



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**ANALGÉSICOS Y SU INFLUENCIA EN EL MEDIO AMBIENTE
COMO CONTAMINANTES EMERGENTES.**

Autor: Miguel Gil Prieto.

Fecha: 22-07-2020.

Tutor: Concepción González Huecas.

ÍNDICE

1	RESUMEN:	3
2	INTRODUCCIÓN:	3
2.1	Analgésicos como contaminantes emergentes.....	5
3	OBJETIVOS:	6
4	MÉTODOS Y MATERIALES:	6
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	7
5.1	Presencia de analgésicos en el medio ambiente.....	7
5.2	Traslocación de los analgésicos a cultivos de consumo humano y animal.	9
5.3	Efectos adversos de los analgésicos en el medio ambiente sobre los animales de interés en la ganadería y el consumo humano.	10
5.4	Efectos adversos debidos al consumo crónico e involuntario de analgésicos presentes en el medio ambiente sobre la salud humana.....	11
5.5	Efecto de los analgésicos sobre los tratamientos de aguas residuales para la eliminación de fármacos.	14
6	CONCLUSIONES:	16
7	BIBLIOGRAFÍA:.....	17

1 RESUMEN:

Los contaminantes emergentes se definen como compuestos de distinto origen y naturaleza química cuya presencia e impacto en los distintos ecosistemas son parcial o totalmente desconocidos, y, por lo tanto, necesitan ser investigados en mayor profundidad. Los analgésicos son uno de los contaminantes emergentes más comúnmente encontrados en aguas. En base a esta situación, el objetivo principal de este trabajo es analizar la trascendencia de los analgésicos como contaminantes sobre el medio ambiente. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica.

Los analgésicos ejercen un impacto medioambiental muy relevante, afectando a los ecosistemas acuáticos, desplazándose a los cultivos y a la cadena trófica, afectando procesos de depuración de aguas contaminadas y hasta poniendo en peligro la salud humana. Se han encontrado evidencias de que los analgésicos considerados de mayor riesgo ecológico en aguas superficiales son el diclofenaco, ibuprofeno y codeína, pudiendo trasladarse a otros compartimentos ecológicos como el medio edáfico, e incluso a los alimentos de origen animal y vegetal. También afectan a los métodos de descontaminación microbiológica de aguas, como en los tratamientos de lodos activados. Finalmente, esta contaminación con analgésicos afecta a la salud humana debido a la toxicidad crónica inherente de estos fármacos, pudiendo desencadenar patologías tan graves como infartos de miocardio, cáncer, e incluso terminación temprana del embarazo.

Últimamente se están recopilando más datos sobre la naturaleza y magnitud del problema que puede acarrear la aparición en el medioambiente de los analgésicos. Debido al uso tan amplio de estos fármacos en la sociedad, la legislación sobre su presencia y tratamiento en el medio ambiente debería ser más estricta, a la par que sería deseable que la investigación llevada a cabo sobre este tema fuera más extensa y específica. De esta manera, estaríamos a tiempo de prevenir las consecuencias indeseables producidas por estos fármacos, por otro lado tan necesarios y beneficiosos para nuestra Salud Pública.

2 INTRODUCCIÓN:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el agua contaminada como aquella cuya *"composición haya sido modificada de modo que no reúna las condiciones para el uso que se le hubiera destinado en su estado natural"*.(1)

El agua se trata de nuestro principal recurso natural, fuente de bienestar y salud y elemento indispensable para los procesos industriales, alimenticios, médico-sanitarios y, en general, para el desarrollo. Sin agua de buena calidad es imposible garantizar el bienestar del medio ambiente, de la especie humana, de los animales y de las plantas. Como sabemos, es una de las grandes preocupaciones de nuestra época teniendo en cuenta en la actualidad, cerca de 5 millones de personas en el mundo mueren por beber agua contaminada, que existe una distribución irregular de los recursos hídricos y un uso incontrolado e irrespetuoso debido a diferentes causas que provocan su contaminación. Entre sus causas citamos: Desechos industriales, aumento de la temperatura, uso de pesticidas en agricultura, deforestación, derrames de petróleo, vertidos domésticos incontrolados, etc. (2) Todo lo anterior, pone en

evidencia que ciertas actividades antropogénicas son responsables de enfermedades, mortalidad, cambio climático que sufre la tierra en general y en particular graves afecciones en el medio acuático, objeto de este trabajo.

El ámbito de estudio se centra ahora, en la preocupación que produce el desecho de un gran número de sustancias químicas encontradas en las aguas, provenientes del empleo de sustancias que provienen de ámbitos relacionados con la medicina, la industria, la agricultura, e incluso aportadas por el uso normal y cotidiano a nivel doméstico. Como resultado obtenemos una distribución muy amplia de los contaminantes orgánicos.(3)

Debido a la creciente investigación, se han conseguido grandes avances en el análisis y detección de estos nuevos contaminantes (también llamados contaminantes emergentes) presentes en el agua, lo que está suponiendo, además, descubrir el amplio espectro de compuestos que contribuyen notablemente a la contaminación de este imprescindible recurso natural.(3)

Para definir el concepto de contaminantes emergentes (CE) nos vamos a basar en la legislación sectorial vigente. Según la Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas, define a textualmente a los CE como: *“sustancias o grupos de sustancias que son tóxicas, persistentes y pueden causar bioacumulación, así como otras sustancias o grupos de sustancias que entrañan un nivel de riesgo análogo”*. (4)

La Directiva 2000/60/EC se legisló para establecer un marco de actuación, e instaurar la metodología de estudio y acción para el recurso hídrico en la Unión Europea (UE), denominada UE Framework Directive (UE WFD). A través de su aplicación se está logrando una gran mejoría respecto a conseguir un aceptable estatus químico y ecológico en aguas de la UE. De esta forma, se exige a la Comisión de la UE a identificar sustancias o grupos de sustancias de prioridad que supongan un riesgo de contaminación para el ambiente acuático.(3)

