

Estudio del impacto ambiental de medicamentos de control especial en Bogotá, Colombia. Caso de estudio: lorazepam.

Environmental impact assessment for controlled drugs in Bogota, Colombia. Lorazepam case study.

**Ibeth Eileen López¹, Bibiana Margarita Vallejo², Clara Eugenia Plazas³,
Luisa Marina Gómez⁴ y Helber de Jesús Barbosa⁵.**

Fecha de recepción: 17 de noviembre de 2015

Aceptación: 23 de mayo de 2016

Recibido versión final: 23 de mayo de 2016

Resumen

El aumento de la población, el incremento de su expectativa y calidad de vida, la cobertura de los sistemas de salud y el crecimiento del mercado farmacéutico (entre otros factores) ha dado lugar a la presencia de una nueva generación de residuos peligrosos. En Colombia, una de las causas por las cuales no se han realizado estudios relacionados con el impacto ambiental de los medicamentos es la ausencia de cifras acerca de la cantidad depositada diariamente en rellenos sanitarios, destruida en plantas gestoras de residuos peligrosos o encontrada en plantas de tratamiento de aguas residuales. Se encontró que solo en Bogotá se destruyen en promedio anualmente 9.310.123 unidades farmacéuticas (tabletas, grageas, cápsulas, ampollas) de productos de control especial, sin considerar las desechadas a nivel doméstico. El impacto ambiental del lorazepam (activo de estudio seleccionado)

-
1. Química Farmacéutica. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Nacionalidad: colombiana. Email:
 2. PhD. Profesora Asociada. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Nacionalidad: colombiana. Email: bmvallejod@unal.edu.co.
 3. PhD. Profesora Asociada. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Nacionalidad: colombiana. Email:
 4. PhD. Investigadora Asociada. Departamento de Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia. Nacionalidad: colombiana. Email:
 5. MSc. Profesor Asociado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Nacionalidad: colombiano. Email:

se basó en la información suministrada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en los años 2012 y 2013 sobre la cantidad usada en producción y destruida. Los datos fueron evaluados utilizando la matriz de Leopold, un software especializado y ensayos de laboratorio complementarios. Este estudio pretende sensibilizar a fabricantes, prescriptores y pacientes sobre la responsabilidad ambiental en el uso de medicamentos de control especial.

Palabras clave

Lorazepam, medicamentos de control especial, disposición final, impacto ambiental.

Abstract

Population rise, the increase of their life expectancy and quality, the coverage of health systems and the growth of the pharmaceutical market (among other factors) has resulted in the presence of a new generation of hazardous waste. In Colombia, one of the reasons why there are no studies on the environmental impact of medicines is the lack of available data about the daily amount that is deposited in landfills, destroyed in hazardous waste facilities or found in wastewater treatment plants. We found that only in Bogota 9.310.123 pharmaceutical forms (tablets, pills, capsules, ampoules) associated with controlled drugs were eliminated in average per year, without considering the units disposed at the domestic level. We selected the active pharmaceutical substance lorazepam in order to calculate its environmental impact, based on the data provided by the Fondo Nacional de Estupefacientes for dangerous solid waste in Bogota between 2012 and 2013 about the quantity of lorazepam consumed and destroyed in plants. The data were evaluated by using Leopold's matrix, a specialized software and complementary laboratory experiments. This investigation pretends to sensitize manufacturers, prescriptors and patients about their environmental responsibility in the use of controlled drugs.

Keywords

Lorazepam, controlled drugs, final disposal, environmental impact assessment.

Introducción

La tendencia mundial en la investigación sobre impacto ambiental y prácticas comunes de disposición final de medicamentos después de su uso (Brooks *et al.* 2012) en los últimos años ha llevado al desarrollo de trabajos de investigación donde se ha encontrado la presencia de componentes de diversos productos farmacéuticos en aguas superficiales, aguas subterráneas, e incluso aguas tratadas para el consumo humano (Halling-Sorensen *et al.* 1998).

Una parte considerable de los residuos presentes en aguas residuales y rellenos sanitarios contiene material orgánico y otra parte está conformada por una gran cantidad de residuos peligrosos generados a partir de actividades industriales o domésticas (Organización Panamericana de la Salud 1996). La escasez de infraestructura para el tratamiento de aguas residuales y la eliminación de diferentes tipos de residuos han favorecido la disposición no controlada

de residuos peligrosos y la proliferación de plantas de reciclaje, tratamiento y disposición que ejercen sus operaciones bajo condiciones desfavorables para el medio ambiente (Rodríguez y Ramos 2013).

Factores como el crecimiento de la población, de la cobertura de servicios de salud, el aumento en la calidad y la expectativa de vida debido al uso de medicamentos y a su asequibilidad, el incremento del consumo per cápita, la expansión de los mercados, la expiración de las patentes (genéricos menos costosos), nuevos grupos objetivo, inversión de la estructura de edad en el general de la población y los nuevos usos para medicamentos existentes (Daughton 2011; Kümmerer 2010), han dado lugar a una nueva generación de residuos peligrosos que no son tratados ni considerados como tal por parte de los usuarios. Dentro de este grupo se encuentran los medicamentos de control especial que contienen principios activos con un alto potencial de abuso, siendo necesario un manejo diferencial por entes estatales como el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE), acogiéndose al acuerdo para el manejo de sustancias psicotrópicas (Organización de las Naciones Unidas 1971).

Durante los años 2012 y 2013 se produjeron en Colombia cerca de 26.726 toneladas al día de residuos sólidos, siendo Bogotá la ciudad donde se produce la mayor cantidad, con un total de 5.994 toneladas al día para una población de 7.741.078 habitantes (Rodríguez y Ramos 2013). Adicionalmente, son pocos los sistemas de tratamiento de aguas residuales en Colombia cuyo funcionamiento se lleva a cabo dentro de los estándares internacionales. En el país hay solamente 562 sistemas de tratamiento de aguas residuales distribuidos en 480 municipios y cerca de 89 sistemas de tratamiento ubicados en 78 municipios se encuentran abandonados, pues aunque fueron construidos nunca se entregaron a los operadores de servicios públicos (Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios 2012).

