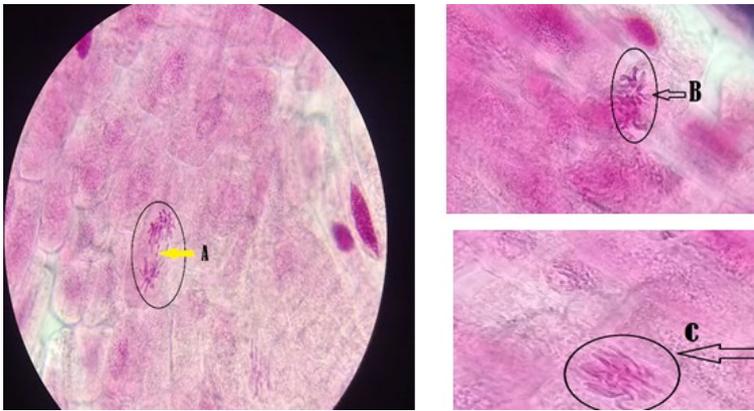
Fuente; Daniela Morais and Leme,2009.

Aberraciones cromosómicas observadas en células expuestas a agentes químicos. En la Figura A. Metafase normal. Figura A1. Metafase con rompimiento cromosómico. Figura A2. C- metafase. Figura A3. Metafase con pérdida de cromosoma. Figura A4. Célula binucleada en metafase. Figura A5 Metafase con cromosma adherido. Figura B Anafase normal. Figura B1 Anafase con puente cromosómico. Figura B2 Anafase con ruptura de puente. Figura B3 Anafase con puente y pérdida cromosómica. Figura B4 Anafase con pérdida de cromosoma. Figura B5. Anafase multipolar. Figura C Telofase normal. Figura C1

Telofase con puente cromosómico. Figura C2 Telofase con puente y pérdida de cromosoma. Figura C3 Telofase con ruptura cromosómica.

De acuerdo con las observaciones se identifican cambios en las fases mitóticas de la célula, así como su frecuencia de aparición en cada una de las concentraciones de acetaminofén. Para el caso de la genotoxicidad se evalúan, a través de los daños en el DNA, las aberraciones cromosómicas y los micronúcleos, como se muestra en la Figura 8.

Figura 8. Se presenta las distintas aberraciones observadas en el *Allium cepa* para una concentración de 500 ppm de acetaminofén: en **A**, ocurre pérdida cromosómica en puente anafase. En la toma **B** aparece el cambio **C** Metafase, mientras que en **C** ocurre el cambio metafase con cromosoma adherido



Fuente: El autor.

Paralelo a las aberraciones, la inhibición en el crecimiento de las raíces, forma parte de las variables de respuesta frente a la incidencia del fármaco en los procesos metabólicos. (Figura 8). Sin embargo, estas mediciones deben estar acompañadas con pruebas de estrés oxidativo a través de las cuantificaciones de las enzimas catalasa, peroxidasa y superóxido transmutasa, que actúan en las plantas ante la presencia de un agente tóxico (Al R. B., 2021).

1.4 Legislación internacional y nacional sobre vertimientos que contienen medicamentos y específicamente acetaminofén

En el contexto mundial no se han establecido medidas de control que regulen la disposición de los fármacos en el ambiente y, dentro de los mecanismos implementados, se contempla su manejo y seguimiento, principalmente en los efluentes hospitalarios. Las medidas han sido estipuladas por distintas organizaciones y agencias, como: Organización mundial de la salud, Comisión internacional de protección radiológica, Organismo internacional de energía atómica y la agencia de Protección ambiental, sin tener en cuenta otros criterios asociados con la concentración efectiva, dosis letal y otras unidades relacionadas con indicadores de referencia que brinden información sobre los niveles de detección en el ambiente (Al, 2021).

La Unión Europea ha establecido varias herramientas para la regulación de los procesos industriales y su impacto en el ambiente, específicamente en el seguimiento de actividades asociadas con la producción de químicos en los ámbitos industrial, pesticidas y biocidas (Oelkers, 2021).

La Figura 9 muestra un esquema propuesto en la regulación de efluentes que contienen sustancias farmacéuticas. Sin embargo, la inexistencia de regulaciones y leyes gubernamentales como parte fundamental del proceso, ha asumido otros mecanismos de evaluación como el potencial ecotoxicológico del agua residual, asociado con la peligrosidad de cualquier sustancia química. (Oelkers, 2021). Para el caso de los hospitales, se realizaron mediciones en medicamentos como: eritromicina, ofloxacina, sulfametoxazol y 17 α - etinilestradiol-se, que establecen como referencia el factor riesgo 1, es decir que: si la sustancia tiene un factor mayor de 1 se puede clasificar como potencialmente tóxica. (Al, 2021)

Figura 9. Relación entre los aspectos técnicos y gubernamentales, dentro del marco de control del efluente generado en un centro hospitalario



Fuente: Al, K.2021. Adaptación realizada por el autor.

De igual manera, un número limitado de los países pertenecientes a la UE, ha establecido regulaciones normativas de las sustancias emergentes, en especial, de los fármacos. Dentro de las medidas de control se propuso como herramienta realizar una evaluación centralizada que inicia con la aprobación a cargo de una comisión denominada REACH-R, del que forma parte la autoridad técnica denominada EMA. La función principal de la comisión consiste en determinar el riesgo ambiental del fármaco, comparándolo con otras sustancias sanitarias de interés ambiental. La finalidad de esta metodología es garantizar la centralización y disponibilidad de la información asociada con el riesgo producido por el fármaco como parte fundamental de la actualización en la normativa ambiental y que representa una estrategia informativa para integrar activamente a la ciudadanía. Esta metodología se ha implementado en países como Canadá, Japón y Australia con el fin de evaluar el riesgo ambiental de los fármacos en el ambiente (Delgado, 2015).

La revisión de los nuevos lineamientos frente a los casos particulares de medicamentos de alto consumo como el acetaminofén, cuya

finalidad es cumplir con la gestión integral establecida en el convenio de Basilea. Dentro de los instrumentos básicos contemplados en la legislación colombiana a través del Ministerio del Medio Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial (Mavdt), se propende por la gestión del recurso hídrico, la gestión integral de residuos peligrosos y el control de calidad del agua para consumo humano. Para el caso de los residuos farmacéuticos, las resoluciones generadas desde el Mavdt se han ocupado de formular los planes de gestión para la devolución de productos posconsumo, que incluye la disposición final de medicamentos vencidos con el fin de disminuir su impacto sobre los cuerpos de agua (Delgado, 2015).

De igual forma, en el anexo 1 del decreto 4741 de 2005, la legislación nacional contempla la prevención y manejo de los residuos peligrosos, incluidos los residuos de fármacos generados en su producción, preparación, utilización y exclusión de los generados otras actividades comerciales o industriales (red jurista, 2022).

Pese a que existe una regulación frente a la fabricación de medicamentos, es muy importante determinar el riesgo ambiental frente a su exposición y riesgo. En los años 2000 y 2003, Pakistán registró un inusual incremento en la tasa de mortalidad de ejemplares adultos y subadultos de una especie de buitres debido a que se alimentaban con ganado que había sido tratado con diclofenaco. Esta situación constituye el primer caso documentado de desastre ecológico por farmacontaminación que, finalmente, ubicó a los buitres entre los animales en peligro de extinción (Margalida, 2021).

En la actualidad se conoce el riesgo que representan los fármacos debido a los efectos tóxicos en diversas especies, entre los que se encuentra la alteración en los procesos reproductivos en peces expuestos a etinilestradiol, selección de cepas resistentes en bacterias medioambientales expuestas a antibióticos vertidos de plantas fabricantes.

