

La farmacia llegó al río

MARCELA FONTANA A

Universidad Nacional del Comahue

Fecha de recepción: 19/08/2024 - Fecha de aceptación: 10/09/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

Globalmente se consumen toneladas de medicamentos, esto produce farmacontaminación creciente y ubicua, que altera seriamente los ecosistemas, fenómeno que necesita mayor estudio y soluciones. Esta investigación capta las herramientas más solventes e innovadoras para aportar estrategias de mitigación. Metodología: revisión sistemática narrativa en español/ inglés sobre herramientas de control de la farmacontaminación por estratos, regulatorio/empresarial-productivo/asistencial/comunitario/infraestructura, para anticipar daños ambientales de medicamentos de uso humano. Resultados: se identificaron varias herramientas; Evaluación de Riesgo ambiental (ERA), al autorizar sustancias nuevas/renovar antiguas, inclusión de información ambiental en el etiquetado, replantear normativas/protocolos/operatorias de revalidación de productos no utilizados/uso

de envasado inteligente. Instrumentos legales/financieros para promover la producción y diseño sustentable/ aplicar análisis del ciclo de vida (ACV); química verde; economía circular, responsabilidad extendida del productor (REP) e innovación industrial, ajuste de la producción a demanda sanitaria real. Abandonar prácticas distorsivas de consumo (muestras médicas). Incorporar el uso y descarte comunitario de medicamentos racional, la prescripción individualizada, y selección institucional sostenible de medicamentos. Intensificar el rol profesional farmacéutico como líder de cambio en la gestión sustentable, la implementación de programas posconsumo sistémicos, y el liderazgo en soluciones basadas en sus capacidades técnicas. Enfrentar el reto de adaptar las plantas de tratamiento con tecnología sustentable priorizadamente (según riesgo), y el trabajo multinivel colaborativo.

Palabras clave: **farmacontaminación, consumo, regulación, innovación, química verde, residuos, medicamentos, logística inversa.**

The pharmacy arrived at the river

ABSTRACT

Globally, tons of medicines are consumed, this produces growing and ubiquitous pharmacopollution, which seriously alters ecosystems, a phenomenon that needs further study and solutions. This research captures the most reliable and innovative tools to provide mitigation strategies. Methodology: narrative systematic review in Spanish/ English; on pharmacocontamination control tools by strata, regulatory/business-productive/care/community/infrastructure, to anticipate environmental damage of medicines for human use. Results: several tools were identified; Environmental Risk Assessment (ERA), when authorizing new substances/renewing old ones, inclusion of environmental information in labeling, rethinking regulations/protocols/operations for revalidation of unused products/use of

smart packaging. Legal/financial instruments to promote sustainable production and design, apply life cycle analysis (LCA); green chemistry; circular economy, extended producer responsibility (EPR) and industrial innovation, adjustment of production to real health demand. Leave distorting consumption practices (medical samples). Incorporate rational community use and disposal of medications, individualized prescription, and sustainable institutional selection of medications. Intensify the pharmaceutical professional role as a change leader in sustainable management, the implementation of systemic post-consumer programs, and leadership in solutions based on their technical capabilities. Face the challenge of adapting treatment plants with sustainable technology prioritized (according to risk), and collaborative multi-level work.

Keywords: **pharmacopollution, emerging contaminants, green chemistry, waste, innovation, drugs, consumption, regulation.**

No se oía ni el más leve sonido de cantos de pájaros. Yo estaba sobrecogida, aterrada. ¿Qué es lo que está haciendo el hombre de nuestro perfecto y bello mundo? (Rachel Carson)

INTRODUCCIÓN

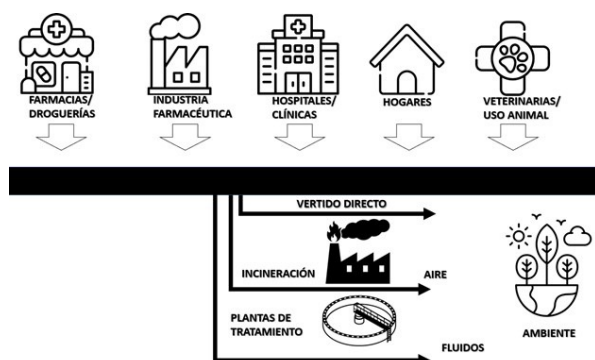
La OMS alerta sobre un cambio climático creciente y de mayores consecuencias, también promueve el concepto de "Una Sola Salud", sobre la estrecha relación de la salud de todos los seres y los ecosistemas.^{1,2}

Los fármacos son recursos de consumo creciente; con el envejecimiento poblacional, hábitos de vida modernos, etc., se estimaron en 1,8 billones de días de tratamiento para 2019; la tasa de uso ya ha superado el crecimiento demográfico y económico.³⁻⁷

Durante la pandemia de COVID-19, el consumo de fármacos se ha intensificado, involucrando antibióticos; que contribuyen al aumento la resistencia microbiana, problema que azota al sistema sanitario, y otros estrechamente relacionados con daño en los ecosistemas.

El modo de ingreso al ambiente de los medicamentos, es derivado del uso humano y animal, vehiculizado por excretas diseminadas mediante efluentes, -que colectan drogas, metabolitos y restos de consumo-, por disposición inadecuada de envases o excedentes, en la red de recolección de residuos sólidos urbanos o liberación directa etc. (Ver Figura N°1).⁸⁻¹⁰

Figura 1: Vías de ingreso ambiental de fármacos



Los ecosistemas acuáticos (aguas superficiales, y subterráneas), reciben prioritariamente a nivel global estos residuos; aunque también suelos, sedimentos, biota, etc.-.

Los medicamentos son "contaminantes emergentes"; -con ingreso ambiental constante, efectos a bajas concentraciones sobre diferentes blancos biológicos donde producen daño, se bioacumulan y magnifican.

Las diversas especies se exponen a estos contaminantes, por la cadena trófica o contacto directo, los humanos, por consumo de agua contaminada, si bien, aún las cantidades encontradas no son significativas.¹¹⁻¹⁴

La magnitud del fenómeno es global; en 2016, una investigación halló drogas y metabolitos; diseminados en 71 países de todos los continentes; 2,24% de las sustancias estaban en las cinco regiones de la ONU; el diclofenac en 50 países. Además, estos residuos pueden desviarse al mercado ilegal, consumirse accidentalmente, amplificando consecuencias negativas.

La farmacontaminación se ha estudiado sin un enfoque sistémico, esto ha provisto información fragmentada,

las limitaciones tecnológicas y económicas, han ralentizado su investigación, hecho que motiva a profundizar su conocimiento.¹⁵⁻¹⁷

Esta investigación busca describir herramientas con mayor fortaleza/ innovación, para controlar la farmacontaminación, en contexto de medicamentos de uso humano.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica secuencial en español/ inglés; para conocer herramientas de control de la farmacontaminación por estratos regulatorio/empresarial-productivo/ asistencial/comunitario/ infraestructura, hasta saturación de resultados y sobre toda fuente que aplicara al objetivo hasta la fecha.

a) Google Scholar: mediante términos no controlados combinados en español: ambiental/ciclo/contaminantes/economía/circular/emergentes/contaminación/descarte/desechos/desuso/excedentes/farmacontaminación/fármacos/industria/logística/inversa/medicamentos/productos/residuos/responsabilidad/extendida/vencidos/vida.

b) En Pubmed mediante términos controlados combinados, biota/chemistry/pharmaceutical/drug contamination/drug packaging/drug residues/drug stability/ecosystem/environment/environmental exposure/environmental pollutants/environmental pollutants pharmacological action/green chemistry/technology/human activities/humidity/light/medical waste disposal/ methods/pharmaceutical preparations/rivers/sanitation/temperatura/ time factors/ wastewater/water pollution.

c) Se evaluaron las fuentes encontradas en Research Rabbit, (<https://researchrabbitapp.com/home>); herramienta que relaciona publicaciones temáticas, y orienta sobre su relevancia relativa.