Se definieron los Estándares de Calidad Medioambiental de la UE (EQS), que son la concentración de un contaminante o grupo de contaminantes en agua, sedimentos o biota del medio, que no puede ser excedida para proteger a la vida humana y al medio ambiente en general. En el caso de que existan dos reglamentaciones vigentes con distintos EQS, tendremos en cuenta la que registre menor concentración de las dos, logrando así mayor seguridad para la población. (3)

En el año 2001 se aprobó la Decisión 2455/2001/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2001, *por la que se aprueba la lista de sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE*, la cual crea la primera lista de 33 sustancias prioritarias (SP) que debían ser monitorizadas, consideradas como peligro biológico.(5) Los primeros EQS no surgieron hasta Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, *relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE para 33 SP y otros 8 CE*s.(6) En dicha Directiva se ordena que los Estados miembros monitoricen estas sustancias en aguas

superficiales, con la obligación de reportar cuales exceden de los denominados EQS. También la Directiva informa de diferentes medidas para encontrar las fuentes de contaminación de las SPs y de varios fármacos.(3)

Se actualizó con la Directiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de agosto de 2013, *por la que se modifican las Directivas 2000/60/CE y 2008/105/CE en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas Texto pertinente a efectos del EEE*, que incluyó nuevos tratamientos de las aguas y actualizó la lista con 45 SP y asentó EQS para otros 8 CEs. (7) Se creó la primera Watch List, publicada en la *Decisión de Ejecución (UE) 2015/495 de la Comisión, de 20 de marzo de 2015, por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo*, que añade 17 CEs que deben ser vigilados, aunque no se establecen EQS. Sin embargo, establece que se estudia de acuerdo con el riesgo que suponen para el medio ambiente. También se añaden indicaciones para llevar a cabo un correcto análisis y detección de las sustancias en la lista. Se indica la extracción líquido- líquido y la espectrometría de masas como las técnicas preferentes. (3)

2.1 Analgésicos como contaminantes emergentes.

Entre los CEs más preocupantes que contempla la legislación europea se encuentran los fármacos y sus productos de transformación. En general, son introducidos al medio ambiente mediante sistema de la red de saneamiento de las aguas urbanas, llevándose a cabo el tratamiento en las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR), también llamada planta de tratamiento de aguas residuales (PTAR). En niveles de concentraciones de trazas (ng/L o µg/L), se genera un acúmulo de varios de estos contaminantes en los ecosistemas acuáticos, con una gran posibilidad de que puedan producir efectos adversos sobre otros muchos ecosistemas, incluyendo afecciones en la salud humana.(3,8) Los fármacos pueden llegar en forma de metabolitos, intactos mediante orina o heces; e incluso intactos por no haber sido consumidos por el paciente. Esto puede ser por tratamiento incorrecto de la industria farmacéutica, o por el vertido incontrolado a la red de saneamiento doméstico de medicamentos sobrantes o caducados por parte de pacientes irrespetuosos con el medio ambiente. También pueden llegar a través de los residuos vertidos de forma irresponsable o pobremente tratados en las actividades ganaderas e industriales.(3)

Los analgésicos son uno de los grupos de fármacos más utilizados por el hombre y por los animales con o sin prescripción. Teniendo en cuenta que su principal indicación es el alivio del dolor de cualquier índole, se han desarrollado multitud de fármacos similares para paliar la sintomatología del paciente, interfiriendo en gran medida en la calidad de vida de la población. Por ello, los principales grupos de analgésicos son:

- Antiinflamatorios: Entre los que se cuenta los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs (selectivos de ciclooxigenasa 2 o no selectivos), uno de los grupos de fármacos más vendidos en el mundo.(9)
- Opioides: Morfina y sus derivados, ampliamente utilizados para el dolor intenso.

- Otros: Como el metamizol.

La legislación europea considera a los analgésicos, medicamentos de gran importancia en el impacto medioambiental. Los AINEs, al ser los fármacos más utilizados entre los analgésicos, también son los más relevantes a la hora de estudiar la presencia de contaminantes en el medio acuático. El diclofenaco (listado en las Watch List, en la Water Framework Directive de la Comisión Europea y en la Global Water Research Coalition) se encuentra entre las sustancias con mayores concentraciones a controlar dentro de los CEs. También se localizan en estrecha vigilancia el naproxeno, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno y ácido acetilsalicílico dentro de los AINEs.(3) Los opioides se encuentran incluidos en las listas de CEs, pero en mucho menos medida que los AINEs, ya que su uso está tremendamente restringido al ámbito hospitalario y al tratamiento de patologías infrecuentes, a pesar de que su administración, se ha visto incrementado en los últimos años. Es de resaltar la vigilancia ejercida sobre el metamizol, debido a que se está utilizando cada vez más como alternativa a los opioides en el ámbito hospitalario.(10)

3 OBJETIVOS:

- Evaluar la relevancia de los analgésicos como contaminantes sobre el medio ambiente.
- Estudiar los distintos efectos adversos que pueden tener los analgésicos por su presencia en el medio ambiente, ya sea a nivel humano o medioambiental.
- Considerar si los tratamientos actuales para la eliminación de estos fármacos son eficaces.
- Valorar si la información y estudio sobre este tema en la comunidad científica es suficiente para poder abordar el problema correctamente.
- Examinar las perspectivas futuras sobre el tema estudiado, e informar de las medidas implementables que pueden llevarse a cabo en los años venideros.

4 MÉTODOS Y MATERIALES:

Se ha realizado un trabajo de revisión bibliográfica de artículos científicos y más documentos electrónicos, además de la búsqueda de material de apoyo sobre el tema estudiado. Las bases de datos utilizadas han sido sobre todo Plos One, Elsevier y Google Scholar. Se ha tratado de que los artículos y documentos buscados sean de la mayor actualidad disponibles para abordar el tema de la manera más actualizada posible. La mayor parte de los documentos tratan de 2015 en adelante, y lo más antiguo que se ha utilizado trata de 2011. La metodología se ha basado en la búsqueda de términos tales como “contaminantes emergentes”, “analgésicos en el medio ambiente”, “analgésicos como contaminantes”, “efectos nocivos de los analgésicos sobre el medio ambiente”, etc. Por último, la legislación sobre la que se apoya este trabajo ha sido recogida de los sitios oficiales pertinentes: La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA) y el Boletín Oficial del Estado (BOE).