El riesgo medioambiental de algunos medicamentos se considera insignificante debido a su baja persistencia en el medio ambiente y escasa toxicidad. "En determinados casos los datos de toxicidad en humanos se pueden extrapolar a los potenciales efectos en los

vertebrados. De la misma manera, los datos de eficacia de los antimicrobianos pueden usarse para estimar los potenciales efectos en los microorganismos del medio ambiente. Sin embargo, la toxicidad de otros fármacos y sobre otros seres vivos es difícilmente extrapolable. En general, se considera que las concentraciones de residuos de medicamentos detectados en sistemas acuáticos no son suficientes para producir toxicidad aguda (salvo en casos de vertidos)". No preocupa tanto la aparición de niveles elevados de un determinado contaminante, como la persistencia del mismo en el medio ambiente. Los efectos de la exposición crónica a los contaminantes y a las mezclas de los mismos están menos estudiados. Sería necesario disponer de más estudios ecotoxicológicos para evaluar adecuadamente el impacto medioambiental de los medicamentos en sistemas acuáticos.

1.4.1 Caso especial. Planta de tratamiento de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga

La PTAR-UPB de la Seccional Bucaramanga, trata el agua residual proveniente de los baños, cafeterías, laboratorios y lavado de las instalaciones físicas. El sistema de tratamiento consta de tres niveles: tratamiento preliminar, secundario con degradación anaerobia y secundario - terciario. Además, se cuenta con un tanque de regulación de caudales, un sistema de bombeo regulado y una cámara de separación de caudales al inicio del tratamiento anaerobio. En la Figura 10 se visualizan los diferentes niveles del sistema de tratamiento de aguas residuales de la PTAR-UPB.

Figura 10. Etapas involucradas en el sistema de tratamiento de aguas residuales de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga



Fuente: El autor.

A continuación, se hace la descripción de cada una de las etapas de tratamiento de la PTAR-UPB.

- **Tratamiento preliminar:** tiene como objetivo remover del agua residual aquellos materiales que generan interferencias en los procesos posteriores; cuenta con un sistema de dos unidades de rejillas finas construidas de un material plástico y un sistema de trampa de grasas-desarenador que se encarga de separar las grasas provenientes de las cafeterías y restaurantes y separar las arenas que se puedan originar en el lavado de algunas instalaciones.
- **Tratamiento secundario:** esta fase se usa principalmente para la remoción de DBO y sólidos suspendidos, se realiza a través de degradación anaerobia y consta de dos reactores anaerobios de flujo a pistón (RAP), con volumen útil de aproximadamente 22 m^3 , y un tiempo de retención hidráulico de 20 horas; la purga de lodo digerido del sistema se realiza aproximadamente dos veces por año.
- **Tratamiento secundario-terciario:** consiste en un sistema de canales con 300 metros de longitud con una sección de 42 cm de ancho por 90 cm de altura, donde se realiza la degradación de la materia orgánica que no ha sido removida en los RAP. En los 20 metros iniciales se realiza una inyección de aire intermitente (1hr on – 1 hr off) en el sistema de tratamiento y posteriormente, los

canales están cubiertos por plantas acuáticas flotantes (*Eichhornia crassipes*) para remover adicionalmente algunos nutrientes.

Adicionalmente, la planta produce lodos provenientes de las distintas etapas del sistema, se lleva a compostaje y, finalmente, se utilizan como abono de la zona verde de la Institución. (Figura 11).

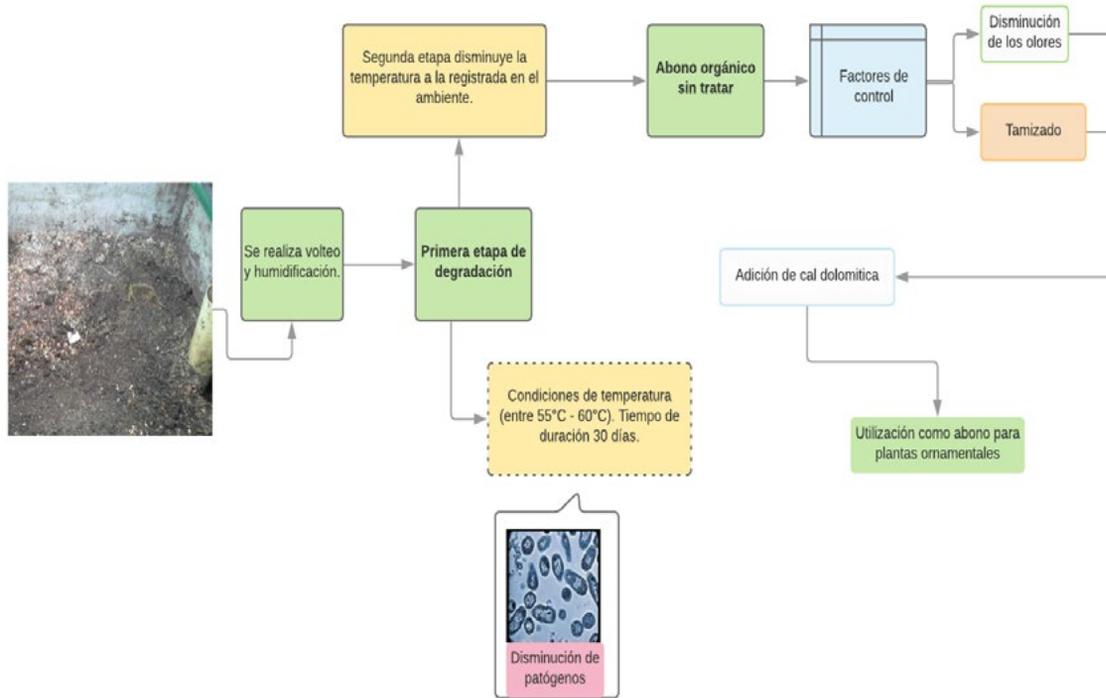
Figura 11. En la fotografía aparece el sistema secundario-terciario de tratamiento y el lecho de secado que brinda las condiciones necesarias para realizar su compostaje



Fuente: El autor.

Para garantizar las condiciones de compostaje se retira el material que, por sus condiciones de tamaño y degradabilidad, pueden inhibir el proceso. Una vez mezclados los lodos se asegura su homogeneidad y humedad mediante el volteo y adición de agua al material. En la Figura 4, se describen las etapas involucradas en la obtención del compost.

Figura 12. Etapas involucradas en la producción de abono a partir de los lodos de los canales y tratamiento preliminar



Fuente: El autor.

Teniendo como base el funcionamiento de la planta de tratamiento, junto con la información recopilada sobre el consumo de medicamentos en la comunidad universitaria, se desarrolló la investigación *Ocurrencia y destino de contaminantes farmacéuticos en una planta de tratamiento de aguas residuales institucionales*, a partir de la cual se obtuvo información sobre los niveles de concentración en afluente, efluente y lodos generados en la PTAR (Cerón et al, 2017).

Parte de los resultados muestra que el tratamiento primario-sekundario presenta un 62.75% de remoción por degradación y un 2.96% por sorción, en condiciones anaerobias. El tratamiento terciario arrojó una remoción por degradación de 55.10% y sorción de 11.27%. En el balance de masa global se encontró que el acetaminofén se remueve en el tren de tratamiento por degradación en porcentajes que varían entre 71% y 91%, por sorción en un 5.8% y el 11.53% restante puede permanecer en fase acuosa sin sufrir ningún tipo de transformación hasta llegar al cuerpo de agua receptor del vertimiento de la Universidad. Los compuestos con coeficientes de adsorción bajas, como el acetaminofén, tienden a permanecer en la fase acuosa y favorecen su movilidad a través de la PTAR y el medio receptor (Carballa et al., 2004). Estudios previos han reportado eficiencias de remoción similares que oscilan entre 76-99% (Pal, Gin, Lin, & Reinhard, 2010).