RESULTADOS

La industria farmacéutica emite más que la automotriz, y la farmacontaminación crece permanentemente, por lo que debería existir un paquete regulatorio de control sólido y una ecofarmacovigilancia activa. No obstante, ni el marco regulatorio internacional, ni la ecofarmacovigilancia, se han desarrollado suficientemente de acuerdo a la magnitud del problema.

I. COMPONENTES REGULATORIOS:

La aplicación de la Evaluación de Riesgo Ambiental (ERA); aplicada al proceso de autorización es una herramienta interesante, se enfoca en riesgos del uso/almacenamiento/eliminación de medicamentos, - no involucra síntesis -. No se aplica generalizadamente; y mayormente en sentido prospectivo (fármacos nuevos) sobre productos (como UE/ EE. UU), o sustancias (Canadá). En la Tabla N°1 pueden verse detalles de iniciativas principales.¹⁸⁻²⁵

Existen argumentos para replantear normativas y protocolos de revalidación de productos circulantes no utilizados, potencialmente aptos para reincorporarse al mercado.

Se focaliza esto, para resolver las frecuentes faltantes en situaciones clínicas críticas en países sin recursos. Existe evidencia al respecto, ejemplo, la FDA, implementó con éxito, programas de diferimiento del vencimiento, también se han hecho variados ensayos, certificando productos que se conservaban aptos a muchos años de vencidos, incluso décadas después.²⁶⁻³⁵

Existe tecnología potencialmente útil para nuevos enfoques, -envases inteligentes con sensores químicos/biológicos/físicos, que trazan temporal y objetivamente productos en tiempo real-. Existen operatorias de revalidación en situaciones específicas implementadas en el Reino Unido, y otras similares basadas en redes, y sondeos sobre operativa en diferentes ámbitos.³⁶⁻³⁸

Podría equipararse a otras industrias, la aplicación de paquetes fiscales/legales/promoción cuyo espíritu genere un real beneficio proteccionista y no un fin recaudatorio. -tasas/subsidios/ permisos/prohibiciones/estándares/incentivos por buenas prácticas, etc..³⁹

Aplicar el Principio de Responsabilidad Extendida del Productor (REP), a fin de que, “de la cuna a la tumba”, quien produce, asuma su responsabilidad por los residuos de su actividad, es muy favorable.

La aplicación sistémica de la logística inversa; - retornos desde los centros de venta al productor- para así reparar/reciclar/dar destino final a materiales, tiene experiencias positivas en Latinoamérica, Europa, USA, aplicando sistemas integrados de gestión que en algunos casos se acompañan con financiación de la industria.⁴⁰⁻⁴⁴

Los enfoques sistémicos son los más eficientes; ejemplo de ello es el del sistema de salud británico, que apuesta a medir sus emisiones e implementar acciones directas, trazando periódicamente determinados insumos.^{45,46}

Otra gran iniciativa implementada en Suecia, consolida la información ambiental, clasificando los medicamentos según perfil ambiental; disponiéndose de esta información para la toma de decisiones en los equipos sanitarios.⁴⁷

II. COMPONENTES DE POLITICA EMPRESARIAL

La industria farmacéutica supera las emisiones de la automotriz, urge aplicar cambios sustanciales en la actividad, como diseños sustentables, evaluando cada producto según el ciclo de vida, considerando recursos necesarios/subproductos/derivados biológicos, etc. Esto se logra con métricas, - simples, definidas y objetivas-, para anticipar los daños ambientales.

La situación requiere migrar sistémicamente hacia el modelo de economía/consumo circular, contraponiendo el modelo lineal. (Ver Figura N°2).^{48,49}

La industria debe hacer foco en prácticas sustentables en las fases de desarrollo, a las que se asigna hasta un 80% del impacto ambiental de los productos. Ejemplo, investigar y optar por insumos amigables, ha logrado el primer blíster totalmente reciclable. (Ver Figura N°3).⁵⁰⁻⁵²

El uso de paquetes tecnológicos innovadores es un camino. Ejemplo, Pharma 4.0 es un modelo operativo basado en inteligencia artificial, robótica, impresión 3D, analítica de datos, etc.

Se destacan:

- Simulación computacional: acelera el desarrollo de nuevos fármacos, reduce la necesidad de pruebas animales. Ensayos in silico, - modelado/simulación computacional-, evalúa el comportamiento de moléculas/interacciones/posibles perfiles de eficacia y seguridad.
- Gemelos digitales: réplica virtual del producto, se simula el comportamiento del homólogo físico; pronostica el comportamiento bajo diferentes situaciones.
- Análisis de datos/Big Data/Inteligencia artificial: combinar estos recursos para identificar nuevas dianas terapéuticas/diseños moleculares más efectivos/personalización mediante farmacología de precisión combinando datos genómicos/clínicos. Acelerando la obtención de información en diferentes esferas.
- Impresión 3D: para lograr dosis personalizadas/formas farmacéuticas adaptadas individuales, etc. Ejemplo, para levetiracetam, se elaboró una tableta buco dispersable altamente porosa de optima disolución; que marcó un punto de inflexión productivo y regulatorio en la FDA.

Figura 2: Modelos de consumo

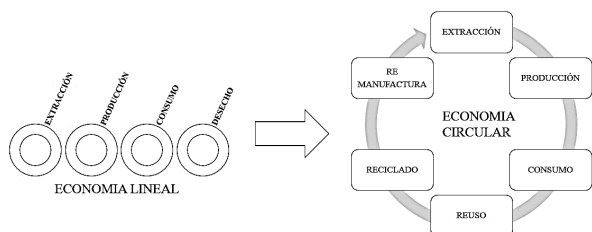
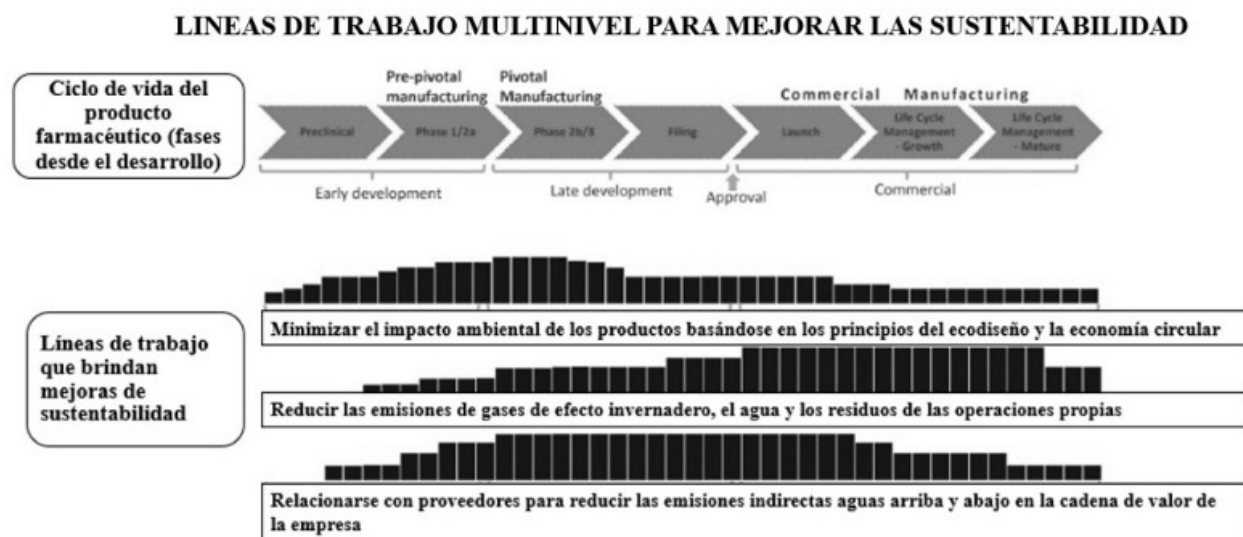


