



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“BIOQUÍMICA, FARMACOLOGÍA Y ECOTOXICIDAD DE LOS  
MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS”**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS**

**PRESENTA:**

**LBD. NIDYA DÍAZ CAMAL**

**COMITÉ TUTORAL:**

**TUTORA ACADÉMICA:**

**DRA. HARIZ ISLAS FLORES**

**TUTORES ADJUNTOS:**

**DR. LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN**

**DR. ALEJANDRO MEJÍA GARCÍA**



**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, ENERO DE 2022**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DEL  
MÉXICO**



## FACULTAD DE QUÍMICA

*“El científico no desafía al universo, lo acepta. El universo es el plato que saborea, es el reino que explora, su aventura y su delicia inagotable, es complaciente e huido, nunca obtuso, es maravilloso en lo grande y en lo pequeño. En pocas palabras, explorar el universo es la mas alta ocupación para el ser humano.”*

*Isidor Isaac Rabi (1898-1988)*

## ÍNDICE

CONTENIDO	PÁG.
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>9</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b> .....	<b>11</b>
3.1 TRASTORNOS DEL ESPECTRO AFECTIVO.....	11
3.1.1 <i>DEPRESIÓN</i> .....	11
3.1.2 <i>ANSIEDAD</i> .....	13
3.1.3 <i>PREVALENCIA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD</i> .....	14
3.2 SEROTONINA 5-HT.....	16
3.2.1 <i>HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA</i> .....	18
3.3 MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS .....	18
3.3.1 <i>INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)</i> .....	19
3.3.2 <i>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)</i> .....	19
3.3.3 <i>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSYN)</i> .....	20
3.3.4 <i>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (ISRN)</i> .....	20
3.3.5 <i>INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NORADRENALINA (ISRDYN)</i> .....	20
3.3.6 <i>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)</i> . 20	20
3.4 PROBLEMÁTICA MUNDIAL DEL AGUA.....	22
3.5 CONTAMINANTES EMERGENTES .....	23
3.5.1 <i>PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DEL CUIDADO PERSONAL (PCPP)</i> 24	24
3.5.2 <i>ISRS EN EL MEDIO AMBIENTE</i> .....	25
3.5.3 <i>EFFECTOS DE LOS ISRS EN ORGANISMOS ACUÁTICOS</i> .....	28
3.5.4 <i>ESTUDIOS DE REMOCIÓN DE LOS ISRS</i> .....	29
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>31</b>
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b> .....	<b>32</b>
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
7.1 OBJETIVO GENERAL .....	32
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	32
<b>8. METODOLOGÍA</b> .....	<b>33</b>

<b>9. RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
9.1 CAPITULO DE LIBRO “BIOQUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS Y ANSIOSOS” .....	34
9.2 ARTICULO DE REVISIÓN “INCREASED CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANTS (SSRIs) DURING THE COVID 19 PANDEMIC AND ITS ENVIRONMENTAL IMPACT: A REVIEW” .....	36
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	<b>41</b>
<b>11. REFERENCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1. RESUMEN

Desde la década de los noventa, ha crecido el interés en el ámbito científico por el estudio de los contaminantes emergentes, es decir, compuestos químicos cuya presencia en el medio ambiente ha pasado desapercibida. Los residuos farmacéuticos pertenecen a este grupo y representan un grave problema medioambiental debido a su elevado consumo.

Los fármacos antidepresivos ilustran esta cuestión, ya que se recetan habitualmente en todo el mundo debido al aumento de la incidencia de los trastornos depresivos y de ansiedad, por lo que su consumo ha ido en aumento, siendo los ISRS los fármacos de primera línea que se recetan para contrarrestar los síntomas de estas enfermedades. Además, la pandemia del COVID-19, tras alterar la vida cotidiana con efectos sanitarios y económicos, ha provocado un impacto negativo en nuestra salud física y mental, provocando un aumento de los niveles de estrés, depresión y ansiedad, y por tanto, del consumo de estos fármacos.

