

UNIVERSIDAD PRIVADA DE HUANCAYO
“FRANKLIN ROOSEVELT”
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICA



**EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA PRODUCIDA POR
AMOXICILINA, DEXAMETASONA Y DICLOFENACO, EN *Lactuca sativa*
“LECHUGA”**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

Bach. CINTHIA, ESPINOZA QUINTANA

Bach. ROSA SALOME, MARTINEZ HUAROC

HUANCAYO – PERÚ
SETIEMBRE - 2016

Huancayo, 13 de Setiembre del 2016

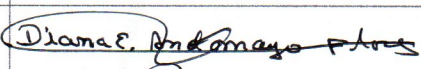
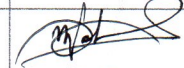
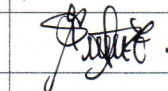
Hora: 20 horas Lugar: Sala de Conferencias - Ambiente 606

Título de la tesis:


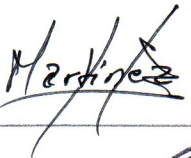
EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA PRODUCIDA POR AMOXICILINA, DEXAMETASONA Y DICLOFENACO, EN *Lactuca sativa* "LECHUGA"

ASESOR: Mg. Q.F. Rocio Jerónima López Calderón

Nombres del Jurado Evaluador

<i>Nombres del jurado evaluador</i>	<i>Firma</i>
Presidente : Dra. Q.F. Diana Esmeralda Andamayo Flores.	
Secretaria : Mg. Q.F. Martha Raquel Valderrama Sueldo.	
Vocal : Mg. Q.F. Lucy Ana Suasnabar Terrel.	
Suplente : Mg. Q.F. Vilma Amparo Junchaya Yllescas	

Resultado de la presentación y sustentación de la tesis:

<i>NOMBRE Y FIRMA DEL BACHILLER</i>	<i>CALIFICACIÓN</i>	
ESPINOZA QUINTANA CINTHIA 	APROBADO POR UNANIMIDAD	✓
	APROBADO POR MAYORIA	
	DESAPROBADO	
MARTINEZ HUAROC ROSA SALOME 	APROBADO POR UNANIMIDAD	✓
	APROBADO POR MAYORIA	
	DESAPROBADO	



Benjamina Z. Ortiz Espinar
 DECANA
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 UNIVERSIDAD PRIVADA DE HUANCAYO
 FRANKLIN ROOSEVELT

ASESORA:

Mg. Q.F. ROCÍO JERÓNIMA LÓPEZ CALDERÓN

JURADOS

PRESIDENTA:

Dra. Q.F. DIANA ESMERALDA ANDAMAYO FLORES

MIEMBRO SECRETARIO:

Mg. Q.F. MARTHA RAQUEL VALDERRAMA SUELDO

MIEMBRO VOCAL:

Mg. Q.F. LUCY ANA SUASNABAR TERREL

MIEMBRO SUPLENTE:

Mg. Q.F. VILMA AMPARO JUNCHAYA YLLESCAS

A, mis padres. Quienes con su apoyo, dedicación y paciencia me motivaron a culminar mi carrera, contribuyendo a mi formación personal y profesional.

Rosa

A mi familia por su apoyo incondicional para la culminación de mi carrera profesional y el hacerlos sentirse orgullosos de esta persona que tanto los ama y a todos los que colaboraron en la realización de nuestra investigación.

Cinthía

Agradecimiento

A Dios por haberme inspirado realizar mi trabajo y llegar a esta etapa, por permitirme ser constante, paciente para lograr mis objetivos.

A la Dra. Diana Esmeralda Andamayo Flores, Vicerrectora de la Universidad Privada de Huancayo “Franklin Roosevelt”.

A nuestra asesora Mg. Q.F. Rocío Jerónima López Calderón, por darnos la orientación para elaborar este trabajo.

Al Decano del Colegio Químico Farmacéutico de Junín Q.F. Julio Miguel Oscanoa por el apoyo incondicional quien contribuyo en la parte experimental de nuestra investigación, quien estuvo constantemente predispuesto a orientarnos para obtener el resultado planteado en dicha investigación, que sin ello no se hubiera obtenido dicho resultado.

ÍNDICE

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.1 Descripción del problema	12
1.2 Formulación del problema.	13
1.2.1 Problema general	15
1.3 Objetivos.	15
1.3.1 Objetivo general.	15
1.3.2 Objetivos específicos.	15
1.4 Justificación de la investigación	16
1.5 Limitaciones de la investigación	17
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 Antecedentes de estudio.	19
2.1.1 Internacionales	19
2.1.2 Nacionales	21
2.1.3 Bases teóricas de la investigación	23
2.1.4 Marco conceptual	66
2.2 Hipótesis.	67
2.3 Variables	67
3. METODOLOGÍA	68

3.1 Método de investigación.	68
3.2 Tipo y nivel de investigación	68
3.3 Diseño de la investigación	69
3.4 Población de estudio	69
3.5 Muestra	69
3.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.	69
3.7 Técnica de procesamiento de datos.	70
4. RESULTADOS	74
5. DISCUSIÓN	84
6. CONCLUSIONES	91
7. RECOMENDACIONES	92
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
9. ANEXOS	98

RESUMEN

El presente trabajo nos ayudó determinar la evaluación de la toxicidad aguda producida por amoxicilina, dexametasona y diclofenaco a diferentes concentraciones sobre *Lactuca sativa* (lechuga), sembrados en placas petri en 120 horas a temperatura 18 ± 5 °C que permitió conocer el desarrollo de las semillas sembradas donde se observó el crecimiento de la radícula e hipocotilo.

Para la obtención de los resultados se utilizó el método estadístico Probit se halló la concentración inhibitoria media (CI₅₀) y la concentración letal media (CL₅₀), siendo estos parámetros para determinar la toxicidad aguda los cuales han sido utilizados en otras investigaciones que forman parte de nuestros antecedentes.

El promedio del grupo control negativo de 38.1mm., los resultados de la determinación de la toxicidad aguda: Amoxicilina CI₅₀ al cortar 5 (y) v/s (x), tenemos m y el antilogaritmo de este valor corresponde a la concentración letal media CI₅₀, m=4.72, por lo tanto CI₅₀= 8.166 mg/mL, la CL₅₀ al cortar 5 (y) v/s (x), tenemos m y el antilogaritmo de este valor corresponde a la concentración letal media CL₅₀, m=3.72, por lo tanto CL₅₀= 9.874 mg/ml, Dexametasona CI₅₀=0.01 mg/mL, CL₅₀ = 0.835 mg/mL y Diclofenaco CI₅₀ = 0.076 mg/mL, CL₅₀ = 0.402 mg/mL.

Al analizar los resultados se logró observar que existe inhibición por la toxicidad producida por los medicamentos Amx, Dxm y Dcf. A mínimas concentraciones.

Este trabajo, también permite demostrar que los profesionales Químicos Farmacéuticos, debemos orientar el uso racional de los medicamentos, así como la disposición final de estos, los cuales, al estar en contacto con el ambiente pueden afectar a los seres vivos y deteriorar la calidad de agua y suelos.

ABSTRACT

This work helped us determine the evaluation of acute toxicity from amoxicillin, dexamethasone and diclofenac at different concentrations on *Lactuca sativa* (lettuce), seeded in petri dishes in 120 hours at temperature $18 \pm 5^\circ \text{C}$ which permitted to get information on the development of seeds sown where growth of the radicle and hypocotyl was observed.

The statistical method was used to obtain the results Probit the mean inhibitory concentration (IC₅₀) and lethal concentration (LC₅₀) was found, and these parameters to determine the acute toxicity which have been used in other research as part of our history.

The average of 38.1mm negative control group, the results of the determination of acute toxicity. Amoxicillin IC₅₀ to cut 5 (and) $v / s (x)$, we have m and the antilog of this value it corresponds to the median lethal concentration IC_{sub.50}, $m = 4.72$, therefore IC₅₀ = 8.166 mg / mL, the CL₅₀ to cut 5 (and) $v / s (x)$, we have m the antilogarithm of this value corresponds to the median lethal concentration CL₅₀, $m = 3.72$, by therefore LC₅₀ = 9.874 mg / mL, dexamethasone 0.01 mg IC₅₀ = / mL, LC₅₀ = 0.835 mg / mL and IC₅₀ = 0.076 Diclofenac mg / mL, 0.402 mg LC₅₀ = / mL.

In analyzing the results achieved exists inhibition observed toxicity produced by drugs Amx, Dxm and DCF with minimum concentrations.

This work, also can prove that the Pharmaceutical Chemists professionals must guide the rational use of medicines, and the final disposal of these, which, when in contact with the environment can affect living beings and impair the quality of water and soil.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son sustancias químicas, empleados para restablecer la salud de los seres humanos y de los animales, sus efectos terapéuticos pueden ser los mismos si son administrados tanto a humanos como a animales, por lo que se supone que han de existir también efectos adversos si son administrados inadecuadamente a estas especies, estos efectos pueden producir respuestas inesperadas en microorganismos y plantas, debido a diferencias farmacocinéticas, farmacodinamias y fisiológicas.

La elaboración de productos y la prestación de servicios en el ámbito farmacéutico, generan residuos, los cuales pueden deteriorar el medio ambiente (plantas, animales y microorganismos), en nuestro medio se ha reportado estudios sobre el impacto que pueden tener la eliminación de sustancias agroquímicas y medicamentos antineoplásicos, mediante ensayos toxicológicos en bioindicadores como: *Eisenia foetida* (lombriz de tierra) y *Lactuca sativa L.* (lechuga), respectivamente.

La evaluación de la toxicidad aguda producida por Amoxicilina (Amx), dexametasona (Dxm) y diclofenaco (Dfc) a diferentes concentraciones sobre *Lactuca sativa L.* permitirá conocer el impacto que puede tener la disposición inadecuada en el ambiente de estos medicamentos muy comercializados en los diferentes establecimientos de nuestra ciudad.

Una manera como demostrar que los medicamentos afectan a los seres vivos y al ambiente en que viven, es mediante los ensayos ecotoxicológicos, utilizando bioindicadores, como las semillas de *Lactuca sativa L.* empleada en este trabajo, en ella puede apreciarse como a concentraciones diluidas, aun los medicamentos ejercen una acción inhibitoria en el crecimiento normal de esta planta.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Q.F. somos profesionales del medicamento y como tal formamos parte del equipo médico que se encarga de restablecer la salud de las personas, pero nuestra responsabilidad como profesionales también abarca dar a conocer a la sociedad y recomendar sobre los efectos que pueden causar los medicamentos en los seres vivos, si estos son depositados y en algunos casos destruidos directamente en el suelo y próximo a un efluente hídrico.

1.1. Descripción del problema.

El consumo indiscriminado de productos farmacéuticos conlleva al incremento de la automedicación, llegando a comprar medicamentos que los podemos encontrar en los botiquines de nuestras respectivas casas, en donde frecuentemente podemos apreciar medicamentos ya vencidos, los cuales sin una orientación profesional como la de un Químico Farmacéutico, pueden ser desechados a los inodoros, al jardín o mezclados con los residuos domésticos, los cuales llegarán a parar al ambiente, en donde puede tener un contacto con los seres vivos (plantas y animales).

Si bien, un medicamento disminuye su actividad farmacológica una vez expirado o cuando entra en contacto con factores ambientales: exposición a la

luz, variación de temperatura, este aún puede conservar parte de su principio activo, el cual puede reaccionar químicamente con otras sustancias o elementos que se encuentran en el ambiente.

Así mismo, el órgano fiscalizador de incautar medicamentos: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y su representante regional: Dirección Regional de Salud Junín (DIRESA Junín), vienen informando periódicamente la incautación de medicamentos vencidos que son de dudosa procedencia, ante esto nos preguntamos: ¿Cómo las entidades fiscalizadoras eliminan los medicamentos incautados? y también: ¿La eliminación que realizan, cumple los mecanismos para no afectar al ambiente y los seres vivos que en ella se encuentran?

Una manera como demostrar que los medicamentos afectan a los seres vivos y al ambiente en que viven, es mediante los ensayos ecotoxicológicos, utilizando bioindicadores, como las semillas de *Lactuca sativa L.* empleada en este trabajo, en ella puede apreciarse como a concentraciones diluidas, aun los medicamentos ejercen una acción inhibitoria en el crecimiento normal de esta planta.

1.2. Formulación del problema.

Los medicamentos son sustancias químicas, empleados para restablecer la salud de los seres humanos y de los animales, sus efectos terapéuticos pueden ser los mismos si son administrados tanto a humanos como a

animales, por lo que se supone que han de existir también efectos adversos si son administrados inadecuadamente a estas especies, estos efectos pueden producir respuestas inesperadas en microorganismos y plantas, debido a diferencias farmacocinéticas, farmacodinamias y fisiológicas.

Los medicamentos a ser utilizados en el trabajo de investigación (Amx, Dxm y Dcf), son prescritos sobre todo en instalaciones hospitalarias, como la mayoría de fármacos, estos al ser administrados a los seres vivos y cumplir su efecto terapéutico deseado, son posteriormente eliminados de manera inalterada o como metabolitos a través de la orina o las heces en las descargas de aguas domésticas hacia ríos y lagos.

Un bioindicador, es un ser vivo que manifiesta una respuesta clara frente a una determinada sustancia y a una determinada concentración de esa sustancia. Existen algunos vegetales que son buenos bioindicadores de la contaminación, como los musgos y los líquenes, no por los efectos que sobre ellos se producen sino porque son bioacumuladores (perfecta correlación entre la concentración en la atmósfera y concentración en el ser vivo); otros bioindicadores son algunas plantas que manifiestan signos externos como respuesta a la presencia en el aire de determinadas sustancias.

El presente estudio evaluó el efecto de tres medicamentos, frente a la toxicidad aguda en *Lactuca sativa* L. (lechuga), para lo cual se realizará la investigación solo dentro de las 120 horas de administrado los medicamentos a

diferentes concentraciones diluidas, en el periodo de germinación y desarrollo de la plántula.

Es por eso que con este estudio nos preguntamos: ¿La amoxicilina 500 mg dexametasona 4mg/ 2mL y diclofenaco 75 mg/3 mL producen toxicidad aguda en *Lactuca sativa L*?

1.2.1 Problema general.

Las diluciones de amoxicilina 500 mg. dexametasona 4 mg/2 mL y diclofenaco 75 mg/3 mL afectan el crecimiento de la radícula e hipocotilo de *Lactuca sativa L*.

1.3. Objetivo de la investigación.

1.3.1. Objetivo general.

Evaluar la toxicidad aguda producida por amoxicilina 500 mg, dexametasona 4 mg/2 mL y diclofenaco 75 mg/3 mL a diferentes concentraciones, en el crecimiento de radícula e hipocotilo de *Lactuca sativa L*.

1.3.2. Objetivos específicos.

1. Determinar la toxicidad aguda producida por amoxicilina de 500 mg a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa L*.
2. Determinar la toxicidad aguda producida por dexametasona de 4 mg/2 mL a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa L*.

3. Determinar la toxicidad aguda producida por diclofenaco de 75 mg/3 mL a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa L.*

1.4. Justificación de la investigación.

SOCIAL

El presente trabajo pretende dar un aporte a la sociedad dando a conocer el efecto toxico que puede causar la disposición final de los medicamentos en el ambiente donde se encuentran plantas, las cuales se encuentran desarrollándose en el suelo, regados con agua que como disolvente universal diluye los compuestos químicos de los contaminantes haciendo que estos también se encuentren dispersos en otros seres vivos como: microorganismos, insectos y animales que en algunos casos como el material biológico de este estudio, es consumido por las personas, afectando su salud.

También pretendemos dar un aporte a nuestra profesión de Farmacia y Bioquímica, aportando conocimientos en las áreas de toxicología ambiental, campo de actuación que de acuerdo a nuestra normatividad laboral nos compete actuar.

METODOLÓGICA

Para el desarrollo de esta investigación, determinaremos la toxicidad de Amx, Dxm y Dcf, a diferentes concentraciones sobre las semillas de lechuga "*Lactuca sativa L.*" este ensayo nos ayudó a producir una toxicidad aguda (120 horas de exposición) en donde se evaluó los efectos fitotóxicos de

medicamentos, durante el proceso de germinación de las semillas y en el desarrollo de las plántulas durante los primeros días de crecimiento; para lo cual determinaremos la inhibición en la elongación de la radícula y del hipocotilo.

CIENTÍFICA

Al determinar la toxicidad aguda producida por Amx, Dxm y Dcf; en semillas de *Lactuca sativa L*, compartimos una técnica de laboratorio recientemente utilizada en nuestro medio el cual es sencillo pero eficiente para determinar el efecto tóxico, no solo de los medicamentos que se utilizaran, pues este mismo ensayo puede aplicarse a muestras de biosidas y residuos metálicos ya que nuestro departamento goza de desarrollar actividades agrícolas y mineras respectivamente.

1.5. Limitación de la investigación.

Las limitaciones vienen a constituirse en factores externos que pudieran convertirse en obstáculos que pudieran presentarse durante el desarrollo del estudio y que escapan al control de los responsables de la investigación.

En nuestro trabajo se encontraron las siguientes limitaciones:

Disponibilidad de materiales: Nuestra universidad no cuenta con materiales de vidrio (placas petri) en cantidad suficiente para la realización de

este tipo de investigaciones, pues la parte experimental coincidía con prácticas de laboratorio de otras asignaturas que incurrían en el mismo uso.

Tiempo: la disponibilidad de parte los responsables de laboratorio así como de los ambientes, retrasaron en la realización de la parte experimental de nuestro trabajo.

Económico: Nuestro trabajo fue considerado viable, debido a la accesibilidad de las semillas de *Lactuca sativa L.* sin embargo no se consideró la inversión para el análisis estadístico.