De acuerdo con los resultados, la degradación del acetaminofén es el principal mecanismo de eliminación en la PTAR-UPB, lo que coincide con lo reportado por otros autores. Yin et al, que investigaron el potencial de degradación y adsorción del paracetamol en ambientes acuosos a escala de laboratorio y encontraron a la biodegradación como el principal mecanismo de eliminación del acetaminofén (A. Y. Lin et al., 2010). Yan et al. investigaron la ocurrencia y eliminación de 21 compuestos farmacéuticos en PTAR municipales, incluido el acetaminofén, el cual no se acumuló en lodos y su eficiencia de remoción se atribuyó principalmente a la degradación microbiana (Yan et al., 2014).

A pesar de las altas eficiencias de remoción obtenidas durante el tratamiento de aguas residuales en la Universidad (Tabla 2), el

acetaminofén no se logra eliminar por completo durante el tratamiento. Por tanto, este compuesto es liberado al medio acuático y puede ser considerado como una fuente puntual de contaminantes farmacéuticos en el agua de la quebrada Mensulí. Según Huguet et al. el paracetamol se detectó en el sistema acuático, a pesar de que se retira fácilmente de la planta de tratamiento de aguas residuales. En Europa, se detectaron concentraciones entre 59 a 220 ng/L en los efluentes de las PTAR, igualmente, se reportaron valores de 12 a 770 ng/L en agua dulce, lo que derivó en un impacto potencial para los organismos acuáticos (Huguet, Simon, & Gallard, 2014).

Tabla 2. Porcentajes de remoción de las diferentes etapas del sistema de tratamiento

Balance de Masa (g/d)			
Global			
Afluente	Efluente	Sorción	Degradación
0,053	0,006	0,003	0,044
Tratamiento primario-secundario			
0,053	0,018	0,002	0,033
Tratamiento terciario			
0,018	0,006	0,002	0,010
Remoción (%)			
Global			
Sorción	Degradación		Efluente
5,80	82,67		11,53
Tratamiento primario-secundario			
2,96	62,75		34,29
Balance Tratamiento terciario			
11,27	55,10		33,63

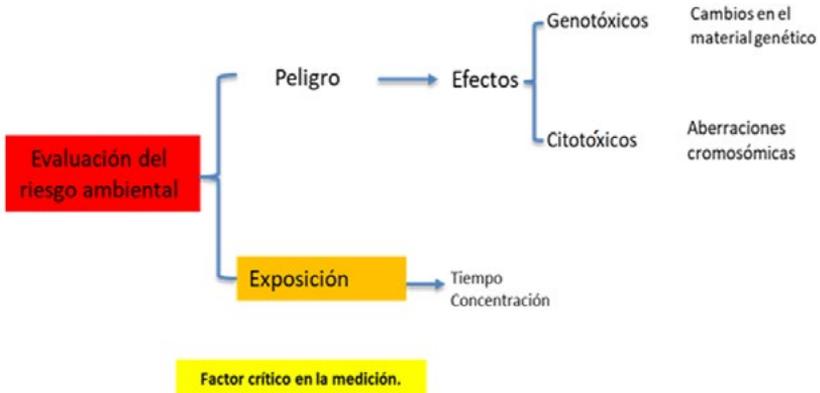
Fuente: Cerón et al, (2017).

Aunque el acetaminofén se detectó en bajas concentraciones no se debe ignorar el impacto de su ocurrencia sobre la salud humana o ambiental. Por lo anterior, es necesario realizar más investigaciones sobre los compuestos farmacéuticos presentes en los vertimientos, así como en las fuentes hídricas de la región para cuantificar el riesgo ambiental y establecer estrategias para su eliminación.

1.4.1 Metodologías desarrolladas para la determinación del riesgo ambiental del acetaminofén

Los resultados de la caracterización del acetaminofén en aguas residuales o naturales solo evalúan la concentración de exposición y dejan por fuera el tiempo y el peligro que genera la presencia de la sustancia en el ambiente, tal como se contempla en la Figura 13.

Figura 13. Información requerida para evaluar el riesgo ambiental



Fuente: El autor.

Cabe resaltar que el desarrollo de bioensayos implica la medición de las variables involucradas en la determinación del riesgo ambiental del acetaminofén. Dentro de las distintas metodologías desarrolladas para analizar los efectos citotóxicos del acetaminofén, se incluyen el estudio del efecto mitocondrial en las células hepáticas de ratas y fetos humanos (Oner, 2021; Preeti Viswanathan, 2021).

Las pruebas de toxicidad permiten evaluar la “biodisponibilidad de contaminantes presentes en muestras compuestas por mezclas complejas, valiéndose de las respuestas a los distintos niveles de organización biológica, que van desde alteraciones bioquímicas y moleculares, hasta disfunción endocrina, y modificaciones conductuales y fisiológicas (efectos sobre crecimiento, reproducción). Existe una gran variedad de bioensayos toxicológicos para sustancias farmacéuticas, dentro de los cuales el ensayo de toxicidad aguda con bulbos de cebolla *Allium cepa* (aceptado como biomonitor ecotoxicológico), mide el grado de inhibición en el crecimiento de la raíz y se determina de forma fácil y rápida la toxicidad en un ecosistema acuático, en términos de la concentración efectiva (EC 50). (Jean et al., 2012)(Andreozzi et al., 2004; Daniela Morais Leme, 2009; Kirkland, 1998; Lee, 2017; Nunes et al., 2014).

Entre las especies utilizadas, el *Allium cepa* permite evaluar daños en el DNA, tales como aberraciones y interrupciones en el ciclo mitótico y, por ello, se resalta que el alcance del proyecto no incluye la determinación del índice mitótico. El test de *Allium cepa* se caracteriza por su bajo costo y fácil manipulación (Aminoshariae & Khan, 2015; Bhat et al., 2018; Corrêa Martins, Souza, & Silva Souza, 2016; Leme & Marín-Morales, 2009; Ortiz de García, García-Encina, & Irusta-Mata, 2017; Vancouver Island University, 2008).

Otro de los métodos consiste en medir el nivel de estrés tóxico con un test de bacterias luminiscentes, en el que, a través de la medición del decrecimiento de la luz emitida de la bacteria luminiscente (fotobacteria fosforada), se asocia la toxicidad del acetaminofén (Kohei Kawabata, 2012).

Adicionalmente, el uso de biomonitores para evaluar el potencial de toxicidad de las sustancias farmacéuticas en efluentes de hospitales, ubicado en Toluca (México), es reportado en la investigación realizada por Itzayana Pérez et al, con las especies *Xenopus laevis* and *Lithobates catesbeianus*, asociada con la concentración letal, concentración efectiva, el índice de teratogenicidad, la concentración mínima que inhibe el crecimiento y los tipos de malformaciones inducidas por 11 distintos medicamentos pertenecientes a las clases antidiabéticos, β - bloqueadores, β - lactamas, hormonas, analgésicos y antipiréticos (el acetaminofén pertenece a este grupo). Los resultados indican que este tipo de efluente es teratogénico para las dos especies utilizadas (Solsona Livier Sánchez, 2018), con concentraciones efectivas de 180 ppm de acetaminofén para la especie *Xenopus laevis*.

Igualmente, se ha utilizado el biomonitor *Daphnia magna*, para evaluar la toxicidad del acetaminofén con concentraciones efectivas de 150 ppm, sin embargo, en la literatura consultada no se cuenta con información sobre ensayos del fármaco con *Allium cepa*. (McAllister, 2018; Tejada, Quiñónes, & Peña, 2014; Arikan, Rice, & Codling, 2008; Bai, Meng, Xu, Zhang, & Guo, 2014; Matamoros, Nguyen, Arias, Salvadó, & Brix, 2012; Walters, McClellan, & Halden, 2010; Wolff, 2006; Zhang & Zhou, 2008; Nunes, Antunes, Santos, Martins, & Castro, 2014).