En el caso específico de la ciudad de Bogotá la planta de tratamiento de aguas residuales (PTAR) “El Salitre” realiza un tratamiento primario

químicamente asistido, que consiste en la remoción de una porción de sólidos suspendidos y de la materia orgánica del agua residual. Esta planta trata las aguas residuales producidas en el norte de la ciudad, las cuales se captan por medio del sistema de alcantarillado e interceptores (Empresa de Acueducto, Alcantarillado y Aseo de Bogotá 2014) abarcando solamente el 28,41% de habitantes de la ciudad y la mayoría del caudal total de aguas residuales es liberada directamente al río Bogotá (Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios 2012). Esta situación incrementa la probabilidad de encontrar en las aguas del río residuos peligrosos que son difícilmente eliminados por los métodos de tratamiento primario.

Debido a la complejidad en sus estructuras químicas, los principios activos que se emplean en la fabricación de medicamentos y eventualmente sus metabolitos biotransformados pueden llegar a convertirse en entidades persistentes en los ecosistemas. Muchas de estas estructuras químicas complejas pueden ser degradadas por enzimas como las lacasas, que son producidas por algunas especies de hongos y se emplean en la industria textil para la degradación del colorante índigo, en algunas telas con acabados especiales. Sus características han despertado el interés en diversas investigaciones debido a su alta afinidad por compuestos aromáticos (González *et al.* 2010).

Ante esta situación es necesario generar alternativas para el manejo y la eliminación de estos residuos, disminuyendo su impacto ambiental y los riesgos a los que se exponen los usuarios (en este caso a residuos peligrosos derivados de medicamentos) al momento de dar por terminada la etapa útil del producto; así como contribuir en la concientización de los fabricantes sobre su compromiso de responsabilidad extendida durante el ciclo de vida de un producto.

La ausencia de un criterio unificado sobre el manejo y eliminación de estos residuos por parte de los diversos actores en la cadena productiva del medicamento y la falta de información con respecto

a la cantidad de residuos peligrosos derivados del consumo de medicamentos en la ciudad de Bogotá, hace que este trabajo sea pionero en el análisis del impacto ambiental de un medicamento perteneciente al grupo de sustancias de control especial. Esto es posible a través del estudio de factores relacionados con el consumo y desecho, tales como unidades farmacéuticas destruidas en presencia del FNE, así como la incidencia de patologías relacionadas al medicamento y la definición de parámetros fisicoquímicos para determinar los riesgos asociados con la inadecuada manipulación de estos medicamentos.

Finalmente, se evalúa el potencial uso de la enzima lacasa en la eliminación de compuestos recalcitrantes (como el lorazepam) y se propone como alternativa para la depuración de algunos tipos de contaminantes, lo cual permitirá reducir la probabilidad de que estas moléculas contribuyan al deterioro ambiental en los ecosistemas en los que se encuentran presentes.

Metodología

La investigación se llevó a cabo en varias etapas. En primer lugar, se definieron los criterios para la selección de la molécula a estudiar, para esto se empleó la información suministrada por el FNE con relación a las sustancias fiscalizadas disponibles y comercializadas en Colombia durante los años 2012 y 2013. Como elementos de selección se consideraron todas aquellas características del medicamento que facilitaran el análisis de su comportamiento dentro de la cadena de distribución, como: la cantidad de presentaciones comerciales; el número de laboratorios farmacéuticos que las importan; la inclusión de las sustancias dentro del Plan Obligatorio de Salud del Estado; la cantidad consumida y destruida anualmente en el país; y la prevalencia de las enfermedades para las cuales el medicamento tiene una indicación aprobada en el país.

En segundo lugar, se evaluó el impacto ambiental del principio activo seleccionado como caso de estudio, mediante un análisis *in silico* empleando el *software* EPI SUITE® 2012 de la Agencia de

Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), que permite predecir los efectos tóxicos de sustancias químicas empleadas a nivel industrial. Se trabajó con los datos aportados por los módulos computacionales BLOWIN™, DERMWIN™ y ECOSAR™, con el fin de obtener una aproximación acerca de los efectos de la sustancia en el ambiente, en términos de toxicidad acuática, biodegradabilidad y absorción dérmica, información necesaria para el análisis a través de la matriz de Leopold.

En tercer lugar, con el empleo de la matriz de Leopold se establecieron las relaciones de causalidad entre una acción determinada dentro del proceso de fabricación, consumo y post consumo de la sustancia modelo y sus posibles efectos sobre el ambiente, para establecer las acciones que generan un mayor impacto dentro los factores ambientales evaluados.

En la etapa final de la investigación se planteó la realización de ensayos de laboratorio como un aporte a las opciones de tratamiento de residuos, con el propósito de evaluar el efecto de una enzima sobre el lorazepam. Los reactivos lorazepam y enzima lacasa fueron caracterizados químicamente y a continuación se estandarizó una metodología para evaluar el seguimiento de la reacción entre la enzima (lacasa marca comercial ECO-FADE LT-100) y el sustrato lorazepam (estándar de referencia calidad USP). Para ello se establecieron las condiciones óptimas de temperatura y concentración, y se hicieron diversos ensayos con el fin de establecer la mejor relación de concentración entre enzima y sustrato. El seguimiento de la degradación del sustrato se realizó mediante espectrofotometría UV empleando el equipo T70 UV/VIS PG *instruments*, en un rango de longitud de onda de 200 a 300 nm.