Asesoría: Al ser un trabajo en el campo ambiental, nuestra universidad no cuenta con docentes que hayan demostrado experiencia en este tipo de investigaciones, sin embargo esto fue superado.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Internacionales

Infante y Morales¹ (2012) en un trabajo publicado en la revista indexada Interciencia, indico los resultados de toxicidad evaluados a través de bioensayos empleando semillas de *Lactuca sativa L*, en diferentes muestras de rípios de perforación impregnadas con crudo extrapesado (10°API) y suelos contaminados a nivel de laboratorio, con un crudo mediano (27°API) y uno liviano (32°API). Esta investigación comparó el efecto tóxico de las muestras de suelos contaminadas con crudo antes y después de someterlas al proceso de biorremediación.

Lallana, Billard y Elizalde² (2008), Determinaron la calidad del agua de 19 represas para riego del centro norte de Entre Ríos (Argentina), mediante bioensayos de germinación de *Lactuca sativa var mantecosa*.

Los bioensayos se realizaron en cajas de Petri, con papel de filtro en la base humedecido con 3 ml de agua de la muestra correspondiente. Se sembraron 20 semillas por caja, distribuyéndose los tratamientos en bloques al

azar con 4 repeticiones, en cámara de germinación con alternancia de luz y oscuridad. Se registró el porcentaje de germinación y la longitud promedio de la raíz; se calculó un índice de germinación. El porcentaje de germinación promedio de los tratamientos fue de 96,07% y de 97,9% en el testigo. El índice de germinación en todos los casos fue superior al 60% y no se detectó toxicidad en el agua proveniente de las distintas represas.

María Sobrero³ (2010), en una tesis presentada para optar el título de Doctor en Ciencias Naturales, realiza un estudio comparativo de dos bioensayos de laboratorio con plantas vasculares: a) ensayo de toxicidad aguda (96 h) con semillas de *Lactuca sativa* (Compuesta), b) ensayo de toxicidad subcrónica (14 días) con las macrófitas *Lemna gibba* y *L. minor* (Lemnáceas). Evaluando la sensibilidad a los metales pesados Cu (II), Cr (VI) y Cd (II), y al herbicida glifosato.

Rita Rodríguez⁴ (2010), estudio los efectos que puede tener los fármacos: Atenolol, azitromicina, estradiol e ibuprofeno sobre la bacteria *E. Coli*, pues esta bacteria ha sido muy estudiada y se encuentra presente en los intestinos de los seres humanos y de los animales y por consiguiente en las aguas, tomando esta bacteria como una representación de diferentes organismos del medio acuático.

2.1.2. Nacionales.

Un bioensayo⁵, es un ensayo en el cual el poder o potencia de una sustancia es medido a través de la respuesta de organismos vivos o sistemas vivientes.

Para la realización de bioensayos, es necesario el uso de bioindicadores, los cuales están definidos como: Organismos o comunidades en los que su existencia, sus características estructurales, su funcionamiento y sus reacciones dependen del medio en que se desarrollan y cambian al modificarse las condiciones ambientales⁶.

Los bioensayos y el uso de bioindicadores, que han sido utilizados en nuestro medio como trabajos de investigación son escasos, pues en otros países el control ambiental no solo está sujeta a evaluaciones de parámetros biológicos, físicos y químicos, sino es complementada con trabajos en donde se utiliza especies sensibles para el monitoreo ambiental.

Teniendo en cuenta lo anterior y por considerarlo pertinente presentamos los trabajos realizados en nuestro medio:

León y Rodríguez⁷ (2014), sustentan un trabajo, el cual es el que se aproxima más al nuestro, pues en ella evalúan la toxicidad aguda de dos medicamentos de uso en neoplasias sobre *Lactuca Sativa L.* En ella concluyen que el porcentaje de inhibición en la germinación a 120 horas de la planta, es

directamente proporcional a la concentración (a mayor concentración mayor inhibición).

Castro y Mendoza⁸ (2014), utilizan como bioindicadores a la lombriz de tierra (*Eisenia foetida* L.), para determinar el efecto que tiene el uso de agroquímicos en los cultivos del Valle del Mantaro.

Esta investigación, muestra los resultados de Concentración Letal media (CL50) un parámetro que es utilizado para evaluar la concentración del material en agua, suelo o sedimento que se estima letal para el 50 % de los organismos de ensayo.

Posteriormente a finales del 2014, se expone el trabajo realizado por Chávez y Espinoza⁹. En donde utilizan como bioindicador a la trucha (*Oncorhynchus mykiss*) para determinar la toxicidad de las aguas provenientes de un recreo turístico de nuestra provincia, en donde no se encuentran contaminantes, que puedan conducir a una prohibición de consumo de sus agua, pero hacen un ensayo en donde comprueban que el ingreso de zumo de barbasco, una planta muy utilizada en la pesca artesanal de nuestros ríos de la selva central es muy letal para la fauna.

En tal sentido, consideramos que los antecedentes internacionales y nacionales presentados en esta tesis, permitieron aportar en los resultados de nuestro trabajo de investigación, por lo que agradecemos a los autores señalados en esta parte.

2.1.3. Bases teóricas de la investigación.

Medicamentos más comercializados y su efecto en el ambiente

Si hiciéramos la siguiente pregunta: ¿A dónde recurre Usted al presentar algún malestar, dolencia o enfermedad?

La mayoría de respuestas sería a un establecimiento farmacéutico (Farmacia, Botica o Botiquín) donde se nos sugiera medicamentos, los cuales no necesariamente son prescritos por un facultativo, sino han sido recomendados por personas que en la mayoría de los casos no tienen un conocimiento de los medicamentos.

Así mismo, son pocas las personas que recurren a una consulta médica que genera tiempo e inversión económica, luego de la cual es necesario cierto tipo de análisis clínicos para comprobar el diagnóstico, esto sustenta que en nuestro medio, con el objeto de disminuir el tiempo y no perjudicar económicamente el sustento familiar se compre los medicamentos directamente a los establecimientos farmacéuticos.

El consumo de medicamentos de una manera no adecuada y la automedicación, son características de los consumidores, de las cuales el profesional Químico Farmacéutico, tiene que poner interés, pues sus efectos durante y después del uso de estos, deben ser orientados.

Mestanza y Pamo¹⁰, en un estudio realizado en la Universidad Cayetano Heredia indican que los medicamentos más solicitados son los antimicrobianos, además se indica que la automedicación en el estrato bajo es de 66,7 % y 40,6 % en el estrato bajo.

Rondinel¹¹ (1975) realiza un estudio sobre las características de consumo de medicamentos en Lima y Yauri (Cuzco), manifiestan que el 32% de los medicamentos fue vendido sin prescripción médica siendo mayor en el estrato socioeconómico alto.

Según Nuñez¹² (1984), la automedicación fue la modalidad de tratamiento más utilizada en Lima Metropolitana, de 51% a 64%.

En Chimbote, Amery y López¹³ (1986) describieron que el 59% de su población estudiada no consultó a ningún profesional de la salud sino que el enfermo, o la madre, decidió consumir la medicina que consideró conveniente.

Lo anterior nos hace reflexionar la importancia de nuestra carrera como orientadores del uso adecuado del medicamento, no solo durante la terapia farmacológica, sino también después de este proceso, pues es común encontrar en los botiquines domiciliarios considerable cantidad de medicamentos que están vencidos y que son eliminados de manera inadecuada a través de los inodoros o mezclándolos con residuos domésticos.

Moreno y colaboradores¹⁴ (2013). Indica que la mayoría de estudios sobre ecotoxicidad han realizados en medios acuosos, siendo este un medio que facilita la distribución y diseminación de los contaminantes farmacéuticos en todos los seres vivos (plantas y animales, incluyendo a los humanos).

Así mismo, indica, que es necesario analizar los efectos de los productos farmacéuticos en otros medios como el aire o suelos y las consecuencias ecotóxicas en los seres vivos. Además, es importante ampliar el análisis de los efectos nocivos en el ambiente y sus consecuencias de todos los fármacos utilizados en la actualidad, pues los estudios reportados en la literatura se han enfocado a unos cuantos fármacos, tomando en cuenta la biodiversidad de nuestro planeta.

Ingreso de fármacos al ambiente

Los productos farmacéuticos se distribuyen cualitativa, cuantitativa, espacial y temporalmente por diferentes rutas en función de si los pacientes se encuentran en su hogar, en hospitales u otros lugares (por ejemplo: escuelas, albergues, centros residenciales de asilo, etc.).

Hay que tener en cuenta que los fármacos administrados en hospitales son para enfermedades más crónicas, como los utilizados en neoplasias, de los cuales se han reportado 5 y 50 g/L de estos fármacos a través de efluentes hospitalarios¹⁵.

La eliminación inadecuada de los medicamentos no utilizados o caducados, los cuales se tiran directamente al drenaje, basura, y los derrames accidentales de residuos farmacéuticos derivados de la fabricación de medicamentos, también se pueden considerar como otros lugares significativos de contaminación potencial.¹⁶

Una vez ingeridos y metabolizados, los fármacos se excretan por la orina y las heces y siguen la red de alcantarillado mezclándose con las aguas residuales urbanas hasta la planta de tratamiento de aguas residuales o liberados directamente en las fosas sépticas de los hogares rurales¹⁷.

En nuestro departamento no existe plantas de tratamiento de agua para eliminar micro contaminantes altamente polares como los medicamentos, pero dependiendo de la naturaleza de estos y el diseño de su proceso, las tasas de eliminación podrían ir desde 0 al 100%¹⁸.

Las aguas residuales provenientes de la fabricación de fármacos poseen características especiales debido a la naturaleza del proceso productivo. Normalmente, las plantas productoras de medicamentos son polivalentes y sus aguas residuales son intermitentes, fluctuantes y poseen una composición variable dependiendo del régimen de producción y de los productos fabricados. Por su parte, las aguas residuales hospitalarias son variables también y su composición depende de factores tales como, la cantidad de pacientes y las enfermedades tratadas.¹⁹

Los medicamentos están diseñados para tener una ruta y una acción específica tanto en los seres humanos como en los animales, pero poseen también efectos secundarios indeseables. Una vez que estos productos llegan al medio ambiente pudieran afectar a los animales con similares órganos, tejidos, células o biomoléculas.²⁰

Efectos de los productos farmacéuticos en el ambiente

Los medicamentos están diseñados para tener una ruta y una acción específica tanto en los seres humanos como en los animales, pero poseen también efectos secundarios indeseables. Una vez que estos productos llegan al medio ambiente pudieran afectar a los animales con similares órganos, tejidos, células o biomoléculas.²¹

Los antibióticos en el medio ambiente pueden inducir el desarrollo de resistencia antibacteriana. Antibióticos tales como la tetraciclina, la oxitetraciclina y la clortetraciclina afectan el crecimiento, la reproducción y la movilidad de diferentes organismos.²²

Los anti-inflamatorios no esteroideos tales como el ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno y el ácido acetilsalicílico, que son productos ampliamente usados a nivel mundial, ejercen un efecto inhibitor (crecimiento, movilidad) sobre determinadas funciones en vertebrados (no mamíferos) e invertebrados.^{21,22}

El trabajo de Pépin²², recoge de manera sintética los daños provocados por el 17a-etinilestradiol y el estradiol, componentes de las tabletas anticonceptivas, a diferentes organismos. Inhibición del crecimiento y la reproducción, cambios morfológicos, feminización y mortalidad son algunos de los efectos reportados. Estos daños aparecen incluso en presencia de muy pequeñas concentraciones de esos compuestos.

La toxicidad aguda y crónica de analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antiepilépticos y citostáticos, en algas, zooplancton, otros invertebrados y peces ha sido reportada por Fent y colaboradores.²¹

En los últimos años, se dirigen los esfuerzos a realizar una evaluación más completa sobre el riesgo que los productos farmacéuticos pueden representar para el medio ambiente. Esta metodología se basa en la predicción de la concentración que los fármacos tendrían en los cuerpos de agua (PEC) teniendo en cuenta, los volúmenes de venta, el tamaño de la población, el metabolismo, la biodegradabilidad y la toxicidad de los fármacos.

Cuando un medicamento posee un valor de PEC > 0,001, deben conducirse estudios de ecotoxicidad más específicos y profundos para el compuesto en cuestión.

$$PEC = \frac{A \cdot (100 - R)}{365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100}$$

Dónde:

A: Cantidad producida del medicamento (kg/año).

R: Porcentaje de remoción.

P: Número de habitantes.

V: Volumen de agua residual producida, por día, per cápita.

D: Factor de dilución en el medio ambiente.

Aplicando esta metodología, el ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el ibuprofeno, la amoxicilina, la oxitetraciclina y el ácido mefenámico representarían un riesgo para el medio ambiente en Dinamarca e Inglaterra según reportan Stuer-Lauridsen y colaboradores.²³ y Jones y colaboradores.²⁴

LACTUCA SATIVA L.²⁵

La lechuga es una planta anual y autógena pertenece a la familia Compositae y su nombre botánico es *Lactuca sativa* L. las características generales de esta planta son:

- ✓ Raíz: no sobrepasa los 25 cm de profundidad, es pivotante, corta y con ramificaciones.
- ✓ Hojas: están colocadas en roseta, desplegadas al principio; en unos casos siguen así durante todo su desarrollo (variedades romanas), y en otros se acogollan más tarde. El borde de los limbos puede ser liso, ondulado o aserrado.
- ✓ Tallo: es cilíndrico y ramificado.
- ✓ Inflorescencia: son capítulos florales amarillos dispuestos en racimos.

- ✓ Semillas: están provistas de un vilano plumoso que le ayuda a la dispersión.

La lechuga es una planta cultivada desde hace muchos años, existiendo testimonios escritos de que los romanos ya conocían diferentes variedades, así como diversas técnicas de cultivos que son descritas por autores como Columela y Paladio y posteriormente por tratadistas como hispano-musulmanes Ibn Al-Awwan. Los representaba a Min, Dios de la fertilidad y protector de las cosechas.

Hortaliza típica de ensaladas, siempre ha sido considerada como una planta de propiedades tranquilizantes, su alto contenido en vitamina A, B y C entre otras y calcio la hace una planta muy apreciable en la dieta moderna.²⁶

Taxonomía²⁷

- ✓ Reino : Plantae
- ✓ Subreino: Embryobionta
- ✓ División: Magnoliophyta
- ✓ Clase : Magnoliopsida
- ✓ Subclase: Asteridae
- ✓ Orden : Asterales
- ✓ Familia : Asteraceae
- ✓ Género : Lactuca
- ✓ Especie: *Lactuca sativa L.*

Descripción botánica^{27, 28 y 29}

La lechuga es una planta herbácea, anual y bianual, que cuando se encuentra en su etapa juvenil contiene en sus tejidos un jugo lechoso de látex, cuya cantidad disminuye con la edad de la planta. Se reporta que las raíces principales de absorción se encuentran a una profundidad de 5 a 30 centímetros. La raíz principal llega a medir hasta 1.80 m por lo cual se explica su resistencia a la sequía. Llega a tener hasta 80 cm de altura.

Las hojas de la lechuga son lisas, sin pecíolos (débiles), arrosetadas, ovales, gruesas, enteras y las hojas caulinares son semiamplexicaules, alternas, auriculado abrazadoras; el extremo puede ser redondo o rizado. Su color va del verde amarillo hasta el morado claro, dependiendo del tipo de cultivar. El tallo es pequeño y no se ramifica; sin embargo cuando existen altas temperaturas (mayor de 26 °C) y días largos (mayor de 12 horas) el tallo se alarga hasta 1.20 m de longitud, ramificándose el extremo y presentando cada punta de las ramillas terminales una inflorescencia.

La inflorescencia está constituida de grupos de 15 a 25 flores, las cuales están ramificadas y son de color amarillo. Las semillas son largas (4-5 mm), su color generalmente es blanco crema, aunque también las hay pardas y castañas; cabe mencionar que las semillas recién cosechadas por lo general no germinan, debido a la impermeabilidad que la semilla muestra en presencia de oxígeno, por lo que se han utilizado temperaturas ligeramente elevadas (20

a 30 °C) para inducir la germinación. El fruto de la lechuga es un aquenio, seco y oblongo.

Hay aproximadamente 800 semillas por gramo en la mayoría de las variedades de lechuga y se puede adquirir como semillas propiamente dichas o como semillas peletizadas. Las semillas peletizadas consisten en semillas cubiertas por una capa de material inerte y arcilla. Una vez que el pellet absorbe agua, se rompe y se abre permitiendo el acceso inmediato de oxígeno para una germinación más uniforme y mejor emergencia. Alguna cubierta de la semilla requiere extender su rango de temperatura y su velocidad de germinación. Las semillas peletizadas mejoran la forma, el tamaño y la uniformidad de la semilla para tener plántulas más homogéneas y fácil de manipular. El tamaño aproximado de la mayoría de las semillas peletizadas es de 3.25 a 3.75 mm de ancho.

Composición química^{27, 30}

La Dirección de Ciencia y Tecnología Agropecuaria y la Secretaría General de Honduras, informa que en un estudio de cultivo hidropónico en sustratos líquido y sólido que ha sido utilizada y comercializada por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, la composición química de la lechuga fue de:

Composición química de la lechuga

Descripción	Cantidad
Carbohidratos (g)	20,1
Proteínas (g)	8,4
Grasas (g)	1,3
Calcio (g)	0,4
Fósforo (mg)	138,9
Vitamina C (mg)	125,7
Hierro (mg)	7,5
Niacina (mg)	1,3
Riboflavina (mg)	0,6
Tiamina (mg)	0,3
Vitamina (U.I)	1155
Calorías (cal.)	18

Fuente: Dirección de Ciencia y Tecnología Agropecuaria de Honduras, 2000.