Figura 3: Ciclo de vida y líneas de trabajo para mejorar sustentabilidad



Fuente: Adaptado de Melton, TM., Judge, EP

La aplicación de química verde, ayuda con acciones sustanciales para mermar el impacto ambiental de la industria.

Esta herramienta junto con otras descriptas, permiten captar oportunidades de reducción de impacto ambiental. Se muestran conceptos en la Figura N°4.⁵³⁻⁵⁸

Los aportes claros en varios aspectos; se esquematizan en la Figura N°5.⁵⁹

La elaboración de productos más eficientes y seguros, es otro objetivo a cumplir; esto hará que mejore la biodisponibilidad, la selectividad de acción, la reducción de efectos secundarios; toxicidad, interrupciones/rotaciones de tratamiento, etc.

Existen plataformas inteligentes; ejemplo, liposomas sensibles a estímulos como pH, temperatura, potencial re-dox o campos magnéticos; tienen gran biocompatibilidad; aíslan el fármaco y evitan la degradación; mejoran la solu-

bilidad y biodisponibilidad, modulan la liberación y reducen la frecuencia de dosificación; o liposomas modificados con ligandos; redirigiendo la entrega hacia determinados tejidos u órganos, aumentando la eficacia y seguridad; nanomateriales; suministrando fármacos en sitios blanco específicos, a dosis reducida y controlada; o nanocristales, mejorando la velocidad de disolución, aplicable a algunos fármacos que lo permiten; micelas poliméricas sensibles a parámetros del medio, mejorando solubilidad y permeabilidad, encapsulando al fármaco, evitando la degradación, etc.⁶⁰⁻⁶⁵

La adaptación de productos a la demanda de mercado, debe ser un objetivo permanente, el tamaño, cantidad y contenidos del producto, debe reflejar esta necesidad, y no forzar pérdidas al ser posible el cumplimiento de esquemas ajustadamente.; ejemplo, existen modelos propuestos para calcular el contenido ideal por envase según poblaciones objetivo.

Figura 4: Los 12 principios de la Química Verde

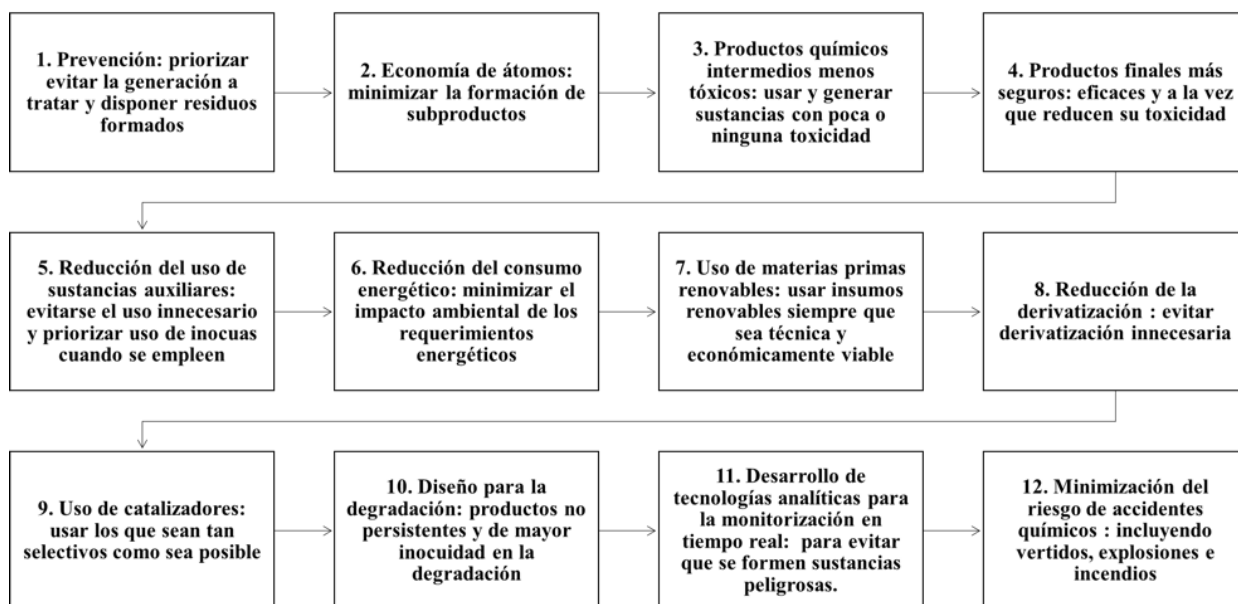
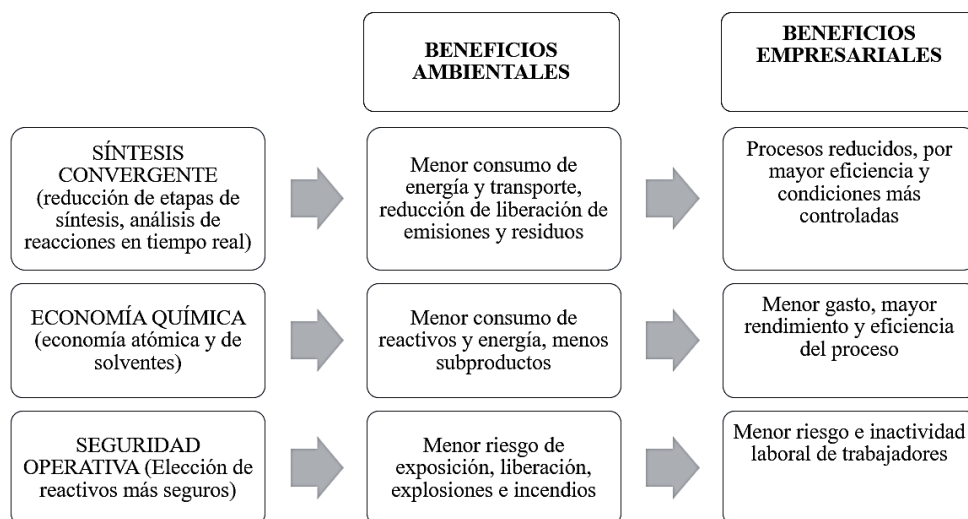


Figura 5: Sustentabilidad de la industria farmacéutica mediante Química Verde

PRINCIPALES APORTES DE LA QUÍMICA VERDE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



Fuente: Adaptado de Tucker JL y cols.