La presencia de antidepresivos en diferentes ecosistemas, incluso en concentraciones traza, podría tener un impacto negativo en la biodiversidad, particularmente en los organismos acuáticos, ya que son los más vulnerables debido a su constante exposición al agua, contenida en ríos y lagos contaminados con estos compuestos, durante su ciclo de vida.

En este documento se describen los fármacos antidepresivos, en particular los ISRS, su consumo, sus características farmacológicas, sus efectos ecotoxicológicos en diferentes eslabones de la cadena trófica, así como los métodos y técnicas de eliminación más eficaces publicados en los últimos años.

**Palabras Clave:** ISRS, contaminantes emergentes, ecotoxicidad.

## 2. ABSTRACT

Since the 1990s, there has been a growing interest in the scientific field in the study of emerging pollutants, i.e., chemical compounds whose presence in the environment has gone unnoticed. Pharmaceutical wastes belong to this group and represent a serious environmental problem due to their high consumption.

Antidepressant drugs illustrate the point because they are commonly prescribed worldwide due to the increase in the incidence of depressive and anxiety disorders, so their consumption has been rising, with SSRIs being the first-line prescription drugs to counteract the symptoms of these diseases. In addition, the COVID-19 pandemic, after altering daily life with public health and economic affects, has resulted in a negative impact on our physical and mental health, causing an increase in levels of stress, depression, and anxiety, and therefore, in the consumption of these drugs.

The presence of antidepressants in different ecosystems, even in trace concentrations, could have a negative impact on biodiversity, particularly in aquatic organisms as they are the most vulnerable because of their constant exposure to water, contained in rivers and lakes contaminated with these compounds, during their life cycle.

This document describes antidepressant drugs, particularly SSRIs, consumption, pharmacological characteristics, ecotoxicological effects in different links of the trophic chain, as well as the most effective removal methods and techniques published in recent years.

**Key Words:** *SSRI, emerging pollutants, ecotoxicology.*



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 TRASTORNOS DEL ESPECTRO AFECTIVO

En 1989 Hudson y Pope establecieron que un grupo de enfermedades crónicas psiquiátricas podrían englobar un grupo con fisiopatología similar, al que denominaron trastornos del espectro afectivo. Estos trastornos se encuentran entre las enfermedades mentales más comunes en el planeta y son incluidas en la atención primaria del sector salud (Sheng et al., 2014). Tienen en común episodios depresivos y ansiosos que pueden responder al uso de medicamentos antidepresivos y estar asociados a entidades clínicas con manifestaciones dolorosas como el síndrome de fatiga crónica, la fibromialgia, el síndrome de colon irritable, el trastorno disfórico premenstrual y la migraña (Jaracz et al., 2016).

##### 3.1.1 DEPRESIÓN

La depresión se caracteriza por la presencia constante de tristeza, añoranza, nostalgia, pérdida de interés en actividades que antes eran placenteras para el individuo, carencia de autoestima, trastornos del sueño y de alimentación, fatiga física y mental persistente, así como sentimientos de culpa. Esta enfermedad afecta negativa y constantemente el comportamiento del paciente (Agius & Bonnici, 2017; OMS, 2020).

La depresión incluye dificultades en la concentración al igual que para la toma de decisiones, entendiéndose esta característica como *frenofobia*. La medida en que la persona se preocupa y angustia por el problema dependerá de sus suposiciones sobre la situación. Los pacientes con altos niveles de frenofobia creen que tales síntomas podrían desarrollar incapacidad cognitiva o locura, lo que desencadena un agravamiento de la depresión produciendo una mayor ansiedad junto con sentimientos de desmoralización desesperación y desesperanza (S. Taylor et al., 1996).

Los trastornos depresivos incluyen dos subcategorías que son el trastorno depresivo mayor y la distimia. El primero incluye los síntomas ya mencionados y dependiendo del número y la gravedad de estos, el episodio depresivo se puede clasificar como leve, moderado o grave. Por otro lado, la segunda es una forma persistente o crónica de depresión leve pues los síntomas son similares al episodio depresivo, sin embargo, generalmente son menos intensos y más duraderos (Micheli et al., 2018).