Resultados

Selección de la sustancia lorazepam

Con la información suministrada por el FNE se identificaron 331 sustancias fiscalizadas. Para facilitar la búsqueda relacionada con su consumo y desecho se excluyeron aquellas sustancias cuya previsión fuera

inferior a los 5g por año, procesadas por menos de 2 o más de 6 laboratorios farmacéuticos y aquellas que tuvieran más de 3 presentaciones comerciales o formas farmacéuticas. Un criterio importante de selección fue el uso de la sustancia en el tratamiento de patologías crónicas y que estuvieran incluidas en el Plan Obligatorio de Salud del Estado (POS). En la Figura 1 se presenta cada una de las etapas seguidas para la selección de la sustancia a estudiar, esto se hizo para facilitar el manejo de la información consignada en los informes escritos y archivos físicos del FNE.

Como resultado se preseleccionaron lorazepam y alprazolam y se escogió la primera como sustancia modelo de estudio, debido a que para el año

2012 se solicitó para ella una previsión mayor, en comparación con el alprazolam. El lorazepam es un principio activo que pertenece al grupo de las benzodiazepinas, con actividad farmacológica del tipo ansiolítico, sedante e hipnótico, anticonvulsivante y relajante muscular. La molécula biotransformada por el organismo se elimina como el conjugado glucoronido, principalmente por orina (88%) y heces (7%), ver Figura 2.

Una vez seleccionado el principio activo se estableció que en la ciudad de Bogotá durante el año 2012 un total de 9.310.123 unidades farmacéuticas fueron destruidas mediante incineración y con la supervisión del FNE, de las cuales 269.959 correspondían al producto lorazepam (18.114

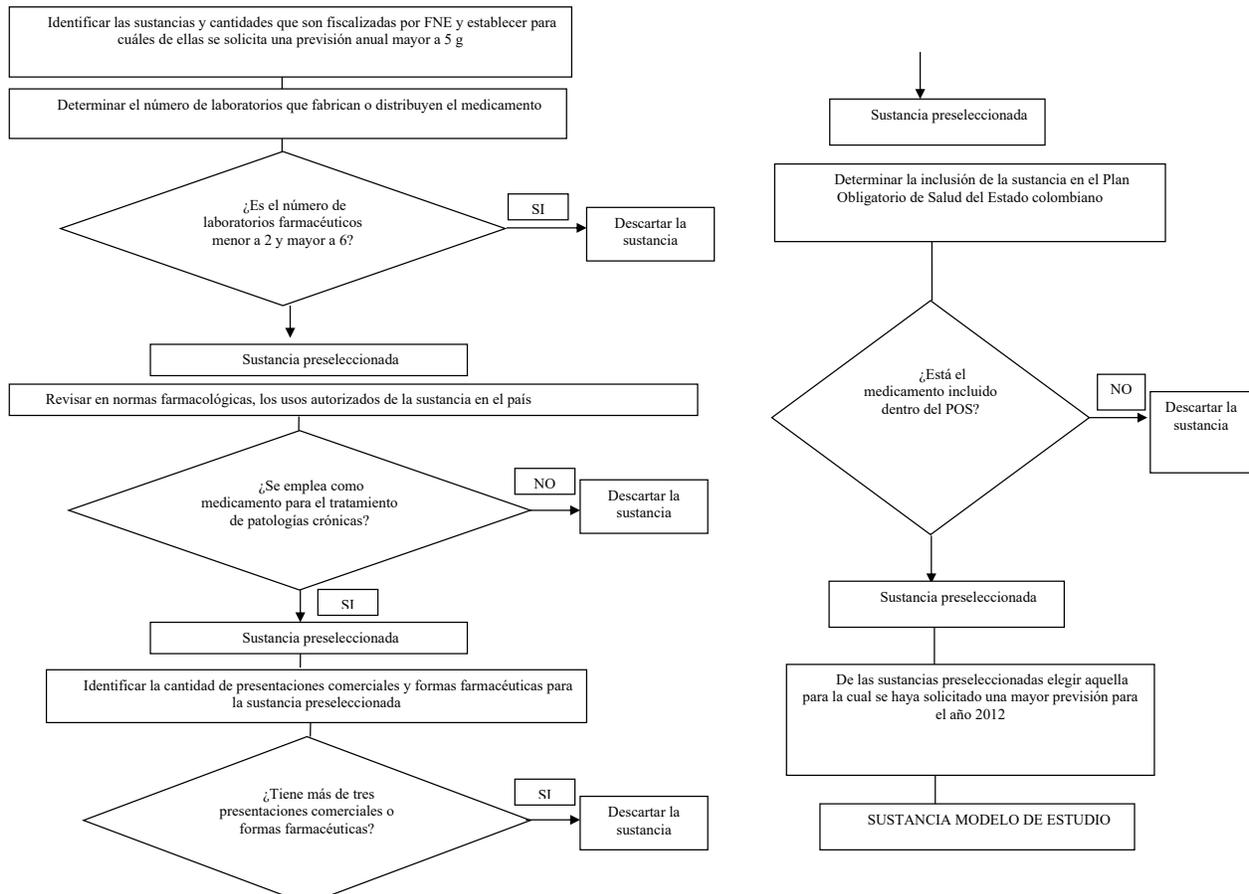


Figura 1. Flujograma de selección de molécula bajo estudio. Fuente: elaboración propia.



Figura 2. Estructura química del lorazepam y del compuesto biotransformado, lorazepam glucuronido. Fuente: Micromedex (2014).

en presentación tableta de 1 mg y 251.845 en presentación tableta de 2 mg). Las unidades para destrucción son entregadas al FNE por clínicas, laboratorios farmacéuticos y distribuidores, quienes por ley están obligados a desechar estos productos en plantas gestoras autorizadas, con la supervisión del ente fiscalizador (López *et al.* 2014).

En la Figura 3 se presentan las diversas rutas de ingreso de la molécula al ambiente. De acuerdo con los datos del FNE se puede inferir que un alto porcentaje del producto posiblemente se eliminaría como metabolito de excreción o como medicamento en desuso.

