

REVISANDO CONCEPTOS: VIEJOS CONTAMINANTES, NUEVAS PREOCUPACIONES

Palabras clave: disruptores endocrinos; ecotoxicología; fluoxetina.
Key words: endocrine disruptors, ecotoxicology, fluoxetine.

Uno de los grandes retos a enfrentar en los próximos años será el de comprender los mecanismos de acción de los contaminantes presentes en el ambiente con el fin de lograr una mejor gestión de los riesgos, prevenir y mitigar los efectos nocivos a nuestro ecosistema. La falta de inversión en esta área podría tener consecuencias incalculables en términos del impacto ambiental, la salud de las especies y la conservación de la biodiversidad. Hoy en día miles de principios activos de fármacos de uso masivo se producen comercialmente, entre los cuales se puede encontrar una gran variedad de productos destinados a mejorar la salud animal y humana. Muchas de estas sustancias se consideran contaminantes de preocupación emergente ya que se ha descubierto que están presentes en diversos compartimentos del ambiente y su toxicidad altera el metabolismo de los organismos. La presencia creciente en el ambiente acuático de fármacos provenientes de fuentes de aguas residuales municipales, agrícolas e industriales ha despertado gran preocupación en relación a los efectos tóxicos producidos en organismos acuáticos no blancos, especialmente peces, anfibios e invertebrados. Originalmente diseñados para atender patologías humanas o veterinarias, estos fármacos pueden interferir en las funciones clave de la homeostasis de otros organismos de manera de producir un efecto similar, opuesto o simplemente diferente al cual fueron diseñados. Si bien la República Argentina no está exenta a esta problemática, estos compuestos aún no han sido sometidos a criterios de regulación o normas para la protección de la salud humana por la falta de datos que impide la correcta evaluación de los riesgos asociados y el descarte pertinente. Como ejemplo, se presentan los efectos de un antidepresivo de uso masivo sobre la fisiología y el metabolismo utilizando como modelo experimental especies de peces de agua dulce. Una evaluación integral e información más amplia y precisa sobre los efectos en la fauna ictícola autóctona aportaría a la resolución del interrogante y obligaría a los organismos reguladores a reevaluar sus normas y directrices para la protección ambiental y de la salud humana.

Fabiana L. Lo Nostro

Laboratorio de Ecotoxicología Acuática.
Departamento de Biodiversidad y Biología
Experimental. Facultad de Ciencias Exactas
y Naturales, Universidad de Buenos Aires &
IBBEA, Conicet-UBA.

E-mail: fabl@bq.fcen.uba.ar

One of the great challenges to be faced in the coming years will be to understand the mechanisms of action of the pollutants present in the environment in order to better manage the risks, prevent and mitigate the harmful effects on our ecosystem. Lack of investment in this area could have unpredictable consequences in terms of environmental impact, species health and biodiversity conservation. Today, thousands of active ingredients of mass-use drugs are produced commercially, among which a wide variety of products can be found to improve animal and human health. Many of these substances are considered contaminants of emerging concern as they have been found to be present in various compartments of the environment and altering the metabolism of organisms. The increasing presence in the aquatic environment of drugs from municipal, agricultural and industrial wastewater sources has raised great concern regarding toxic effects on non-target aquatic organisms, especially fish, amphibians and invertebrates. Originally designed to address human pathologies, these drugs may interfere with the key functions of homeostasis in other organisms in order to produce a similar, opposite or simply different effect from which they were designed. Although Argentine is not exempt from this problem, these compounds have not yet been subject to regulatory criteria or standards for the protection of human health due to the lack of data that prevents the proper evaluation of the associated risks and the relevant disposal. As an example, the effects of a mass-use antidepressant on physiology and metabolism are presented using freshwater fish species as an experimental model. A comprehensive assessment and more comprehensive and accurate information on the effects on native fish fauna would contribute to the resolution of the question and would oblige the regulatory bodies to re-evaluate their norms and guidelines for the protection of the environment and human health.

En los tiempos que corren palabras como “ambiente”, “contaminación” o “reciclado” ya no son términos extraños sino conceptos cada vez más firmes en nuestra sociedad. Sin duda, uno de los grandes retos para la ciencia internacional en los próximos años será el de comprender los mecanismos de acción de los contaminantes presentes en el ambiente con el fin de lograr una mejor gestión de los riesgos, prevenir y mitigar los efectos nocivos a nuestros ecosistemas. La falta de inversión en esta área podría tener consecuencias incalculables en términos del impacto ambiental, la salud de las especies y la conservación de la biodiversidad tanto como recurso para el hombre como *per se*.