Los procesos biológicos involucrados que conducen a la depresión permanecen desconocidos, sin embargo, se sabe que los trastornos depresivos se presentan a efecto de interacciones entre los factores genéticos, ambientales y del entorno (Czéh & Nagy, 2018).

Los conocimientos sobre los trastornos del espectro afectivo se basan fundamentalmente en los resultados que brindan los fármacos antidepresivos, resultando en la teoría monoaminérgica cuya hipótesis es el desequilibrio de una o varias monoaminas en el espacio o hendidura sinápticos (Benedi, 2005; Sáez de Montagut López-Sáez & Ramírez Márquez, 2016). Sin embargo, esta teoría no logra explicar las alteraciones a nivel estructural en el cerebro de pacientes depresivos en áreas como el soporte neurotrófico (Arango-Dávila; Rincón-Hoyos, 2016; S. Taylor et al., 1996).

A su vez, estos cambios están relacionados con variaciones en componentes como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la serotonina (5-HT), que promueven el funcionamiento glial y neuronal. En la depresión mayor, así como en el dolor y fatiga crónicos, hay un proceso progresivo hacia cambios cognitivos relacionados con las alteraciones estructurales particularmente en el hipocampo, el giro del cíngulo, así como la corteza prefrontal media (G.-J. Peng et al., 2015).

Existen por lo menos 14 tipos de receptores de serotonina que están acoplados a proteína G, menos el 5-HT<sub>3</sub>, sin embargo, aun se desconoce en gran medida como actúan y que tanto esta involucrados en las actividades del SNC y funciones cerebrales, pues se ha demostrado que variaciones anormales en el sistema serotoninérgico afectan al individuo, promoviendo la progresión psicopatológica derivando en trastornos del

espectro afectivo, esquizofrenia, desordenes alimenticios, entre otros (Locher et al., 2017; Olivier, 2015).

El transportador SERT (5-HTT) es el principal regulador de la señalización serotoninérgica, localizándose tanto en el área sináptica como en los cuerpos neuronales 5-HT y es parte del grupo de transportadores membranales de sustrato dependientes de iones de sodio y coloro. Al activarse las neuronas, la 5-HT es liberada el espacio sináptico ejerciendo su acción sobre los receptores serotoninérgicos pre y postsinápticos cercanos (Gottschalk, 2017). Posteriormente se lleva a cabo la recaptación de esta monoaminas a través del 5-HTT siendo el mecanismo principal para eliminar la serotonina subsecuente a su liberación (Heyland et al., 2020).

Por otro lado, también se ha observado la implicacion de otros sistemas de neurotransmisión en la etiología del trastorno depresivo, entre ellos el del ácido gamma-aminobutírico (GABA) siendo el principal inhibidor del sistema nervioso central (SNC) modulando el equilibrio de inhibicion y excitación en el cerebro una vez alcanzada la madurez. Se involucra en un tercio, aproximadamente, de la actividad sinaptica en regiones como el talamo, tallo cerebral, hipocampo, cerebelo, corteza cerebral y ganglios basales (Flores-Ramos et al., 2017).

### 3.1.2 ANSIEDAD

La ansiedad esta relacionada con el miedo anormal y exacerbado a una situación particular ocasionalmente debido a alteraciones morfológicas y fisiológicas de la amígdala cerebral. Una conectividad entre la amígdala y la corteza cingulada anterior del cerebro, superior a la demostrada en individuos promedio, predispone a los sujetos ansiosos a centrarse en la atención vinculada con la amenaza ambiental y a responder al estímulo de forma excesiva (Yong-ku, 2020).