Hay presentaciones que fuerzan desperdicios hasta de un 62%, como el bortezomib, de alto costo, algo similar ocurre con citostáticos. Existen productos para tratamientos crónicos bucales, de posología diaria regular, cuyos contenidos no se ajustan a esto, por exceso/defecto de unidades-.

Algunas operatorias adaptables a cada sitio, han disminuido consumos, o bien, hasta 45% el desperdicio. Ejemplos, programar sesiones de quimioterapia con envases multidosis, redondear dosis, reemplazar/combinar envases; como el caso de envases de propofol de 50 o 100 ml. por los de 20 ml; disminuyó consumos de 29,2 a 2,8 ml/día/contenedor.

La optimización de la señalética/instrucciones/información del producto en el envase facilita adherencia, disminuye errores y abandonos, y los desechos consecuentes. Ejemplo, optimizar figuras/ fuentes/colores/visibilidad del vencimiento, etc.⁶⁶⁻⁷⁰

Erradicar la producción y distribución de muestras médicas, debe ser un objetivo a corto plazo. Esta operatoria genera abultadísimos residuos; pues tienen genera-

lizadamente, menos unidades por envase, dentro de un packaging similar/mayor que las presentaciones originales, la modalidad de circulación de estos productos, carece de controles que garanticen el adecuado almacenamiento/conservación, generándose más unidades dañadas/ineficaces.^{71,72}

III. COMPONENTE ASITENCIAL/COMUNITARIO

Uso sustentable: este debe cumplirse en todos los escenarios; la OPS, manifestó que, en pandemia de COVID-19 el aumento de automedicación fue alarmante, e instó a abandonar la práctica; destacó excesivo autoconsumo de AINE, relacionados con la farmacontaminación.⁷³⁻⁷⁵

Asimismo, el descarte de fármacos domésticos debe optimizarse, fomentándose las buenas prácticas mediante campañas de concientización; que deben ser diseñadas, considerando aspectos culturales, sociodemográfico de la población objetivo.^{76,77}

Existen programas posconsumo exitosos, que posibilitan la eliminación controlada de residuos domésticos de medicamentos. La UE, ha generado una campaña para

Tabla 1: Comparación de procedimientos regulatorios ambientales

Agencia Europea de Medicamentos	Regula bajo directivas 2001/82/CE y 2001/83/CE, y el Reglamento (CE) N° 726/2004, esta información debe constar en los EPAR. Se emitió guía específica (2018) para uso humano. Los resultados de la ERA, son vinculantes para autorizar o no productos veterinarios, no así los humanos. Mediante el COM/2019/128 final (2019), la UE emitió un enfoque estratégico sobre productos farmacéuticos en el ambiente.
Estados Unidos Food and Drug Administration	Para ciertas solicitudes de nuevos productos, de ser necesario, se debe hacer la declaración de impacto ambiental, existen exclusiones categóricas definidas.
Canadá Health Canadá	Según Ley de Protección Ambiental de Canadá, incluye directrices para nuevas sustancias.
Australia Administración de Productos Terapéuticos	Similar a los EPAR

CE= Comisión Europea; EPAR= Informe Público Europeo de Evaluación; ERA =Evaluación de riesgo ambiental

Tabla 2: Acciones para la gestión de compras sustentable de medicamentos

1. Evaluación del Ciclo de Vida de los medicamentos	ACV integral de productos/Identificación de impactos/Priorización de criterios de sustentabilidad: consumo de energía/ agua-volumen de residuos, etc./Relacionar la huella de carbono y consecuencias.
2. Establecer criterios de sustentabilidad	Definición clara y medible de parámetros en la selección de proveedores/materiales/Incorporación de criterios en pliegos de contratos/compras/Priorizar productos sustentables.
3. Promoción de la Producción Local y Regional	Fomentar/apoyar la producción local/regional de medicamentos (disminuyendo el transporte) /empresas con prácticas sustentables.
4. Gestión de almacenamiento, logística y de Residuos Farmacéuticos	Coordinar el momento/cantidad/lugar de cada gestión/Especialización del personal/Aplicar políticas, técnicas y software especializado en planificación de inventarios/Garantizar el almacenamiento y conservación adecuadas/Establecer almacenes más cercanos, -en diferentes regiones-, para disminuir distancias de transporte, y facilitar redistribución priorizada/Facilitar comunicación asertiva/Combinar inventarios de cadena logística, almacenar datos en la nube, (red de provisión inteligente)/Aplicar logística inversa, reciclaje y valorización
5. Transparencia y Comunicación	<i>Divulgación de información: Divulgar la información relacionada con las compras sustentables (criterios utilizados, proveedores seleccionados, resultados obtenidos) /Involucrar los actores relevantes (proveedores, profesionales sanitarios, etc.)</i>
6. Colaboración y Redes	<i>Fomentar la creación de redes de colaboración públicas y privadas/Compartir experiencias y buenas prácticas/Participar en iniciativas internacionales de compra sustentable</i>
7. Capacitación y Sensibilización	<i>Capacitar al personal involucrado/Sensibilización de los usuarios</i>
8. Evaluación y Mejora Continua	<i>Monitorear y evaluar periódicamente las iniciativas de compra sustentable/Mejora continua basada resultados</i>

inspirar el desarrollo donde aún no existen; consolidando la información en el sitio Meds Disposal, respaldada por la industria, asociaciones profesionales, etc. Entre estas experiencias de referencia, está SIGRE en España, recolectando en todas las farmacias del país los desechos domésticos de medicamentos, lo que deriva en un circuito virtuoso de valorización de materiales.^{78,79}

En otro ámbito, está la Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica (EAMI), conformada por 22 países, que también se focaliza en luchar contra medicamentos falsificados.⁸⁰⁻⁸²

Prescripción sustentable: La Guía para la buena prescripción (OMS), invita a diseñar el mejor tratamiento centrado en cada individuo, y en ello debe avanzarse en incorporar la evaluación del perfil ambiental del fármaco. Lejos se está de ello, existen graves distorsiones, como recetas de pasillo, de buzón, uso de muestras médicas, etc., el poder de muchos cambios, se encuentra entre los prescriptores y sociedades intermedias e instituciones; ejemplo, en Australia, las asociaciones y colegios profesionales, han impuesto códigos y lineamientos éticos al respecto.