Pero ¿a qué nos referimos específicamente cuando hablamos de “contaminantes”? Parecería un término demasiado amplio y abarcador y hasta, a veces, mal utilizado. La Real Academia Española, define el término contaminación como la acción y efecto de contaminar o el fenómeno que se produce cuando una copia se realiza utilizando diversos modelos discordantes entre sí. El verbo contaminar se define como la acción de alterar nocivamente la pureza o las condiciones normales de una cosa o un medio por agentes químicos o físicos; contagiar o infectar a alguien, entre otras definiciones.

Hoy en día se producen comercialmente miles de principios activos de sustancias de uso masivo, entre los cuales se puede encontrar una gran variedad de productos destinados a mejorar la salud animal y humana. Algo que aun no está muy difundido es que muchas de estas sustancias son consideradas **contaminantes de “interés o preocupación” emergente/reciente** (en inglés: *contaminants of emerging concern* o *emerging contaminants*)

ya que se ha descubierto -o se sospecha- que están presentes y son persistentes en diversos compartimentos del ambiente, y su toxicidad altera el metabolismo de algún organismo (Rehman *et al.*, 2015).

En honor a la verdad, desde la publicación de Rachel Carson (La Primavera Silenciosa; 1962) pasando por el Convenio de Estocolmo (2001) hasta la publicación de Annie Leonard (La Historia de las Cosas, 2010), y en un contexto más amplio, la preocupación está en relación con efectos globales en diversos escenarios: la producción de nuevos compuestos o moléculas que no se conocían previamente, los contaminantes que ya se conocían pero cuyos efectos sobre el ambiente no estaban estudiados, y el caso de los viejos contaminantes -los heredados-, cuyos efectos en el medio ambiente y los riesgos para la salud ya están comprobados pero no se pueden atenuar ni controlar aún. Los contaminantes emergentes por lo tanto seguirán siendo un blanco móvil a medida que se sigan produciendo nuevos compuestos químicos y la ciencia siga intentando mejorar constantemente los mecanismos de acción de estos contaminantes.

El espectro de sustancias es enorme y casi inimaginable, y abarca rubros muy variados. La lista de contaminantes de preocupación emergente incluye: tensioactivos, retardantes de llama, plastificantes, productos farmacéuticos para uso humano o veterinario, productos para higiene personal, productos de limpieza, ambientadores, tintes para el cabello, cosméticos, protectores solares, disolventes orgánicos y productos para el hogar, parafinas, biocidas, aditivos, hidrocarburos, gas natural, pesticidas polares, compuestos perfluorados, subproductos de desinfección de agua, nanopartículas, y la lista sigue....

Estos “nuevos” contaminantes representan un cambio en el pensamiento tradicional, ya que si bien son producidos industrialmente, se dispersan en el ambiente por su excesivo uso a nivel doméstico, comercial e industrial. Es lo que se conoce como actividad de origen antrópico o antropogénica. Sin duda, el potencial de un contaminante seguirá siendo de tipo “emergente” en tanto y en cuanto continúe la escasez de información en la literatura científica o estén mal documentados los problemas asociados con su presencia en el ambiente (Brooks, 2009).

Como mencionan de manera muy interesante Sauv e y Desrosiers (2014) en su revisión sobre contaminantes emergentes, los primeros registros históricos de presencia de contaminantes de preocupación emergente en el ambiente se ubican dos mil años atrás y nos remontan a los griegos y romanos con el uso del plomo. Este noble metal ha sido detectado en los bancos de hielo polar correspondientes a esa época. Pero sabemos que los griegos y romanos difícilmente hayan podido asociar su presencia como peligrosa para el ambiente y la salud. En la actualidad, gracias a los avances significativos en el área del análisis y detección de contaminantes traza, varios contaminantes emergentes han sido descubiertos y cuantificados en seres vivos; sin embargo la población general desconoce, en gran medida, los efectos adversos de la exposición ambiental.

■ ¿EXISTEN VIEJOS Y NUEVOS CONTAMINANTES?