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1 Presencia de analgésicos en el medio ambiente.

Se debe alertar que la contaminación con analgésicos no solo se centra en el agua superficial y subterránea, sino que afecta también al medio edáfico, como cultivos, lecho del fondo de ríos, lagos y mares, sin olvidar la posible concentración en agua para el consumo doméstico, lo cual llega a interferir seriamente en la cadena trófica.

Los fármacos, y en concreto los analgésicos, son persistentes en el medio dependiendo de su mecanismo de acción. Se detectan en diversas concentraciones en los efluvios de las plantas de aguas residuales urbanas (EDAR), lodos de depuradora, sedimentos, así como en la mayoría de los recursos hídricos, tanto en aguas superficiales como aguas profundas, interfiriendo igualmente en medios acuáticos dulces como en medios acuáticos salinos.(11) Se bioacumulan los principios activos y sus productos de transformación, siendo preocupantes por las consecuencias que pueden provocar a largo plazo en los ecosistemas naturales. Aunque llevan vertiéndose incontroladamente durante muchos años, no ha sido hasta hace unos pocos años cuando la sociedad ha mostrado mayor sensibilidad y ha propiciado estudiar e investigar los efectos adversos en el medio ambiente.(8) Los fármacos son sustancias pseudo-persistentes (dependiendo de diversas condiciones, pueden persistir asentados en el medio o ser más móviles), que se instalan en el medio en concentraciones más o menos bajas, pero de forma continua.(8) Aunque no es habitual que se acumulen en ningún medio de forma masiva, el hecho de que se acumulen en el medio de forma continua hace que su presencia sea constante y muy distribuida en todo el ecosistema acuático, objeto de estudio. Por ello, pueden tener más importancia que otros compuestos más persistentes. Es el caso de paracetamol, ibuprofeno y su producto de transformación, el 2-hidroxiibuprofeno.(11)

La distribución y el tiempo de permanencia de los analgésicos en el agua dependen, al igual que en otros CEs, de varios factores como son los periodos estacionales, las propiedades fisicoquímicas del agua y del fármaco en cuestión, la capacidad de biodegradación y fotodegradación, entre otros.(3) Por ejemplo, lluvias de gran intensidad pueden provocar fenómenos hidrológicos que tienen como consecuencia que los sedimentos se resuspendan en el agua, y los analgésicos acumulados en el medio sufran una redispersión, facilitando así la dispersión en otros ecosistemas. Podría darse la circunstancia de diluirse y aumentar su concentración a la vez en el medio natural, lo que origina que sean impredecibles en su comportamiento. También, épocas secas favorecen el acúmulo y mayor concentración de los analgésicos.(3) Esto es relevante al tener en cuenta los patrones de regadío de los cultivos, los cuáles no se ajustan al patrón de los contenidos de analgésicos en los cultivos y suelos, teniendo en cuenta el análisis previo del contenido de fármacos presentes en el agua usada para la irrigación de los cultivos. Esto contribuye positivamente la teoría mencionada anteriormente que el trasvase de fármacos en los diferentes medios va a depender de lo anteriormente expuesto, siendo imprescindible el conocimiento de la capacidad de absorción del cultivo en cuestión de dichos fármacos, y su capacidad de metabolización e integración de estos a sus elementos comestibles.(12)

En cuanto los analgésicos, podemos encontrar concentraciones en torno a 60 µg/L en agua de desecho tratada, 5 µg/L en agua superficial, y 0,12 µg/L en agua de consumo. Esta cantidad excede por mucho las indicaciones fijadas por la normativa europea para los límites de detección de agua impuestos.(8) Por poner un ejemplo relevante de un analgésico que se encuentra comúnmente en el aguas superficiales, el diclofenaco excede el límite de concentración específico fijado en la regulación de la UE para él (10 ng/L en aguas y 10 ng/kg en suelos)(8), cifrado en al menos un orden de magnitud, lo que alerta del grado de exposición y riesgo de contaminación permanente que afecta potencialmente a la salud, al menos a largo plazo.(12)

En los estudios realizados en diferentes aguas del mundo, en referencia a los AINEs, encontramos niveles de hasta 60000 ng/L vinculados a diversos fármacos.(3) Son relevantes por su gran impacto y prevalencia en las aguas de estudio los siguientes:

- El ibuprofeno se localiza en casi todos los estudios en concentraciones cercanas a 5 µg/L.(9)
- El diclofenaco, igualmente muy frecuente, se encuentra en algunos casos en depuradoras en concentraciones de hasta 140 µg/L.(9)
- El dextropropoxifeno puede llegar a encontrarse en cantidades de hasta 2 µg/L.(9)
- Los morfínicos (codeína, dihidrocodeína y morfina) encontrados en grandes concentraciones en ríos y lagos, pueden llegar a valores de hasta 0.5 µg/L.(9)

En España, el ibuprofeno está presente en concentraciones de 5291 ng/L, así como el paracetamol que en estudios realizados en el río Guadalquivir (2013), se determinaron niveles de 9606 ng/L. En este sentido, existen también estudios en el río Llobregat y el Sant Joan Despí, con resultados de altas concentraciones de paracetamol en sus aguas (1060 ng/L), lo que estima que a largo plazo provoque efectos ecotóxicológicos importantes en los ecosistemas acuáticos, teniendo la consideración oficial de ríos contaminados.(3)

En este sentido, debemos tener en cuenta los productos de transformación, como es el caso de los derivados del ibuprofeno (hidroxiibuprofeno, carboxiibuprofeno y ácido carboxihidratópico), que pueden llegar a ser más tóxicos y problemáticos que el propio ibuprofeno en ciertos ecosistemas.(11)

Otros fármacos relevantes en aguas superficiales cercanas a áreas de gran afluencia hospitalaria son la codeína y otros derivados de la morfina, independientemente de los denominados AINEs.(9)