La consulta en los archivos de los formularios presentados a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes permitió conocer que en el año 2012 se reportó un total de 22.556.605 unidades farmacéuticas de lorazepam como ventas o salidas por parte de los laboratorios productores o importadores en toda Colombia y para 2013 un total de 30.779.978 unidades.

Debido a la complejidad del mercado farmacéutico no es posible establecer una correlación directa entre el consumo o producción de unidades farmacéuticas durante un año con respecto a la cantidad desechada en los actos de destrucción supervisados por el FNE; sin embargo, el análisis de estas cifras ofrece un panorama relacionado con la cantidad de desechos peligrosos derivados de medicamentos que se generan anualmente en el país.

Análisis *in silico* de los parámetros ambientales

El análisis realizado con el módulo ECOSAR™ emplea la relación cuantitativa entre estructura y actividad, y relaciona de forma empírica los parámetros moleculares, las propiedades fisicoquímicas de los productos químicos orgánicos y las respuestas fisiológicas en el organismo. Este análisis permitió establecer los valores de toxicidad acuática para el lorazepam a partir de la información de la sustancia que se presenta en la Tabla 1.

Con el fin de predecir la toxicidad acuática de una sustancia con base en la similitud estructural de moléculas para las cuales dicha toxicidad ya ha sido determinada, se utiliza el programa ECOSAR™, en el cual la mayor parte de los cálculos se basan en el coeficiente de partición octanol-agua, así mismo la solubilidad del compuesto químico permite determinar si la molécula es o no lo suficientemente soluble para medir y predecir un efecto. Este modelo realiza las predicciones de toxicidad bajo las siguientes condiciones: pH 7, Carbono Orgánico Total (TOC) < 2 mg/L, dureza del agua moderada (150 mg/L CaCO₃) y con 100% del ingrediente activo (EPA 2012).

De acuerdo al criterio para determinar la toxicidad acuática dado por la EPA en su oficina de prevención y contaminación de tóxicos (EPA 2012) se encontró que la molécula lorazepam, clasificada como una amida, tiene valores de toxicidad acuática aguda

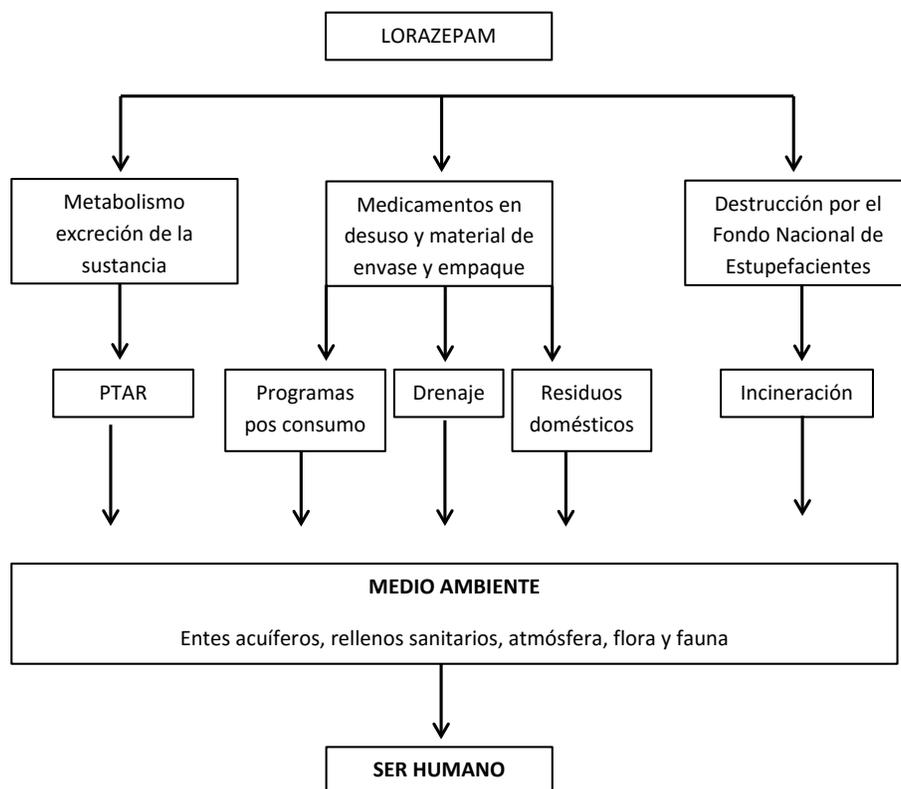


Figura 3. Rutas de entrada de lorazepam al medio ambiente. Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas reportadas por el software EPI SUITE™ para realizar las estimaciones de toxicidad del lorazepam.

| Parámetro | Valor |
|-----------------|---------|
| Log KOW | 2,408 |
| Solubilidad. | 80 mg/L |
| Pka | 13,00 |
| Punto de fusión | 167°C |

Fuente: *software* EPI SUITE™.

entre 1 y 100 mg/ml y de toxicidad acuática crónica entre 0,1 y 10 mg/ml, que corresponden a toxicidades acuáticas moderadas (ver Tabla 2).

Tras el análisis de la información aportada por el módulo BLOWIN™ se estableció que la molécula es poco biodegradable. De acuerdo con el análisis

aplicando el modelo Biowin 3 se tiene como resultado para la molécula de lorazepam una biodegradación que ocurre en meses, y con el modelo Biowin 5 se obtiene una probabilidad de 0,12, la cual según los criterios determinados por el *software* corresponde a un compuesto no biodegradable. Esta estimación explicaría los resultados de algunas investigaciones en las cuales el lorazepam se ha encontrado en

Tabla 2. Toxicidad acuática del lorazepam, utilizando ECOSAR™

| Modelo de toxicidad | Toxicidad acuática crónica LC 50 | Toxicidad aguda LC 50 |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Daphnia | 3,280 ppm | 44,713 ppm |
| Pez | 0,187 ppm | 49,008 ppm |
| Alga verde | 1,878 ppm | 1,683 ppm |

Fuente: ECOSAR™.

aguas residuales y fuentes de agua potable (Calisto y Estevez 2009; Jelic *et al.* 2012; Kostich *et al.* 2014).