AMOXICILINA^{31, 32}

DESCRIPCIÓN

La amoxicilina es una penicilina semi-sintética similar a la ampicilina, con una mejor biodisponibilidad por vía oral que esta última. Debido a su mejor absorción gastrointestinal, la amoxicilina ocasiona unos mayores niveles de antibiótico en sangre y unos menores efectos gastrointestinales (en particular,

diarrea) que la ampicilina. La amoxicilina tiene un espectro de actividad antibacteriana superior al de la penicilina, si bien no es estable frente a las beta-lactamasas.

Los siguientes microorganismos son considerados, por regla general, susceptibles a la amoxicilina: *Actinomyces sp.*; *Bacillus anthracis*; *Prevotella melaninogenica*; *Bifidobacterium sp.*; *Bordetella pertussis*; *Borrelia burgdorferi*; *Brucella sp.*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium tetani*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Eikenella corrodens*; *Enterococcus faecalis*; *Erysipelothrix rhusiopathiae*; *Escherichia coli*; *Eubacterium sp.*; *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa negativa); *Helicobacter pylori*; *Lactobacillus sp.*; *Listeria monocytogenes*; *Neisseria meningitidis*; *Peptococcus sp.*; *Peptostreptococcus sp.*; *Propionibacterium sp.*; *Proteus mirabilis*; *Salmonella enteritidis*; *Salmonella sp.*; *Salmonella typhi*; *Shigella sp.*; *Staphylococcus sp.* (Beta-lactamasa negativa y sensible a meticilina/oxacilina sólo); *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B); *Streptococcus dysgalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes* (grupo A beta-hemolíticos); *Treponema pallidum*; *Vibrio cholerae*; *Viridans streptococci*.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los antibióticos beta-lactámicos como la amoxicilina son bactericidas. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose a unas proteínas específicas llamadas PBPs (Penicillin-Binding Proteins) localizadas en la pared celular. Al impedir que la pared celular se construya correctamente, la amoxicilina ocasiona, en último término, la lisis de

la bacteria y su muerte. La amoxicilina no resiste la acción hidrolítica de las beta-lactamasas de muchos estafilococos, por lo que no se usa en el tratamiento de estafilococias. Aunque la amoxicilina es activa frente a los estreptococos, muchas cepas se están volviendo resistentes mediante mecanismos diferentes de la inducción de b-lactamasas, por lo que la adición de ácido clavulánico no aumenta la actividad de la amoxicilina frente a estas cepas resistentes. Dado que muchos otros gérmenes se están volviendo resistentes a la amoxicilina, se recomienda realizar un antibiograma antes de instaurar un tratamiento con amoxicilina, siempre que ello sea posible.

FARMACOCINÉTICA:

La amoxicilina es estable en medio ácido en presencia de jugos gástricos y puede ser administrada por vía oral tener en cuenta el ritmo de las comidas. Se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando los niveles máximos en 1-2.5 horas. Difunde adecuadamente en la mayor parte de los tejidos y líquidos orgánicos. No difunde a través de tejido cerebral ni líquido cefalorraquídeo, salvo cuando están las meninges inflamadas. La vida media de amoxicilina es de 61,3 min. El 75% aproximadamente de la dosis de amoxicilina administrada se excreta por la orina sin cambios mediante excreción tubular y filtración glomerular; esta excreción puede ser retardada administrando probenecid, y también es más lenta en los pacientes con insuficiencia renal que requieren un reajuste de las dosis. La amoxicilina no se liga a las proteínas en proporción elevada (17%). La administración de una dosis de 500 mg de amoxicilina alcanza, como promedio, unos niveles séricos

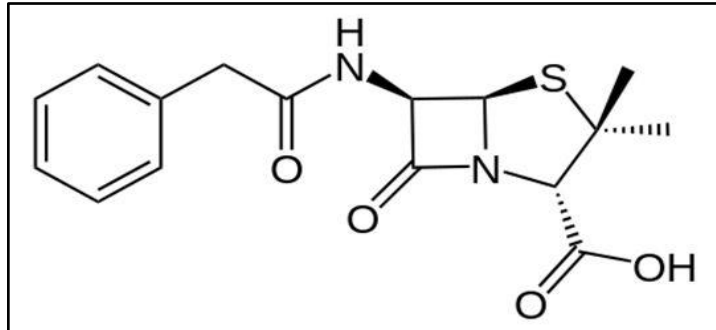
pico de 7,5 mcg/ml y todavía puede detectarse amoxicilina en suero 8 horas después de su administración. La presencia de alimentos en el estómago no interfiere significativamente la absorción de la amoxicilina.

Una pequeña cantidad de la amoxicilina se excreta en la leche materna. En cambio, la amoxicilina no cruza la barrera placentaria.

INDICACIONES Y POSOLOGIA

La amoxicilina está indicada en el tratamiento de infecciones sistémicas o localizadas causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos sensibles, en el aparato respiratorio, tracto gastrointestinal o genitourinario, de piel y tejidos blandos, neurológicas y odontoestomatológicas. También está indicado en la enfermedad o borreliosis de Lyme, en el tratamiento de la infección precoz localizada (primer estadio o eritema migratorio localizado) y en la infección diseminada o segundo estadio. Tratamiento de erradicación de *H. pylori* en asociación con un inhibidor de la bomba de protones y en su caso a otros antibióticos: úlcera péptica, linfoma gástrico tipo MALT, de bajo grado. Prevención de endocarditis bacterianas (producidas por bacteriemias post manipulación/ extracción dental).

ESTRUCTURA QUIMICA



DEXAMETASONA^{33, 34}

DESCRIPCION

La dexametasona y sus derivados, dexametasona fosfato sódico y dexametasona acetato son glucocorticoides sintéticos utilizados como antiinflamatorios e inmunosupresores. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineralocorticoides y por lo tanto no puede ser usada en el tratamiento de la insuficiencia adrenal. La dexametasona es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente que la hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los glucocorticoides son hormonas naturales que previenen o suprimen las respuestas inmunes e inflamatorias cuando se administran en dosis farmacológicas. Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas

de las células y se unen a unos receptores citoplasmáticos específicos, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y una supresión general de la respuesta inmunológica. Los glucocorticoides inhalados disminuyen la síntesis de la IgE, aumentan el número de receptores beta adrenérgicos en los leucocitos y disminuyen la síntesis del ácido araquidónico. En consecuencia, son eficaces en el tratamiento de asma bronquial crónica y las reacciones alérgicas.

FARMACOCINÉTICA:

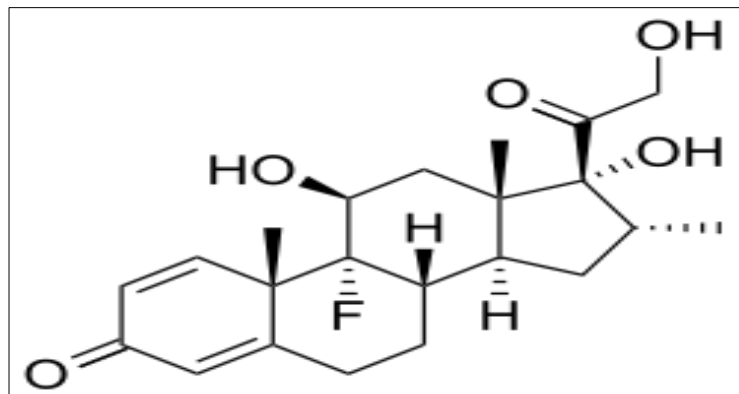
La dexametasona se absorbe rápidamente después de una dosis oral. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen al cabo de 1-2 horas. La duración de la acción de la dexametasona inyectada depende del modo de la inyección (intravenosa, intramuscular o intraarticular) y de la irrigación del sitio inyectado.

Después de una administración sobre la piel, el grado de absorción del producto depende de la integridad de la misma. Aumenta en las zonas

lesionadas y es particularmente intensa en los lugares en los que el estrato córneo es más delgado. Después de la administración oftálmica de dexametasona, sólo se produce una mínima absorción sistémica.

En la circulación sistémica, la dexametasona se une débilmente a las proteínas plasmáticas, siendo activa la porción no fijada a las proteínas. El fármaco se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, hígado, piel y músculos. Los corticoides cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. La dexametasona es metabolizada en el hígado originando productos inactivos que son eliminados en la orina. La semivida de eliminación es de 1.8 a 3.5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas.

ESTRUCTURA QUIMICA



DICLOFENACO ³⁵⁻³⁶

DESCRIPCION

El diclofenaco es un anti-inflamatorio no esteroideo que exhibe anti-inflamatorias, analgésicas, antipiréticas y actividades en modelos animales.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El mecanismo de acción del diclofenaco, como el de otros AINE, no se conoce por completo, pero parece implicar la inhibición de las vías de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) vías. El mecanismo de acción del diclofenaco también puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

FARMACOCINÉTICA:

Después de una dosis oral, el diclofenaco se absorbe en 100% después de la administración oral en comparación con la administración intravenosa, medida por la recuperación de la orina. Sin embargo, debido al metabolismo de primer paso, sólo alrededor del 50% de la dosis absorbida es disponible sistémicamente. Después de la administración oral repetida, no se produce acumulación del fármaco en plasma. La presencia de alimentos retrasa la absorción y disminuye las concentraciones plasmáticas máximas, pero no afecta la absorción global. El diclofenaco presenta una farmacocinética lineal, siendo las concentraciones plasmáticas proporcionales a las dosis.

El volumen aparente de distribución del diclofenaco de 1,3 L/kg. El diclofenaco se une extensamente (> del 99%) a las proteínas séricas humanas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas séricas es constante en el intervalo de concentraciones (0,15 a 105 mg / mL) logrado con las dosis recomendadas.

El diclofenaco se difunde dentro y fuera del fluido sinovial: la difusión dentro de la articulación se produce cuando los niveles plasmáticos son más altos que los del líquido sinovial, después de lo cual el proceso se revierte. Se desconoce si la difusión en la articulación desempeña un papel en la eficacia de diclofenaco.

Diclofenaco se elimina a través del metabolismo y la posterior excreción urinaria y la biliar del glucurónido y los conjugados de sulfato de los metabolitos. La vida media terminal de diclofenaco sin cambios es de aproximadamente 2 horas. Aproximadamente el 65% de la dosis se excreta en la orina y aproximadamente el 35% en la bilis como conjugados de diclofenaco sin cambios además de los cinco metabolitos identificados. Dado que la eliminación renal no es una vía importante de eliminación de diclofenaco sin cambios, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada disfunción renal.

TOXICIDAD:

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas tratadas con diclofenaco sódico en dosis de hasta 2 mg/kg/día (0,2 veces la dosis máxima recomendada en humanos) han puesto de manifiesto un aumento significativo en la incidencia de tumores. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años realizado en ratones empleando diclofenaco sódico a dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,014 veces la dosis máxima humana recomendada) en los machos

y 1 mg / kg / día (0,04 veces la dosis máxima humana recomendada en las hembras no revelaron ningún potencial oncogénico.

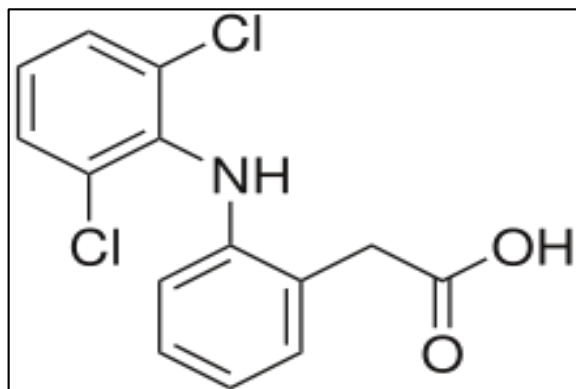
El diclofenaco sódico no mostró actividad mutagénica en los ensayos in vitro de mutación puntual en mamíferos (linfoma de ratón) y microorganismos (levaduras, Ames) y sistemas de ensayo "in vitro" e "in vivo", incluyendo las pruebas de aberración cromosómica en células de hámster chinos.

El diclofenaco sódico administrado a ratas macho y hembra a 4 mg/kg/día (0,4 veces la dosis máxima humana recomendada) no afectó a la fertilidad.

INDICACIONES

Tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilolartrosis anquilopoyética, artrosis, espondiloartritis. Reumatismo extra articular. Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota. Tratamiento sintomático de la dismenorrea primaria. Tratamiento de inflamaciones y tumefacciones postraumáticas.

ESTRUCTURA QUIMICA



Aspectos legales referidos al cuidado del ambiente en el Perú

El estado peruano fue uno de los últimos países en implementar un Ministerio del Ambiente (MINAM) en el año 2008, en nuestro continente americano, esto sucede a raíz de la suscripción y ratificación del Acuerdo de Promoción Comercial Perú- Estados Unidos, lo cual permitiría el fortalecimiento institucional de la gestión ambiental en el Perú.

Los aspectos legales que citaremos, nos permitirán tener un panorama acerca de las obligaciones que tenemos como ciudadanos y la responsabilidad social que nos compete como futuros profesionales Químicos Farmacéuticos, cabe mencionar que en lo que se refiere a Estándares de Calidad Ambiental (ECA), estas han sido tomadas en cuenta las definiciones de documentos de organismos multilaterales como el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), Unión Internacional para la Conservación Natural (UICN) y la Fundación Mundial para la vida salvaje (WWF).

El MINAM, en enero del 2011, ha publicado el Compendio de la Legislación Ambiental Peruana, en ella refiere que el Derecho ambiental constituye una rama del Derecho y a la vez una disciplina transversal a todas las demás, abocada a regular las conductas humanas con incidencia en el ambiente así como el aprovechamiento sostenible de los recursos naturales y la gobernanza ambiental, propiamente.³⁷

En sentido amplio, la legislación ambiental peruana comprende todas las normas legales vigentes, promulgadas por los diversos organismos públicos de

los niveles de gobierno nacional, regional y local (a saber, Tratados Internacionales, Constitución, Leyes, Decretos, Resoluciones, etc.) que directa o indirectamente inciden sobre el ambiente y sobre el desarrollo adecuado de la vida.

Aquí citaremos como parte de la legislación ambiental peruana, aquellas normas legales cuyo efecto sobre el ambiente es vinculante, trazable y sujeto a medición y fiscalización.

Advertimos, que los comentarios que vertiéremos sobre el análisis de cada norma legal son de nuestra responsabilidad compartida con nuestra asesora de tesis, teniendo en cuenta que nuestra formación profesional es desde la Escuela Profesional de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de nuestra Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt.

Constitución de la República del Perú³⁸.

Artículo 2°.- Toda persona tiene derecho: (...) Numeral 22 A la paz, a la tranquilidad, al disfrute del tiempo libre y al descanso, así como a gozar de un ambiente equilibrado y adecuado al desarrollo de su vida.

Artículo 44°.- Son deberes primordiales del Estado: defender la soberanía nacional; garantizar la plena vigencia de los derechos humanos; proteger a la población de las amenazas contra su seguridad; y promover el bienestar

general que se fundamenta en la justicia y en el desarrollo integral y equilibrado de la Nación.

Artículo 67°.- El Estado determina la política nacional del ambiente. Promueve el uso sostenible de sus recursos naturales.

COMENTARIO DE LOS RESPONSABLES DE LA INVESTIGACIÓN:

El estado peruano tiene como norma suprema la Constitución Política del Perú (1993), en ella expresa un atributo subjetivo de gozar de un ambiente (resaltado intencionalmente por los responsables de la investigación) equilibrado y adecuado al desarrollo de la persona.

Carabias, Meave, Valverde y Cano-Santana³⁹ (2009), en su libro: Ecología y Medio Ambiente en el siglo XXI refiere que el medio ambiente de cualquier ser vivo es increíblemente complejo, pues hay numerosos factores que lo caracterizan, como la temperatura, la humedad, la cantidad de luz, la presencia de depredadores y competidores, y la disponibilidad de agua y alimento, entre muchos otros.

Esta norma, indica que toda persona tiene derecho a vivir en un ambiente “equilibrado y adecuado para el desarrollo de la vida” lo que indicaría que las personas tienen derecho constitucional de vivir en un ambiente bajo las características acotadas en dicho artículo, lo cual está reconocido también por tratados internacionales en materia de derechos humanos. Además indica el término adecuado, lo que indicaría que el estado debe mantener las

condiciones ambientales del ambiente con la finalidad de que las personas estén un ambiente con las condiciones ambientales dignas.

En el artículo 44, indica como deber primordial del estado: garantizar la plena vigencia de los derechos humanos proteger a la población de las amenazas contra su seguridad y promover el bienestar general que se fundamenta en la justicia y en el desarrollo integral y equilibrado de la Nación.

Si el artículo 2 indica derechos fundamentales o los derechos humanos, desde una perspectiva ambiental, estas representarían la necesidad de un debate jurídico ambiental; pues tienen que tocar aspectos literales y conceptuales de lo que nuestra Constitución refiere, más aun cuando, en el artículo 44 refiere que los deberes primordiales del estado... es garantizar la plena vigencia de los derechos humanos. Entonces llegamos a nuestro entendimiento que es el estado peruano quien debe garantizar nuestro derecho de vivir en un ambiente adecuado y equilibrado bajo las normas ambientales que el estado determinaría como política nacional del ambiente (artículo 67), nuestra conclusión es El estado peruano (todos los peruanos, con residencia actual) debemos estar amparados en un derecho constitucional.

Ley general del ambiente. Ley N° 28611.⁴⁰

Artículo III.- Del derecho a la participación en la gestión ambiental

Toda persona tiene el derecho a participar responsablemente en los procesos de toma de decisiones, así como en la definición y aplicación de las políticas y medidas relativas al ambiente y sus componentes, que se adopten en cada uno de los niveles de gobierno. El Estado concerta con la sociedad civil las decisiones y acciones de la gestión ambiental.