En este sentido el diclofenaco está presente en agua de regadío en menores concentraciones, entre los rangos de 250 a 1000 ng/L, y en cambio, el naproxeno, ibuprofeno y codeína que se encuentran en rangos de 100 y 250 ng/L. Recordemos que el límite de aceptación del método de detección es 10 ng/L. (12)

En el caso del metamizol, no se detecta como tal el principio activo en agua de regadío utilizadas en los cultivos de la Unión Europea, pero si se encuentran dos productos de transformación, la 4-Acetamidoantipirina (4-AAA) y la 4-Formilaminoantipirina (4-FAA) en una concentración muy alta y ciertamente preocupante (1800 ng/L). Estos resultados confirman

la mayor persistencia y movilidad de los productos de transformación que el propio metamizol, como se ha comentado anteriormente, evidenciando de nuevo, la importancia de vigilar los productos de transformación tanto o más que los fármacos en sí.(12)

Los analgésicos, tienen la afinidad suficiente por los componentes del lecho fluvial (sedimentos), pueden comportarse de manera que se mantengan retenidos en dicho lecho e incluso llegar a acumularse. Este comportamiento dificulta su eliminación posterior, ya que los métodos de descontaminación de los ríos son mucho más complicados y agresivos que los llevados a cabo en aguas superficiales.(12)

Respecto a residuos contaminantes en sedimentos, cabría esperar que el 4-AAA y 4-FAA estuviesen en elevada concentración en el agua, pero en cambio, se constata que presentan menor concentración debido a la capacidad de estos compuestos de permanecer disueltos en agua y su baja capacidad de adhesión y adsorción en los componentes de los sedimentos. Hace la salvedad que presentan mayor concentración en los sedimentos los analgésicos que tienen un mayor grado de sorción y de adhesión, presentando un acúmulo de fármacos y productos de transformación, que incrementan su permanencia, capacidad tóxica y su biodisponibilidad.(12)

Teniendo en cuenta que se conoce que, en suelos, la capacidad de analizar fármacos es limitada (el naproxeno no pudo ser medido en diversos estudios de contaminación de suelos)(12), los resultados obtenidos en 4-AAA y 4-FAA presentan, a nivel general, menor concentración que en sedimentos de lechos acuáticos que en suelos. Por ejemplo, el ibuprofeno y paracetamol que en agua de regadío presentan relativamente pequeñas concentraciones, en suelos muestran mayores concentraciones. Por tanto, se puede decir que el encontrar poca concentración de un compuesto en aguas de regadío no supone que haya poca concentración del analgésico en todos los medios. Las características estructurales del suelo, el tipo de cultivo existente, el tipo de técnicas agrícolas empleadas o que el suelo se encuentre en barbecho, etc., serán factores que influyen en la cantidad de concentración de fármacos, posiblemente contaminantes, que allí se sitúen.(12)

También se tiene en cuenta los factores propio fármaco, como el nivel de degradación, sus fluctuaciones y procesos de transformación, siempre sin perder de vista que independientemente de sus características, es posible que no se altere su potencial como contaminante y su mecanismo toxico. De hecho, por poner un ejemplo, en el caso del metamizol, puede verse aumentado.(12)

5.2 Traslocación de los analgésicos a cultivos de consumo humano y animal.

En cultivos de gran importancia para el consumo humano, en especial en cultivos de cereales como el maíz, es vital investigar el contenido de fármacos en partes comestibles y no comestibles de la planta para entender el comportamiento del fármaco una vez ha sido absorbido por la planta. Los compuestos catiónicos y neutros tienden a quedarse en raíces, pero el estado iónico no tiene por qué suponer una mayor o menor absorción a la planta. Para la absorción, es más determinante el potencial de sorción y de la hidrofobicidad del analgésico.(12) También se originan productos de transformación en la planta, circunstancia que merece un estudio mucho más exhaustivo.

Existen casos en los que se detectan analgésicos en cultivos que, si bien es en pequeñas concentraciones, bien merece ser mencionados por los problemas a largo plazo que podrían acarrear. Por poner un ejemplo, en granos de maíz se ha encontrado paracetamol e ibuprofeno, pero teniendo en cuenta que, aunque son uno de los más comúnmente hallados en cultivos, sus concentraciones son prácticamente irrelevantes al mostrar una mínima traslocación a cultivos.(12) También se constata que se encuentran en las partes comestibles de lechugas, tomates, coliflores y garbanzos. Igualmente, se ha comprobado la existencia de metamizol en dichos cultivos, aunque en concentraciones menores, ahora bien, los productos de transformación del metamizol, el 4-AAA y el 4-FAA, no están presentes en los mencionados cultivos.(12) Para todos los compuestos estudiados, la tendencia es que se queden la gran mayoría en el suelo y solo pase una pequeña parte a la zona aérea vegetal (alrededor de un 5 % en el caso del ibuprofeno).(12) El fármaco del que más se sospecha que puede acceder a partes comestibles de cultivos de forma más preocupante es, una vez más, el diclofenaco, por lo que se tendrá en cuenta la conveniencia de priorizar y profundizar más en esos estudios de investigación para obtener resultados más fiables y concluyentes.(12) En definitiva, aunque las concentraciones encontradas en cultivos de consumo humano sean pequeñas, el problema que pueden suponer a largo plazo puede ser de gran preocupación en el ámbito de la Salud Pública.

5.3 Efectos adversos de los analgésicos en el medio ambiente sobre los animales de interés en la ganadería y el consumo humano.

El consumo de aguas o cultivos contaminados por parte de los animales de interés en la industria alimentaria puede acarrear patologías en las poblaciones, y conllevar unas pérdidas económicas de gran magnitud para el sector ganadero y sanitario.