Esto debería acompañarse con definiciones institucionales propendiendo al uso racional de medicamentos, con una selección adecuada de estos, y paralelamente, la formación de sus profesionales sanitarios.⁸³⁻⁸⁷

Farmacia sustentable: Hay una importante brecha percibida respecto a las potencialidades del rol farmacéutico en aspectos ambientales, no obstante, hay acciones directamente inherentes a su actividad profesional. Apelando a su responsabilidad social, y la comprensión de como su ejercicio repercute en su entorno, los/las farmacéuticos/as, deben involucrarse en la mitigación de la farmacontaminación, promoviendo o cooperando con acciones concretas; - campañas de uso racional de medicamentos, de recolección post consumo; etc., educando a la población, y bregando por terapias seguras y eficientes. Corresponden a su espacio profesional, las compras sustentables/gestión de stock estratégico/preparación de medicamentos, etc. Actuales barreras para una gestión sustentable, deben ser sorteadas prontamente, y los farmacéuticos están llamados a ser los líderes de cambio. (Ver Tabla N°2).⁸⁸⁻⁹⁵

Los/las farmacéuticos/as deben verificar aspectos y tipo de terapias de mejor perfil ambiental. Ejemplo, alternativas anestésicas gaseosas, (N₂O y halogenados), tienen emisiones directas que aumentan la huella climática sanitaria. Deben implementarse estrategias de mejora, como, el uso de bajo flujo si es posible, evitar halogenados; usar dispositivos de administración con filtros específicos/circuitos de reciclado, priorizar la anestesia total intravenosa (TIVA) de ser posible; ejemplo, el propofol I.V., tiene un impacto de gases efecto invernadero pequeño vs anestésicos inhalatorios, etc.^{96,97}

IV. COMPONENTE SOBRE CONTROL DE LA DISEMINACIÓN

La falta de plantas de tratamiento con tecnología adecuada debe resolverse, además de actualizar las técnicas para sustancias sintetizadas a futuro.⁹⁸

Un estudio en el Mar Báltico, mostró la baja eficiencia de plantas convencionales, dado que solo un 7,6% (sobre 118 fármacos) fueron eliminados de aguas residuales con un grado de eficiencia mayor a 95%, y un 44,3% (sobre 167 fármacos), terminaron en agua/sedimentos/biota. Podría implementarse la adaptación mediante enfoque de riesgo.⁹⁹

En relación a las fuentes de diseminación, la OMS alerta sobre la necesidad de trabajar urgentemente; hay industrias que han mostrado compromiso para el caso de antibióticos, es por ello, que el trabajo colaborativo, podría ser la clave para mejorar.^{100,101}

DISCUSIÓN

Mientras hay insuficiente gobernanza y liderazgo para mitigar la farmacontaminación, su diversificado impacto negativo crece, y en paralelo persiste la falta de acceso a medicamentos esenciales.¹⁰²⁻¹⁰⁴

El esfuerzo debe centrarse en focalizar estrategias más asequibles, y dar los pasos iniciales. Si es que no pueden adoptarse las opciones de máxima, existen otras posibles.

Visiblemente son pocas las medidas aplicadas aún las sencillas, - ejemplo, trabajar sobre inhaladores como lo hace el sistema británico, evaluar emisiones propias, etc., apremia tomar medidas estratégicas, priorizando productos más usados, más tóxicos, o menos adecuados a demanda, etc.

Es impostergable que los responsables de las políticas sanitarias, acompañen/incentiven acciones de mejora, resulta inadmisibles financiar descarte de medicamentos, con pérdidas económicas injustificables; esto requiere acciones concretas e inmediatas.

Debe fomentarse el cambio de paradigma productivo y de gestión de productos, durante toda la vida útil. Existe evidencia favorable sobre la utilidad de la economía circular; si bien hay productos sin oportunidad de reúso, reciclado o reelaboración, habrá otros que sí, y cualquiera sea la medida, se optimizará siempre el proceso general de la cadena de consumo.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Los desechos innecesarios por consumos distorsivos crecen, mientras los gobiernos están ausentes en gran parte de estas situaciones, ejemplo, la operatoria de muestras médicas sobre la que hay insuficiente control y regulación sigue vigente, a sabiendas de que esta, es una mera práctica comercial que distorsiona la prescripción, e impacta enormemente (por toneladas) en la generación de residuos, y gastos de producción, que impactan en los costos de los productos financiados, generan errores, falta de trazabilidad, fomenta la ausencia de custodia profesional farmacéutica, etc.

Otro ejemplo de inacción gubernamental, es la descontrolada epidemia de abuso de sustancias de prescripción reguladas, pasibles de intervenir más estrechamente, mientras las muertes por sobredosis con opioides en USA, aumentaron de 3,442 en 1999 a 17,029 en 2017.¹⁰⁸⁻¹¹¹

La actual normativa regulatoria sobre la caducidad de medicamentos es controversial, por su ser fuente de residuos, perjuicio a la economía sanitaria; asimismo, causal de desabastecimiento, por razones económicas/operativas/comerciales que impiden reposición.

No existen condicionantes de revalidación universal para productos expirados, pues la estabilidad es intrínseca para cada sustancia y cada forma farmacéutica. Los estados deberían esforzarse y comprometerse éticamente para generar ámbitos de investigación regulatoria, analítica, y nuevas tecnologías aplicables, anticipándose a la crisis de falta de acceso a fármacos.¹¹²⁻¹¹⁴

La regulación debería incorporar la ERA sistémicamente, en autorizaciones de productos nuevos, y al actualizar antiguos; asimismo, realizarla a principios activos en

lugar de productos, además de implementar la exigencia del etiquetado ambiental.

La industria debe abocarse al diseño de productos menos dañinos y más aptos para la demanda real del mercado.

El sistema sanitario debe ser gestor de cambio, la atención debe orientarse a la prevención, asimismo, debe extender su esfuerzo hacia la comunidad mediante campañas de concientización, fomentar la farmacoterapia razonada y simple.

La gestión de suministros requiere una drástica reformulación, hay ausencia de criterios de ambientales aplicados a adquisiciones; fundamentalmente porque no se cuenta con esa información por parte de los fabricantes, esto quizás abone a la falta de percepción de la farmacontaminación entre los gestores.¹¹⁵

Como síntesis de cierre; tal como indica la UE, en su documento COM/2019/128 final precitado, como objetivos de un enfoque estratégico, deben afrontarse estos problemas, implementando estudios que permitan el conocimiento más profundo del fenómeno, identificar medidas que aporten soluciones, fomentar la innovación, y promover la economía circular sistémicamente.

CONCLUSIONES

Los medicamentos, son recursos complejos que derivan de operaciones que dañan el ambiente, todo insumo utilizado implica una marca más en la huella ambiental que el sistema sanitario aporta. Esta revisión describe muchas herramientas para diferentes escenarios, y la clave está solo en comenzar a aplicarlas.

Existen muchas herramientas multinivel y de diferente complejidad, - como las descritas-, que son ignoradas o subutilizadas. La respuesta está en todos los actores involucrados, y la solución se hará efectiva, cuando cada quien asuma la responsabilidad que le toca; en primer lugar, los gobiernos asumiendo el liderazgo, pues prevenir el fenómeno será por lejos, mucho más fructífero que todas las acciones luego de su diseminación.