Finalmente, el uso del módulo DERMWIN™ permitió estudiar la posibilidad de que una sustancia pueda atravesar barreras biológicas y producir efectos no solo en el ser humano, sino en diversas clases de organismos vivos que entren en contacto con ella. Se determinaron los parámetros correspondientes al coeficiente de permeabilidad dérmica, la dosis dérmica absorbida por evento (DA evento) y la dosis dérmica absorbida (DAD) del lorazepam, como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de toxicidad dérmica para lorazepam estimados mediante el *software* DERMWIN™.

| Parámetro | Valor |
|----------------------------|----------------------------------|
| Kp (permeabilidad dérmica) | 0,00186 cm/h |
| (DA evento) | 0,0486 mg*cm ² /event |
| (DAD) | 5,14 mg/Kg/día |

Fuente: *software* DERMWIN™.

Las aproximaciones realizadas por el *software* están sujetas a una serie de variables biológicas, como la condición de la piel, la temperatura, el estado de hidratación (entre otras) que pueden afectar su absorción dérmica. Se considera que un compuesto con baja permeabilidad dérmica presenta un peso molecular mayor a 500 g/mol y un coeficiente de partición octanol - agua Log_{KOW} menor de -1 o mayor a 4, según el criterio establecido por De Heer (Health & Consumer Protection Directorate 2004). El peso molecular del lorazepam es de 321,2 g/mol y su coeficiente de partición Log_{KOW} es igual a 2,4; se encontró que con estas propiedades el fármaco podría atravesar la piel y potencialmente producir un efecto nocivo en el organismo.

El resultado de la aplicación de los módulos computacionales ECOSAR™, BIOWIN™ y DERMWIN™, permitió corroborar la acertada selección de la sustancia de estudio lorazepam, que inicialmente fue soportada por sus propiedades

estructurales y fisicoquímicas que la proyectaban como una sustancia recalcitrante, modelo para estudios sobre impacto ambiental.

Evaluación del impacto ambiental de lorazepam

Para la evaluación del impacto ambiental se utilizó como herramienta la matriz de Leopold, (ver Tabla 4), se identificaron las acciones asociadas con la producción de medicamentos, consumo y eliminación de residuos de medicamentos, y se estableció la magnitud e importancia de cada una de ellas sobre los recursos agua, suelo, atmósfera, salud humana, fauna y flora.

Los puntajes asignados corresponden a magnitud e importancia, calificadas como baja (1), media (2) y alta (3). Para la evaluación de la magnitud del impacto se estableció que las acciones de magnitud baja corresponden a aquellas que no alteran el estado natural del factor ambiental, mientras que las magnitudes media y alta corresponden a la inclusión de un componente ajeno al factor ambiental que ocasiona un cambio en el mismo (Páez 2011).

Con relación a la importancia de una acción, las calificaciones baja y media involucran algún grado de reversibilidad y recuperabilidad del factor ambiental con total o parcial recuperación de sus características iniciales tras el cambio implementado, mientras que la importancia alta no contempla posibilidad alguna de retornar a las características iniciales del factor ambiental una vez ocasionada la alteración.

Para realizar los cálculos de la matriz de Leopold es necesario multiplicar la magnitud (dato de celda superior por la importancia dato de celda inferior) y luego sumar los valores obtenidos para cada una de las filas y columnas.

En la Tabla 4 se presenta el impacto desde las acciones domiciliarias, en donde estaría incluido el efecto de la excreción posconsumo. Dentro del análisis de los factores se consideró de igual manera la biodepuración que asocia la persistencia de los medicamentos y sus materiales de envase en el ambiente (Vallejo *et al.* 2010).

Mediante el análisis de causalidad realizado con la matriz de Leopold, se estableció que la acción que genera un mayor impacto sobre los componentes ambientales evaluados (agua, suelo, aire y componente humano) es la mezcla y desecho de medicamentos junto con residuos ordinarios, equivalente a 45 puntos; el valor está expresado como un porcentaje del total calculado para las acciones y corresponde al 18%. El resultado puede ser explicado por la capacidad de estas sustancias para ingresar en sistemas hídricos, vía lixiviados o por prácticas incorrectas de desecho, como arrojar los medicamentos en el inodoro.

En segundo lugar, se identificó el incumplimiento de las normas ambientales por parte de las plantas gestoras de residuos peligrosos con un valor calculado en 16% y la disposición de vertimientos no tratados directamente al río Bogotá con un 14%; las demás acciones evaluadas presentan porcentajes de afectación menores. Asimismo, fue posible establecer que el componente ambiental que se evidencia como el principalmente afectado es la salud humana, con el mayor valor encontrado equivalente a 60 puntos.

Ensayos de laboratorio

Con los espectros de absorción UV en un rango de longitud de onda de 200 a 300 nm (ver Figura 4) se pudo establecer que la enzima lacasa presenta un pico de absorbancia máxima cercano a los 215 nm, mientras que el lorazepam presentó un pico característico a los 230 nm, que corresponde con la información reportada para la cuantificación de lorazepam (Moffat *et al.* 2011).

Mediante ensayos de laboratorio se encontró la proporción indicada entre la enzima y el principio activo y fue posible generar un espectro para la mezcla obtenida en el cual se observan los picos de absorbancia característicos de ambas sustancias en el tiempo cero, como se muestra en la Figura 5. Se estandarizó la metodología de ensayo en términos de las condiciones óptimas de temperatura, concentración y tiempo de reacción para la enzima, observándose

una disminución cercana al 45% en la absorbancia de la mezcla posterior a la reacción, lo cual puede estar asociado con la degradación del lorazepam.