En veterinaria, los AINEs son los segundos medicamentos más utilizados, después de los antiparasitarios. Son muy utilizados en mamíferos de gran tamaño que son de interés para la alimentación y actividades humanas, tales como cerdos, ovejas, vacas, toros y caballos. Los efectos adversos más comunes son úlceras gástricas y entéricas. Al igual que en humanos, el diagnóstico tardío de las úlceras provoca una gran cantidad de intervenciones e incluso muertes indeseadas.(14)

Los AINEs provocan cambios en la cantidad de bacterias de los géneros *Bacteroidetes* y *Firmicutes* presentes como flora intestinal de las especies de interés ganadero, sobre todo en los grandes rumiantes. En general, incrementan la cantidad de las bacterias Gram -, mientras que las bacterias Gram + disminuyen su número en la gran mayoría de los mamíferos estudiados. Aunque la incidencia de gastropatía disminuye con el tratamiento de AINEs selectivos de la COX-2 (coxibs), se ha comprobado que aumentan la incidencia en las enteropatías. Provocan un desequilibrio en el microbiota intestinal a partir de los 10 días de tratamiento. Esta alteración puede producir dolor abdominal, colitis e infecciones entéricas, e incluso efectos adversos asociados sobre todo a grandes mamíferos herbívoros, como por ejemplo vacas y caballos. Esto también se puede aplicar en el consumo de analgésicos presentes en el medio ambiente, ya que hablamos de una ingesta crónica e incontrolada de

estos fármacos por parte del ganado que, al igual que con los humanos, puede desencadenar patologías de carácter gastrointestinal a largo plazo. (14)

Es de especial preocupación los organismos existentes en el agua, ya que los fármacos están diseñados para provocar una presencia biológica a pocas concentraciones, lo que puede provocar efectos adversos a concentraciones de nivel de trazas. Estas circunstancias implicarán un riesgo medioambiental alto. Los AINEs y en especial el diclofenaco están entre los grupos de mayor riesgo. Por ejemplo, el diclofenaco en la trucha común (*Salmo trutta*) provoca problemas renales en los especímenes adultos, encontrándose mayor número de fallecimientos debido a esta causa en las poblaciones estudiadas.(11) También se ha encontrado mucha mayor incidencia de alteraciones renales y branquiales en las comunidades de trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) que habitan en aguas contaminadas por diclofenaco.(8) Estas especies presentan gran interés en actividades piscícolas siendo bioindicadores de los ecosistemas en los que se encuentran.

Una alteración en las comunidades de estos salmónidos supone una alerta de contaminación en el medio acuático, obligando a las autoridades competentes a realizar un estudio pormenorizado de la composición de las aguas afectadas y, en consecuencia, deberán tomar las medidas preventivas y/o correctoras adecuadas para evitar resultados indeseados.(8,11)

5.4 Efectos adversos debidos al consumo crónico e involuntario de analgésicos presentes en el medio ambiente sobre la salud humana.

Los efectos adversos que pueden afectar a la salud humana debido a la contaminación ambiental, no se deben a una toxicidad aguda de los analgésicos, sino a una toxicidad de carácter crónico. La dosis que puede ingerir un ser humano en cortos periodos de tiempo es ínfima a través de consumo doméstico, bebiendo agua o tomando alimentos contaminados. Sin embargo, cuando hablamos de una ingesta continuada de analgésicos en pequeñas dosis, como es el caso más probable, sí que se puede prever unas consecuencias adversas debido a la toxicidad crónica.

Hay que resaltar para esta revisión que los pacientes ancianos y polimedcados son los individuos con más riesgo de sufrir reacciones adversas. Esto también se hace notar en la administración continua e involuntaria que pueden tener debido a la contaminación ambiental por medicamentos. Dichas personas se consideran de riesgo debido a esta contaminación la cual puede ir aumentando y haciéndose más presente en el panorama de la salud pública.(15)

Los eventos adversos más relevantes que se pueden prever debido al consumo involuntario y continuado de analgésicos son:

- El metamizol y sus productos de transformación (4-AAA y 4-FAA) tienen como efecto adverso un riesgo elevado de agranulocitosis que, al parecer, todavía no está bien documentado, pudiendo estar asociado al consumo crónico. Otros efectos adversos que se han detectado son somnolencia, incomodidad gástrica, náuseas, mareo, vértigo y cefalea. No se ha demostrado que el metamizol sea más inseguro que otros analgésicos. Aun así, el riesgo de padecer agranulocitosis por administración

continuada de metamizol es preocupante debido a la poca información existente, insistiendo en que es fundamental que las Instituciones redoblen esfuerzos en investigación.(10)

- Durante el periodo de embarazo, la administración de AINEs durante el primer trimestre supone un mayor riesgo de padecer en el neonato un defecto en el tubo neural (anencefalia, encefalocele y espina bífida), defectos cardiacos congénitos (en ventrículos, aurículas y valvulopatías), defectos orofaciales (paladar hendido, labio leporino), defectos en esófago, deformaciones anorrectales y defectos diafragmáticos y de la pared abdominal. También se está estudiando el mayor riesgo de aborto espontáneo que pueden producir.(16)
Se sospecha que el diclofenaco es el que más defectos congénitos puede causar. Por si fuera poco, se ha comprobado que la administración de varios AINEs aumenta el riesgo de defectos cardiacos. (16)
Las asociaciones más peligrosas, determinadas en la bibliografía consultada, son ibuprofeno/ketoprofeno e Ibuprofeno/diclofenaco. (16)
El hecho de que una mujer embarazada pueda estar expuesta a AINEs sin saberlo, solo por el hecho en sí de consumir agua y alimentos, puede ser preocupante debido al riesgo exponencial sin detección previa. Estas circunstancias pueden desarrollar malformaciones muy serias en el feto, e incluso provocar que el embarazo llegue a un prematuro y fatal desenlace.(16)
- La combinación de AINEs con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), con Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA-II) y con diuréticos pueden desembocar en fallo agudo renal, hiponatremia, hiperpotasemia, sobre todo en pacientes ancianos y deshidratados.(17)
Se necesitan más estudios para relacionar estos efectos con la asociación de estos antihipertensivos con AINEs, pero todo indica a que la administración involuntaria de dichos analgésicos debido al consumo de aguas y alimentos contaminados puede acarrear estos efectos adversos graves, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. (17)
- El uso de AINEs selectivos de la COX-2 incrementa riesgos cardiovasculares cuando se administran durante mucho tiempo, a pesar de que disminuyen el riesgo de complicaciones a nivel gástrico.(18) Estos efectos adversos son relevantes en enfermos de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esplenitis anquilosante y más enfermedades autoinmunes y de índole inflamatoria, ya que estos fármacos se suministran en altas dosis y para tratamientos prolongados.(18)
El hecho de que estos pacientes, que ya tienen un riesgo aumentado de evento cardiovascular debido a su medicación, puedan estar expuestos a alimentos y agua contaminados con AINEs incrementan aún más su riesgo, lo que provocaría un evento cardiovascular fatal para dichos pacientes. Además, con tratamientos de estos pacientes polimedicados, es más probable que surjan reacciones adversas no prevenibles, causando problemas graves en estos pacientes, por pertenecer, como se ha dicho anteriormente, a un grupo de personas más vulnerables.(18–20)