Resulta paradójico el ciclo imperfecto logrado, donde un recurso para sanar, - cuyo acceso que representa fuertes cargas económicas para individuos y financiadores-, termine siendo desperdicio que dañe el ambiente, y esto finalmente empeore la salud de las comunidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Cambio climático (2021). Recuperado 1/01/2023 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>
2. OMS. Una sola salud. (2023) Recuperado 4/08/24 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>
3. EAM. The FEAM European Biomedical Policy Forum in sponsorship with the Federation of Veterinarians of Europe (FVE) and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA); (2022) Recuperado 20/05/24 de <https://www.feam.eu/wp-content/uploads/V9.1-Pharmaceuticals-in-the-Environment-Summary-report-04-May-2022.pdf>
4. Houtman CJ, Kroesbergen J, Lekkerkerker-Teunissen K, van der Hoek JP. (2014) Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci Total Environ.*;496:54–62
5. González Peña OI, López Zavala MÁ, Cabral Ruelas H. (2021) Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater. *Int J Environ Res Public Health.* Mar 4;18(5):2532.
6. Statista. Pharmaceutical market worldwide revenue 2001-2022. (sf). Recuperado 24/12/23, de <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/>
7. FDA News, World Preview 2017, Outlook to 2022. (2017) Recuperado

- 5/06/24 de <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/2017/06/06-26-17-report.pdf?1499448978>
8. Chacca E.M, D., Maldonado, I., Vilca, FZ. (2022). Environmental and ecotoxicological effects of drugs used for the treatment of COVID 19. *Frontiers in Environmental Science*, 10. Recuperado 23/12/2023 de <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.940975>
9. BIO Intelligence Service (2013), Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers Recuperado 3/1/24 de https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/study_environment_0.pdf
10. Kaczala F, Blum SE. (2016) The Occurrence of Veterinary Pharmaceuticals in the Environment: A Review. *Curr Anal Chem.* Jun;12(3):169-182
11. Barceló, D., & López, M. J. (2008). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *Jornadas de presentación de resultados: el estado ecológico de las masas de agua. Panel científico-técnico de seguimiento de la política de aguas*, Sevilla, 1-27.
12. Richmond EK, Rosi EJ, Walters DM, Fick J, Hamilton SK, Brodin T, et al (2018) A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nat Commun.* Nov 6;9(1):4491
13. Daughton, C. G. (2010). Pharmaceutical ingredients in drinking water: Overview of occurrence and significance of human exposure. En *ACS Symposium Series* (pp. 9–68). Washington, DC: American Chemical Society.
14. Bean TG, Rattner BA, Lazarus RS, Day DD, Burket SR, Brooks BW, et al (2018) Pharmaceuticals in water, fish and osprey nestlings in Delaware River and Bay. *Environ Pollut.* Jan;232:533-545.
15. aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, Küster A. (2016) Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem.* Apr;35(4):823-35
16. Daughton et al. (2016). Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Science of the Total Environment*, 562:391-426
17. Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A (2018) review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environ Pollut.*;239:129-146.
18. Parlamento Europeo (2001). Directiva - 2001/83. Recuperado 1/8/24 de <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
19. Parlamento Europeo (2001) Directiva - 2001/82. Recuperado 7/8/24 de <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0082>
20. EMA Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (2018) Recuperado 1/4/24 de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf
21. Comisión Europea (2019) Enfoque estratégico de la Unión Europea en materia de productos farmacéuticos en el medio ambiente Recuperado 15/4/24 de <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:52019DC0128>
22. FDA (s.f.) Environmental Impact Review at CDER FDA.GOV, Recuperada 15/7/24 de <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/environmental-impact-review-cder>
23. Lee D., Choi K. (2019). Comparison of regulatory frameworks of environmental risk assessments for human pharmaceuticals in EU, USA, and Canada. *The Science of the Total Environment*, 671, 1026–1035.
24. Canada.ca (s.f) Environmental Impact Initiative Recuperado 5/6/24 de <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/activities-responsibilities/strategies-initiatives/environmental-impact-initiative.html>
25. Papatathanasiou P, Brassart L, Blake P, Hart A, Whitbread L, Pembrey et al (2016) Transparency in drug regulation: public assessment reports in Europe and Australia. *Drug Discov Today*, 21(11):1806-1813
26. Ekedahl AB. (2006) Reasons why medicines are returned to Swedish pharmacies unused. *Pharm World Sci.*;28(6):352–358.
27. Romanelli, L., Lucente, F. (2022). Analysis of medicines returned to pharmacies for disposal and estimation of the cost due to medicine wasting. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 5, 100133
28. NHS England and NHS Improvement, (2020) Guidance Coronavirus (COVID-19): reuse of medicines in a care home or hospice Recuperado 5/7/24 de <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covi>
29. McRae D, Gould A, Price-Davies R, Tagoe J, Evans A, James DH (2021) Public Attitudes towards Medicinal Waste and Medicines Reuse in a 'Free Prescription' Healthcare System. *Pharmacy (Basel)*;9(2):77.
30. Drugs Past Their Expiration Date. *JAMA.* (2016) Feb 2;315(5):510-1
31. Cantrell L, Suchard JR, Wu A, Gerona RR. (2012) Stability of active ingredients in long-expired prescription medications. *Arch Intern Med.* Nov 26;172(21):1685-7