Se produce una tendencia al temor constante hacia las sensaciones ocasionadas por estas preocupaciones teniendo consecuencias sociales, cognitivas y físicas, es decir, las

personas con una elevada sensibilidad a la ansiedad interpretan catastróficamente las sensaciones corporales relacionadas con esta patología, por ejemplo la sudoración (McNally, 2002). Cuando tales eventos ocurren, el paciente se vuelve ansioso tras la manifestación de dichas sensaciones, amplificando su severidad, produciendo mayor ansiedad. De esta forma se incrementa la gravedad de las sensaciones corporales que, en el ejemplo anterior, resultaría en una sudoración anormal excesiva. Estas situaciones forman un círculo vicioso pueden desencadenar ataques de pánico (S. Taylor et al., 1996).

Los trastornos de ansiedad incluyen los trastornos de tipo generalizado, de pánico, obsesivo compulsivo, de estrés post traumático, así como las fobias específicas y fobia social. Los síntomas de estos trastornos también pueden variar de leves a graves, sin embargo, frecuentemente conducen a la depresión (Baek et al., 2019).

Estudios de asociación del genoma completo han logrado identificar diversas variantes de riesgo y algunos loci para los trastornos o rasgos de ansiedad, sin embargo, aún se desconoce como se vincula el riesgo de padecer ansiedad con estas variantes. Recientemente se reportó que algunos de estos genes involucrados son el ARHGAP27, RNF123, GLYCTK, KANSL1-AS1, DND1P1, MAPT y CRHR1 (Su et al., 2021).

A su vez, existen alteraciones implicadas en este trastorno como la variación en los niveles de moléculas como la oxitocina, conocida como la hormona del amor, así como de neurotransmisores como la dopamina, GABA y serotonina que dependen de la interacción con sus receptores específicos (Bacqué-cazenave et al., 2020; Moya, 2014; B. Peng et al., 2021).

### 3.1.3 PREVALENCIA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

En Estados Unidos de América, aproximadamente la ansiedad afecta a 6.8 millones de individuos, es otras palabras, el 3.1 % de su población presenta este padecimiento. Por

otro lado, la depresión aqueja al 6.7 %, es decir, a 16.1 millones de personas en el país vecino (ADAA, 2020).

Se estima que en todo el mundo la depresión afecta a más de 280 millones de personas convirtiéndose en un problema de salud pública, sin embargo, estas cifras fluctúan constantemente ya que el ser enfermedades concomitantes es una de las características principales, es decir, los pacientes pueden manifestar uno o varios episodios de ansiedad y depresión simultáneamente sin convertirse en un trastorno, lo que dificulta el diagnóstico. A proximadamente la mitad de todos los trastornos mentales comienzan a los 14 años de edad (OMS, 2017, 2021).

Estos trastornos son manifestados en su mayoría por el género femenino, pues muestra una prevalencia de 11.2 % mientras que para el masculino es del 6.7 % para cualquier trastorno afectivo. En cuanto a los trastornos ansiosos, la prevalencia de presentarlos por lo menos una vez en la vida en hombres es de 9.5 % y para mujeres de 18.5 % (Espinosa Muñoz et al., 2015; OMS, 2020).

El ranking global de prevalencia tanto de depresión como de ansiedad dependerán de las variantes consideradas; de ser los casos totales, el país con más de casos de depresión es India, mientras que China es el país con los números de ansiedad más elevados siendo 56'675,969 y 40'954,022 los casos reportados respectivamente, de ser el porcentaje poblacional el país con mayor prevalencia de depresión es Ucrania con el 6.3 % de su población afectada, así mismo, Brasil es el país con mayor prevalencia de ansiedad con el 9.3 % (OMS, 2017).

Las razones a las que se atribuyen estas cifras son variadas. En general, en la sociedad a nivel mundial se han presenciado cambios drásticos e importantes en las últimas décadas, mismos que van desde el cambio climático, urbanización, un acelerado incremento poblacional, cambios en la estructura familiar y social, violencia intrafamiliar, violencia comunitaria en los diversos estratos sociales, fluctuaciones en la economía, incremento de actos delictivos, aumento del ruido urbano principalmente el tráfico vehicular, precarización del trabajo, entre otros factores que inducen una alteración

importante en los niveles de estrés, además de profundizar la desigualdad y adversidad social (Lopes, 2020; Recio, 2016).