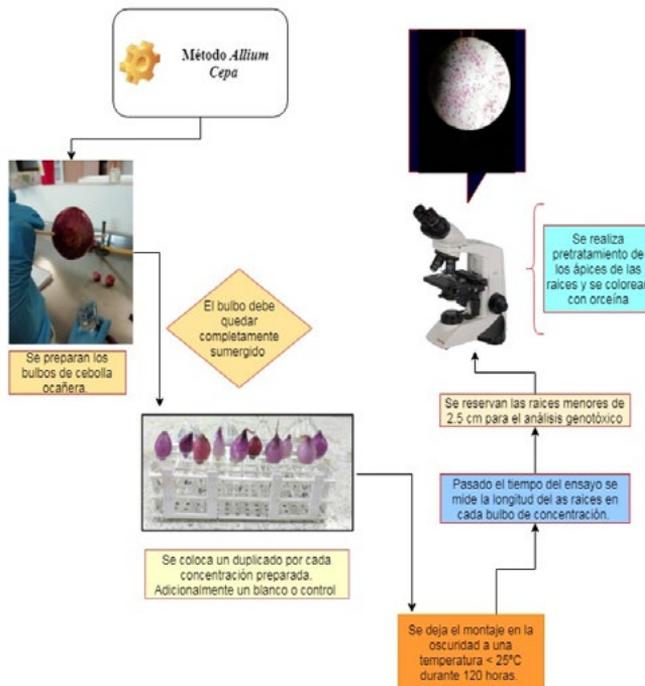
1.4.2 Método *Allium cepa* para la determinación de la toxicidad del acetaminofén

La gran variedad de bioensayos toxicológicos para sustancias farmacéuticas incluye el ensayo de toxicidad aguda con bulbos de cebolla *Allium cepa* (aceptado como biomonitor ecotoxicológico), a partir del cual se mide el grado de inhibición en el crecimiento de la raíz, determinando de forma fácil y rápida la toxicidad en un ecosistema acuático, en términos de la concentración efectiva (EC_{50}). (Jean et al., 2012) (Andreozzi et al., 2004; Daniela Morais Leme, 2009; Kirkland, 1998; Lee, 2017; Nunes et al., 2014)



2. Metodología

El uso del método *Allium cepa* es reconocido para la evaluación de los compuestos solubles e insolubles en el agua, así como los efectos que se generan en mezclas complejas. La metodología ha sufrido modificaciones relacionadas con la evaluación de las aberraciones cromosómicas, que permiten detectar agentes genotóxicos (Daniela Morais Leme, 2009). En la Figura 14 se presenta el esquema del montaje y variables involucradas en la medición del efecto potencial tóxico.



Fuente: El autor.

Asociado con la metodología es necesario contar con los materiales y reactivos que aparecen en La Tabla 3.

Tabla 3. Materiales y reactivos utilizados para la realización del montaje del método *Allium cepa*, junto con la detección de cambios en las divisiones mitóticas

Agua potable	Vasos de precipitados de 50 ml
Ácido Clorhídrico 2.5 N	Pipetas Pasteur
Orceína	Cajas petri
Palillos	Cebolla ocañera
Láminas y laminillas	Microscopio

Fuente: el autor.

El ensayo incluye varias etapas que se describen a continuación, cabe resaltar que algunas de ellas deben ser realizadas en condiciones controladas:

- **Etap 1.** Preparación del biomonitor: consiste en realizar la limpieza y corte de la raíz y se dejan expuestos los meristemos, adicionalmente, se deben dejar sumergidas en el agua potable para asegurar su hidratación.
- **Etap 2.** Preparación de las soluciones: a partir del medicamento comercial y su concentración se prepara una solución de 1.000 ppm, con el agua potable como solvente para asegurar una mezcla homogénea, que se somete a ultrasonido. Las concentraciones se seleccionan de acuerdo con la literatura. Para el acetaminofén se prepara a partir de 30 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 300 ppm y 500 ppm.
- **Etap 3.** Exposición del *Allium cepa* al acetaminofén. Se asegura el lugar en donde se llevará a cabo la prueba bajo las condiciones requeridas: los biomonitores (cebolla roja) se exponen a cada una de las concentraciones, durante 96 horas en oscuridad

a una temperatura constante de 20°C +/- 2°C. Durante la prueba es importante asegurar el nivel de agua para evitar cambios en la concentración del montaje.

- **Etapa 4.** Determinación del porcentaje de inhibición: realizar la medición de la longitud promedio de cada biomonitor y registrar la información, incluidas la concentración y la longitud promedio. Con los datos se determina el porcentaje de inhibición y su dependencia con la concentración de acetaminofén.
- **Etapa 5.** Determinación de la concentración efectiva: a través de la prueba Probit, se determina la concentración obtenida al 50% de inhibición de crecimiento, que corresponde a la concentración efectiva (CE_{50}^{96}).
- **Etapa 6.** Detección de las fases mitóticas: se cortan los ápices de las raíces de longitud media, se dejan en reposo durante 15 minutos en una solución de HCl. Posteriormente, se lavan con agua potable y se ponen a colorear en una solución de orceína, durante 10 minutos.
- **Etapa 7.** Observación al microscopio: los ápices escogidos se ponen en un porta muestras junto con una laminilla y se realizan las observaciones al microscopio. Las divisiones mitóticas normales y las aberraciones se deben registrar para cada una de las concentraciones.

Una vez estandarizada la metodología, se realizó el montaje durante las 96 horas requeridas para el ensayo. La recopilación y análisis de los datos involucra el manejo estadístico para la determinación de la concentración efectiva, junto con los procesos de observación al microscopio, los resultados obtenidos se presentan a continuación.

3. Resultados y discusión

De acuerdo con la metodología planteada anteriormente se realizaron mediciones tanto en patrón puro como en el medicamento comercial.

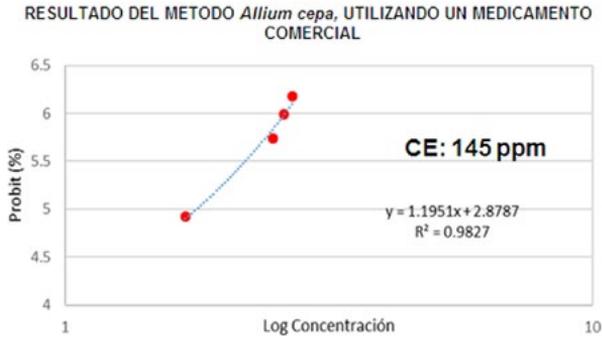
Las mediciones del porcentaje de inhibición en el *Allium cepa* para las diferentes concentraciones de acetaminofén puro y comercial, que se presentan en las Figuras 15 y 16, muestran un comportamiento lineal en el rango de medición. A partir de los datos graficados se obtiene la concentración efectiva para el intervalo de concentraciones involucradas en el montaje.

Figura 15. Concentración efectiva para el acetaminofén del 99,99% de pureza



Fuente: El autor.

Figura 16. Concentración efectiva calculada para el acetaminofén comercial

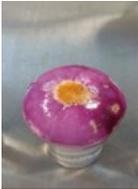


Fuente: El autor.

Los resultados para el patrón puro estuvieron entre 48.18 +/- 4.01 ppm y 42.5 +/- 4.01 ppm, mientras que en la pastilla tuvo una variación entre 134 +/- 7.14 ppm y 145 ppm +/- 7.14, lo que indica que los componentes de la pastilla comercial ejercen una inhibición frente a la toxicidad del acetaminofén durante el periodo de 96 horas que duró la medición.