Dependiendo de la zona geográfica, el interés de cada país y sus criterios de calidad ambiental, la lista de viejos contaminantes -y nuevas preocupaciones a través de la historia humana- continúa firme: el arsénico (definido como un vene-

no romántico, omnipresente en las novelas a lo largo de la historia, ya se usaba como pesticida en China allá en el 900 A.D.); el DDT (su disponibilidad en el mercado redujo el interés por el arsénico el cual se prohibió al comprender su transferencia a las cosechas) Así desaparecido este villano (sic) del mercado, se lo reemplazó por el presunto menos malo DDT, el cual finalmente siguió los mismos pasos); los pesticidas órgano-fosforados (y la desesperada necesidad de reemplazarlos por mezclas menos nocivas como el glifosato, los piretroides y neonicotinoides); los tributirilos (biocidas antiincrustantes reemplazables -tal vez- por zinc piritiona u óxidos de arsénico, acetoarsenito y polisulfuros de arsénico!) (Kopylov et al 2007; Frouin et al 2010; Marcheselli et al 2010).

Recientemente han adquirido relevancia otros contaminantes emergentes. El primer ejemplo, en los años '80, fue la denominada "lluvia ácida" y otros eventos relacionados al ya conocido cambio climático: productos químicos naturales y antropogénicos relacionados a la explotación de gas, actividad minera, subproductos producidos durante el tratamiento del agua potable (Segura et al., 2013).

Como ya lo señalamos, en la lista de "nuevos" contaminantes se puede incluir un espectro enorme y todos parecen ser significativos para el desarrollo de una sociedad moderna. Algunos ejemplos de una larga lista: los denominados compuestos orgánicos persistentes -plaguicidas (insecticidas, fungicidas, nematocidas, herbicidas), los policlorobifenilos (PCBs), dioxinas y furanos; los plastificantes (ftalatos de dibutilo (DBP); de dietilhexilo (DEHP); de diisododecilo (DIDP) y de diisononilo (DINP) y el bisfenol A (el 4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano, conocido

como BPA) que fue desarrollado originalmente como un estrógeno sintético para uso clínico. El BPA es un monómero usado extensamente en la fabricación de policarbonato (contenedores plásticos), resinas epoxi (laqueado de revestimiento de latas) y aditivos en polímeros plásticos como el policloruro de vinilo (PVC) y las cañerías plásticas. Todos estos plastificantes son ubicuos -y a veces hasta imperceptibles- en productos de consumo masivo cotidiano como latas, mamaderas, instrumental médico, cosméticos, juguetes, perfumes, revestimientos de suelos, discos compactos, etc.

En la extensa lista aparecen también otros productos de uso cotidiano como los retardantes de llama (organobromados que inhiben la combustión de compuestos orgánicos) presentes en televisores, computadoras, camas de hospitales, sillas para las salas de espera y cortinas para los consultorios. Se filtran al aire y al agua y terminan ingresando a los alimentos y a los organismos. No podemos dejar de mencionar los productos farmacéuticos para consumo humano o para uso en veterinaria y los productos de cuidado personal (de sus siglas en inglés *PPCPs*: *Pharmaceuticals and Personal Care Products*). Analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antidepresivos, antiepilépticos, antineoplásicos, hipoglucemiantes, reguladores del colesterol, beta bloqueantes, cafeína, esteroides y la lista es tan extensa como las patologías que se conocen hoy en día. En el área del cuidado personal: fragancias, humectantes, protectores solares; en uso veterinario principalmente antiparasitarios y antibióticos (Metcalfe et al., 2003).

■ FÁRMACOS DISEÑADOS PARA SANAR

El estudio de "contaminantes de preocupación emergente" -como

los fármacos y los productos de cuidado personal- se ha convertido en una de las mayores inquietudes en investigaciones ambientales actuales. Más aún, el nivel de consumo de medicamentos en las últimas décadas ha ido en constante aumento, dado el incremento en la tasa de incidencia de enfermedades como la obesidad, la diabetes, el trastorno depresivo y distintos tipos de cáncer (WHO, 2012).

El interés sobre estos contaminantes radica en que una importante fracción de los fármacos ingeridos se elimina a través de la orina y de las heces, y por ende ingresa de manera continua en las aguas residuales. Recientemente se ha comprobado que varios fármacos son altamente persistentes en el ambiente y varias publicaciones han remarcado la escasa eficiencia en la remoción de los mismos por parte de las plantas de tratamiento de efluentes (Fent et al., 2006).