Discusión

De la información existente sobre el lorazepam se encontró que en el país hay un consumo potencial del medicamento equivalente a 412.000 pacientes, de los cuales 82.400 se ubican en la ciudad de Bogotá (Pradilla *et al.* 2003). Su empleo en el manejo de los trastornos de ansiedad según el Estudio Nacional de Salud Mental (Ministerio de la Protección Social 2005) evidenció que el 19,3% de la población colombiana, es decir 9.367.294 individuos, presentaron trastornos de ansiedad alguna vez en su vida, siendo éste uno de los trastornos más frecuentes en la población colombiana. La ciudad de Bogotá y la región del Pacífico presentan la prevalencia más elevada de trastornos de ansiedad (6,7%), equivalente a 464.464 personas que en algún momento de su tratamiento crónico desecharán sus medicamentos, permitiendo la entrada en el ambiente de estas sustancias por diversas vías, incluyendo las etapas de excreción posterior al consumo y el metabolismo del medicamento. En este trabajo no se evaluó la excreción y metabolismo humano dentro de la matriz de Leopold debido a la misma complejidad de los procesos involucrados en la biotransformación de una sustancia activa. Por ende, los estudios consultados en diversos tipos de moléculas no son concluyentes aún en atribuir un impacto específico a los residuos provenientes exclusivamente de la excreción y metabolismo, aunque es previsible que los metabolitos biotransformados de la molécula también puedan ocasionar un impacto sobre el medio ambiente (Kosjeck *et al.* 2012).

De otra parte, en la ciudad de Bogotá, del total de unidades farmacéuticas de control especial que se destruyeron durante un año en plantas gestoras de residuos peligrosos, el 2,89% corresponden al medicamento lorazepam. Este es un producto utilizado en enfermedades de carácter crónico

Tabla 4. Matriz de Leopold para el lorazepam: Magnitud (dato superior), Importancia (dato inferior).

| Factores del ambiente que pueden ser afectados | | | | | | | | |
|--|---|--|--|---|---|---|---|----|
| | Agua | Suelo | Atmósfera | Humano | Fauna y flora | Biodepuración | | |
| | Medicamentos que alcanzan aguas residuales, superficiales y potables (calidad de aguas residuales, potables) | Presencia de medicamentos en rellenos sanitarios (suelos) y lixiviados | Calidad del aire producto de la incineración de residuos | Deterioro de salud humana producto de manejo inapropiado de residuos peligrosos | Exposición de animales y plantas a residuos peligrosos provenientes de medicamentos | Persistencia en el ambiente de los medicamentos, sus envases y empaques | Acciones que más impactan en el ambiente | |
| Acciones que pueden alterar el ambiente | Plantas de Respel que no cumplen con los requerimientos ambientales | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 42 | |
| | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | |
| | Ubicar plantas de tratamiento de residuos peligrosos próximas a zonas urbanizadas y áreas de cultivo | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 24 |
| | | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | |
| | Incineración de medicamentos | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 19 |
| | | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | |
| | Vertimientos no tratados provenientes de actividades industriales (producción de medicamentos directamente al río Bogotá) | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 32 |
| | | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | |
| | Depositar medicamentos en el drenaje | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 32 |
| | | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | |
| | Depositar medicamentos junto con desechos ordinarios | 2 | 3 | 2 | 2 | 3 | 3 | 45 |
| | | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| | Uso de aguas residuales como aguas de riego | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 27 |
| | | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | |
| Vertimientos no tratados de las aguas residuales provenientes de las zonas domiciliarias y hospitales directamente al río Bogotá | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 35 | |
| | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | | |
| Factor ambiental que más resulta afectado | 47 | 21 | 29 | 60 | 58 | 41 | | |

Fuente: elaboración propia.

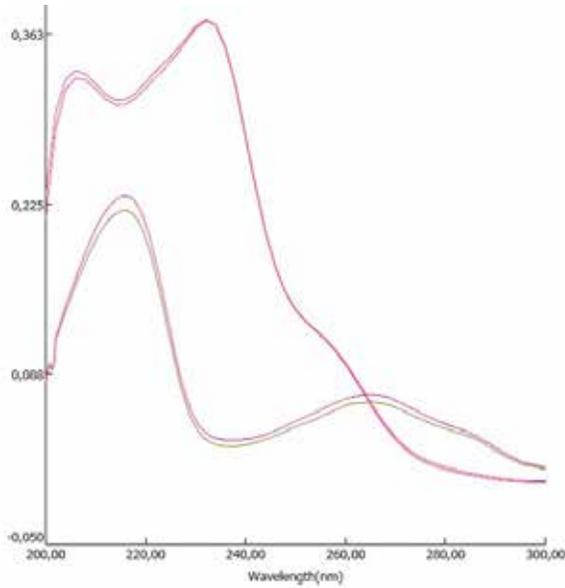


Figura 4. Espectros del lorazepam y la enzima lacasa, ensayo en réplica. Fuente: elaboración propia.

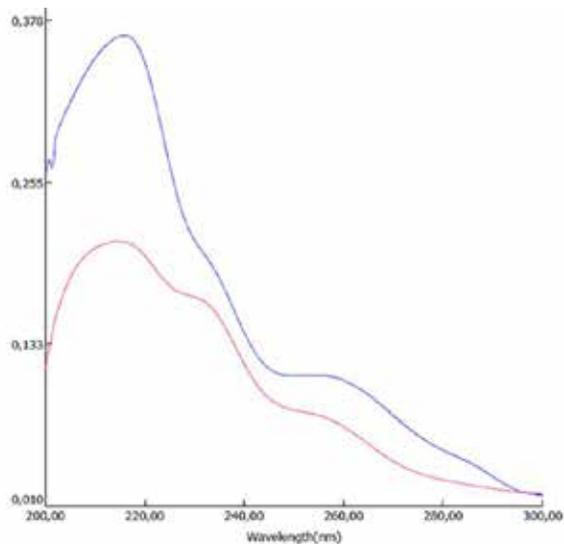


Figura 5. Espectros antes y después de la reacción enzima lacasa y lorazepam. Fuente: elaboración propia.

como la epilepsia, que presenta un elevado índice de prevalencia en la ciudad capital (López *et al.* 2014).