- En pacientes tratados con clopidogrel, un antiagregante plaquetario de amplio uso, la administración de AINEs puede promover o suprimir la agregación plaquetaria, lo que en asociación con clopidogrel puede aumentar su acción (provocando hemorragias) o disminuir su efecto (mayor riesgo cardiovascular).(21) Los AINEs que más provocan esta interacción son diclofenaco, ibuprofeno y fármacos del grupo de los coxibs, normalmente desencadenando más hemorragias con un consumo crónico.(21) Una administración involuntaria de estos analgésicos debido a la contaminación de agua y alimentos puede acarrear mayor incidencia de hemorragias en pacientes con tratamiento con clopidogrel.(21)
- Los AINEs, y en especial los coxibs, aumentan el riesgo de isquemia cerebral y miocárdica en pacientes en tratamiento prolongado con estos medicamentos. Se puede ver reducido su afección con la administración de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.(20) Se pueden provocar sinergias incontroladas con la administración involuntaria por contaminación ambiental de estos fármacos y por otros que puedan interaccionar con ellos.(20)
- Los efectos adversos a nivel renal que ocasiona la administración de AINEs pueden desencadenar en insuficiencia renal aguda (IRA) con hiperpotasemia, retención de sodio, menor ratio de filtración glomerular, necrosis de los vasos y edemas renales.(22) Además, en pacientes sin problemas renales, la administración prolongada de AINEs da lugar a mayor concentración de la orina, debido a que la acción de los AINEs afecta a la expresión de acuaporinas en el sistema renal.(22) El meloxicam, AINE selectivo, es el fármaco que más provoca este efecto concentrador de la orina, seguido del ibuprofeno. La contaminación de AINEs supone un factor de riesgo añadido y evitable para las patologías a nivel renal.(22)
- Los AINEs son unos de los grupos de fármacos que causan más reacciones adversas anafilácticas, más comunes en mujeres. También están muy relacionados con problemas gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso central (estos últimos son síntomas leves).(15)
- Se están realizando estudios sobre la influencia del consumo de AINEs sobre el desarrollo de distintos tipos de cáncer. Los más relacionados con la inhibición de la COX-2 son cánceres de tipo digestivo y también puede estar relacionado con el polimorfismo genético en la expresión de genes relacionado con la síntesis de la COX. Insistir en los estudios de investigación nos proporcionaría el poder demostrar el mecanismo específico en cuanto al desarrollo del cáncer, además de alcanzar una mayor relación entre el uso de AINEs en distintos procesos cancerígenos. (23)

Todos estos aspectos derivados de su mecanismo de mecanismo de acción se pueden aplicar al consumo continuado de analgésicos debido a la contaminación ambiental, sobre todo en individuos de riesgo en tratamientos prolongados, ya sea de analgésicos o de otras patologías. La toxicidad de estos fármacos es preocupante en el ser humano en el ámbito de la toxicidad crónica, no aguda.

5.5 Efecto de los analgésicos sobre los tratamientos de aguas residuales para la eliminación de fármacos.

Actualmente, la mayoría de las plantas de depuración no están preparadas o no tienen capacidad suficiente para eliminar todos los contaminantes emergentes, teniendo en cuenta que en la legislación actual no se obliga a imponer unos estándares para la eliminación de dichos contaminantes.(8) Los tratamientos convencionales de depuración y descontaminación de aguas residuales como el tratamiento de lodos activados no son suficientes para eliminar dichos compuestos, máxime cuando se conoce que el diclofenaco, por ejemplo, es resistente a la biodegradación.(8) También se dan casos, como en los tratamientos por fotólisis, degradación química y biológica, donde los fármacos estudiados crean compuestos de transformación por oxidación que resultan ser mucho más tóxicos que los principios activos en sí.(8)

Cabe destacar que para los analgésicos ya existen ciertos tratamientos químicos que pueden eliminar del agua diversos compuestos de interés (8):

- Biorreactor de membrana (combinación de la ultrafiltración con el proceso de lodo activado) elimina el ketoprofeno (AINE) y otros fármacos con una eficiencia de 90-99%.
- Reactor biológico secuencial (consistente en diversos tratamientos biológicos anaeróbicos y aeróbicos secuenciales, y entre cada tratamiento hay una filtración de gran eficiencia) demuestra una eliminación de ibuprofeno del 63-90% y ketoprofeno en un 13-92%.
- Estanques de estabilización de desechos (estanque donde se realizan procesos biológicos para eliminar materia orgánica) eliminan el naproxeno en un 99% y el ibuprofeno en un 92%.
- Humedales artificiales (ecosistemas inundados que propician la degradación de materia orgánica por procesos anaerobios bacterianos) pueden eliminar el paracetamol de más de un 99%, y el diclofenaco en un 78-95%.
- Tratamientos anaerobios de lodo activado (consistente en someter a un tratamiento biológico aeróbico y/o anaeróbico al lodo resultante de la depuradora con bacterias y protozoos que degradan la materia orgánica), evidencian una eliminación de más de un 80 % de naproxeno e ibuprofeno.