Artículo IX.- Del principio de responsabilidad ambiental

El causante de la degradación del ambiente y de sus componentes, sea una persona natural o jurídica, pública o privada, está obligado a adoptar inexcusablemente las medidas para su restauración, rehabilitación o reparación según corresponda o, cuando lo anterior no fuera posible, a compensar en términos ambientales los daños generados, sin perjuicio de otras responsabilidades administrativas, civiles o penales a que hubiera lugar.

Artículo 24°.- Del Sistema Nacional de Evaluación de Impacto Ambiental

24.1 Toda actividad humana que implique construcciones, obras, servicios y otras actividades, así como las políticas, planes y programas públicos susceptibles de causar impactos ambientales de carácter significativo, está sujeta, de acuerdo a ley, al Sistema Nacional de Evaluación de Impacto Ambiental – SEIA, el cual es administrado por la Autoridad Ambiental Nacional. La ley y su reglamento desarrollan los componentes del Sistema Nacional de Evaluación de Impacto Ambiental.

24.2 Los proyectos o actividades que no están comprendidos en el Sistema Nacional de Evaluación de Impacto Ambiental, deben desarrollarse de conformidad con las normas de protección ambiental específicas de la materia.

Artículo 25°.- De los Estudios de Impacto Ambiental

Los Estudios de Impacto Ambiental – EIA, son instrumentos de gestión que contienen una descripción de la actividad propuesta y de los efectos directos o indirectos previsibles de dicha actividad en el medio ambiente físico y social, a corto y largo plazo, así como la evaluación técnica de los mismos. Deben indicar las medidas necesarias para evitar o reducir el daño a niveles tolerables e incluirá un breve resumen del estudio para efectos de su publicidad. La ley de la materia señala los demás requisitos que deban contener los EIA.

Artículo 26°.- De los Programas de Adecuación y Manejo Ambiental

26.1 La autoridad ambiental competente puede establecer y aprobar Programas de Adecuación y Manejo Ambiental – PAMA, para facilitar la adecuación de una actividad económica a obligaciones ambientales nuevas, debiendo asegurar su debido cumplimiento en plazos que establezcan las respectivas normas, a través de objetivos de desempeño ambiental explícitos, metas y un cronograma de avance de cumplimiento, así como las medidas de prevención, control, mitigación, recuperación y eventual compensación que corresponda. Los informes sustentatorios de la definición de plazos y medidas de adecuación, los informes de seguimiento y avances en el cumplimiento del

PAMA, tienen carácter público y deben estar a disposición de cualquier persona interesada.

26.2 El incumplimiento de las acciones definidas en los PAMA, sea durante su vigencia o al final de éste, se sanciona administrativamente, independientemente de las sanciones civiles o penales a que haya lugar.

Artículo 27°.- De los planes de cierre de actividades

Los titulares de todas las actividades económicas deben garantizar que al cierre de actividades o instalaciones no subsistan impactos ambientales negativos de carácter significativo, debiendo considerar tal aspecto al diseñar y aplicar los instrumentos de gestión ambiental que les correspondan de conformidad con el marco legal vigente. La Autoridad Ambiental Nacional, en coordinación con las autoridades ambientales sectoriales, establece disposiciones específicas sobre el cierre, abandono, postcierre y post-abandono de actividades o instalaciones, incluyendo el contenido de los respectivos planes y las condiciones que garanticen su adecuada aplicación.

Artículo 31°.- Del Estándar de Calidad Ambiental

31.1 El Estándar de Calidad Ambiental – ECA, es la medida que establece el nivel de concentración o del grado de elementos, sustancias o parámetros físicos, químicos y biológicos, presentes en el aire, agua o suelo, en su condición de cuerpo receptor, que no representa riesgo significativo para la salud de las personas ni al ambiente. Según el parámetro en particular a que

se refiera, la concentración o grado podrá ser expresada en máximos, mínimos o rangos.

31.2 El ECA es obligatorio en el diseño de las normas legales y las políticas públicas. Es un referente obligatorio en el diseño y aplicación de todos los instrumentos de gestión ambiental.

31.3 No se otorga la certificación ambiental establecida mediante la Ley del Sistema Nacional de Evaluación del Impacto Ambiental, cuando el respectivo EIA concluye que la implementación de la actividad implicaría el incumplimiento de algún Estándar de Calidad Ambiental. Los Programas de Adecuación y Manejo Ambiental también deben considerar los Estándares de Calidad Ambiental al momento de establecer los compromisos respectivos.

31.4 Ninguna autoridad judicial o administrativa podrá hacer uso de los estándares nacionales de calidad ambiental, con el objeto de sancionar bajo forma alguna a personas jurídicas o naturales, a menos que se demuestre que existe causalidad entre su actuación y la transgresión de dichos estándares. Las sanciones deben basarse en el incumplimiento de obligaciones a cargo de las personas naturales o jurídicas, incluyendo las contenidas en los instrumentos de gestión ambiental.

Artículo 47°.- Del deber de participación responsable

47.1 Toda persona, natural o jurídica, tiene el deber de participar responsablemente en la gestión ambiental, actuando con buena fe, transparencia y veracidad conforme a las reglas y procedimientos de los mecanismos formales de participación establecidos y a las disposiciones de la presente Ley y las demás normas vigentes.

Artículo 66°.- De la salud ambiental

66.1 La prevención de riesgos y daños a la salud de las personas es prioritaria en la gestión ambiental.

Es responsabilidad del Estado, a través de la Autoridad de Salud y de las personas naturales y jurídicas dentro del territorio nacional, contribuir a una efectiva gestión del ambiente y de los factores que generan riesgos a la salud de las personas.

Artículo 119°.- Del manejo de los residuos sólidos

119.1 La gestión de los residuos sólidos de origen doméstico, comercial o que siendo de origen distinto presenten características similares a aquellos, son de responsabilidad de los gobiernos locales.

Por ley se establece el régimen de gestión y manejo de los residuos sólidos municipales.

119.2 La gestión de los residuos sólidos distintos a los señalados en el párrafo precedente son de responsabilidad del generador hasta su adecuada

disposición final, bajo las condiciones de control y supervisión establecidas en la legislación vigente.

Artículo 124°.- Del fomento de la investigación ambiental científica y tecnológica.

124.1 Corresponde al Estado y a las universidades, públicas y privadas, en cumplimiento de sus respectivas funciones y roles, promover:

- La investigación y el desarrollo científico y tecnológico en materia ambiental.
- La investigación y sistematización de las tecnologías tradicionales.
- La generación de tecnologías ambientales.
- La formación de capacidades humanas ambientales en la ciudadanía.
- El interés y desarrollo por la investigación sobre temas ambientales en la niñez y juventud.
- La transferencia de tecnologías limpias.
- La diversificación y competitividad de la actividad pesquera, agraria, forestal y otras actividades económicas prioritarias.

124.2 El Estado a través de los organismos competentes de ciencia y tecnología, otorga preferencia a la aplicación de recursos orientados a la formación de profesionales y técnicos para la realización de estudios científicos y tecnológicos en materia ambiental y el desarrollo de tecnologías limpias, principalmente bajo el principio de prevención de contaminación.

Artículo 130°.- De la fiscalización y sanción ambiental

130.1 La fiscalización ambiental comprende las acciones de vigilancia, control, seguimiento, verificación y otras similares, que realiza la Autoridad Ambiental Nacional y las demás autoridades competentes a fin de asegurar el cumplimiento de las normas y obligaciones establecidas en la presente Ley, así como en sus normas complementarias y reglamentarias. La autoridad competente puede solicitar información, documentación u otra similar para asegurar el cumplimiento de las normas ambientales.

130.2 Toda persona, natural o jurídica, está sometida a las acciones de fiscalización que determine la Autoridad Ambiental Nacional y las demás autoridades competentes. Las sanciones administrativas que correspondan, se aplican de acuerdo con lo establecido en la presente Ley.

130.3 El Estado promueve la participación ciudadana en las acciones de fiscalización ambiental.

COMENTARIO DE LOS RESPONSABLES DE LA INVESTIGACIÓN:

La ley general del ambiente, refiere en su artículo III, que toda persona puede participar responsablemente en las políticas relativas al ambiente, indicando también que los causantes de la degradación ambiental están obligados sin excusas a adoptar medidas para su restauración.

El boom de la construcción en nuestra región Junín, así como otras actividades o servicios que se generen en nuestro territorio, pueden ocasionar impactos ambientales (IA), para minimizar y tener un control de estos, se han de implementar los Estudios de Impacto Ambiental (EIA), en este documento se debe describir la actividad a realizar en el medio ambiente. En caso de que existan instituciones y/o empresas que ya estén ejecutando sus actividades, deben adecuarse a un Programa de Adecuación y Manejo Ambiental (PAMA), es por eso que la empresa Doe Run Perú que opera en la ciudad de La Oroya, tiene que implementar sus proyectos con esta adecuación más no con un EIA. Al finalizar una actividad las instituciones o empresas deben implementar su plan de cierre de actividades.

Toda actividad generalmente elimina residuos los cuales pueden estar presentes en diferentes concentraciones en el agua, aire y suelos, para esto esta Ley, ha implementado el Estándar de Calidad Ambiental (ECA) que indica la concentración mínima de sustancias: químicas, físicas y biológicas, en estos tres compartimientos.

En el artículo 47°, toda persona natural o jurídica, tiene el deber (no indica derecho) de participar responsablemente en la gestión ambiental. La salud ambiental se debe prever, gestionando los riesgos a la salud de las personas, mediante sus representantes estatales: Ministerio de Salud (MINSA), Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA).

Los residuos sólidos (RS), provenientes de domicilios o instituciones comerciales, deben ser manejados por los municipios, en caso de que algún municipio no tenga sus procedimientos adecuados a tratar, estos RS, serán de responsabilidad de quien lo esté generando.

El Estado peruano fomentará la investigación en las universidades públicas o privadas que realicen trabajos en materia ambiental (investigación, tecnología y educación), destinando fondos que coadyuvaran las medidas preventivas de los efectos de la contaminación.

Se establecerán acciones de vigilancia, control y seguimiento, con la finalidad de asegurar el cumplimiento, indica también que toda persona estará sujeta a acciones de fiscalización y de ser necesario se adoptaran las sanciones correctivas que se requieran para subsanar el IA.

Ley general de salud. Ley N° 26842.⁴¹

Título preliminar IX.

La norma de salud es de orden público y regula materia sanitaria, así como la protección del ambiente para la salud y la asistencia médica para la recuperación y rehabilitación de la salud de las personas.

Artículo 18.- Toda persona es responsable frente a terceros por el incumplimiento de las prácticas sanitarias y de higiene destinada a prevenir la aparición y propagación de enfermedades transmisibles, así como por los actos o hechos que originen contaminación del ambiente.

Artículo 37.- Los establecimientos de salud y los servicios médicos de apoyo, cualquiera sea su naturaleza o modalidad de gestión, deben cumplir los requisitos que disponen los reglamentos y normas técnicas que dicta la Autoridad de Salud de nivel nacional relación a planta física, equipamiento, personal asistencial, sistemas de saneamiento y control de riesgos relacionados con los agentes ambientales físicos, químicos, biológicos y ergonómicos y demás que proceden atendiendo a la naturaleza y complejidad de los mismos.

Artículo 96.- En la importación, fabricación, almacenamiento, transporte, comercio, manejo y disposición de sustancias y productos peligrosos deben tomarse todas las medidas y precauciones necesarias para prevenir daños a la salud humana, animal o al ambiente, de acuerdo con la reglamentación correspondiente.

Artículo 103.- La protección del ambiente es responsabilidad del Estado y de las personas naturales y jurídicas, los que tienen la obligación de mantenerlo dentro de los estándares que para preservar la salud de las personas, establece la Autoridad de Salud competente.

Artículo 105.- Corresponde a la Autoridad de Salud competente, dictar las medidas necesarias para minimizar y controlar los riesgos para la salud de las personas derivados de elementos, factores y agentes ambientales, de conformidad con lo que establece, en cada caso, la ley de la materia.

Artículo 106.- Cuanto la contaminación del ambiente signifique riesgo o daño a la salud de las personas, la Autoridad de Salud de nivel nacional dictará las medidas de prevención y control indispensables para que cesen los actos o hechos que ocasionan dichos riesgos y daños.

COMENTARIO DE LOS RESPONSABLES DE LA INVESTIGACIÓN:

La ley general de salud, es una norma que refiere los derechos, deberes y responsabilidades concernientes a la salud individual, en su capítulo VIII, refiere la protección del ambiente para la salud. Así mismo indica que toda persona es responsable de ocasiones que coadyuven la generación de contaminación al ambiente.

Los establecimientos de salud: Hospitales, centros de salud, postas médicas deben implementar procedimientos para optar el control de riesgos ambientales sean: físicos, químicos, biológicos y ergonómicos; Y cuando se tratase del manejo de sustancias y productos peligrosos, deben tenerse en cuenta las medidas para prevenir daños a la salud humana, animal o al

ambiente. En su artículo N° 103, reitera al igual que en la ley general del ambiente, que es el estado peruano quien es responsable, para preservar la salud de las personas.

Ley de trabajo del Químico Farmacéutico. Ley N° 28173^{42, 43}.

En enero del año 2004, se publica la Ley 28173: Ley de trabajo del Químico Farmacéutico del Perú, en su artículo número 2, hace referencia al rol del Químico Farmacéutico, indicando lo siguiente: El profesional Químico Farmacéutico como profesional de las ciencias médicas, participa a través de sus instituciones representativas, en la formulación, evaluación y aplicación de la Política Nacional de Salud y la política del medicamento, desarrollando actividades dentro del proceso integral de la salud destinadas a la persona, la familia y la comunidad; como integrante del equipo de salud.

Este artículo refiere que nuestra profesión puede realizar actividades dentro del proceso integral de la salud a la persona, la familia y la comunidad (subrayado intencionalmente, para resaltar el aspecto), hay que tener en cuenta que el término integral hace referencia a que somos integrantes de un equipo de salud, donde pueden participar médicos cirujanos, enfermeros, tecnólogos médicos entre otros profesionales, los cuales se encargan de fomentar la salud a nivel de la comunidad, este último término engloba al conjunto de individuos de diferentes especies que viven en un determinado ambiente (lugar) y que comparten su subsistencia con factores ambientales inanimados, tales como la temperatura, la humedad, la presión, etc.

El rol del químico farmacéutico y su función en el cuidado del medio ambiente.⁴⁴

En mayo del 2006, sale publicado en el diario oficial El Peruano; Reglamento de la Ley de trabajo del Químico Farmacéutico del Perú. Decreto Supremo N° 008-2006-SA, esta norma es más específica al referirse con los campos de actuación indicando en su artículo 6, que de acuerdo al perfil profesional los Químicos Farmacéuticos ejercen sus actividades en los siguientes campos:

Literal j: Auditoria, Consultoría y Asesoría, las cuales están referidas a las actividades en los sistemas de gestión de la calidad, ambiental y de la salud en las áreas de acuerdo a su especialidad.

Literal K: Salud ocupacional y ambiental, está referido a su participación en la promoción y protección de la salud de los trabajadores y de la población expuesta a los impactos de las actividades económicas, y en la prevención y control de los riesgos y daños a la salud en los centros de trabajo y en el ambiente externo.

En este mismo documento se indica en el capítulo III y artículo 7, las funciones del Químico Farmacéutico:

Literal k: Participar en los programas de investigación, monitoreo, control y conservación del medio ambiente.

Literal S: Proponer y participar en la formulación y aplicación de las políticas, planes y programas así como en las acciones reguladas en el campo Químico Farmacéutico de la salud pública, ocupacional y ambiental, medicina tradicional alternativa y complementaria, alimentación y nutrición.

Literal T: Proponer y participar en la elaboración de normas técnicas, reglamentos y directivas relacionadas con la Salud Pública, Ocupacional y Ambiental, con los medicamentos, otros productos farmacéuticos y afines, con la higiene y calidad de los alimentos y bebidas, y con las sustancias tóxicas.

Literal V: Dirigir y realizar los análisis físico-químicos, químicos, bioquímicos, microbiológicos, farmacológicos, clínicos, toxicológicos (toxicología legal, forense y ambiental), bromatológicos y otros inherentes a su formación profesional.

Literal Y: Proponer y participar en los proyectos y programas de monitoreo, vigilancia y sistemas de información para la identificación, prevención y control de riesgos y daños a la salud pública, ocupacional y ambiental, control de los medicamentos, alimentos y sustancias tóxicas.

Literal Z: Participar en los Estudios de Evaluación de Riesgos, Estudios de Impacto Ambiental-EIA, Diagnóstico Ambiental Previo o Preliminar-DAP y de Programas de Adecuación y Manejo Ambiental-PAMA.

Resolución Ministerial N° 554-2012/MINSA: Norma Técnica de Salud Gestión y Manejo de Residuos Sólidos en establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo.⁴⁵

Esta resolución tiene como objetivo mejorar la gestión y el manejo de los residuos sólidos en los establecimientos de salud y en los servicios médicos de apoyo, públicos, privados y mixtos.

Así mismo clasifica los residuos sólidos (en el caso para nuestro trabajo) en:

Clase A: Residuos biocontaminados.

Tipo A.1: De atención al paciente.- residuos sólidos contaminados o en contacto con secreciones, excreciones y demás líquidos orgánicos provenientes de la atención de pacientes, incluyéndose los restos de alimentos y bebidas de los mismos, incluye los residuos de la nutrición parenteral y enteral y los instrumentos médicos desechables utilizados.

Clase B: Residuos especiales.

Tipo B.1: Residuos Químicos peligrosos: Recipientes o materiales contaminados por sustancias o productos químicos con características tóxicas,

corrosivas, inflamables, explosivas, reactivas, genotóxicos o mutagénicos tales como productos farmacéuticos (quimioterápicos), productos químicos no utilizados, plaguicidas vencidos o no rotulados, solventes ácidos y bases fuertes, ácido crómico (usado en la limpieza de vidrios de laboratorio) mercurio de termómetros, soluciones para el revelado de radiografías, aceites lubricantes usados, recipientes con derivado de petróleo, tonner, pilas entre otros.