Lo anterior implica que a concentraciones mayores de 145 ppm, existe una alta probabilidad de generar riesgo ambiental. Los resultados fotográficos de la Tabla 4, muestran los cambios generados en la cebolla, después de 96 horas de exposición al fármaco.

Tabla 4. Efectos generados en el *Allium cepa* a diferentes concentraciones del acetaminofén

		
Blanco	30 ppm	50 ppm
		
100 ppm	300 ppm	500 ppm

Fuente: El autor.

La determinación de la concentración efectiva no es suficiente para la evaluación del riesgo ambiental, siendo necesario identificar los posibles cambios en las divisiones mitóticas siguiendo como referente las claves presentadas por Morais et al (Tabla 2), que se traducen como aberraciones cromosómicas asociadas con la genotoxicidad del acetaminofén, la información contrastada se presenta en la Tabla 5, para cada una de las concentraciones entre 50 – 800 ppm, tanto en el patrón puro como en la pastilla.

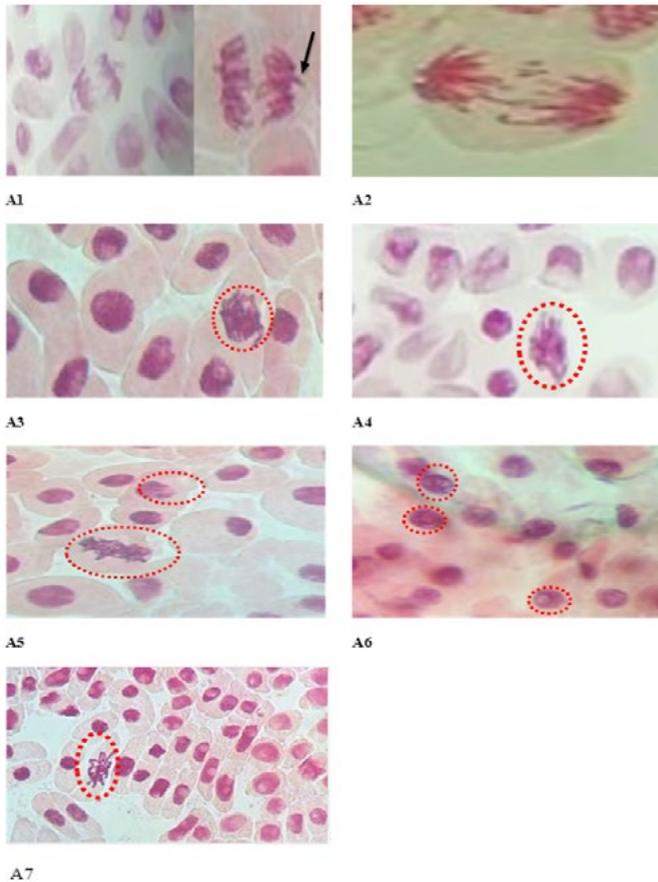
Tabla 5. Aberraciones cromosómicas observadas en cada una de las concentraciones de acetaminofén

Concentración de acetaminofén (ppm)	Aberraciones cromosómicas observadas
50	Cromosoma errante en anafase
100	Puente en anafase con pérdida de cromosoma
150	Profase con núcleo sincrónico o Telofase multipolar
	Metafase pegajosa
300	Anafase con rompimientos cromosómicos
	Células micronucleadas
800	Células nucleadas en interfase
	Metafase con ruptura de cromosoma

Fuente: El autor.

Los resultados obtenidos muestran a concentraciones mayores o iguales a la concentración efectiva (145 ppm) se observaron la aparición de distintas desviaciones en las divisiones mitóticas de las células del *Allium cepa* (ver Figura 16).

Figura 16. Cambios en las divisiones mitóticas, asociados con la concentración del acetaminofén. A1: Cromosoma errante en anafase, para la concentración de 50 ppm. A2: Puente en anafase, para la concentración de 100 ppm. A3: Profase con núcleo sincrónico o Telofase multipolar, encontrada en la concentración de 150 ppm de acetaminofén. A4: Metafase pegajosa, encontrada en la concentración de 150 ppm. A5: Anafase con rompimientos cromosómicos para una concentración de 300 ppm, adicionalmente se observan células micronucleadas. A6: Células nucleadas en interfase, encontrada en la concentración de 800 ppm. A7: Metafase con ruptura de cromosoma para una concentración de 800 ppm.



Fuente: El autor.

La experimentación se prolongó durante tres días bajo las condiciones de temperatura y oscuridad y muestran cambios drásticos en las cebollas expuestas a las distintas concentraciones, como se puede observar en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados obtenidos al prolongar el tiempo de exposición del *Allium cepa* a las distintas concentraciones de acetaminofén

Resultados del <i>Allium cepa</i> después de cuatro días de exposición a las distintas concentraciones de acetaminofén		
		
30 ppm	Blanco	50 ppm
		
300 ppm	500 ppm	

Fuente: El autor.

Mediante la observación de las fotografías, se evidencia la influencia de las concentraciones en la alteración del biomonitor, lo que termina en cambios en la coloración, muerte de las raíces y su pudrición.



4. Conclusiones

Los resultados de la concentración efectiva con el método *Allium cepa*, muestran una diferencia significativa entre el valor obtenido con el patrón puro y el producto comercial. Lo anterior indica que la presencia de otros componentes en la pastilla, hacen que los efectos inhibitorios en el crecimiento de la raíz ocurran a mayores concentraciones y se disminuye su efecto potencial tóxico.

El acetaminofén tiene una amplia variedad de efectos tóxicos para el medio ambiente ya que genera contaminación a las aguas superficiales, subterráneas, y al recurso suelo debido a la disposición de biosólidos procedentes de las plantas de tratamiento. Como consecuencia, produce un impacto directo sobre la biósfera, como se observa en las distintas aberraciones cromosómicas que ocurrieron en el *Allium cepa* que, según la bibliografía, pueden ser asociadas con lo que puede ocurrir en el ser humano.

En contraste con la concentración efectiva de acetaminofén (ACE) obtenida con las especies *Daphnia magna* y *Xenopus laevis* con valores entre 150 ppm y 180 ppm, respectivamente, el resultado obtenido con *Allium cepa* muestra una mayor sensibilidad al fármaco, lo que indica que este método es el más adecuado para evaluar los efectos citotóxicos del ACE, que generan la inhibición en el crecimiento de la raíz.

Los hallazgos detectados, confrontados con la bibliografía, frente al uso del acetaminofén y en general de cualquier medicamento, deben estar ajustados a la prescripción médica en la que se especifica la concentración, frecuencia y periodo de tiempo en el que se debe consumir por cuanto su formulación se basa en los resultados de toxicidad y efectos secundarios que puede producir en el individuo.

De acuerdo con los resultados frente a los cambios en las fases metafase y anafase de la mitosis, la concentración de 500 ppm de acetaminofén brinda una respuesta citotóxica en las células de *Allium cepa*. Lo anterior indica que el consumo excesivo y frecuente de acetaminofén implica la generación de cambios celulares, especialmente en el hígado.

El sistema de tratamiento de aguas residuales de la UPB, presenta remociones importantes en la concentración del acetaminofén, asociados con el tratamiento secundario debido a su absorción en los lodos y en el tratamiento terciario a través de las raíces del buchón de agua.



5. Recomendaciones

Debido a la dificultad en la remoción de los fármacos presentes en las aguas residuales y lodos procedentes de las plantas de tratamiento, diferentes autores han propuesto alternativas para su manejo, como la utilización de humedales, implementación de tecnologías avanzadas en procesos de oxidación (ozonización, fotólisis, foto-fentón, sonólisis, oxidación electroquímica), absorción con carbono activado, separación por membrana y uso de biorreactores de membrana. (De la Cruz et al., 2012; Gorito, Ribeiro, Almeida, & Silva, 2017; Y. Li, Zhu, Ng, & Tan, 2014a, 2014b; MacLeod & Wong, 2010).