También hay que destacar la existencia de tratamientos físicos (8):

- Adsorción en carbono activado (adsorción a una película de carbono activados de fármacos hidrofóbicos y cargados iónicamente) elimina diclofenaco en un 50-100%.(8)
- Técnicas de fotodegradación son bastante efectivas para eliminar diclofenaco, paracetamol e ibuprofeno, por lo que pueden ser interesantes para la implementación en plantas de depuración.(8)
- Coagulación-floculación (agregación de partículas coloidales a distintos compuestos) puede eliminar diclofenaco en menos de un 20%.(8)
- Proceso de oxidación avanzado (administración de agentes oxidantes que puedan incluir grupos hidroxilo en la estructura del fármaco para mejorar su eliminación) llega a eliminar el diclofenaco y paracetamol en más de un 90%.(8)
- Ozonización (administración de gas ozono en el agua para producir especies más reactivas y eliminables por microorganismos mediante oxidación de los fármacos)

demuestra una eliminación del paracetamol y diclofenaco en agua de bebida de un 70-90%.(8)

- Nanofiltración (captura de diversos compuestos mediante adsorción, repulsión electrostática y nano tamización) elimina diclofenaco, ibuprofeno y tramadol en porcentajes cercanos al 100%.(8)

A pesar de estos procesos que eliminan analgésicos con una eficiencia considerable, ninguno lo elimina con un 100% de eficiencia. Se debe tener en cuenta que muchos de los procesos más eficaces en eliminar estos analgésicos son muy caros y no están instalados en todas las plantas de tratamiento de aguas. Debido a esto, se siguen encontrando en concentraciones que, aunque bajas, siguen siendo relevantes ya que se vierten estos fármacos en el medio de manera constante, lo cual es suficiente para que se propicien procesos de bioacumulación en el medio ambiente y sus subsecuentes toxicidades a largo plazo.(8)

Más relevante es el hecho de que la presencia de diversos analgésicos en las plantas de tratamiento de aguas y lodos puede provocar que varios de los procesos que deben llevar a cabo los microorganismos vean reducida su eficiencia, desembocando en una disminución relevante en el rendimiento de dichos procesos. Los procedimientos más afectados son los basados en tratamientos por lodos activados que, se ven disminuidos debido a la presencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales provocan procesos de estrés metabólico en las bacterias del lodo y su respuesta adaptativa. (13)

Las bacterias producen estrés oxidativo, que es la respuesta natural a los contaminantes cuando ya no quedan defensas antioxidantes. Se producen especies reactivas a oxígeno (ROS) que dañan el ADN, lípidos y proteínas, que son vitales para la supervivencia del microorganismo. Se detectan mayores niveles de ROS con ibuprofeno en el medio, aunque no de forma muy agresiva.(13)

Esto supone que la glutatión S- transferasa (GST) aumente su actividad para eliminar los mayores niveles de ROS en las bacterias y prevenir el daño celular. La GST es un biomarcador para evaluar los efectos tóxicos que están sufriendo los microorganismos. En el tratamiento con ibuprofeno se aumenta la actividad de la GST, que puede conllevar a un daño irreversible del microorganismo y a la disminución de la eficiencia de biorreactor. También se ven afectadas otras enzimas responsables de prevenir daño celular, como la catalasa.(13)

Se observa que en periodos tempranos en el tratamiento de ibuprofeno no se aprecian efectos relevantes, pero más tarde se observa el declive de la integridad de la membrana celular. Esto se debe al acúmulo de estrés oxidativo y al declive de las funciones de los sistemas de protección antioxidante de la bacteria.(13)

Los efectos que se producen a largo plazo son fallo en la integridad de la membrana por el acúmulo de ROS generados en los procesos de metabolización del ibuprofeno, y un sobreesfuerzo en los sistemas de defensa antioxidantes y de reducción de daño oxidativo (GST) en las células. (13)

En definitiva, la presencia de ibuprofeno en los lodos activados utilizados para tratar aguas residuales provoca una situación de estrés en los microorganismos del medio, lo que conlleva

una disminución en su número total y, en definitiva, una disminución en el rendimiento del proceso de degradación y una mayor contaminación de estos compuestos y cualquier otro que tenga que ser degradado por el proceso del lodo activado en aguas superficiales.(8,13)

6 CONCLUSIONES:

Del estudio e investigación realizada en la elaboración del presente trabajo, se constata que los analgésicos afectan al medio ambiente de diversas maneras. No solamente perturban y contaminan el medio acuático y edáfico, sino que su afección se extiende en general por todos los ecosistemas, vegetación, fauna, ganadería, especies cinegéticas, llegando a comprometer la salud humana a largo plazo. Más concretamente, en la revisión llevada a cabo, se puede concluir que los analgésicos considerados de mayor riesgo ecológico en aguas superficiales son el diclofenaco, ibuprofeno y codeína, y se debe incidir en su estudio más a fondo.

Se debe hacer más labor de investigación sobre los mecanismos de toxicidad de los analgésicos (se estima que provocan un 18% del total de reacciones adversas registradas), sobre todo en aquellos relacionados con el consumo prolongado de estos fármacos (toxicidad crónica). Al estar la población tan expuesta a ellos, la prevalencia de sus efectos adversos y de acumulación en humanos y medio ambiente puede ser mayor a priori que tratándose de cualquier otro tipo de fármacos. Es posible que la concentración de analgésico que llega a un individuo de forma involuntaria, en principio pueda no ser muy alta, pero los efectos imprevistos pueden desencadenar reacciones adversas indeseadas, con resultados graves para la población.

Igualmente se debe intensificar la investigación en el desarrollo de depuradoras y plantas de tratamientos de aguas que sean eficientes a la hora de eliminar estos CE, evitando que los contaminantes se trasladen a los diferentes ecosistemas con relativa facilidad. Los organismos con competencias en la gestión de la industria, agricultura y ganadería deben insistir en encontrar alternativas en los diferentes procesos de elaboración, transformación y consumo para no contribuir al incremento de la contaminación de los recursos naturales, o al menos poner freno al vertido indiscriminado y sistemático de contaminantes al medio. Es imprescindible la utilización de sustancias inocuas para el medio ambiente, poniendo freno y sustituyendo las sustancias con cierta toxicidad empleadas que ponen en riesgo los recursos medioambientales y por ende la salud pública.