El estudio del comportamiento de los productos farmacéuticos en el agua, su impacto ambiental y su posible incidencia en la salud es aún escaso. Recientes mediciones en el ambiente indican un crecimiento exponencial, y han sido detectados, incluso, en agua potable de bebida, por lo que se ha generado gran preocupación a nivel internacional (Brooks et al., 2009; Padhye et al., 2014; Wen et al., 2014).

El ambiente acuático sigue siendo el mayor receptor de grandes cantidades de estos compuestos de origen antrópico. Comprender los mecanismos de acción de los denominados **xenobióticos** -compuestos que poseen estructuras químicas no presentes de forma natural en la biosfera y que por lo tanto no pueden ser biodegradados completamente por los seres vivos-, nos permitiría controlar la exposición a

los mismos y minimizar sus efectos. Es así que en los últimos años se ha puesto especial atención sobre las consecuencias de la exposición de los organismos a este tipo de sustancias caracterizadas como **desorganizadores endócrinos** (EDC, *endocrine disrupting chemicals*) presentes en el ambiente y capaces de interferir con las funciones normales del sistema endocrino (Figura 1).

Dado que estos productos han sido diseñados para alterar las funciones fisiológicas en humanos con el objetivo de sanar diferentes patologías, de la misma forma pueden afectar a los organismos acuáticos "no blancos". De este modo, pueden actuar como desorganizadores endócrinos y afectar las funciones de distintas glándulas endocrinas, ya sea por acción directa o mediante interferencia en alguna de las vías descritas para las hormonas que sintetizan (Cleuvers, 2003; Boyd *et al.*, 2004; Metcalfe *et al.*, 2010). La presencia creciente en el ambiente acuático de fármacos provenientes de fuentes de aguas residuales municipales, agrícolas, industriales y

otras vías, ha despertado gran preocupación en relación con los efectos tóxicos producidos en organismos acuáticos no blancos, especialmente en peces, anfibios e invertebrados (Blair *et al.*, 2013; Segura *et al.*, 2009).

Argentina no está exenta de esta problemática. Sin embargo, los primeros trabajos sobre compuestos en aguas residuales municipales que descargan en agua dulce o estuarios de zonas con diferentes grados de urbanización, datan de los últimos años (Elorriaga *et al.*, 2013, a y b; Valdés *et al.*, 2014). Más aún, en nuestro país estos compuestos aún no han sido sometidos a criterios de regulación o normas para la protección de la salud humana ya que la falta de datos impide la correcta evaluación de los riesgos asociados, así como el descarte pertinente.

■ LAS DROGAS SOCIALES, CON O SIN RECETA, VAN RUMBO AL AGUA

Un caso interesante es el de la fluoxetina (FLX), principio activo del

Prozac® (su primer nombre comercial). Es el antidepresivo de mayor consumo humano a nivel mundial y al igual que otras drogas llamadas "drogas sociales" (o *lifestyle drugs*), parece ser un fenómeno urbano, ya que son usadas sin el seguimiento médico adecuado (Figura 2). La FLX fue documentada en 1974 por los científicos de los laboratorios Eli Lilly, presentada a la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1977 y aprobada para su comercialización en 1987. Es utilizada principalmente para el tratamiento -tanto en adultos como en niños- de la depresión, los desórdenes de ansiedad (TOC), la bulimia nerviosa, la obesidad, el trastorno premenstrual, el alcoholismo, el trastorno por déficit de atención, ciertos trastornos del sueño, las migrañas, el trastorno por estrés postraumático, el síndrome de Tourette y algunos problemas sexuales, entre otros.

Según el INDEC, en nuestro país ha sido uno de los medicamentos destinado a patologías del SNC de mayor facturación en los últimos años. Es un fármaco psicotrópico inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) en la membrana presináptica, provocando un aumento en su concentración en el espacio sináptico (Wong *et al.*, 1995).