32. Cantrell FL, Cantrell P, Wen A, Gerona R. (2017) Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. *Ann Intern Med.* Jun 20;166(12):918-919
33. Zilker M, Sörgel F, Holzgrabe U. (2019) A long-time stability study of 50 drug substances representing common drug classes of pharmaceutical use. *Drug Test Anal.*;11(7):1065-1075
34. Debesa García, F., Fernández Argüelles, R., Pérez Peña, J. (2004). La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Revista Cubana de Farmacia*, 38(3), 1. Recuperado 20/10/23 de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000300010&lng=es&tlng=es
35. Khan SR, Kona R, Faustino PJ, Gupta A, Taylor JS, Porter DA, et al (2014) United States Food and Drug Administration and Department of Defense shelf-life extension program of pharmaceutical products: progress and promise. *J Pharm Sci.* May;103(5):1331-6
36. Diven, DG, Bartenstein, DW, Carroll, DR (2015) Extending shelf life just makes sense. *Mayo Clin. Proc.* 90 (11), 1471–1474. h
37. Hui, TKL., Mohammed, B., Donyai, P., McCrindle, R., Sherratt, RS (2020). Enhancing pharmaceutical packaging through a technology ecosystem to facilitate the reuse of medicines and reduce medicinal waste. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 8(2), 58.
38. Pavelková A. (2013) Time temperature indicators as devices intelligent packaging. *ACTA Univ. Agric. Silvic. Mendel. Brun.*;61:245–251.
39. Bekker C, van den Bemt B, Egberts TC, Bouvy M, Gardarsdottir H. Willingness (2019) of patients to use unused medication returned to the pharmacy by another patient: a cross-sectional survey. *BMJ Open.*;9(5):e024767
40. Salassa Boix R (2016) Tributos ambientales: la aplicación coordinada de los principios quien contamina paga y de capacidad contributiva *Revista Chilena de Derecho*, vol. 43 N° 3, pp. 1005 - 1030
41. de Titto E, Savin A. (2022) De que hablamos cuando hablamos de Responsabilidad Extendida del Productor Recuperado 4/8/2024 de https://www.researchgate.net/publication/363661538_Responsabilidad_Extendida_del_Productor
42. Lima, PAB., Delgado,FCM., dos Santos, T L, Florentino, AP (2022). Medications reverse logistics: A systematic literature review and a method for improving the Brazilian case. *Cleaner Logistics and Supply Chain*, 3, 100024.
43. Sazvar, Z., Zokaee, M., Tavakkoli-Moghaddam, R., Salari, S. A.-S., Nayeri, S. (2022). Designing a sustainable closed-loop pharmaceutical supply chain in a competitive market considering demand uncertainty, manufacturer's brand and waste management. *Annals of Operations Research*, 315(2), 2057–2088.
44. de Campos EAR, Ten Caten CS, de Paula IC. (2021) End-of-use and end-of-life medicines-insights from pharmaceutical care process into waste medicines management. *Environ Sci Pollut Res Int.*;28(41):58170-58188.
45. de Oliveira Souza, H., dos Santos Costa, R., Quadra, GR, dos Santos Fernandez, MA (2021). Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way?. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 21, 100428.
46. Salas RN, Maibach E, Pencheon D, Watts N, Frumkin H. (2020) A pathway to net zero emissions for healthcare. *BMJ.* 1;371:m3785.
47. NHS. Delivering a 'Net Zero'. (2020). Recuperado 6/10/24 de <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/wp-content/uploads/sites/51/2020/10/delivering-a-net-zero-national-health-service.pdf>
48. Stockholm County Council (2014). Environmentally classified pharmaceuticals 2014-2015. Stockholm, Sweden: Stockholm County Council.
49. Hartini, S., Sari, D. P., & Ningrum, D. T. K. Assessment of the Environmental Impact of Drug Products Using Life Cycle Assessment: A Case Study in a Pharmaceutical Company, Semarang. *Jurnal Presipitasi: Media Komunikasi dan Pengembangan Teknik Lingkungan*, 1(20), 154-166.
50. Belkhir, L., & Elmelig, A. (2019). Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *Journal of Cleaner Production*, 214, 185-194.
51. Melton, T. M., & Judge, E. P. (2023) Sustainability by design for pharmaceutical products. *ISPE International Society for Pharmaceutical Engineering.* Recuperado 20/6/24 de <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2023/sustainability-design-pharmaceutical-products>
52. Firth, I., Hitch, J., Henderson, N., & Cookson, G. (2023). Moving towards a more environmentally sustainable pharmaceutical industry: recommendations for industry and the transition to green HTA. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 23(6), 591-595.
53. Amcor: Recyclable Blister Packaging From: AmcorJHealthcare Packag- ing. Healthcare Packaging. (2021) Recuperado 5/5/24 de <https://www.healthcarepackaging.com/design-materials/materials/product/21403890/amcor-amcor-recyclable-blister-packaging>
54. Moreno-Benito M, Lee KT, Kaydanov D, Verrier HM, Blackwood DO, Doshi P. (2022) Digital twin of a continuous direct compression line for drug product and process design using a hybrid flowsheet modelling approach. *Int J Pharm.*;628:122336.
55. Cui M, Pan H, Su Y, Fang D, Qiao S, Ding P, et al. (2021) Opportunities and challenges of three-dimensional printing technology in pharmaceutical formulation development. *Acta Pharm Sin B.*, 11(8):2488-2504
56. Steinwandter V, Borchert D, Herwig C. Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. *Drug Discov Today.* 2019 Sep;24(9):1795-1805
57. Anastas, Paul; Eghbali, Nicolas (2009). *Green Chemistry: Principles and Practice*, 39(1), 301–0.
58. Roschangar, F., Colberg, J., Dunn, P. J., Gallou, F., Hayler, J. D., Koenig, S. G et al (2017). A deeper shade of green: inspiring sustainable drug manufacturing. *Green Chemistry: An International Journal and Green Chemistry Resource: GC*, 19(1), 281–285.
59. Do Thi, HT, Fozer, D., Toth, AJ (2023). Extensive comparison of methods for removal of organic halogen compounds from pharmaceutical process wastewaters with life cycle, PESTLE, and multi-criteria decision analyses. *Journal of Environmental Management*, 345(118593), 118593.
60. Tucker JL, Faul MM. (2016) Industrial research: Drug companies must adopt green chemistry. *Nature.*;534(7605):27-9.
61. Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantù L, et al (2021) Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *J Control Release.*;332:312-336.
62. Liu D, Yang F, Xiong F, Gu N. (2016) The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics.*;6(9):1306-23
63. Qian J, Guo Y, Xu Y, Wang X, Chen J, Wu X. (2023) Combination of micelles and liposomes as a promising drug delivery system: a review. *Drug Deliv Transl Res.*;13(11):2767-2789.
64. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, Delehanty JB. (2020) Recent Progress in Bioconjugation Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. *Molecules.*;25(23):5672.
65. Sawant, RR., Torchilin, VP (2010). Liposomes as 'smart' pharmaceutical nanocarriers. *Soft Matter*, 6(17), 4026-4044.
66. Leek H, Thunberg L, Jonson AC, Öhlén K, Klarqvist M. (2017) Strategy for large-scale isolation of enantiomers in drug discovery. *Drug Discov Today*, 22(1):133-139.
67. Fulsoundar R, Kadhe N, Patil S, Ghate S, Pawar S. (2023) Quantifying Drug Wastage and Economic Loss of Chemotherapy Drugs at an Adult Oncology Care of a Tertiary Care Public Hospital in India. *Cureus.*;15(11):e49242.
68. Fasola G, Aita M, Marini L, et al. (2008) Drug waste minimisation and cost-containment in medical oncology: two-year results of a feasibility study. *BMC Health Serv Res.*;8:70
69. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. (2016) Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ.*;352:i788.
70. Clark L, Castro AP, Fortes AF, Santos F, Clark O, Engel T, et al (2011) Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil. *Value Health*, 14(5 Suppl 1): S82-4.
71. Carli Lorenzini, G., Mostaghel, R., & Hellström, D. (2018). Drivers of pharmaceutical packaging innovation: A customer-supplier relationship case study. *Journal of Business Research*, 88, 363–370.
72. Brown, SR (2021) Physicians Should Refuse Pharmaceutical Industry Gifts *Am Fam Physician* ;104(4):348-350.
73. McNeill, P. M., Kerridge, I. H., Arciuli, C., Henry, D. A., Macdonald, G. J., Day, R. O., et al (2006). Gifts, Drug Samples, and other Items Given to Medical Specialists by Pharmaceutical Companies. *Journal of Bioethical Inquiry*, 3(3), 139–148.
74. OPS. (2021). Crece el mapa de motivaciones para automedicarse. Recuperado 6/5/24 de <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-crece-mapa-motivaciones-para-automedicarse>
75. Guirguis K. (2010) Medications collected for disposal by outreach pharmacists in Australia. *Pharm World Sci.*;32(1):52-8.
76. Ghasemyani, S., Benis, M. R., Hosseinfard, H., Jahangiri, R., Aryankhesal, A., Shabaninejad, H., et al (2024). Global, WHO regional, and continental prevalence of self-medication from 2000 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Public Health*.
77. Belintxon, M., & López-Dicastillo, O. (2014). Los retos de la promoción de la salud en una sociedad multicultural: revisión narrativa de la literatura. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 37(3), 401-409