Tipo B.2: Residuos Farmacéuticos.- Productos farmacéuticos parcialmente utilizados, deteriorados, vencidos o contaminados o generados como resultado de la atención e investigación médica en un establecimiento de salud (EESS) o servicio médico ambulatorio (SMA). En el caso de los medicamentos vencidos se debe considerar el procedimiento administrativo de baja.

También indica conformar el Comité de Gestión y Manejo de residuos sólidos, para los establecimientos de salud con categoría a partir del I-4. Para los establecimientos de salud con categorías I-1, I-2 y I-3, podrán no tener Comité, pero deberán tener un responsable capacitado en el manejo de RS.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Bioensayo: Se emplean como herramientas para generar diagnósticos sobre los efectos que puede generar un agente tóxico sobre un organismo definido. Bajo condiciones experimentales específicas y controladas. Esta

relación se puede determinar por (muerte, crecimiento, proliferación, multiplicación, cambios morfológicos, fisiológicos o histológicos).

Carta control: Gráfico utilizado para seguir cambios a través del tiempo del punto final medido para un compuesto tóxico de referencia. En el eje X se gráfica el número de ensayo, y en el eje Y, la concentración tóxica efectiva.

CI50: Concentración de inhibición media. Concentración del material en agua, suelo o sedimento que se estima afecta al 50% de los organismos de ensayo. La CI50 y sus límites de confianza (95%) son usualmente derivados de análisis estadístico.

CL50: Es la concentración dosis única obtenida estadísticamente de una sustancia de la que cabe esperarse que, administrada, cause la muerte a la mitad de un grupo de organismos en un tiempo determinado.

Contaminante: Se determina como una sustancia extraña, presente en un sistema natural en una concentración más elevada de lo normal por causa de actividad antrópica directa o indirecta. También se le define como la presencia de cualquier agente físico, químico o biológico, en lugares, formas, concentraciones y con una duración que sean nocivos para la salud, la seguridad o bienestar de la población, o perjudiciales para la vida animal y vegetal.

Control positivo: Evaluación de la respuesta tóxica con una sustancia de referencia, utilizada para controlar la sensibilidad de los organismos al momento en el cual se evalúa el material problema.

Fitotoxicidad: Se refiere a tóxicos que afectan a los vegetales. Efectos de toxicidad en especies vegetales sensible. Germinación: Se genera por medio del crecimiento del embrión una vez superado el periodo de latencia y cuando las condiciones de temperatura, luz, disponibilidad de oxígeno y agua son las adecuadas se desarrolla la plántula y da comienzo el ciclo de vida.

Hipocotilo: Porción del tallo de un embrión o de la plántula situado entre los cotiledones y la radícula. *Lactuca sativa* L. (Lechuga): Planta herbácea hortícola, propia de las regiones templadas, comestible que tiene una alta sensibilidad a la presencia de agentes extraños.

Radícula: Extremo basal del eje embrionario, raíz originada en la semilla y que dará la raíz primaria.

Sulfato de Zinc (ZnSO₄): Es un compuesto químico cristalino, incoloro y soluble en agua, aunque siempre va acompañado de un determinado número de moléculas de agua de hidratación.

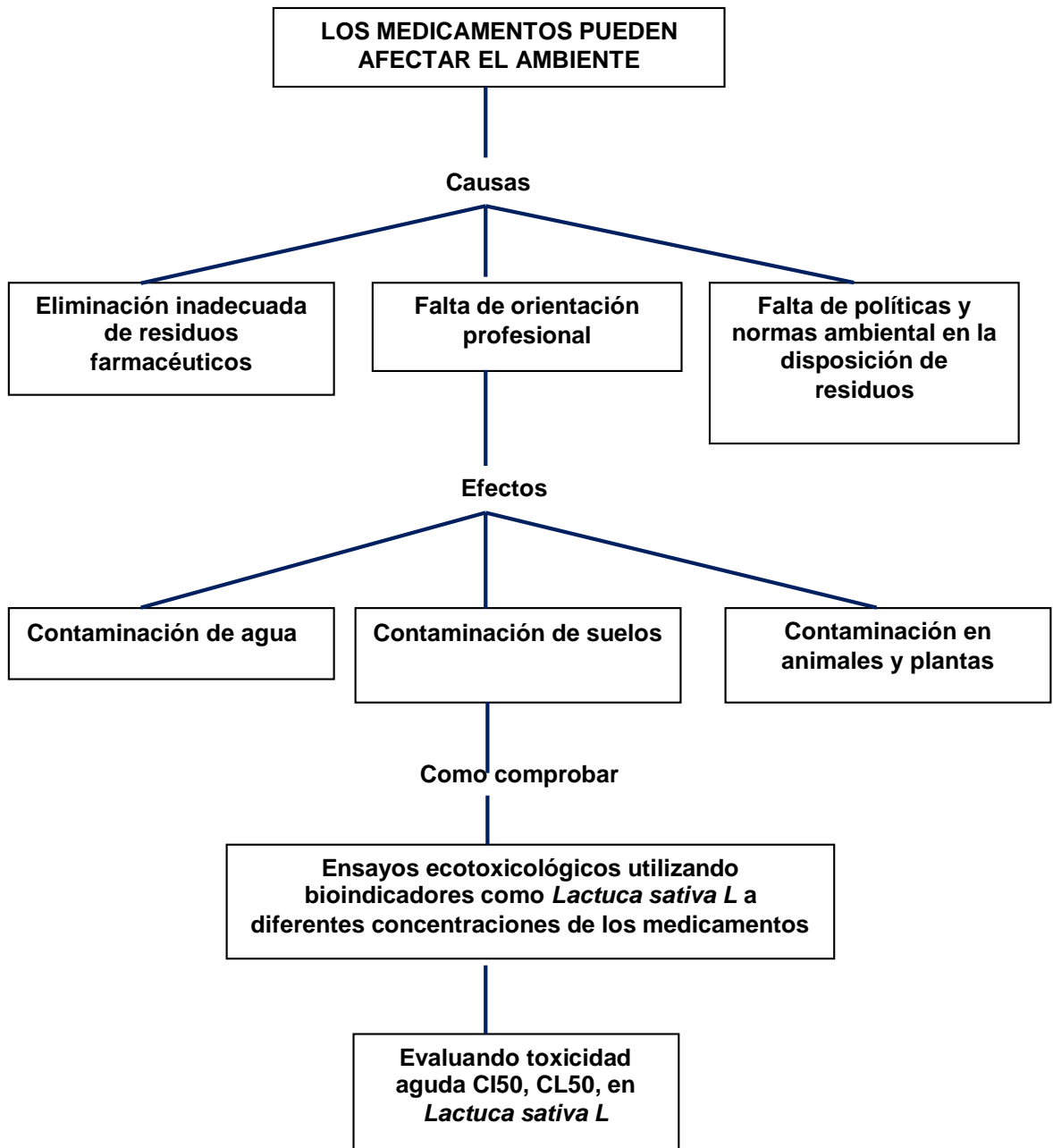
Toxicidad: Se menciona como la posibilidad de que produzca toxicidad, así como el riesgo o peligrosidad, determinado por la probabilidad de que ocurra una acción toxica.

Toxicidad aguda: Efecto adverso (letal o subletal) expuesto a los organismos de ensayo en pruebas durante un periodo de exposición (usualmente de pocos días) del material de ensayo. **Tóxico:** Sustancia química que dependiendo de la concentración y tiempo de exposición produce alteraciones bioquímicas, fisiológicas, estructurales o la inhibición del organismo expuesto.

Tóxico de referencia: Compuesto químico orgánico o inorgánico utilizado en pruebas de toxicidad con fines de control de calidad analítica de los organismos a utilizar en las pruebas.

Toxicología Ambiental: La toxicología ambiental estudia los daños causados al organismo por la exposición a los tóxicos que se encuentran en el medio ambiente. El objetivo principal de la toxicología ambiental es evaluar los impactos que producen en la salud pública la exposición de la población a los tóxicos ambientales presentes en un sitio contaminado. Es conveniente recalcar que se estudian los efectos sobre los humanos, aunque pudieran existir, en el sitio de estudio, otros blancos de los tóxicos tales como microorganismos, plantas, animales, etc.

2.1.4. Marco conceptual



2.2. Hipótesis.

La amoxicilina, dexametasona y diclofenaco a diferentes concentraciones inhiben el crecimiento de la radícula e hipocotilo de *Lactuca sativa L.*

2.3. Variables.

Variable independiente: Toxicidad aguda.

Variable dependiente: Porcentaje de inhibición del crecimiento de la radícula e hipocotilo y porcentaje de mortalidad de *Lactuca sativa L.* Producida por amoxicilina, dexametasona y diclofenaco.

3. METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

En el presente trabajo fue de método científico, es un procedimiento para descubrir las condiciones en que se presentan sucesos específicos, caracterizado generalmente por ser tentativo, verificable, de razonamiento riguroso y observación empírica.

El método científico es un conjunto de procedimientos por las cuales se plantean los problemas científicos y se ponen a prueba las hipótesis y los instrumentos de trabajo investigativo. (Tamayo M. 2012)⁵¹

3.2. Tipo y nivel de la investigación

La presente investigación correspondió al tipo de estudio básico, según el nivel o alcance fue del tipo descriptivo. (Hernández, Fernández y Baptista, 1998)⁵², en la medida en que los resultados provienen de un análisis donde se midieron y evaluaron las variables de nuestra investigación.

3.3. Diseño de la investigación

Esta investigación tuvo un diseño experimental (Hernández, Fernández y Baptista, 1998)⁵², cuyos resultados fueron obtenidos experimentalmente en los laboratorios de la Escuela Académica Profesional de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Privada Franklin Roosevelt.

3.4. Población de estudio.

La población de estudio fueron las semillas de *Lactuca sativa L.*

3.5. Muestra.

Para Carrasco Díaz, S (2006)⁴⁶, la muestra es una parte o fragmento de la población, cuyas características esenciales son las de ser objetiva y reflejo fiel de ella, de tal manera que los resultados obtenidos en la muestra puedan generalizarse a todos los elementos que conforman dicha población.

La muestra de este trabajo fue realizada al azar, tomando 20 semillas para cada uno de los grupos: control negativo, positivo y para cada una de las 5 diluciones de Amx, Dxm y Dcf, respectivamente.

3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Se utilizará la observación como técnica de investigación.

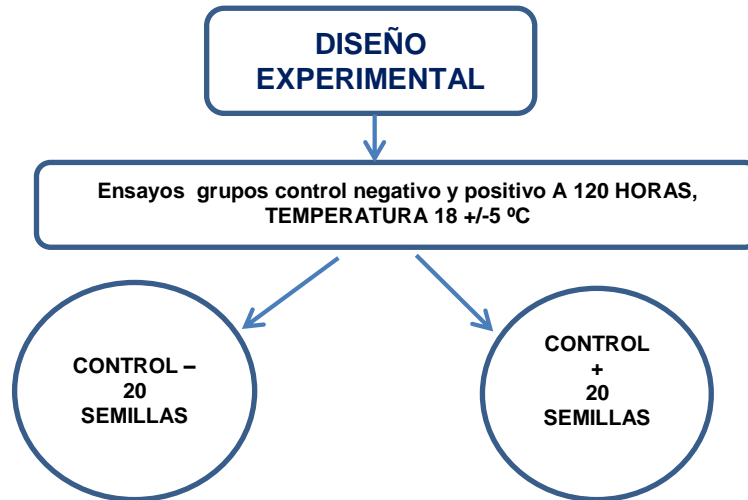
La observación es una técnica que consiste en observar atentamente el fenómeno, hecho o caso, tomar información y registrarla para su posterior análisis.

Se utilizó como instrumento una ficha de observación, en donde se anotaran los datos observados.

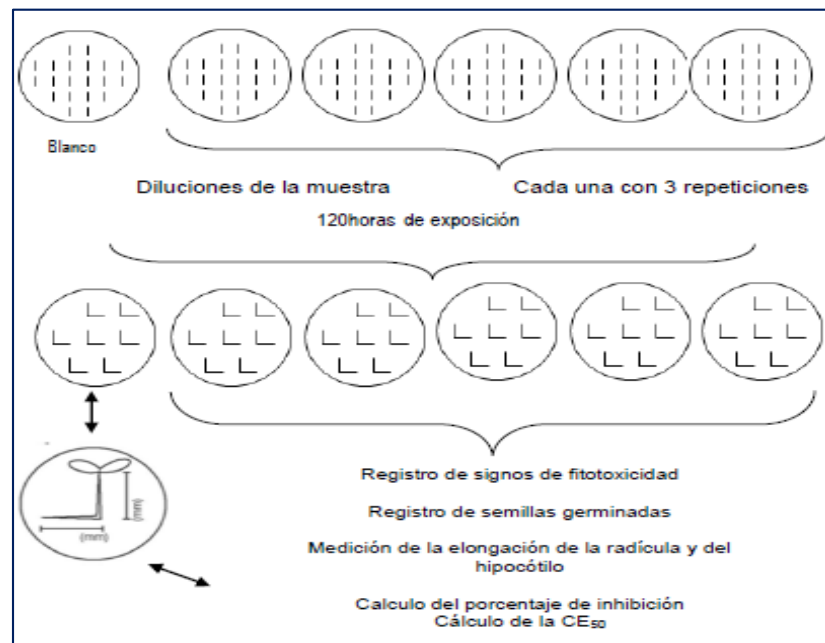
3.7. Técnicas de procesamiento de la investigación.

La metodología se realizó en cuatro etapas de investigación; en la primera se llevaron a cabo los ensayos preliminares y ensayos definitivos con el fin de determinar la sensibilidad de la especie en estudio con el tóxico de referencia seleccionado: Sulfato de Zinc ($ZnSO_4$). La segunda etapa, se acondicionaron las muestras y se midieron los parámetros físicos relevantes en pruebas de toxicidad (elongación de la radícula e hipocotilo y número de muertos o semillas no germinadas de *Lactuca sativa*), la tercera etapa es la generación de pruebas fitotóxicas para determinar la CI_{50} (concentración inhibitoria media) y la CL_{50} (concentración letal media) para la Amx, Dxm y Dcf a diferentes concentraciones; por ultimo en la cuarta etapa se obtiene los CI_{50} y CL_{50} , a través del análisis estadístico Probit determinando así toxicidad para cada uno de los medicamentos.

1ra Etapa: Diseño general de las pruebas ecotoxicológicas



2da Etapa: Acondicionamiento de las muestras y medición los parámetros físicos.

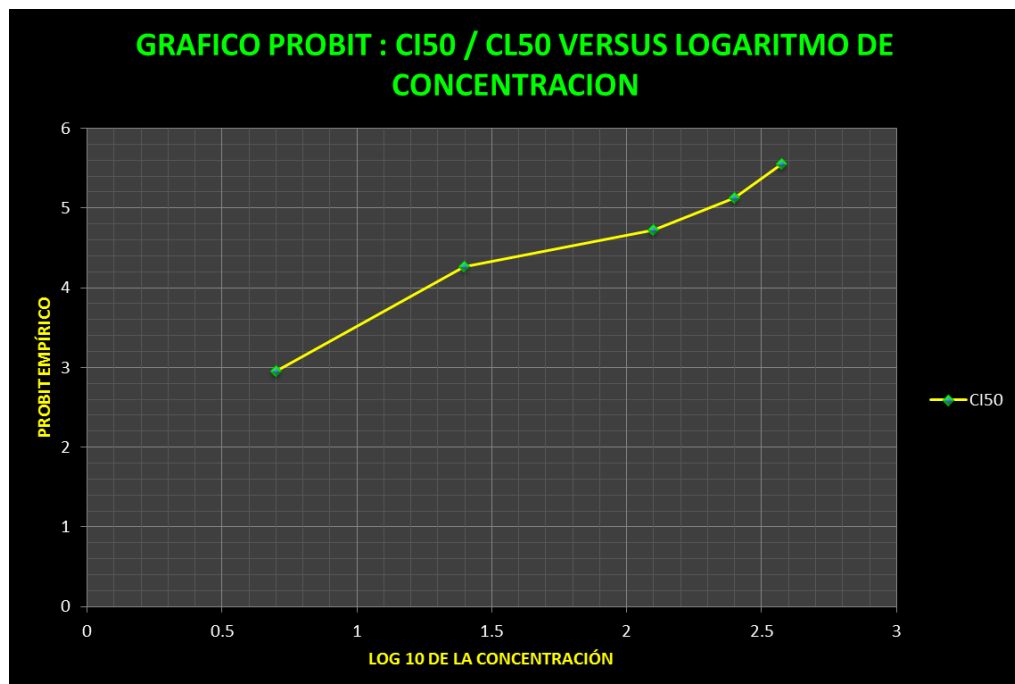


3ra Etapa: Generación de pruebas fitotóxicas para determinar la CI₅₀ (concentración inhibitoria media) y la CL₅₀ (concentración letal media) para la Amx, Dxm y Dcf a diferentes concentraciones.

Para el desarrollo de esta prueba se utilizó la siguiente tabla para recopilar datos:

DETERMINACION CI50 Y CL50 POR MÉTODO DE PROBIT Amx, Dxm y Dcf										
Concentración de agente tóxico mg/ml			Log de la concentración	Nro de organismos	Nro de muertos	% mortalidad	Prom. Mm	% de inhibición	Probit inhibición	Probit mortal
Amx	Dxm	Dcf								
375	1	0.1		20						
250	0.75	0.02		20						
125	0.5	0.01		20						
25	0.1	0.005		20						
5	0.01	0.0025		20						

4ta Etapa: Determinación de la CI_{50} (concentración inhibitoria media) y la CL_{50} (concentración letal media) para la Amx, Dxm y Dcf a diferentes concentraciones, Método grafico Probit.