Claramente, el efecto de esta droga diseñada para consumo humano y liberada accidentalmente en el ambiente acuático desde los efluentes cloacales tiene efectos muy paradójales en especies no blancos como los peces, aún en concentraciones entre 2 ng/L a 540 ng/L (González-Rey y Bebbiano, 2013). En estos animales se ha demostrado, por ejemplo, que altera la expresión y la concentración de la serotonina en el cerebro; que puede aumentar la liberación de hormonas relacionadas con el eje reproductivo o inhibir la secreción de la hormo-

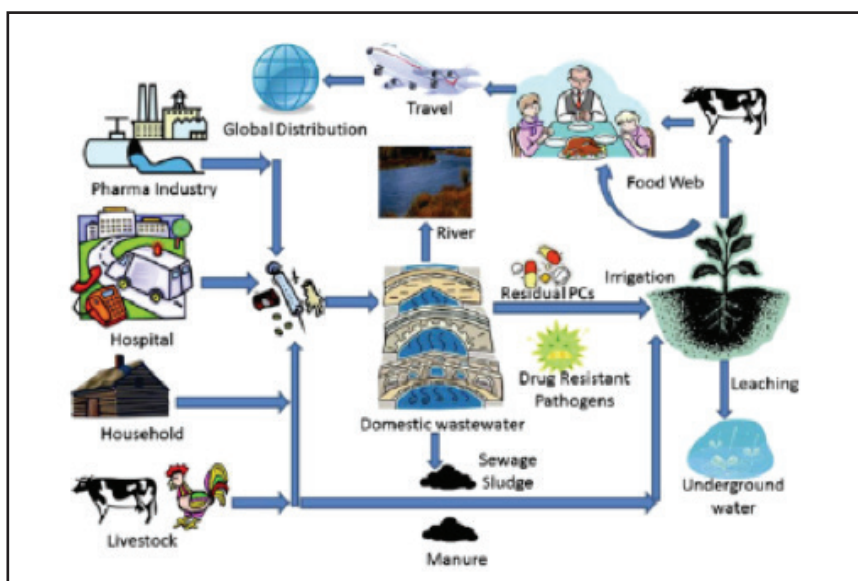


Figura 1: Posibles fuentes y caminos de los compuestos farmacéuticos, sus productos de transformación, y microbios resistentes a fármacos en el ambiente. Fuente: Rehman *et al.*, 2015.

na de crecimiento; paradójicamente puede aumentar o disminuir la producción de estrógenos, la producción de esperma y los niveles de andrógenos así como generar fallas en la producción de proteínas fundamentales para el desarrollo de los futuros embriones como la tan mentada vitelogenina (Moncaut *et al.* 2003). Concomitantemente se han observado alteraciones en las características sexuales secundarias en ambos sexos, algo que sin duda tiene un costo a nivel poblacional elevado al momento de comunicarse durante la época reproductiva.

■ LAS DIETAS ACUÁTICAS

Si bien son pocos los trabajos que permiten obtener una conclusión clara acerca del potencial anorexigénico de la FLX para atender algunas de las patologías antes mencionadas, Mennigen *et al.* (2010), mostraron que la exposición del pez dorado (*Carassius auratus*) a este fármaco evidenció signos tales como un descenso marcado en la tasa de ingesta de alimento y en la ganancia de peso corporal, e incluso un descenso en los niveles circulantes de glucosa en los animales expuestos a las concentraciones más elevadas de este fármaco (540 ng/L). Estos efectos estuvieron asociados a un incremento en la expresión del factor liberador de corticotrofina y un descenso de la expresión del neuropéptido Y en el hipotálamo. El metabolismo de la glucosa también se vio alterado por la exposición a FLX, al encontrarse una menor expresión de la enzima hepática fructosa-1,6-bifosfatasa y un aumento de la actividad de la enzima hexoquinasa en músculo. En las carpitas cabezonas (*Pimephales promelas*) expuestas a FLX, se observó una alteración en el tiempo de captura de las presas, asociada a una disminución de la actividad serotoninérgica en cerebro (Gaworecki y Klaine, 2008).



Figura 2: Consumo de antidepresivos a nivel mundial (2000-2011). Dosis diaria definida, por 1.000 personas al día. Tomado del informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD) (2013).

En cuanto a los efectos referentes a la osmoregulación, la exposición a FLX en el pez sapo (*Opsanus beta*) provocó un aumento de la excreción branquial de urea (Morando *et al.*, 2009), mientras que en el pez cebra (*Danio rerio*) se observó una alteración del eflujo e influjo correcto de iones (Abreu *et al.*, 2015). Estos efectos podrían tener relación con la disminución de la expresión de las hormonas hipofisarias en *Thalassoma bifasciatum* y en pez dorado (*Carassius auratus*) causada por la exposición a FLX (Mennigen *et al.*, 2008; Semsar *et al.*, 2004).