La evaluación del riesgo ambiental de los medicamentos ofrece información veraz sobre los niveles de toxicidad y los efectos directos sobre los organismos. Igualmente, su aplicabilidad y versatilidad en mezclas de medicamentos, facilita la detección de efectos sinérgicos o antagonicos que puedan ocasionar inhibición en el crecimiento de la raíz y su efecto citotóxico.

Referencias bibliográficas

- Acevedo-Barrios, R. L., Severiche-Sierra, C. A., & Jaimes Morales, J. D. C. (2017). Efectos tóxicos del paracetamol en la salud humana y el ambiente. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 8(1), 139–149. <https://doi.org/10.22490/21456453.1845>.
- Al, K. N. (2021). Hospital effluent guidelines and legislation scenario around the globe: A critical review. *Journal of environmental chemical engineering*, 1-5.
- Al, R. B. (2021). Cadmium selenide (CdSe) quantum dots cause genotoxicity and oxidative. *Mutation Research - Genetic Toxicology*, 1-11.
- Aminoshariae, A., & Khan, A. (2015, May 1). Acetaminophen: Old Drug, New Issues. *Journal of Endodontics*, Vol. 41, pp. 588–593. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.024>
- Andreozzi, R., Caprio, V., Ciniglia, C., de Champdoré, M., Lo Giudice, R., Marotta, R., & Zuccato, E. (2004). Antibiotics in the Environment: Occurrence in Italian STPs, Fate, and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicillin. *Environmental Science & Technology*, 38(24), 6832–6838. <https://doi.org/10.1021/es049509a>
- Arias Villamizar, Carmen Alicia; Escudero de Fonseca, A. (2011). Estudio preliminar de la presencia de compuestos emergentes en las aguas residuales del Hospital Universidad del Norte. In I. 978-607-607-015-4 (Ed.), *IV Simposio iberoamericano de gestión y tratamiento de residuos* (pp. 275–280). México: Red iberoamericana en gestión y aprovechamiento de residuos.
- Arikan, O. A., Rice, C., & Codling, E. (2008). Occurrence of antibiotics and hormones in a major agricultural watershed. *Desalination*, 226 (1–3), 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2007.01.238>
- Bahnick, D. A., & Markee, T. P. (1985). Occurrence and Transport of Organic Microcontaminants in the Duluth-Superior Harbor. *Journal of Great Lakes Research*, 11(2), 143–155. [https://doi.org/10.1016/S0380-1330\(85\)71753-4](https://doi.org/10.1016/S0380-1330(85)71753-4)

- Bai, Y., Meng, W., Xu, J., Zhang, Y., & Guo, C. (2014). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Liao River Basin in China. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 16(3), 586. <https://doi.org/10.1039/c3em00567d>
- Batt, A. L., Furlong, E. T., Mash, H. E., Glassmeyer, S. T., & Kolpin, D. W. (2017). The importance of quality control in validating concentrations of contaminants of emerging concern in source and treated drinking water samples. *Science of the Total Environment*, 579, 1618–1628. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.02.127>
- Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J. E., & Park, H. S. (2011). Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of the Total Environment*, 409(20), 4351–4360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.015>
- Bennin, F., & Rother, H.-A. (2015). "But it's just paracetamol": Caregivers' ability to administer over-the-counter painkillers to children with the information provided. *Patient Education and Counseling*, 98(3), 331–337. <https://doi.org/10.1016/J.PEC.2014.11.025>
- Bhat, S. A., Singh, J., Singh, K., & Vig, A. P. (2018). Genotoxicity monitoring of industrial wastes using plant bioassays and management through vermitechnology: A review. *Agriculture and Natural Resources*, 51(5), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2017.11.002>
- Botero-Coy, A. M., Martínez-Pachón, D., Boix, C., Rincón, R. J., Castillo, N., Arias-Marín, L. P., Manrique-Losada, L., Torres-Palma, R., Moncayo-Lasso, A., & Hernández, F. (2018). 'An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater.' *Science of the Total Environment*, 642, 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.088>
- Brouwer, E. ., Kofman, S., & Brinkman, U. A. T. (1995). Selected procedures for the monitoring of polar pesticides and related microcontaminants in aquatic samples. *Journal of Chromatography A*, 703(1–2), 167–190. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)01237-9](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)01237-9)
- Ceron, Alexandra; Quintero, Claudia Sofía; León, M. (2017). *Ocurrencia y destino de contaminantes farmacéuticos en una planta de tratamiento de aguas residuales institucionales*. Bucaramanga.
- Corrêa Martins, M. N., Souza, V. V. de, & Silva Souza, T. da. (2016). Cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects of sewage sludge on *Allium cepa*. *Chemosphere*, 148, 481–486. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.071>

- Daniela Morais Leme, M. A. M.-M. (2009). Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 682, 71–81. Retrieved from www.elsevier.com/locate/reviewsmr
- Daughton, C. G. (2016). Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Science of the Total Environment*, 562, 391–426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.109>
- De la Cruz, N., Giménez, J., Esplugas, S., Grandjean, D., de Alencastro, L. F., & Pulgarín, C. (2012). Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. *Water Research*, 46(6), 1947–1957. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2012.01.014>
- Desbiolles, F., Malleret, L., Tiliacos, C., Wong-Wah-Chung, P., & Laffont-Schwob, I. (2018). Occurrence and ecotoxicological assessment of pharmaceuticals: Is there a risk for the Mediterranean aquatic environment? *Science of the Total Environment*, 639, 1334–1348. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.351>
- Developments in Surface Contamination and Cleaning. (2013). In *Developments in Surface Contamination and Cleaning*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-7879-3.00001-7>
- Díaz, M., Sacristán, M., & Borja, C. (2011). Curso de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC): Prácticas de laboratorio y cuestiones teórico-prácticas. Parte II. Práctica de laboratorio: análisis cuantitativo básico. *Reduca (Biología)*, 4(3), 33–47. Retrieved from <http://revistareduca.es/index.php/biologia/article/viewFile/842/857>
- E. Clesceri, L. E. A. et A. (2015). *Standard Methods of water and wastewater 23th edition*.
- Ekpeghere, K. I., Lee, J.-W., Kim, H.-Y., Shin, S.-K., & Oh, J.-E. (2017). Determination and characterization of pharmaceuticals in sludge from municipal and livestock wastewater treatment plants. *Chemosphere*, 168, 1211–1221. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.077>
- Fatta-Kassinos, D., Vasquez, M. I., & Kümmerer, K. (2011). Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes - Degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.082>

- Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2), 122–159. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>
- Golar, S. K. (2011). Use and understanding of analgesics (painkillers) by Aston university students. *Bioscience Horizons*, 4(1), 71–78. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr009>
- Goujon, E., Sta, C., Trivella, A., Goupil, P., Richard, C., & Ledoigt, G. (2014). Genotoxicity of sulcotrione pesticide and photoproducts on *Allium cepa* root meristem. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 113(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.06.002>
- Halling-Sorensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Liitzhof, H. C. H., & Jorgensen, S. E. (1998). Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment-A Review. In *Chemosphere* (Vol. 36, Issue 2).
- Flores, J. R., Salcedo, A. M. C., & Fernández, L. M. (2011). Rapid HPLC Method for Monitoring Relevant Residues of Pharmaceuticals Products in Environmental Samples. *American Journal of Analytical Chemistry*, 02(01), 18–26. <https://doi.org/10.4236/ajac.2011.21003>
- Gavrilescu, M., Demnerová, K., Aamand, J., Agathos, S., & Fava, F. (2015). Emerging pollutants in the environment: Present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotechnology*, 32(1), 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.01.001>
- Golar, S. K. (2011). Use and understanding of analgesics (painkillers) by Aston university students. *Bioscience Horizons*, 4(1), 71–78. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr009>
- Gorito, A. M., Ribeiro, A. R., Almeida, C. M. R., & Silva, A. M. T. (2017). A review on the application of constructed wetlands for the removal of priority substances and contaminants of emerging concern listed in recently launched EU legislation. *Environmental Pollution*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.060>
- Huguet, M., Simon, V., & Gallard, H. (2014). Transformation of paracetamol into 1,4-benzoquinone by a manganese oxide bed filter. *Journal of Hazardous Materials*, 271, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.02.017>
- Jean, J., Perrodin, Y., Pivot, C., Trepo, D., Perraud, M., Droguet, J., Tissot-Guerraz, F., & Locher, F. (2012). Identification and prioritization of bioaccumulable pharmaceutical substances discharged in hospital

- effluents. *Journal of Environmental Management*, 103, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.005>
- Jos, A., Repetto, G., Rios, J. C., Hazen, M. J., Molero, M. L., Del Peso, A., ... Cameán, A. (2003). Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints. *Toxicology in Vitro*, 17(5–6), 525–532. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(03\)00119-X](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(03)00119-X)
- Katsoyiannis, N. R. A. C. ; Arminda A. c; A. (2012). Occurrence of organic microcontaminants in the wastewater treatment process. A mini review. *Journal of Hazardous Materials*, 1(Hazardous materials), 239–240. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.05.040>
- Kirkland, D. (1998). Chromosome aberration testing in genetic toxicology - Past, present and future. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 404(1–2), 173–185. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(98\)00111-0](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(98)00111-0)
- Kohei Kawabata, K. S. (2012). Ultraviolet-photoproduct of acetaminophen: Structure determination and evaluation of ecotoxicological effect. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 29–35.
- Krzeminski, P., Tomei, M. C., Karaolia, P., Langenhoff, A., Almeida, C. M. R., Felis, E., ... Fatta-Kassinos, D. (2019). Performance of secondary wastewater treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern implicated in crop uptake and antibiotic resistance spread: A review. *Science of the Total Environment*, 648, 1052–1081. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.130>
- Lai, W. W. P., Lin, Y. C., Tung, H. H., Lo, S. L., & Lin, A. Y. C. (2016). Occurrence of pharmaceuticals and perfluorinated compounds and evaluation of the availability of reclaimed water in Kinmen. *Emerging Contaminants*, 2(3), 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.05.001>
- Latifpour P, e. A. (2012). *Acetaminofén: propiedades, usos clínicos y efectos adversos*. México: Nova Science Publishers, Inc .
- Lee, W. M. (2017). Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn't it time for APAP to go away? *Journal of Hepatology*, 67(6), 1324–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.005>
- Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. In *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. <https://doi.org/10.1016/j.mrrrev.2009.06.002>
- Li, S. W., & Lin, A. Y. C. (2015). Increased acute toxicity to fish caused by pharmaceuticals in hospital effluents in a pharmaceutical mixture

- and after solar irradiation. *Chemosphere*, 139, 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.010>
- Lin, Y. C., Panchangam, S. C., Liu, L. C., & Lin, A. Y. C. (2019). The design of a sunlight-focusing and solar tracking system: A potential application for the degradation of pharmaceuticals in water. *Chemosphere*, 214, 452–461. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.114>
- Li, Y., Zhu, G., Ng, W. J., & Tan, S. K. (2014a). A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: Design, performance and mechanism. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.018>
- Margalida, A. (2021). El fármaco veterinario prohibido en Asia que amenaza a los buitres europeos. *The conversation*, 1,4.
- MacLeod, S. L., & Wong, C. S. (2010). Loadings, trends, comparisons, and fate of achiral and chiral pharmaceuticals in wastewaters from urban tertiary and rural aerated lagoon treatments. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.056>
- Matamoros, V., Nguyen, L. X., Arias, C. A., Salvadó, V., & Brix, H. (2012). Evaluation of aquatic plants for removing polar microcontaminants: a microcosm experiment. *Chemosphere*, 88(10), 1257–1264. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.04.00>
- McAllister, R. (2018). *No Title*. <https://12.Wp.Com/Phenomenex.Blog/Wp-Content/Uploads/2017/12/Spanish-Hplc2.Png?Ssl=1>. Obtenido de <https://Phenomenex.Blog/Category/Liquid-Chromatography-Lc/>
- McClellan, K., & Halden, R. U. (2010). Pharmaceuticals and personal care products in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA national sewage sludge survey. *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.12.032>
- Mompelat, S., Le Bot, B., & Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35(5), 803–814. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.10.008>
- Nikolaou, A., Meric, S., & Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1225–1234. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-1035-8>
- Nunes, B., Antunes, S. C., Santos, J., Martins, L., & Castro, B. B. (2014). Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: A headache to environmental regulators? *Ecotoxicology a*

- Oelkers, K. (2021). Is the objective of the Water Framework Directive to deal with pollutant emissions at source coherently implemented by the EU's substance-specific legal acts? A comparison of the environmental risk control of pharmaceutical legislation with the REACH-, Bi. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 6.nd Environmental Safety, 107, 178–185. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2014.05.027>
- Observamed, & Colombiana, F. M. (2013). *Informe SISMED 2012: Cinco años del Sistema de Información de Precios SISMED* (Vol. 23).
- Oner Ulgera Gokhan, Burcin Kubatbc, Zehra Cicek, Ertugrul Celik, Ozbeyen Atalaye Serpil Suvay, Mehmet Ozler d Ortiz de García, S., García-Encina, P. A., & Irusta-Mata, R. (2017). The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtox™ characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Science of the Total Environment*, 609, 429–445. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.148>
- Oner, U. E. (2021). The effects of mitochondrial transplantation in acetaminophen-induced liver toxicity in rats. *Life Sciences*, 1–5.
- Ortiz de García, S., García-Encina, P. A., & Irusta-Mata, R. (2017). The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtox™ characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Science of the Total Environment*, 609, 429–445. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.148>
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, 408(24), 6062–6069. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Papageorgiou, M., Kosma, C., & Lambropoulou, D. (2016). Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Science of The Total Environment*, 543, 547–569. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2015.11.047>
- Peñate, I. Q., Javier, U., Haza, J., Wilhelm, A., & Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC : Ciencias Biológicas*, 40(3), 173–179.
- Petrie, B., Barden, R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72, 3–27. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2014.08.053>