78. Tong AY, Peake BM, Braund R. (2011) Disposal practices for unused medications around the world. *Environ Int.*;37(1):292-8
79. Medicamentos y Medio Ambiente. Sistema Integrado de Gestión de Residuos de medicamentos de origen domiciliario y sus Envases (2020). Recuperado 9/8/2022 de <https://www.sigre.es>.
80. Medsdisposal Campaigns in Europe, Recuperado 8/8/24 de <https://medsdisposal.eu/campaigns-europe/>
81. AEMPS. (2019). La Red EAMI apoya la creación de la primera plataforma de gestión ambiental de residuos de medicamentos en Iberoamérica. Recuperado 5/8/24 de <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laeamps/la-red-eami-apoya-la-creacion-de-la-primer-plataforma-de-gestion-ambiental-de-residuos-de-medicamentos-en-iberoamerica/>
82. Aedo JA., Figueiredo L., González Vidal N. (2023) Red iberoamericana de programas posconsumo de medicamentos: pasado, presente y futuro *Rev. salud ambient* ; 23(2):162-173
83. Fontana M, Vicentín E, Gonzalez Vidal N. (2023) Gestión posconsumo de medicamentos en Argentina: escenario local frente al contexto internacional. *Rev Salud Ambient.*; 23(2):174-183.
84. Fernández Ortiza A., Giménez MDC (2022). Qué hacer y no hacer en salud planetaria. Recuperado 1/5/24 de https://www.cgcom.es/sites/main/files/files/2022-07/Salud_planetaria.pdf#page=22
85. Cisneros Nápoles YD, Milián Vázquez PM, Quiroz Enríquez M. (2014) Los estudios de utilización de medicamentos como contenido de la superación profesional de los médicos. *Medisur*. Recuperado 10/8/24 de <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2629>. I
86. Tichelaar, J., Richir, M.C., Garner, S. et al. (2020) WHO guide to good prescribing is 25 years old: quo vadis?. *Eur J Clin Pharmacol*
87. Daughton CG, Ruhoy IS. (2013) Lower-dose prescribing: minimizing "side effects" of pharmaceuticals on society and the environment. *Sci Total Environ.*;443:324-37.
88. OMS. (27/2/20). La OMS publica la versión digital de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2020-who-launch-e-eml>
89. Speck CL, DiPietro Mager NA, Mager JN (2003). 3rd. Pharmacists' perception of climate change and its impact on health. *J Am Pharm Assoc* ;63(4):1162-1167.
90. Smale, E. M., Egberts, T. C., Heerdink, E. R., van den Bemt, B. J., Bekker, C. L. (2021). Waste-minimising measures to achieve sustainable supply and use of medication. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 20, 100400.
91. FIP Sustainability in health care: The role of the pharmacist and pharmacy practice Report from an international roundtable (2023) Recuperado 20/5/2024 de <https://www.fip.org/file/5566>
92. Ding B. (2018) Pharma industry 4.0: literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains *Process Saf. Environ. Prot.*, 119, pp. 115-130
93. Landry S, Philippe R (2004) How logistics can service healthcare. In *Supply Chain Forum*, volume 5, page 24.
94. Lindstrom A, Coronado-García L. (2020) Guía para la adquisición sostenible de productos sanitarios.
95. Sepassi, A. E. E. P., Erdal, E. P., & Xiong, Y. (2020). Pns32 predicted cost-benefit of a pharmacy inventory management program for us acute-care hospitals. *Value in Health*, 23, S289.
96. Reyes Arévalo, AD., Recalde López, WE., Segovia Navarrete, MB (2022). Diseño de políticas de abastecimiento de materias primas e insumos (Doctoral dissertation, ESPOL. FIMCP).
97. Struys MMRF, Eckelman MJ. (2021) Dec 1Environmental Footprint of Anesthesia: More than Inhaled Anesthetics! *Anesthesiology*;135(6):937-939.
98. Ryan SM, Nielsen CJ. (2010) Global warming potential of inhaled anesthetics: application to clinical use. *Anesth Analg.*;111(1):92-8.
99. Wöhler, L., Hoekstra, AY, Hogeboom, RJ, Brugnach, M., Krol, MS. (2020). Alternative societal solutions to pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Cleaner Production*, 277, 124350.
100. Vieno, N.; Hallgren, P.; Wallberg, P.; Pyhälä, M.; Zandaryaa, S. (2017) Baltic Marine Environment Protection Commission. Pharmaceuticals in the Aquatic Environment of the Baltic Sea Region: A Status Report; CCB Report: Pharmaceutical Pollution in the Baltic Sea Region; UNESCO Publishing: Uppsala, Sweden, Volume 1.
101. Organización Mundial de la salud - OMS (2022). Dirigentes y expertos mundiales piden que se actúe para proteger el medio ambiente de la contaminación por antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news/item/02-03-2022-world-leaders-and-experts-call-for-action-to-protect-the-environment-from-antimicrobial-pollution>
102. IFPMA (2016). Leading Pharmaceutical Companies Present Industry Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association Press Release, Recuperado 10/5/24 de <https://www.ifpma.org/resource-centre/leading-pharmaceutical-companies-present-industry-roadmap-to-combat-antimicrobial-resistance/>
103. Carrasco JD, Delgado CY, Cobos DF (2017) Contaminantes emergentes y su impacto en la salud. *Emerging contaminants and its impact on the health*. *Fac Cienc Médic Univ Cuenca*;35(2):55-9
104. Ojemaye CY, Petrik L. (2019) Pharmaceuticals in the marine environment: a review. *Environ. Rev.*;27(2):151-65. doi: 10.1139/er-2018-0054
105. Chattu VK, Singh B, Pattanshetty S, Reddy S. (2023) Access to medicines through global health diplomacy. *Health Promot Perspect*;13(1):40-46
106. NICE Asthma inhalers and climate change (2022). Recuperado 10/08/24 de <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-inhalers-and-climate-change-patient-decision-aid-pdf-6727144573>
107. Bassani, F., Rodrigues, C., Marques, P., Freire, F. (2022). Ecodesign approach for pharmaceutical packaging based on Life Cycle Assessment. *Science of The Total Environment*, 816, 151565.
108. Ang, K. L., Saw, E. T., He, W., Dong, X., Ramakrishna, S. (2021). Sustainability framework for pharmaceutical manufacturing (PM): A review of research landscape and implementation barriers for circular economy transition. *Journal of Cleaner Production*, 280(124264), 124264.
109. Makki M, Hassali MA, Awaisu A, Hashmi F. (2019) The Prevalence of Unused Medications in Homes. *Pharmacy (Basel)*. 13;7(2):61
110. Alagha, E.C., Fugh-Berman, A. (2022) Pharmaceutical marketing: the example of drug samples. *J of Pharm Policy and Pract* 15,78
111. Pai MP, Graci DM, Bertino JS Jr. (2000) May Waste generation of drug product samples versus prescriptions obtained through pharmacy dispensing. *Pharmacotherapy*;20(5):593-5.
112. Rose ME. (2018) Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. *Pain Med.*;19(4):793-807.
113. Air Force Medical Services FDA takes additional action to mitigate shortages of EpiPen by extending expiration date for specific lots of medication (2018) Recuperado 1/4/24 de <https://www.airforcemedicine.af.mil/News/Display/Article/1610077/fda-takes-additional-action-to-mitigate-shortages-of-epipen-by-extending-expira/>
114. Greene, J. (2018). Short expiration dates may exacerbate drug shortages. *Annals of Emergency Medicine*, 71(2), A13-A15.
115. Fontana M, (2024) Los medicamentos y su huella ambiental: estudio exploratorio de la gestión de residuos de medicamentos, (en prensa)



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.