4. RESULTADOS

Los resultados que se presentan fueron considerados de acuerdo a nuestros objetivos específicos planteados, siendo de la siguiente manera:

A. Resultados de la determinación de la toxicidad aguda (CI₅₀ y CL₅₀) de Amoxicilina (Amx) a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa* L.

Cuadro 1:

CÁLCULO DE LA CI50 Y CL50 POR MÉTODO DE PROBIT AMOXICILINA								
concentración de agente tóxico mg/mL	log 10 de la concentración (x)	numero de organismos (N)	número de muertos (r)	porcentaje de mortalidad (p)	Prom. mm	porcentaje de inhibicion	probit inhibicion	probit mortalidad
375	2.57403127	20	17	85	11	71.12860892	5.55	6.04
250	2.39794001	20	14	70	17	55.38057743	5.13	5.52
125	2.09691001	20	11	55	23.2	39.10761155	4.72	5.13
25	1.39794001	20	2	10	29.2	23.35958005	4.26	3.72
5	0.69897	20	0	0	37	2.887139108	2.95	0
Prom. Control negativo (mm)	38.1							

Gráfico 1:

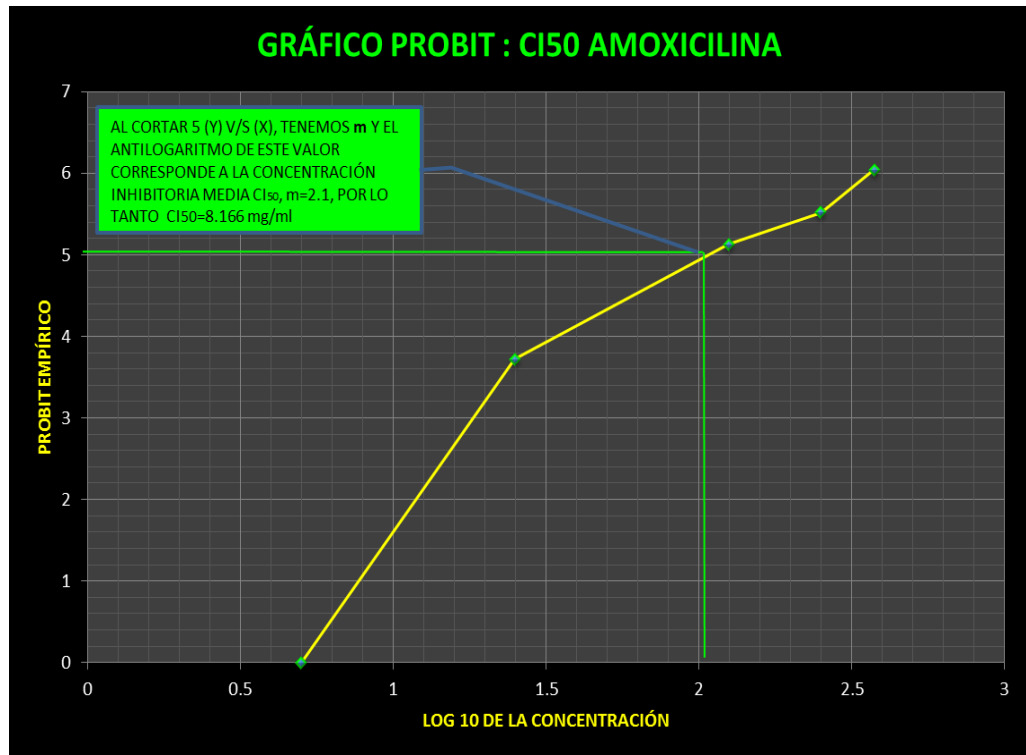
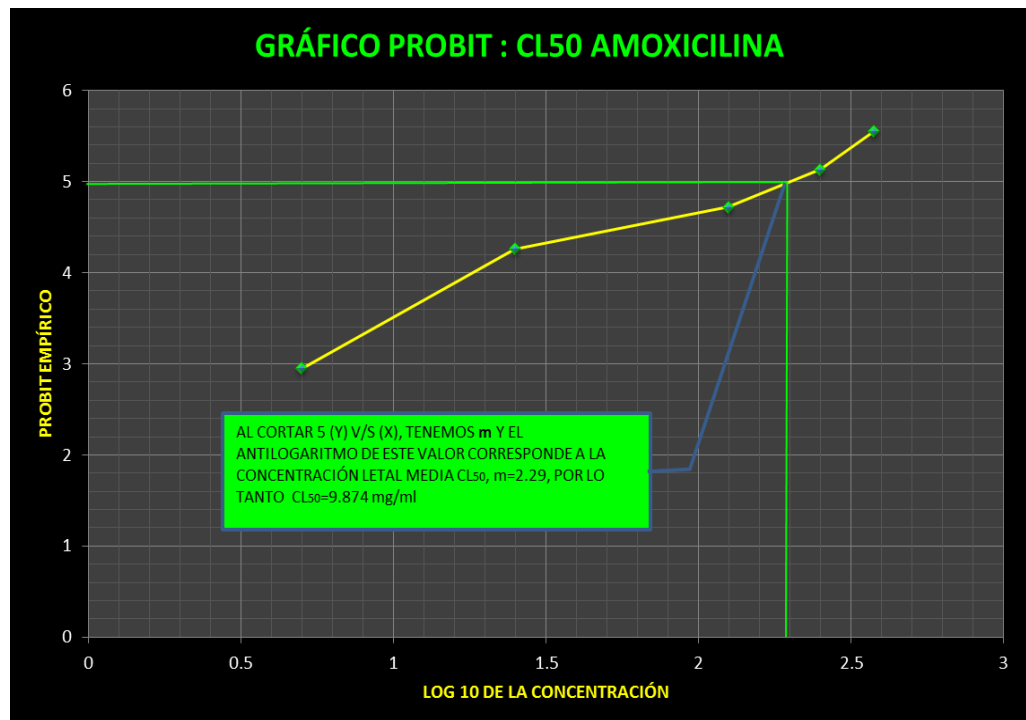


Gráfico 2:



Interpretación de resultados

Los parámetros para la determinación de toxicidad aguda realizados en este trabajo fueron el análisis de la Concentración Inhibitoria media (CI_{50}) y concentración letal media (CL_{50}).

Esto se ha realizado teniendo en cuenta las diferentes concentraciones diluidas de amoxicilina las cuales fueron: 375, 250, 125, 25 y 5 mg/mL, a cada una de ellas se sembraron 20 semillas, las cuales luego de 120 horas, crecieron, teniendo un promedio de: 11, 17, 23.2, 29.2 y 37 mm. Respectivamente.

Estos resultados fueron comparados con el grupo control negativo, posteriormente se aplicó una fórmula, para determinar el porcentaje de inhibición, cuyos resultados nos indican que a mayor concentración, mayor será el porcentaje de inhibición.

El análisis probit, es un método estadístico que nos permite conocer mediante grafico cual será la concentración que inhibe o mata al 50% de nuestra muestra. Para la aplicación de este método, se tiene que expresar logarítmicamente las diferentes concentraciones de amoxicilina y luego mediante una tabla probit que contiene los valores logarítmicos, se intercambian los datos de porcentaje de inhibición y de mortalidad.

En la gráfica se ponen los datos de las expresiones logarítmicas de las concentraciones en el eje de las abscisas (eje X), mientras que los porcentajes de inhibición y porcentajes de mortalidad, con sus respectivos valores logarítmicos, son puestos en el eje de las ordenadas (eje Y), una vez graficado se obtienen las curvas respectivas, las cuales son interpoladas.

Los valores de CI_{50} para amoxicilina fueron de 8.166 mg/ml y CL_{50} fue de 9.874 mg/ml

B. Resultados de la determinación de la toxicidad aguda (CI_{50} y CL_{50}) de Dexametasona (Dxm) a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa L.*

Cuadro 2:

CÁLCULO DE LA CI_{50} Y CL_{50} POR MÉTODO DE PROBIT DEXAMETASONA								
concentración de agente tóxico (%)	log 10 de la concentración (x)	numero de organismos (N)	número de muertos (r)	porcentaje de mortalidad (p)	Prom. mm	porcentaje de inhibicion	probit inhibicion	probit mortalidad
1	0	20	11	55	10	73.75328084	5.61	5.13
0.75	-0.1249387	20	7	35	13	65.87926509	5.39	4.61
0.5	-0.30103	20	3	15	19	50.1312336	5	3.96
0.1	-1	20	0	0	23	39.63254593	4.72	0
0.01	-2	20	0	0	25.1	34.12073491	4.59	0
Prom. Control negativo (mm)	38.1							

Gráfico 3:

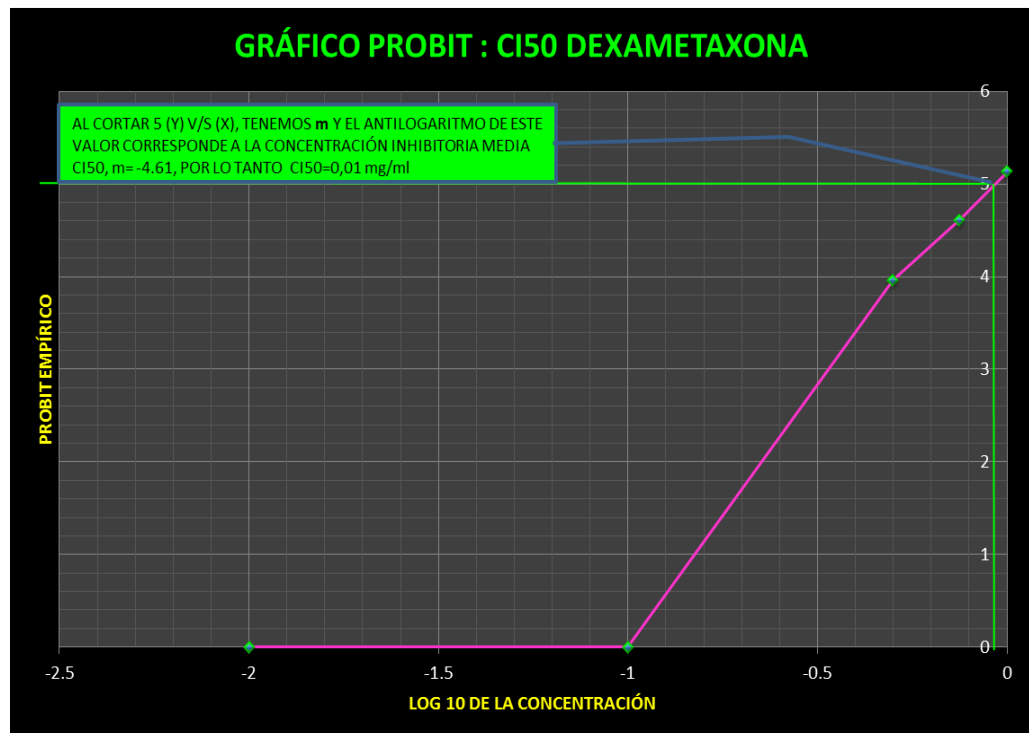
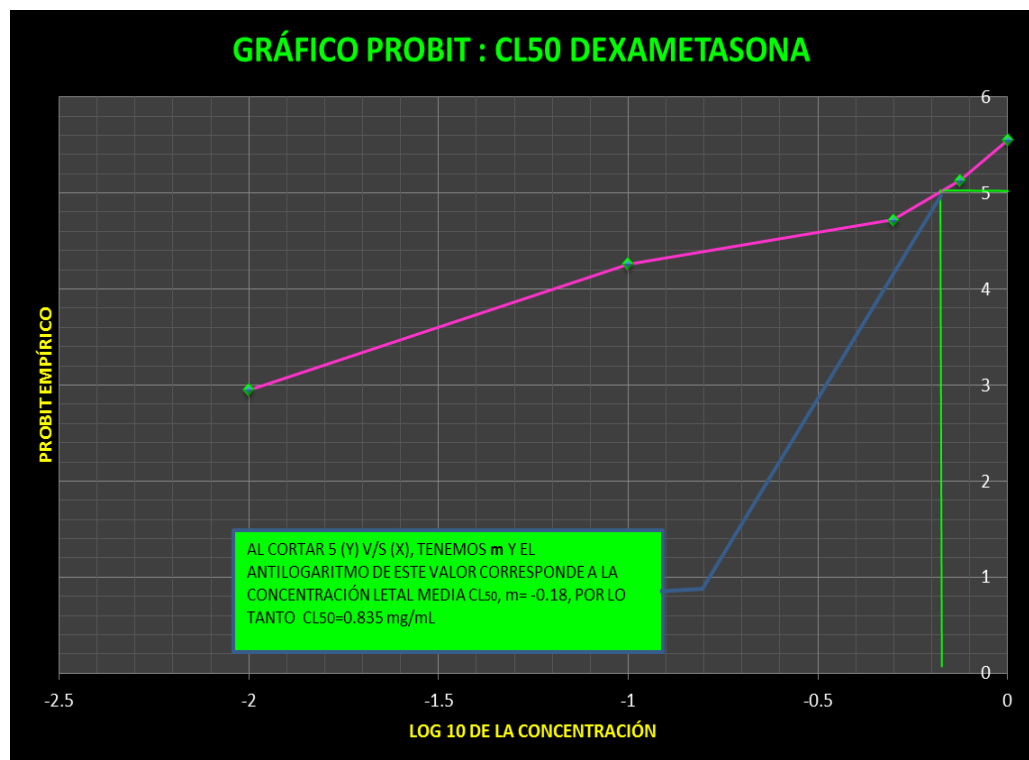


Gráfico 4:



Interpretación de resultados

Los parámetros para la determinación de toxicidad aguda realizados en este trabajo fueron el análisis de la Concentración Inhibitoria media (CI₅₀) y concentración letal media (CL₅₀).

Esto se ha realizado teniendo en cuenta las diferentes concentraciones diluidas de dexametasona las cuales fueron: 1, 0.75, 0.5, 0.1 y 0.01 mg/mL, a cada una de ellas se sembraron 20 semillas, las cuales luego de 120 horas, crecieron, teniendo un promedio de: 10, 13, 10, 23 y 25.1 mm. Respectivamente.

Estos resultados fueron comparados con el grupo control negativo, posteriormente se aplicó una fórmula, para determinar el porcentaje de inhibición, cuyos resultados nos indican que a mayor concentración, mayor será el porcentaje de inhibición.

El análisis probit, es un método estadístico que nos permite conocer mediante gráfico cual será la concentración que inhibe o mata al 50% de nuestra muestra. Para la aplicación de este método, se tiene que expresar logarítmicamente las diferentes concentraciones de dexametasona y luego mediante una tabla probit que contiene los valores logarítmicos, se intercambian los datos de porcentaje de inhibición y de mortalidad.

En la gráfica se ponen los datos de las expresiones logarítmicas de las concentraciones en el eje de las abscisas (eje X), mientras que los porcentajes de inhibición y porcentajes de mortalidad, con sus respectivos valores logarítmicos, son puestos en el eje de las ordenadas (eje Y), una vez graficado se obtienen las curvas respectivas, las cuales son interpoladas.

Los valores de CI_{50} para dexametasona fueron de 0.01 mg/mL y la CL_{50} fue de 0.835 mg/mL.