De acuerdo con los resultados de esta investigación es posible que esta molécula pueda estar provocando efectos nocivos en la población, asociados con la

comisión de actos ilícitos, el abuso de sustancias o la falsificación de productos debido a su inadecuada manipulación. Adicionalmente y teniendo en cuenta los datos aportados por EPISUIT™, se puede inferir que la presencia de esta molécula en el ambiente dé lugar a efectos que a largo plazo pueden tener incidencia sobre él en función de su ruta de acceso, como se presentó en la Figura 3.

El análisis llevado a cabo con la matriz de Leopold y los resultados para los valores calculados muestran que existe la posibilidad de encontrar lorazepam en rellenos sanitarios y aguas residuales. Aunque la cantidad de este medicamento en esos lugares no fue cuantificada mediante pruebas químicas, las propiedades físico químicas de esta molécula y las cantidades consumidas en la ciudad son un indicio para seleccionar esta sustancia como un potencial trazador en estudios sobre impacto ambiental para sustancias de control especial en el país.

Aunque se cuenta con variedad de estudios que pretenden identificar y cuantificar las sustancias farmacéuticas presentes en diversas matrices ambientales (Brooks y Berninger 2012; Siler *et al.* 2013), no hay mayores estudios que hayan llegado a determinar los efectos sobre la salud humana de moléculas biológicamente activas provenientes de los medicamentos, prioritariamente tras la exposición crónica a residuos, pero es previsible identificar el impacto en el deterioro en la salud humana asociado al uso incorrecto y a la manipulación de estos residuos, lo cual se exagera con el abuso de sustancias y la automedicación, factores causantes de enfermedades y muertes alrededor del mundo.

Una de las proyecciones de este estudio fue el desafío experimental del uso de enzimas tipo lacasas, las cuales han sido identificadas como una alternativa de tratamiento de residuos generados por medicamentos que presentan propiedades químicas que les permiten resistir procesos de degradación natural (Gaitán *et al.* 2011), dando lugar a su acumulación en los ecosistemas y contribuyendo al deterioro de los componentes ambientales que regulan diversos ciclos biológicos.

La selección de las lacasas como enzimas de estudio, se fundamentó en el conocimiento que se tiene de su uso en la industria textil y su gran afinidad por compuestos con anillos aromáticos y grupos funcionales del tipo amida, estructuras similares al lorazepam (Figura 2). Estas consideraciones permiten prever algún tipo de afinidad de la enzima por el lorazepam, siendo así que la presencia de la lacasa disminuiría la concentración del principio activo en unas condiciones de reacción controladas.

El cambio en los valores de absorbancia de las sustancias originales (Figura 4) con relación a los espectros de la mezcla de la reacción (Figura 5) a la temperatura de máxima actividad de la enzima permiten inferir que está ocurriendo un cambio de concentración. Este comportamiento se traduce en una disminución de la absorbancia en el rango de longitud de onda del ensayo, lo que a su vez se relaciona con la degradación de la molécula sustrato (lorazepam), por efecto de la enzima o degradación de ambas sustancias. Sin embargo, dado que la ficha técnica de la enzima establece que para la temperatura empleada en el ensayo no se presenta degradación alguna de ésta, se puede afirmar que la disminución en la absorbancia de la mezcla se debe a la acción de la enzima sobre la molécula de lorazepam.

El resultado obtenido permitiría considerar el potencial uso de la enzima, para el diseño de sistemas de tratamiento *in situ* que faciliten la reducción o eliminación de este tipo de sustancias de los entes acuíferos, bien sea a nivel industrial optimizando los sistemas para el tratamiento de vertimientos, o a nivel doméstico, eliminando los residuos producidos tras las etapas de metabolismo y excreción, en el punto más cercano a su generación.

Conclusiones

La información relacionada con las ventas de lorazepam en los últimos años (22.556.605 para el 2012), las unidades de residuos farmacéuticos destruidos por incineración (9.310.123), en particular de lorazepam (269.959) y sus posibles efectos sobre el

medio ambiente a nivel local, discutidos previamente, favorecen la consolidación de la conciencia ambiental no solo por parte del consumidor, sino del productor, quien debe promover la generación de alternativas que permitan mitigar los posibles efectos nocivos en el medio ambiente de su producto, además de brindar al usuario información acerca de la correcta disposición de estos medicamentos.

De acuerdo a los resultados encontrados en el análisis *in silico*, después de aplicar los módulos computacionales ECOSAR™, BIOWIN™ y DERMWIN™, se identificó al lorazepam como una amida con toxicidad acuática moderada y no biodegradable por lo que se ha encontrado su presencia en fuentes de agua y aguas residuales, además de tratarse de un fármaco que puede atravesar membranas y potencialmente producir un efecto nocivo en los organismos.

Se estableció que las acciones de mayor impacto ambiental ocasionadas por la molécula recalitrante lorazepam en los componentes ambientales evaluados fue la disposición de este medicamento y sus empaques en los rellenos sanitarios, su eliminación habitual en el drenaje, el incumplimiento de la normatividad por parte de las empresas que realizan la disposición de residuos peligrosos y la carencia de tratamientos adecuados de aguas residuales contaminadas con medicamentos.

El tratamiento del lorazepam con enzimas tipo lacasas puede ser una alternativa para degradar este principio activo. Este caso de estudio justifica el desarrollo de tecnologías eficientes para la depuración de contaminantes producidos por medicamentos en fuentes de agua, aguas residuales y plantas de tratamiento de residuos peligrosos. Esto se traducirá en la mejora de la calidad de los ecosistemas afectados por su presencia, factor que hasta ahora no había sido considerado.