Debido a la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2 declarada en el 2019 y que actualmente continúa, las cifras de los trastornos mentales se amplificaron, estimando un incremento en la prevalencia de la ansiedad y depresión del 11.6 % al 58% y 16.1 % al 69 % respectivamente (Georgieva et al., 2021) .

Estos trastornos han tenido un aumento en su incidencia a nivel global, incluyendo América Latina (Sheng et al., 2014). El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México, refirió un incremento en trastornos mentales y estados depresivos en general del 261.54 % entre los años 1994 y 2018. Además, en 2016, la sensación de “muchas depresión” fue reconocida por 2.095 millones de hombres, mientras que la misma intensidad afectó a 4.95 millones de mujeres. Del mismo modo, del total de personas registradas que toman antidepresivos en el país, cerca de 1.22 millones son mujeres mientras que 414 mil son varones. A pesar de la ya conocida relación de los cambios hormonales con la depresión en las mujeres, es importante mencionar que el género es un factor determinante ya demostrado pues la obligación de cumplir con los deberes asociados con el rol femenino tales como la maternidad, matrimonio, aunado al cambio social sobre la inclusión de la mujer en el área laboral, el incremento en la violencia de género, entre otros factores, son causa de la depresión y ansiedad (OMS, 2020).

En México, censos del 2016 mostraron que el 66.9 % de los integrantes del hogar mayores a 12 años tuvieron sentimientos de depresión algunas veces al año. En 2017, el país reportó 4'936,614 casos de depresión y 4'281,809 de ansiedad, manifestando que la primera enfermedad afecta al 4.2 % de la población y al 3.6 % la segunda. Entre 1994 y 2018 hubo un aumento del 261 % en estados depresivos en México según reportes del INEGI (INEGI, 2016; OMS, 2017).

### 3.2 SEROTONINA 5-HT

La 5-hidroxitriptamina o serotonina, es una molécula mensajera importante que posee diversas funciones a nivel central y periférico en el humano (Yabut et al., 2019).

El sistema serotoninérgico ha mantenido su fisiología y morfología bastante conservadas a lo largo de la escala evolutiva. Ejemplo de esto es la agresividad así como el establecimiento de la dominancia social son reguladas por la 5-HT desde los crustáceos hasta los mamíferos grandes como ballenas y primates (Trueta & Cercós, 2012).

Se trata de una amina biógena, cuyo precursor es el aminoácido esencial triptófano, altamente conservada dentro del árbol filogenético. La serotonina desempeñó un papel vital en el equilibrio energético de los organismos primitivos como las cianobacterias y algas verdes, por lo que se ha conservado desde entonces en los filos actuales, así como su rol en numerosos tejidos, órganos y sistemas denotando su importancia metabólica (Azmitia, 2007).

Las funciones de la serotonina son similares entre los diferentes eslabones de la cadena trófica, interviniendo en diferentes niveles en procesos tan diversos como la regulación del ciclo circadiano, actividad motora, locomoción, alimentación, interacciones sociales, agresividad, aprendizaje, memoria, flexibilidad en el comportamiento, manejo del estrés, ansiedad, procesos depresivos, reproducción entre otros (Bacqué-cazenave et al., 2020).

La 5-HT también contribuye con actividades de control neuronal relacionadas con la motilidad y secreción de líquidos intestinales, interviene en la funcionalidad de la vejiga, efectos metabólicos en tejido cardíaco y músculo esquelético, función respiratoria, función del sistema inmune, hemostasia, el tono vascular, procesos inflamatorios intestinales, regula la ingesta y gasto energéticos, la digestión, producción y manejo de la insulina, reparación del hígado entre otras (Berger et al., 2009; Gassó et al., 2017; Lesch, 1996; Oh et al., 2015; Tecott, 2007; Yabut et al., 2019).