En años recientes, comenzamos a evaluar en nuestro laboratorio el

efecto de contaminantes de preocupación emergente como el fármaco antidepresivo fluoxetina sobre la actividad serotoninérgica y la fisiología reproductiva de individuos adultos de *Cichlasoma dimerus*; un pez cíclido de agua dulce autóctono con un marcado comportamiento reproductivo y una estructura de jerarquías sociales muy compleja (Figura 3). En este caso la administración de FLX causó una disminución del contenido de hormonas hipotalámicas en hembras y la aparición de células espumosas en los testículos de los machos, señal de proceso inflamatorio. La FLX provocó a su vez un efecto anorexigénico sobre los animales, evidenciado por la marcada

reducción en la ingesta y la concomitante ausencia de reservas lipídicas en hígado (Dorelle *et al.*, 2017). Utilizando otro modelo experimental, el pez nativo *Cnesterodon decemmaculatus*, luego de una exposición corta a FLX, observamos un efecto concentración-dependiente sobre la locomoción, evidenciado por alteraciones en el desplazamiento horizontal y vertical de los individuos. Las alteraciones a nivel de la capacidad natatoria se relacionaron con una menor respuesta de escape frente a un estímulo simulador de peligro (Com. Pers.).

Pensemos ahora en este fármaco pero liberado en un ambiente natural. Claramente no es un efecto menor que la presencia de este tipo de fármacos -que alteran el sistema serotoninérgico- pueda modificar el estado de alerta, la ingesta, el crecimiento, la actividad motora y disminuir la respuesta de huida frente a los posibles predadores. Interesantemente, algunos de estos efectos resultaron reversibles al transferir los peces a agua libre del fármaco.

Para nuestra imaginación, puede que sea algo complejo asociar

el acto de ingerir un medicamento indicado por un profesional de la salud para curar una patología con la saludable vida de los peces, anfibios o invertebrados acuáticos, pero es importante tener en cuenta que tanto el agua como los sedimentos pueden contener a estos visitantes moleculares. Aunque no existe un consenso claro sobre el efecto de este tipo de fármacos en las diferentes especies de peces, ya sea moderado o fuerte, el efecto existe.

En definitiva, y basados en evidencia firme, no cabe duda de que una evaluación integral así como mayor información sobre los efectos en la fauna ictícola autóctona -y la biodiversidad toda- aportaría a la resolución de este interrogante y obligaría a los organismos reguladores a revisar sus normas y directrices en el sentido de la protección ambiental y de la salud humana, los riesgos asociados, así como el descarte pertinente y la tecnología necesaria para ello... pero ésta, es otra historia que debemos enfrentar.

■ BIBLIOGRAFÍA

Blair, B.D., Crago, J.P., Hedman, C.J., Klaper, R.D. (2013). Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern. *Chemosphere*. 93: 2116-2123.

Boyd, G.R., Palmeri, J.M., Zhang, S., Grimm, D.A. (2004). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine disrupting chemicals (EDCs) in stormwater canals and Bayou St. John in New Orleans, Louisiana, USA. *Sci. Total Environ*. 333: 137-148.

Brooks, B.W., Huggett, D.B., Boxall, A.B. a, (2009). Pharmaceuticals and personal care products:



Figura 3: Acuarios montados especialmente para ensayos de exposición a fármacos. DBBE, FCEN, UBA & IBBEA, Conicet-UBA. Foto: F. Lo Nostro