Referencias

Brooks, B., Berninger, J., Ramírez, A. y Hugget, D. 2012. "Perspectives on Human Pharmaceuticals in the Environment". En: *Human Pharmaceuticals in*

- the Environment Current and Future Perspectives*, editado por B. Brooks y D. Huggett, 1-16. Nueva York: Springer.
- Calisto, V. y Estevez, V. 2009. "Psychiatric pharmaceuticals in the environment". *Chemosphere* 77(10): 1257-1274.
- Daughton, C. 2011. "Illicit drugs: Contaminants in the environment and utility in forensic epidemiology". *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 210: 59-110.
- Empresa de Acueducto, Alcantarillado y Aseo de Bogotá – EAAB. 2014. Guía conceptual sobre la PTAR. Bogotá. Consultado el 1 de marzo de 2014. http://www.acueducto.com.co/wpsv61/wps/html/resources/PTAR/guia_concPTARSalitre.pdf
- Environmental Protection Agency of the United States - EPA. 2012. Estimating Aquatic Toxicity using ECOSAR Sustainable Futures. P2 Framework Manual EPA-748-B12-001, Environmental Protection Agency Water Office.
- Gaitán, I., Medina, S., González, J., Rodríguez, A., Espejo, A., Osma, J., Sarria, V., Alméciga Díaz, C. y Sánchez O. 2011. «Evaluation of toxicity and degradation of a chlorophenol mixture by the lacasseproduced *Trametes pubescens*». *Bioresource Technology* 102 (3): 3632-3635.
- González, L., Sarria, V. y Sánchez, O. 2010. "Degradation of Chlorophenols by sequential Biological-advance oxidative process using *Trametespubescens* and TiO₂/UV". *Bioresource Technology* 101(10): 3493-3499.
- Halling-Sorensen, B., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Lutzhoft, H. y Jorgensen, S.E. 1998. "Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review". *Chemosphere* 36(2): 357-394.
- Health & Consumer Protection Directorate. 2004. Guidance Document on Dermal Absorption (Sanco/222/2000 rev.7, 19 March 2004). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate.
- Jelic, A., Fatone, F., Di Fabio, S. y Petrovic, M. 2012. "Tracing pharmaceuticals in a municipal plant for integrated wastewater and organic solid waste treatment". *Science of the Total Environment* 433: 352-361.
- Kosjek, T., Perko, S., Zunpanc, M., Zanoski, M., Landeka, T., Zigon, D., Kompare, B. y Healt, E. 2012. "Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment". *Water Research* 46(2): 355-368.
- Kostich, M., Batt., A. y Lazorchak, J. 2014. "Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from large waste water treatment plants in the US and implications for risk estimation". *Environmental Pollution* 184: 354-359.
- Kümmerer, K. 2010. "Pharmaceuticals in the environment". *Annual Review of Environment and Resources* 35: 57-75.
- López, I., Vallejo, B., Plazas, C., Gómez, L., y Barbosa, H. 2014. Análisis del impacto ambiental de residuos peligrosos en la ciudad de Bogotá, caso de estudio medicamentos de control especial. XXXIV Congreso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental. México.
- Micromedex 2.0. 2014. Lorazepam Pharmacokinetics. Truven Health Analytics Inc. Consultado el 25 de abril de 2014. <http://truvenhealth.com/>.
- Ministerio de la Protección Social. 2005. Estudio nacional de salud mental. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Fundación FES Social.
- Moffat, A., Osselton, D. M., Widdop, B. y Watts, J. 2011. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Cuarta edición. Londres: Pharmaceutical Press.
- Organización de las Naciones Unidas – ONU. 1971. Convenio sobre sustancias sicotrópicas de 1971. Viena, Austria.
- Organización Panamericana de la Salud – OPS. 1996. Análisis Sectorial de Residuos Sólidos en Colombia. Bogotá: Ministerio de Medio Ambiente de Colombia. Consultado el 5 de abril

- de 2014. <http://www.bvsde.paho.org/eswww/fulltext/analisis/colombia/colombia6.html>.
- Páez J. 2011. *Elementos de gestión ambiental*. Quito: AMEcuador
- Pradilla G., Vesga, B. y Fidiás L. 2003. “Estudio neuro-epidemiológico nacional (EPINEURO) Colombiano”. *Revista Panamericana de Salud Pública* 14(2): 1680-5348.
- Rodríguez, A. y Ramos, C. 2013. *Disposición Final de Residuos Sólidos en Colombia 2013*. Bogotá: Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios.
- Siler, S., Duda, S., Brown, R., Gbemudu, J., Weier, S. y Glaudemans, J. 2013. Safe disposal of unused Controlled Substances current challenges and opportunities for reform. Editado por Avalere Health. Washington.
- Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios. 2012. Informe técnico sobre sistemas de tratamiento de aguas residuales en Colombia. Bogotá: Superintendencia de Servicios Públicos Domiciliarios.
- Vallejo, B., Pérez, L., Plazas, C. y Gómez, L. 2010. “Propuesta de una guía para el manejo ambiental de los procesos en la industria cosmética”. *Revista Arte y Ciencia Cosmética* 47: 17-27.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la entidad gubernamental Fondo Nacional de Estupefacientes por facilitar el acceso a la información para el desarrollo de la investigación, y a la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo al proyecto “*Propuesta de una alternativa metodológica para la disposición final de medicamentos con elevados índices de impacto ambiental. Caso de estudio*”. Convocatoria Programa Nacional de Semilleros de investigación, creación e innovación de la Universidad Nacional de Colombia 2013-2015.

Citar este artículo como:

López, I., Vallejo, B., Plazas, C., Gómez, L. y Barbosa, H. 2016. “Estudio del impacto ambiental de medicamentos de control especial en Bogotá, Colombia. Caso de estudio: lorazepam”. *Gestión y Ambiente* 19(1): 34-47.