C. Resultados de la determinación de la toxicidad aguda (CI_{50} y CL_{50}) del Diclofenaco (Dcf) a diferentes concentraciones en *Lactuca sativa L.*

Cuadro 3:

CÁLCULO DE LA CI_{50} Y CL_{50} POR MÉTODO DE PROBIT DICLOFENACO								
concentración de agente tóxico (%)	log 10 de la concentración (x)	numero de organismos (N)	número de muertos (r)	porcentaje de mortalidad (p)	Prom. mm	porcentaje de inhibicion	probit inhibicion	probit mortalidad
0.1	-1	20	16	80	3.4	91.07611549	6.34	5.84
0.02	-1.69897	20	15	75	7.6	80.05249344	5.84	5.67
0.01	-2	20	8	40	9.4	75.32808399	5.67	4.75
0.005	-2.30103	20	7	35	11	71.12860892	5.55	4.61
0.0025	-2.60206	20	1	5	21	44.88188976	4.85	3.36
Prom. Control negativo (mm)	38.1							

Gráfico 5:

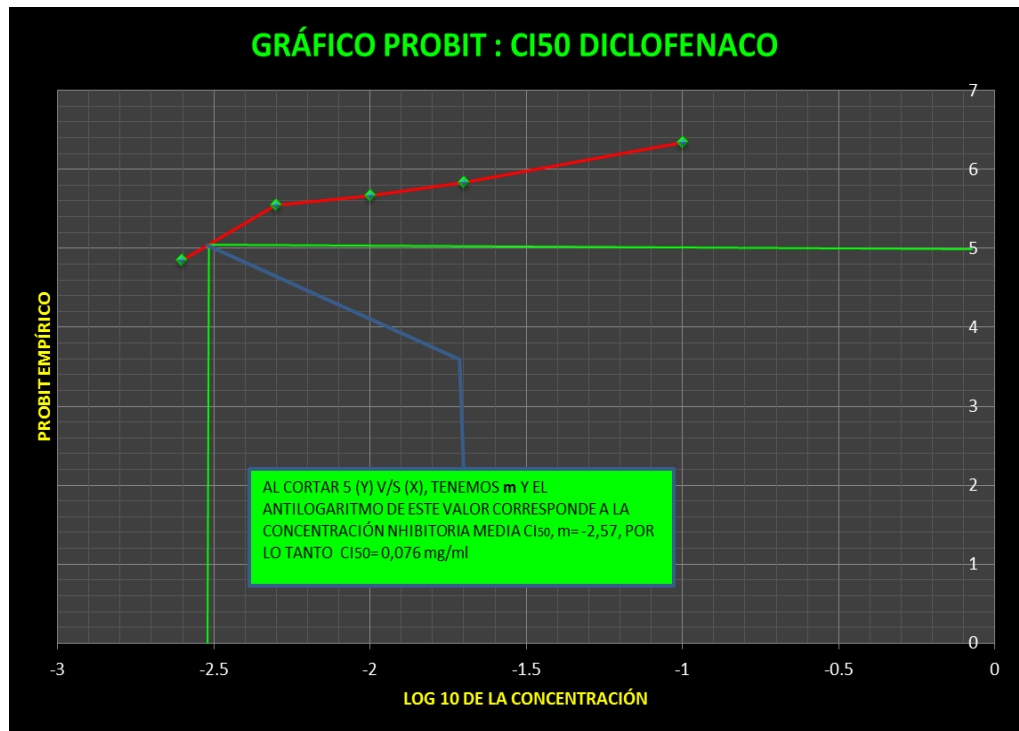
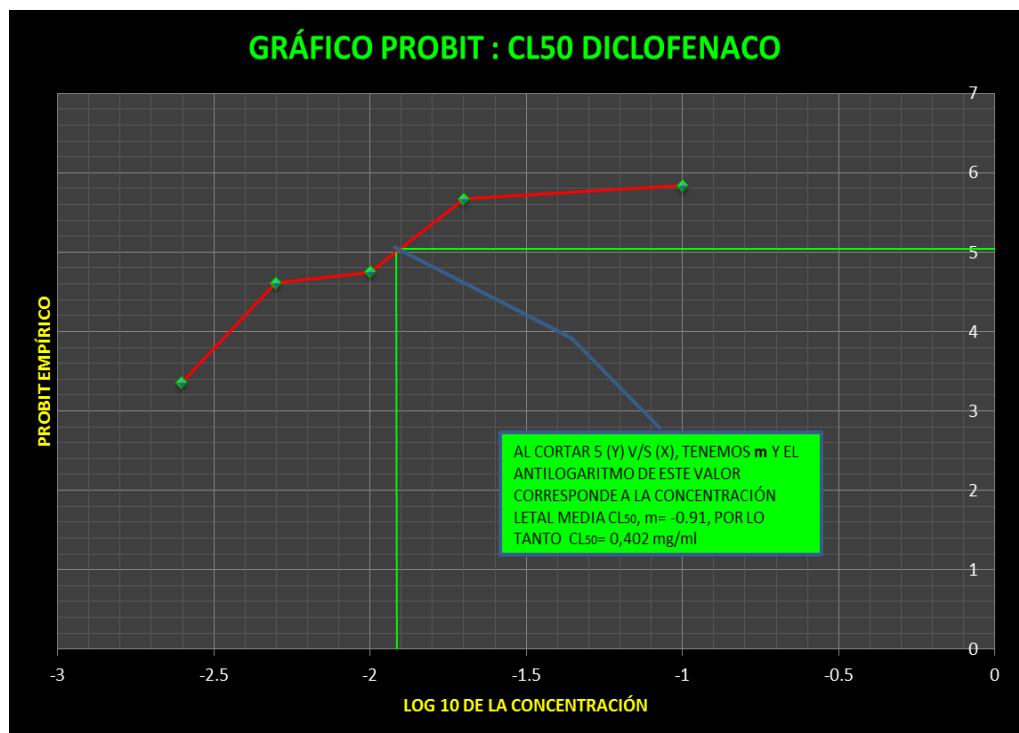


Gráfico 6:



Interpretación de resultados

Los parámetros para la determinación de toxicidad aguda realizados en este trabajo fueron el análisis de la Concentración Inhibitoria media (CI_{50}) y concentración letal media (CL_{50}).

Esto se ha realizado teniendo en cuenta las diferentes concentraciones diluidas de diclofenaco las cuales fueron: 0.1, 0.02, 0.01, 0.005 y 0.0025 mg/mL, a cada una de ellas se sembraron 20 semillas, las cuales luego de 120 horas, crecieron, teniendo un promedio de: 3.4, 7.6, 9.4, 11 y 21 mm. Respectivamente.

Estos resultados fueron comparados con el grupo control negativo, posteriormente se aplicó una formula, para determinar el porcentaje de inhibición, cuyos resultados nos indican que a mayor concentración, mayor será el porcentaje de inhibición.

El análisis probit, es un método estadístico que nos permite conocer mediante grafico cual será la concentración que inhibe o mata al 50% de nuestra muestra. Para la aplicación de este método, se tiene que expresar logarítmicamente las diferentes concentraciones de diclofenaco y luego mediante una tabla probit que contiene los valores logarítmicos, se intercambian los datos de porcentaje de inhibición y de mortalidad.

En la gráfica se ponen los datos de las expresiones logarítmicas de las concentraciones en el eje de las abscisas (eje X), mientras que los porcentajes de inhibición y porcentajes de mortalidad, con sus respectivos valores logarítmicos, son puestos en el eje de las ordenadas (eje Y), una vez graficado se obtienen las curvas respectivas, las cuales son interpoladas.

Los valores de CI_{50} para diclofenaco fueron de 0.076 mg/mL y la CL_{50} fue de 0.402 mg/mL.

5. DISCUSIÓN

La contaminación del agua, suelo y aire, por residuos farmacéuticos constituye un problema para el ambiente. En la Unión Europea, el consumo anual de medicamentos de uso humano oscila entre 50 y 150 g por persona⁴⁷.

El problema que planteamos en este trabajo, es lo que ocurre cuando los medicamentos se vierten al medio ambiente a concentraciones diluidas. Sin embargo es necesario caracterizar con mayor precisión las posibles vías de exposición para los seres humanos y los riesgos a las plantas.

Según Biointelligence Service⁴⁷: En todos los compartimentos medioambientales se han detectado residuos de medicamentos de diversa índole (hormonas, fármacos contra el cáncer, antidepresivos, antibióticos, etc.), lo que lleva a preguntarse si existen riesgos para las plantas, los animales y microbios o los seres humanos expuestos. Esto motivo a realizar el presente trabajo, donde se observó la toxicidad aguda de los medicamentos ante la

germinación y el desarrollo de la *Lactuca sativa L.* que es muy cultivada en nuestro valle del Mantaro.

Por ello nuestro diseño experimental, consistió en comparar un grupo control negativo (desarrollo de plantas en agua de manera natural por la hidratación) frente a un control positivo (grupo en donde se demuestra que las semillas son susceptibles a sustancias químicas), utilizando en este caso sulfato de zinc a una concentración del 2,5 %.

Este mismo modelo fue propuesto por Sobrero María⁴⁸ que se encuentra descrito en un trabajo denominado Ensayos de toxicidad aguda con semillas de lechuga (*Lactuca sativa L.*); en ella se refiere las condiciones ambientales para la realización de este trabajo, indicando que la temperatura debe ser de 22 ± 2 °C, para nuestro caso, la temperatura fue contralada en los momentos de realizar los ensayos, siendo esta de un promedio de 19 °C, como se puede apreciar menor a lo sugerido por Sobrero María⁴⁸, pues los laboratorios de nuestra universidad, se encuentran en un área geográfica a 3200 m.s.n.m. donde las temperaturas son bajas.

Otro material bibliográfico que coincide con la aplicación de nuestra metodología es la propuesta por Ramírez P, Mendoza M.⁴⁹, en su libro: Ensayos toxicológicos para la evaluación de sustancias químicas en agua y suelo. Una experiencia en México, refieren que para una aceptabilidad de resultados la germinación de las semillas de lechuga debe ser mayor al 90 %.

Esto también fue tomado en cuenta, pues en nuestro medio existen semillas de lechuga que son comercializadas en el Jirón Calixto (centro de Huancayo) las cuales están impregnadas con sustancias antimicóticas, para prevenir contaminación que podrían afectar las semillas. Estas tenían una germinación entre el 55 y 73 %, por lo que fueron descartadas para nuestro estudio; posteriormente las semillas que se utilizaron en nuestro trabajo, tuvieron una germinación del 100 % y fueron adquiridas en una feria local.

Para determinar la toxicidad aguda de los medicamentos empleados, se tuvieron en cuenta la generación de pruebas fitotóxicas, esto también fue reportado por el Centro de Investigación de Ecosistemas de la Patagonia (CIEP), donde se realizó un trabajo denominado: Bioensayos de fitotoxicidad de residuos orgánicos en lechuga y ballica anual realizados en un suelo alfisol degradado, en dicho trabajo se midió el índice de germinación, la longitud de radícula/hipocotilo de la lechuga y la biomasa de ballica anual en un suelo granítico degradado (Alfisol).

Nuestro trabajo, también midió la germinación de radícula e hipocotilo, en los grupos experimentales: Grupo control negativo, grupo control positivo y las diferentes concentraciones de los medicamentos utilizados.

Los ensayos ecotoxicológicos son parámetros que si son considerados en la legislación ambiental de otros países como Argentina y México, esto permite tener un panorama más amplio del efecto de los contaminantes de los seres

vivos, lo que no está normado en nuestra legislación ambiental peruana (D.S. 003-2008 y D.S. 015-2015), pues, los Estándares de Calidad Ambiental de agua, aire y suelos, solo se evalúa características y parámetros físicos, químicos y biológicos, de las diversas sustancias que contaminan el ambiente, sin poder determinar el efecto que tienen en plantas y animales a los cuales se les denomina bioindicadores.

Como mencionamos a un inicio de este capítulo, los medicamentos pueden deteriorar el ambiente y afectar directa e indirectamente a los seres vivos que en ella se encuentran, es así que elegimos a tres medicamentos: Amoxicilina (Amx), Dexametasona (Dxm) y Diclofenaco (Dcf), estos medicamentos están agrupados en familias farmacológicas de antibióticos, corticoides y antiinflamatorios; respectivamente y fueron seleccionadas debido a su alta rotación en los diversos establecimientos farmacéuticos.

Cada uno de estos medicamentos tiene sus propias características químicas y fueron diluidas a diferentes concentraciones con el objeto de conocer las concentraciones medias que inhibían (CI₅₀) o matan (CL₅₀) a los diferentes grupos ensayados.

José Iannacone (2009)⁵⁰, realiza un trabajo evaluando el riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *Daphnia magna* (Pulga de agua), este crustáceo es muy difundido en los acuarios pues sirven de alimento para los peces, así mismo se encuentra en lagunas y lagos formando parte de nuestra

fauna natural de nuestro departamento y al igual como la lechuga, la pulga de agua actúa como un bioindicador donde se puede demostrar el efecto de las sustancias químicas.

Dentro de los siete productos farmacéuticos estudiados por Iannacone⁵⁰, se encuentra la Amx. En ella indica que este producto es uno de los más ecotoxicos en términos de CL₅₀ (mg.L-1) después de diazepam (17,1) > paracetamol (62.3) > ibuprofeno (175) > ciprofloxacino (230.6) > trimetoprima (296) > sulfametoxazol (1480).

Los anteriores resultados fueron comparados con los nuestros en donde la Cl₅₀ (concentración que inhibe el 50% del crecimiento normal de las semillas de *Lactuca sativa*) fue de 8.166 mg/mL y CL₅₀ (Concentración que mata al 50% de una población) fue de 9.874 mg/mL, hay que tener en cuenta lo siguiente: la diferencia entre el trabajo presentado por Iannacone⁵⁰ y el nuestro, radica en el tipo de bioindicador y el parámetro de inhibición de crecimiento.

La Dxm, corticoide que es utilizado y asociado a antibióticos como la Amx, es más efectiva en patologías infecciosas del tracto respiratorio superior, sin embargo este corticoide puede traer consigo el síndrome de Cushing, lo cual implica varias deformaciones bioquímicas en el ser humano.

Los corticoides frecuentemente se administran como antiinflamatorios, una vez cumplido su efecto farmacológico es eliminado vía renal, la FOOD &

DRUG Association reportan que los metabolitos eliminados en la orina aún pueden afectar los cuerpos de agua y los invertebrados que en ella viven, pues su estructura química interviene en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, sin embargo no se encuentran reportes sobre la CI50 o CL50, por lo que creemos importante mencionar que nuestros resultados fueron de 0.01mg/mL y de 0.835 mg/mL, respectivamente.

El diclofenaco es un antiinflamatorio, además es una sustancia artificial mono constituyente de origen orgánico, no se encuentra de manera natural en el medio ambiente. Sin embargo, debido a su elevada producción y consumo, están presentes en sistemas acuáticos. Concretamente, la trayectoria que sigue el diclofenaco hasta las aguas superficiales comienza con la excreción natural del compuesto en humanos y animales, que junto con la incorrecta eliminación de restos de medicamentos, como por ejemplo los caducados, y los desechos de las industrias farmacéuticas, llegan a las depuradoras de aguas residuales. Las cuales de manera general, no poseen un tratamiento terciario que los elimine, por lo que pasan casi directamente a las aguas superficiales. Con todo ello las aguas subterráneas también son susceptibles de contaminarse tanto por las aguas superficiales como por la infiltración de lixiviados en los vertederos.

El diclofenaco provoca toxicidad aguda y sobre todo crónica en organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Así mismo, puede bioacumularse induciendo toxicidad a lo largo de las cadenas tróficas. Se

observó que su uso veterinario en ganado provocó un devastador declive en varias poblaciones de buitres del subcontinente asiático (DL50 en el rango de 0,098-0,225 mg/kg, es decir, la dosis letal para la mitad de la población estudiada de buitres fue de entre 0,098 y 0,0255 mg de diclofenaco por kilogramo de peso de dicho ave) (Swan et al, 2006)⁵⁴.

Más concretamente, gracias a un estudio realizado sobre la toxicidad aguda y crónica del diclofenaco empleando biomarcadores para las esporas de helecho (*Polystichum setiferum*) y embriones de pez cebra (*Danio rerio*) se puede concluir que los efectos agudos no se presentan en concentraciones inferiores a 3 µg/l, no obstante a mayores concentraciones se observa una disminución progresiva de la actividad mitocondrial y cantidad de ADN que indica el efecto letal del diclofenaco (Feito et al, 2012)⁵³.

Nuestros resultados indican que la Cl₅₀ de Dcf fue de 0.076 mg/mL y la CL₅₀ de 0.402 mg/mL.

6. CONCLUSIONES

1. Se determinó la toxicidad aguda producida por amoxicilina de 500 mg, siendo la concentración Inhibitoria media (CI₅₀): 8.166 mg/mL y la Concentración Letal media (CL₅₀): 9.874 mg/mL.
2. Se determinó la toxicidad aguda producida por dexametasona de 4mg/2ml, siendo la concentración Inhibitoria media (CI₅₀): 0.01 mg/mL y la Concentración Letal media (CL₅₀): 0.835 mg/mL.
3. Se determinó la toxicidad aguda producida por diclofenaco de 75mg/3ml, siendo la concentración Inhibitoria media (CI₅₀): 0.076 mg/mL y la Concentración Letal media (CL₅₀): 0.402 mg/mL.

7. RECOMENDACIONES

1. Investigar la toxicidad aguda de los tres medicamentos empleados en este trabajo frente a otros bioindicadores como: *Eisenia foetida* (lombriz de tierra) y *Daphnia magna* (pulga de agua).
2. Sugerir al Ministerio del Ambiente se incluya el análisis ecotoxicológicos a muestras de agua, para determinar su calidad.
3. Poner en conocimiento al Ministerio de Salud (MINSA) a través de sus órganos operadores Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y Dirección Regional de Salud (DIRESA) sobre el impacto negativo que puede ocasionar la disposición inadecuada de los medicamentos.
4. Educar a los pacientes y consumidores de medicamentos, sobre su disposición final de estos cuando ya no son utilizados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infante C. Morales F. Evaluación de la toxicidad en desechos y suelos petrolizados empleando semillas de *Lactuca sativa* L. *Interciencia* vol. 37 N°10.
2. Lallana M. Billard C. Elizalde J. Lallana V. Bioensayo de germinación de *Lactuca sativa* (L.): determinación de calidad de agua en represas para riego. *Rev. FCA UNCuyo*. Tomo XL. N° 1. Año 2008. 29-38.
3. Sobrero M. Estudio de la fitotoxicidad de metales pesados y del herbicida glifosato en ambientes acuáticos. bioensayos con plantas vasculares como organismos diagnósticos. Tesis para optar el grado de Doctor en Ciencias Naturales. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Naturales y Museo. 2010.
4. Rodriguez R. Influencia de los fármacos presentes en el agua residual sobre la resistencia de la bacteria *Escherichia Coli* y su eliminación por oxidación avanzada.
5. Castillo G. Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas. Estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones. Centro Internacional de Investigaciones para el desarrollo. Instituto Mexicano de Tecnología del agua. 2007.
6. Capo M. Principios de Ecotoxicología. Diagnóstico, tratamiento y Gestión Ambiental. Edit. MacGraw-Hill profesional. España. 2003.
7. León J. Rodríguez P. Evaluación de la toxicidad aguda producida por carboplatino y doxorubicina en *Lactuca sativa* L. Tesis para obtener el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Peruana Los Andes. Facultad de Ciencias de la Salud. 2014.
8. Castro J, Mendoza L. Determinación del efecto ecotoxicológico en lombrices de tierra.) expuestas a tres productos agroquímicos más utilizados en la margen izquierda del río Shullcas. Tesis para obtener el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Peruana Los Andes. Facultad de Ciencias de la Salud. 2014.
9. Chavez O. Espinoza I. Evaluación de la calidad de agua y efecto de los contaminantes en *Oncorhynchus Mykiss* (trucha) en un recreo del distrito de Tres de diciembre – Huancayo. Universidad Peruana Los Andes. Facultad de Ciencias de la Salud. 2014.