Un campo de estudio a mejorar es en el ámbito medioambiental, mediante el desarrollo de programas de investigación en los procesos de bioacumulación de los fármacos, así como los efectos aditivos que pueden suponer, las reacciones tóxicas a corto y largo plazo, sus procesos de biodegradación en agua y los compuestos de transformación que se crean debido a ello, etc. Otro punto a tener en cuenta es la necesidad de elaborar un marco normativo/legislativo adecuado, así como poner a disposición de los científicos un incremento presupuestario que permita realizar estudios de investigación concluyentes, informando y alertando a la sociedad de la problemática existente.

Hay que controlar el uso indiscriminado de fármacos, y en particular de los analgésicos. Esto implica que se debe realizar una labor de concienciación de la población sobre el peligro de

contaminación que suponen los medicamentos para el medio ambiente, advirtiendo de la conveniencia de un uso responsable de las medicinas más empleadas (a menudo fuera de prescripción médica), como por ejemplo los analgésicos, sobre todo los AINEs. También se debe concienciar a la población para que los medicamentos sobrantes y/o caducados, se entreguen en los puntos SIGRE para su correcto tratamiento y reciclado. Si las malas prácticas en la eliminación de los medicamentos continúan (a través de los cubos de basura de uso doméstico, o vertiéndolos a la red de saneamiento, vía alcantarillado, etc.), estaremos comprometiendo su adecuada eliminación, trasladando la problemática a las plantas de depuración que, como ya se ha mencionado anteriormente, no son todo lo eficaces que deberían ser para evitar la contaminación ambiental generada.

En definitiva, en este trabajo se ha puesto de manifiesto la necesidad de aunar esfuerzos materiales, técnicos, humanos que logren homogeneizar e intensificar los proyectos de desarrollo e investigación, fijando globalmente las estrategias científicas y legislativas que persigan minimizar la problemática medioambiental expuesta en la redacción de este Proyecto de Fin de Grado. Asimismo, no se puede olvidar el compromiso del ciudadano de a pie, en el cumplimiento de las buenas prácticas medioambientales que las Instituciones recomiendan, evitando incumplimientos establecidos en la legislación. La contaminación ambiental no afecta solamente a la naturaleza y al medio ambiente, sino que también atenta directamente contra la salud de las personas, por lo que representa un problema de emergencia medioambiental y sanitaria. Por último, se recalca la necesidad de que, en un futuro próximo, los investigadores den herramientas fiables a los gestores para evitar consecuencias severas para el ser humano, ya sean de manera directa (patologías) o indirectas (destrucción de ecosistemas esenciales y pérdidas económicas catastróficas).

7 BIBLIOGRAFÍA:

1. Gorchev HG, Ozolins G. WHO guidelines for drinking- water quality. WHO Chron. 1984;38(3):104–8.
2. Principales causas de la contaminación del agua | Ingredientes que Suman [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Disponible en: <https://blog.oxfamintermon.org/cuales-son-las-principales-causas-de-la-contaminacion-del-agua/>
3. Sousa JCG, Ribeiro AR, Barbosa MO, Pereira MFR, Silva AMT. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. J Hazard Mater. 2018 ;344:146–62.
4. UE. Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo. D Of Las Comunidades Eur. 2000;(7):1–73.
5. EUR-Lex - 32001D2455 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A32001D2455>
6. EUR-Lex - 32008L0105 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Disponible en:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=celex:32008L0105>

7. Barrena Medina A. Directiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de agosto de 2013, por la que se modifican las Directivas 2000/60/CE y 2008/105/CE en cuanto a las sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas (DOUE L 226, de 24 de agosto d. Actual Jurídica Ambient. 2013;2013(28):22–3.
8. Gogoi A, Mazumder P, Tyagi VK, Tushara Chaminda GG, An AK, Kumar M. Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. *Groundw Sustain Dev.* 2017;6:169–80.
9. Jiang JJ, Lee CL, Fang M Der, Boyd KG, Gibb SW. Source apportionment and risk assessment of emerging contaminants: An approach of pharmaco-signature in water systems. *PLoS One.* 2015;10(4):1–21.
10. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1–18.
11. Ebele AJ, Abou-Elwafa Abdallah M, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg Contam.* 2017;3(1):1–16.
12. de Santiago-Martín A, Meffe R, Teijón G, Martínez Hernández V, López-Heras I, Alonso Alonso C, et al. Pharmaceuticals and trace metals in the surface water used for crop irrigation: Risk to health or natural attenuation? *Sci Total Environ.* 2020 ;705:135825.
13. Amariei G, Boltes K, Rosal R, Leton P. Enzyme response of activated sludge to a mixture of emerging contaminants in continuous exposure. *PLoS One.* 2020;15(1):1–16.
14. Whitfield-Cargile CM, Chamoun-Emanuelli AM, Cohen ND, Richardson LM, Ajami NJ, Dockery HJ. Differential effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors on fecal microbiota in adult horses. Wallace J, editor. *PLoS One.* 2018 23;13(8):e0202527.
15. Yu YM, Shin WG, Lee JY, Choi SA, Jo YH, Youn SJ, et al. Patterns of adverse drug reactions in different age groups: Analysis of spontaneous reports by community pharmacists. *PLoS One.* 2015;10(7):1–11.
16. van Gelder MMHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(7): 1-8.
17. Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain JC, Montastruc JL. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: A cohort study. *PLoS One.* 2012;7(3):1–6.

18. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: A nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):1–13.
19. Bally M, Nadeau L, Brophy JM. Studying additive interaction in a healthcare database: Case study of NSAIDs, cardiovascular profiles, and acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2018;13(8):1–15.
20. Schink T, Kollhorst B, Lorenzo CV, Arfè A, Herings R, Lucchi S, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country european database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):1–14.
21. Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, Leonard CE, Kasner SE, Grosser T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):1–15.
22. Ren H, Yang B, Molina PA, Sands JM, Klein JDK. NSAIDs alter phosphorylated forms of AQP2 in the inner medullary tip. *PLoS One*. 2015;10(10):1–14.
23. Nagao M, Sato Y, Yamauchi A. A Meta-Analysis of PTGS1 and PTGS2 Polymorphisms and NSAID Intake on the Risk of Developing Cancer. *PLoS One*. 2013;8(8): 1-9.