- Research needs for the next decade. *Environ. Toxicol. Chem.* 28: 2469-2472.
- Carson, R. (1962). *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin. Pp. 378.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142: 185-194.
- Dorelle L., Da Cuña R., Rey Vázquez G., Höcht C., Shimizu A., Genovese G., Lo Nostro F. (2017). The SSRI fluoxetine exhibits mild effects on the reproductive axis in the cichlid fish *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Cichliformes). *Chemosphere.* 171: 370-378.
- Elorriaga, Y., Marino, D.J., Carriquiriborde, P., Ronco, A.E. (2013a). Human pharmaceuticals in wastewaters from urbanized areas of Argentina. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 90: 397-400.
- Elorriaga, Y., Marino, D.J., Carriquiriborde, P., Ronco, A.E. (2013b). Screening of pharmaceuticals in surface water bodies of the Pampas region of Argentina. *Int. J. Environ. Health.* 6: 330-339.
- Fent K., Weston A., Caminada D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Review. Aquat. Toxicol.* 76: 122-159.
- Frouin H., Pelletier E., Lebeuf M., Saint-Louis R., Fournier M. (2010). Toxicology of organotins in marine organisms: a review. In *Organometallic Compounds: Preparation*. Edited by Chin HF. Hauppauge NY, USA: Nova Science Publishers, Inc.
- Gaworecki, K.M., Klaine, S.J. (2008). Behavioral and biochemical responses of hybrid striped bass during and after fluoxetine exposure. *Aquat. Toxicol.* 88: 207-213.
- González-Rey, M., Bebianno, M.J. (2013). Does selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) fluoxetine affects mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environ. Pollut.* 173: 200-209.
- Kopylov N.I., Kaplin Y.M., Litvinov V.P., Kaminskii Y.D. (2007). Large-scale use of arsenic in the production of antifouling coatings. *Theor. Found. Chem. Eng.* 41: 780-785.
- Leonard, A. (2010). *The story of Stuff*. Ed. Simon and Schuster. Pp. 352.
- Marcheselli M., Conzo F., Mauri M., Simonini R. (2010). Novel antifouling agent—zinc pyrithione: short- and long-term effects on survival and reproduction of the marine polychaete *dinophilus gyrociliatus*. *Aquat Toxicol.* 98: 204-210.
- Mennigen, J.A., Lado, W.E., Zamora, J.M., Duarte-Guterman, P., Langlois, V.S., Metcalfe, C.D., Chang, J.P., Moon, T.W., Trudeau, V.L. (2010). Waterborne fluoxetine disrupts the reproductive axis in sexually mature male goldfish, *Carassius auratus*. *Aquat. Toxicol.* 100: 354-364.
- Mennigen, J.A., Martyniuk, C.J., Crump, K., Xiong, H., Zhao, E., Popesku, J., Anisman, H., Cossins, A.R., Xia, X., Trudeau, V.L. (2008). Effects of fluoxetine on the reproductive axis of female goldfish (*Carassius auratus*). *Physiol. Genomics.* 35: 273-282.
- Metcalfe, C.D., Miao, X.-S., Koenig, B.G., Struger, J. (2003). Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower great lakes. *Canada. Environ. Toxicol. Chem.* 22: 2881-2889.
- Moncaut, N., Nostro, F. Lo, Maggese, M.C. (2003). Vitellogenin detection in surface mucus of the South American cichlid fish *Cichlasoma dimerus* (Heckel, 1840) induced by estradiol. *Effects on liver and gonads. Aquat. Toxicol.* 63: 127-137.
- OECD, 2013. *Health at a glance (2013): OECD Indicators*. Editorial de la OECD. Pp. 213. ISBN 978-92-64-20502-4.
- Padhye L., Yao H., Kung'u F., Huang C. (2014). Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant. *Water research.* 51: 266-276.
- Rehman, M.S.U., Rashid, N., Ashfaq, M., Saif, A., Ahmad, N., Han, J.I. (2015). Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *Chemosphere.* 138: 1045-1055.
- Sauvé, S., Desrosiers, M. (2014). A review of what is an emerging contaminant. *Chem. Cent. J.* 8: 1-15.
- Segura, P.A., Kaplan, P., Yargeau V. (2013). Identification and structural elucidation of ozonation transformation products of estrone. *Chem. Cent. J.* 7: 74.
- Segura, P.A., François, M., Gagnon, C., Sauvé, S. (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters

- and natural and drinking waters. *Environ. Health Perspect.* 117: 675-684.
- Semsar, K., Perreault, H.A.N., Godwin, J. (2004). Fluoxetine-treated male wrasses exhibit low AVT expression. *Brain Res.* 1029: 141-147.
- Valdés, M.E., Amé, M.V., De Los, M., Bistoni, A., Wunderlin, D.A. (2014). Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquía River basin (Córdoba, Argentina). *Sci. Total Environ.* 472: 389-396.
- Wen, Z.H., Chen, L., Meng, X.Z., Duan, Y.P., Zhang, Z.S., Zeng, E.Y. (2014). Occurrence and human health risk of wastewater-derived pharmaceuticals in a drinking water source for Shanghai, East China. *Sci. Total Environ.* 490: 987-993.
- WHO, (2012). State of the science of endocrine disrupting chemicals –. An assesment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. Pp. 296.
- Wong, D.T., Bymaster, F.P., Engleman, E.A. (1995). Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci.* 57: 411-441.