10. Mestanza F. Pamo O. Estudio muestral del consumo de medicamentos y automedicación en Lima Metropolitana. Departamento de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, Lima 31.
11. Rondinel C. Características del consumo de medicamentos en Lima y Sauri; (Cuzco). Tesis de Bachiller de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, 1975.
12. Nuñez R. Medicina Popular y Autotratamiento en tres grupos socioeconómicos en Lima. Tesis de Bachiller de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, 1984.
13. Amery J, López R. Medicamentos en el Perú. IPEP, Chimbote-Perú 1986. 12. López R, Kroeger A. Morbilidad y Medicamentos en el Perú y Bolivia, Gráfica Bellido. Lima-Perú 1990.
14. Moreno V. Martínez J. Kravzov J. Perez L. Moreno C. Martinez M. Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. 2013.
15. Kümmerer K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources--a review. *Chemosphere*. 2001; 45(6-7):957-969.
16. Reddersen K, Heberer T, Dünnebier U. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground-and drinking water. *Chemosphere*. 2002; 49(6):539-544.
17. Carrara C, Ptacek CJ, Robertson WD, Blowes DW, Moncur MC, Sverko E, Backus S. Fate of pharmaceutical and trace organic compounds in three septic system plumes. *Environ Sci Technol*. 2008; 42(8):2805-2811.
18. Medhi B, Sewal RK. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian J Pharmacol*. 2012; 44(5):347-549.
19. Quesada I. Jáuregui U. Wilhelm A. Delmas H. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 40, No. 3, 2009.
20. Fent K, Weston A and Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicol*. 2006;76:122-159.
21. Pépin JM. Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Essai présenté au Centre Universitaire de Formation en

- Environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement. Sherbrooke, Québec, Canada, 2006.
22. Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett.* 2003; 142:185-194.
 23. Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Holten H-C and Halling-Sorensen B. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere.* 2000; 40:783-793.
 24. Jones OA, Voulvoulis N and Lester JN. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* 2002; 36:5013-5022.
 25. Hernández O, Estudio de casos de producción de semillas de lechuga (*Lactuca sativa* L.) a baja escala. Trabajo de experiencia recepcional, para la obtención del grado de Ingeniero agrónomo. Universidad Veracruzana, Facultad de Ciencias Agrícolas. 2012:20:48.
 26. Maroto B. Gómez M. Baixualia S. La lechuga y la Escarola Ed. Mundí- prensa. España. 2000; pp 242.
 27. Barrios N. Evaluación del cultivo de la lechuga, *Lactuca sativa* L. bajo condiciones hidropónicas en Pachalí, San Juan de Sacatépequez, Guatemala. Tesis para optar el grado de Ingeniero Agrónomo. Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de agronomía. 2004. 29:64.
 28. INFOAGRO, ES. El cultivo de la lechuga (en línea). España. 2014. Consultado 17 mayo. 2016. Disponible en <http://www.infoagro.com/hortalizas/lechuga.htm>.
 29. Malca, GO. Seminario de agronegocios, lechugas hidropónicas (en línea). Lima, Perú, Universidad del Pacífico. 96 p. 2001. Consultado 17 mayo. 2016. Disponible en www.upbusiness.net.
 30. Dirección de Ciencia y Tecnología Agropecuaria, Innovación Tecnológica. Guía de producción de lechuga: Sistema de raíz flotante (en línea). Honduras, Secretaría de Agricultura y Ganadería. 2000. Consultado 14 de mayo 2016. Disponible en http://www.sag.gob.hn/dicta/Paginas/lechuga_hidroponica.html.
 31. Block SL. Strategies for dealing with amoxicillin failure in acute otitis media. *Arch Fam Med* 1999 Jan-Feb 8:1 68-78
 32. Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. Helicobacter pylori infection. The Spanish consensus report. The Spanish Consensus Conference Group. *Rev Esp Enferm Dig* 1999 Nov 91:777-84

33. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 :2 CD000308
34. Wildenradt SS, Hart LL . Antenatal dexamethasone as prophylaxis of respiratory distress syndrome. *Ann Pharmacother* 1994 Apr 28;4 475-7
35. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16 ;(6):CD007402. Review.
36. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-52.
37. Ministerio de Ambiente. Compendio de la Legislación Ambiental Peruana. Volumen I: Marco Normativo General. Dirección General de Políticas, Normas e Instrumentos de Gestión Ambiental del Ministerio del Ambiente. 1ra edición. 2011.
38. Constitución Política del Perú, promulgada el 29 de diciembre de 1993, publicada el 30 de diciembre de 1993.
39. Carabias J. Meave J. Valverde T; Cano-Santana Z. Ecología y Medio Ambiente en el siglo XXI. Pearson Educación, Mexico. 2009. 266:18.
40. Ley general del ambiente. Ley N° 28611. Publicada el 15 de octubre del 2005.
41. Ley general de Salud. Ley N° 26842. Publicada el 15 de julio 1997.
42. Ley de trabajo el Químico Farmacéutico. Ley N° 28173. Publicada el 17 de febrero del 2004.
43. L. Mendoza. J. Castro. Determinación del efecto ecotoxicológico en lombrices de tierra expuestas a tres productos agroquímicos más utilizados en la margen izquierda del rio Shullcas. Plan de tesis presentado para obtener el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Peruana Los Andes. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica. 6: 26.
44. Decreto Supremo 008-2006-SA. Reglamento de la Ley de Trabajo del Químico Farmacéutico. 2006. Publicado en el diario oficial El Peruano.
45. Resolución Ministerial N° 554-2012/MINSA. Norma Técnica de Salud Gestión y Manejo de Residuos Sólidos en establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo.
46. Carrasco Días Sergio. Metodología de la Investigación científica. Editorial San Marcos. 1ra Reimpresión 2006. Lima. 2006.

47. Biointelligence Service. Riesgos medioambientales de los productos farmacéuticos y medicinales. Consultado 03 de agosto 2016. Disponible en: <http://www.greenfacts.org/es/medio-ambiente-productos-farmaceuticos/index.htm>.
48. Sobrero M. Ensayo de Toxicidad Aguda con semillas de lechuga *lactuca sativa* L. Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Instituto Nacional de Ecología. Enero 2008.
49. Ramírez P, Mendoza M. Ensayos toxicológicos para la evaluación de sustancia químicas en agua y suelo. Secretaria de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Instituto Nacional de Ecología México 2008.
50. José Iannacone. Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *Daphnia magna*. Universidad Nacional Agraria La Molina. Ecol. apl. v.8 n.1-2 Lima ene/dic. 2009.
51. Tamayo M. El proceso de la investigación científica. 5ta ed. Perú: Editorial Limusa; 2012. p. 30
52. Hernandez Sampieri Roberto, Fernández Collado Carlos, Baptista Lucio Pilar. Metodología de la Investigación. Tercera Edición. México, 2003. Edit. McGraw Hill.
53. Feito, R., Valcárcel, Y., Catalá, M. Biomarker assessment of toxicity with miniaturized bioassays: diclofenac as a case study. Springer, Ecotoxicology 2012 21: 289-296.
54. Swan, G. E., Cuthbert, R., Quevedo, M. et al Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. Biology letters 2006 2: 279-282.

9. ANEXOS

Imagen 1: grupo control

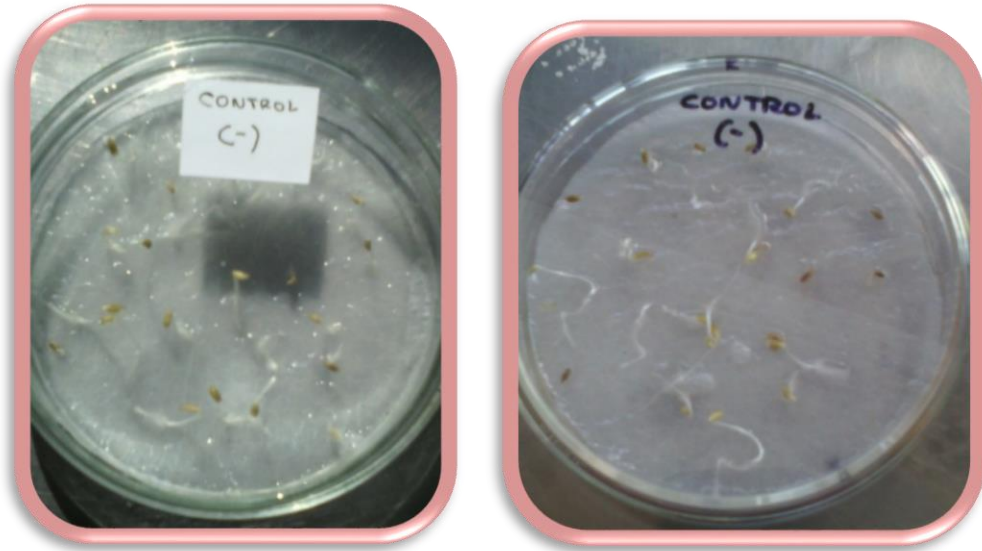
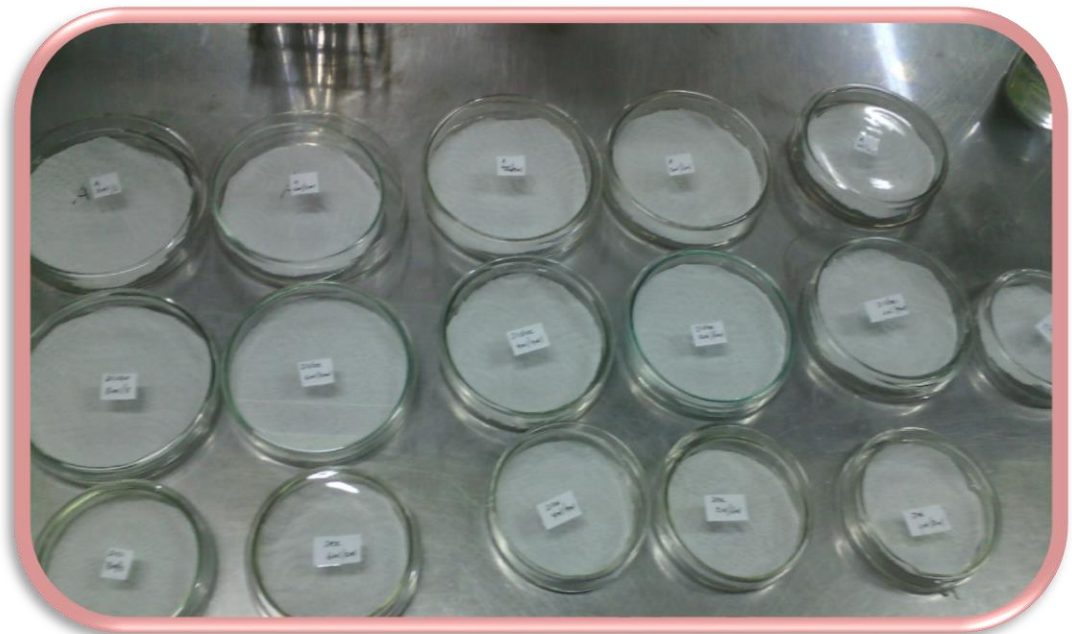


Imagen 2



Amoxicilina

Imagen 3

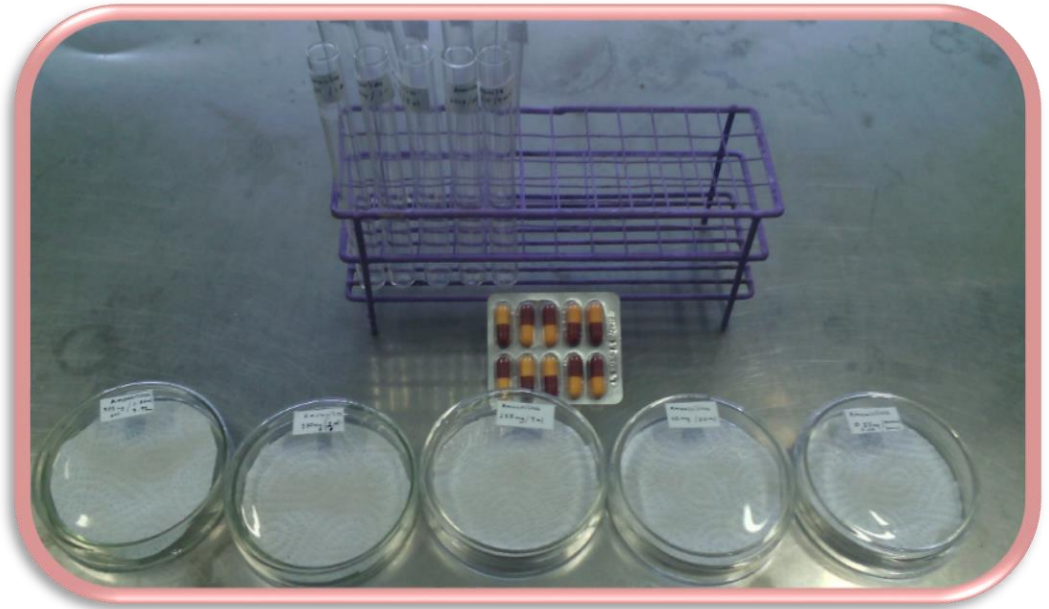


Imagen 4



Dexametasona

Imagen 5

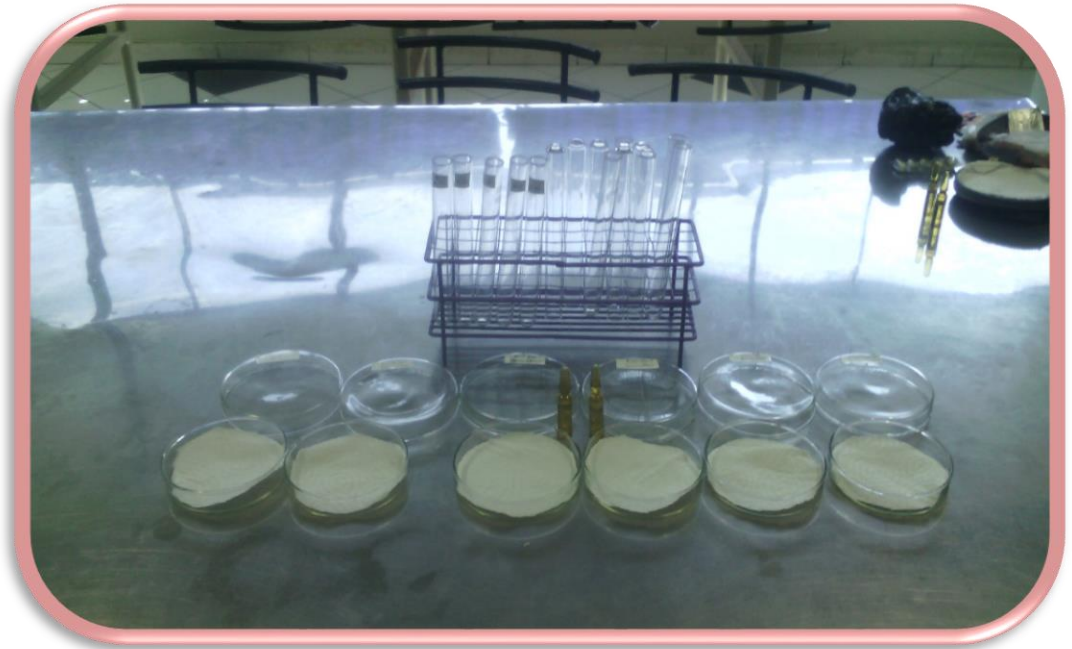


Imagen 6



Diclofenaco

Imagen 7

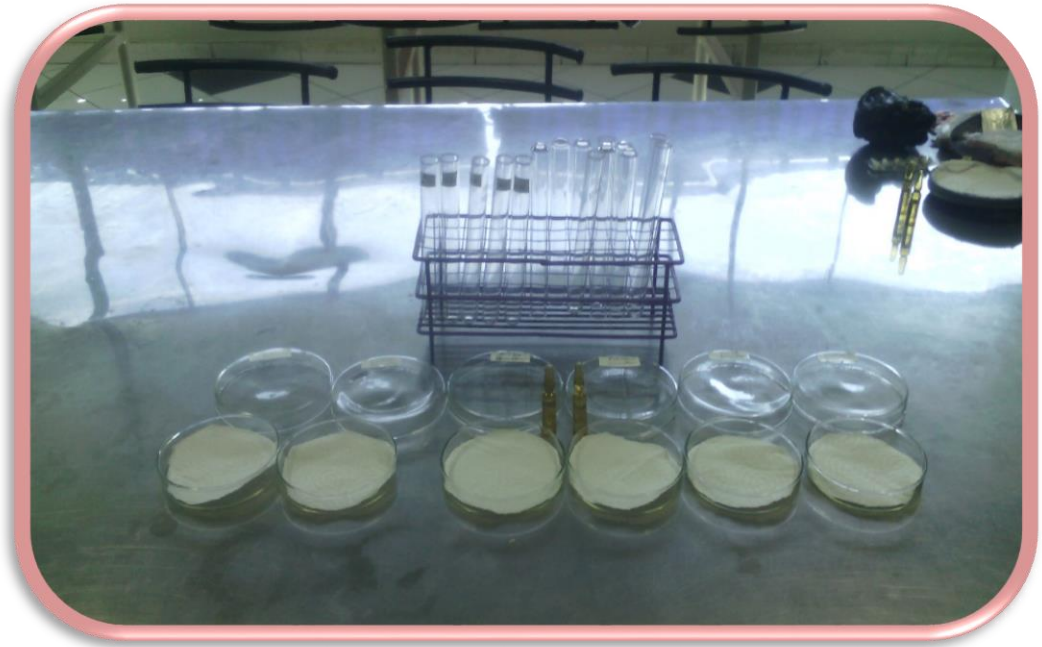


Imagen 8