- Preeti Viswanathan, P. G. (2021). Caffeine disrupts ataxia telangiectasia mutated gene-related pathways and exacerbates acetaminophen toxicity in human fetal immortalized hepatocytes. *Toxicology*, 15-20.
- Quesada, S., Tena, A., Guillén, D., Ginebreda, A., Vericat, D., Martínez, E., Navarro-Ortega, A., Batalla, R. J., & Barceló, D. (2014). Dynamics of suspended sediment borne persistent organic pollutants in a large regulated Mediterranean river (Ebro, NE Spain). *The Science of the Total Environment*, 473–474, 381–390. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.040>
- Quintero Duque, C. S. (2019). *Evaluación del origen y destino del acetaminofén presente en la planta de tratamiento de aguas residuales de la Universidad Pontificia Bolivariana-Seccional Bucaramanga y su efecto tóxico en el Allium cepa*. [Santo Tomás de Aquino]. <http://hdl.handle.net/11634/21502>
- red jurista. (27 de Enero de 2022). *www.redjurista.com*. Obtenido de: https://www.redjurista.com/Documents/decreto_4741_de_2005_ministerio_de_ambiente,_vivienda_y_desarrollo_territorial.aspx#/
- red jurista. (27 de Enero de 2022). *www.redjurista.com*. Obtenido de https://www.redjurista.com/Documents/decreto_4741_de_2005_ministerio_de_ambiente,_vivienda_y_desarrollo_territorial.aspx#/
- Richardson, S. D., & Ternes, T. A. (2011). Water analysis: Emerging contaminants and current issues. In *Analytical Chemistry* (Vol. 83, Issue 12, pp. 4616–4648). <https://doi.org/10.1021/ac200915r>
- Rodríguez-Nogales, J. M., Roura, E., & Contreras, E. (2005). Biosynthesis of ethyl butyrate using immobilized lipase: A statistical approach. *Process Biochemistry*, 40(1), 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2003.11.049>
- Rojas Mantilla Astrid Dayana, T. D. (2016). *ESTUDIO DE LA PRESENCIA, OCURRENCIA Y DESTINO FINAL, DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICO (ACETAMINOFÉN) EN UNA PLANTA DE TRATAMIENTO DE AGUA RESIDUAL INSTITUCIONAL EDUCATIVA. Bucaramanga : Universidad Pontificia Bolivariana. No Title* (Universidad Pontificia Bolivariana-Seccional Bucaramanga.). <https://doi.org/NA>
- Roose, P., & Brinkman, U. A. T. (2005). Monitoring organic microcontaminants in the marine environment: principles, programmes and progress. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 24(11), 897–926. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.10.007>
- Sanderson, H., Brain, R. A., Johnson, D. J., Wilson, C. J., & Solomon, K. R. (2004). Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals

- classes: Antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*, 203(1–3), 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.05.015>
- Snyder, L. R. (1975). Practical liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 104(2), 480–481. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)91881-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)91881-8)
- Solsona Livier Sánchez, A. N. (2018). Determination of metals and pharmaceutical compounds released in hospital wastewater from Toluca, Mexico, and evaluation of their toxic impact. *Environmental Pollution*, 330–341.
- Sun, J., Luo, Q., Wang, D., & Wang, Z. (2015). Occurrences of pharmaceuticals in drinking water sources of major river watersheds, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 117, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.03.032>
- Tejada, C., Quiñones, E., & Peña, M. (2014). Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. *Universidad Militar Nueva Granada*, 1–48. <https://doi.org/10.18359/rfcb.341>
- Vancouver Island University, U. (2008). Acetaminophen (Tylenol) : A Pain to the Environment. *Environmental Organic Chemistry*, 12, 2008.
- Verma, A., Nimana, B., Olateju, B., Rahman, M. M., Radpour, S., Canter, C., Subramanyam, V., Paramashivan, D., Vaezi, M., & Kumar, A. (2017). A techno-economic assessment of bitumen and synthetic crude oil transport (SCO) in the Canadian oil sands industry: Oil via rail or pipeline? *Energy*. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2017.02.057>
- Walters, E., McClellan, K., & Halden, R. U. (2010). Occurrence and loss over three years of 72 pharmaceuticals and personal care products from biosolids-soil mixtures in outdoor mesocosms. *Water Research*, 44(20), 6011–6020. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.07.051>
- WOLFF, M. S. (2006). Endocrine Disruptors: Challenges for Environmental Research in the 21st Century. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076(1), 228–238. <https://doi.org/10.1196/annals.1371.009>
- Xiao, H., Song, H., Xie, H., Huang, W., Tan, J., & Wu, J. (2013). Transformation of acetaminophen using manganese dioxide - mediated oxidative processes: Reaction rates and pathways. *Journal of Hazardous Materials*, 250–251, 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.01.070>
- Xu, Y., Radjenovic, J., Yuan, Z., & Ni, B. J. (2017). Biodegradation of atenolol by an enriched nitrifying sludge: Products and pathways. *Chemical Engineering Journal*, 312, 351–359. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.11.153>
- Yamamoto, H., Nakamura, Y., Moriguchi, S., Nakamura, Y., Honda, Y., Tamura, I., ... Sekizawa, J. (2009). Persistence and partitioning of eight selec-

- ted pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research*, 43(2), 351–362. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.039>
- Yan, Q., Gao, X., Chen, Y. P., Peng, X. Y., Zhang, Y. X., Gan, X. M., ... Guo, J. S. (2014). Occurrence, fate and ecotoxicological assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants in Chongqing, the Three Gorges Reservoir Area. *Science of the Total Environment*, 470–471, 618–630. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.032>
- Zhang, Y., & Zhou, J. L. (2008). Occurrence and removal of endocrine disrupting chemicals in wastewater. In *Chemosphere* (Vol. 73, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.001>

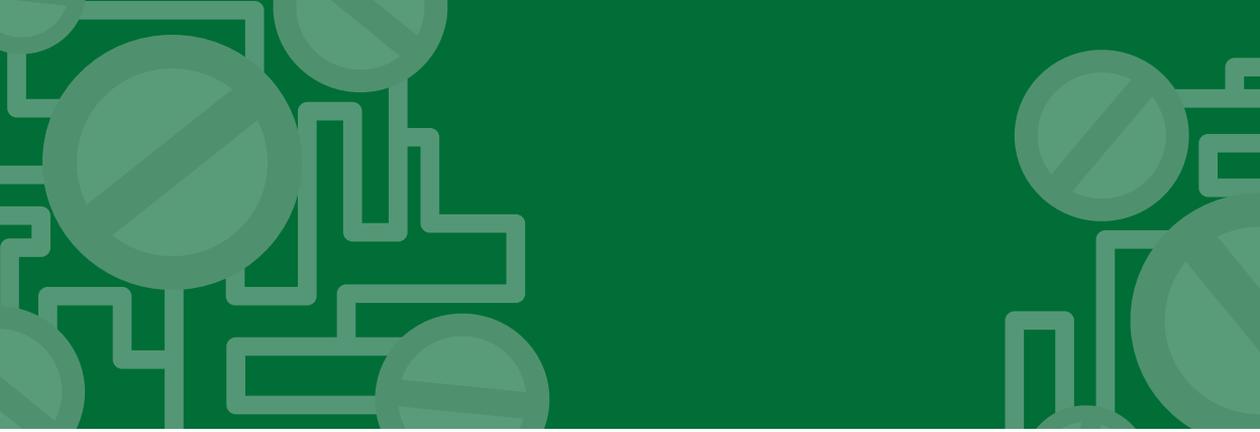


**Universidad
Pontificia
Bolivariana**

SU OPINIÓN



Para la Editorial UPB es muy importante ofrecerle un excelente producto.
La información que nos suministre acerca de la calidad de nuestras publicaciones será muy valiosa en el proceso de mejoramiento que realizamos.
Para darnos su opinión, comuníquese a través de la línea (57)(4) 354 4565 o vía correo electrónico a editorial@upb.edu.co
Por favor adjunte datos como el título y la fecha de publicación, su nombre, correo electrónico y número telefónico.



El documento presenta un resumen de los efectos toxicológicos de los contaminantes farmacéuticos, el caso particular del acetaminofén que fue seleccionado por pertenecer al grupo de los analgésicos y antihistamínicos de mayor consumo en el mercado. La obra presenta generalidades relacionadas con el origen y destino del acetaminofén, aspectos normativos y los resultados que se han obtenido utilizando como biomonitor el *Allium cepa*. Dentro de las variables de respuesta se incluye la concentración efectiva, anomalías o aberraciones cromosómicas. El capítulo citotoxicología y estrés oxidativo es el antecedente que se evaluará en la próxima investigación. El alcance del documento es brindar información sobre el impacto que el acetaminofén en el ambiente y la importancia de regular su consumo para evitar afectaciones en el ser humano.