La enzima monoaminoxidasa (MAO) descompone la mayor parte de la serotonina. La MAO tiene dos isoformas: MAO A y MAO B. La isoforma MAO A posee una mayor afinidad por la serotonina. El producto catabólico de la serotonina resultante de la MAO

es el aldehído 5-hidroxiindol, que posteriormente se metaboliza en 5-HIAA por la enzima aldehído deshidrogenasa. La serotonina también tiene otra vía de metabolización hacia N-acetil-serotonina efectuado por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa y, finalmente, a melatonina por la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa. Por ende, la cantidad de esta monoamina depende de la disponibilidad de triptófano, así como de la expresión, funcionalidad y actividad, de las enzimas implicadas en su metabolismo (Billett, 2004; Uriarte, 2011).

La serotonina puede emitir señales mediante la transducción del receptor y también puede emitir señales postraduccionales conociendo este proceso como *serotonilación* (Walther et al., 2003). A pesar de que este proceso es importante, se cree que la mayoría de la actividad serotoninérgica se produce mediante la unión a una de las familias de receptores de 5-HT (HTR) presentes en la superficie celular. Son 14 tipos de receptores que están clasificados basándose en sus características estructurales, transduccionales y funcionales resultando en familias que van de la 1-7. De estas 7 familias, seis poseen receptores que están acoplados a una proteína G, por lo que múltiples facetas de la serotonina en cuanto a regulación y señalización pueden ser simultáneas al unirse a los distintos receptores siendo distinta la familia HTR3 pues es un canal iónico controlado por ligando. Cabe mencionar que la expresión las familias así como los HTR individuales varían dependiendo del tejido en el sistema central y periférico, lo que además permite que la serotonina ejerza diferentes efectos (Nichols, 2008; Olivier, 2015).

### 3.2.1 HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA

La hipótesis serotoninérgica postula que, en la depresión, la actividad de la serotonina esta disminuida debido a causas genéticas o ambientales (Carrillo, 2011).

### 3.3 MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS



Para tratar estas enfermedades se emplean medicamentos denominados antidepresivos. Se ha obtenido un resultado exitoso tras su uso en los trastornos del estado de ánimo como lo es el depresivo consecuente a otra enfermedad general, el trastorno distímico y el bipolar, así como el inducido por sustancias adictivas como las drogas ilícitas. Del mismo modo se utilizan, aunque en menor frecuencia, en enfermedades con o sin relación a la depresión o ansiedad como el trastorno disfórico premenstrual, las manifestaciones vasomotoras de la menopausia, alcoholismo, sobre peso y obesidad (Micheli et al., 2018; Uriarte, 2011).

### 3.3.1 INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Como se describió anteriormente, la participación catabólica de la MAO sobre la serotonina, la isoenzima MAO A cataboliza el metabolismo de la noradrenalina y la serotonina, mientras que la MAO B tiene efectos similares en la dopamina. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que se encargan de impedir el metabolismo neuronal de las aminas biógenas. La iproniazida y Brofaromina son ejemplos de fármacos IMAO. (Tiller, 2013).

### 3.3.2 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC).

Se encargan de la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, aumentando su concentración dentro de la hendidura sináptica mejorando la neurotransmisión. La eficacia para los receptores de los dos neurotransmisores varía dependiendo del individuo, repercutiendo en los efectos secundarios en cuanto a intensidad y frecuencia. La imipramina y la amitriptilina son ejemplos de fármacos ATC (Agius & Bonnici, 2017).

### 3.3.3 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (ISRSYN).

La venlafaxina y la duloxetina son los fármacos principales del tipo ISRSyN. Se considera que la acción principal mediante el cual producen su efecto es por el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el SNC, en otras palabras, impiden la recaptación de estas monoaminas en los extremos neuronales sinápticos, aumentando la concentración de estas (Pliego, 2010).

### 3.3.4 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA (ISRN).

Los ISRN inhiben específicamente la recaptación de noradrenalina, incrementando las concentraciones extracelulares del neurotransmisor. La atomoxetina y la reboxetina son fármacos representativos de este grupo (Ramsey et al., 2019).

### 3.3.5 INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NORADRENALINA (ISRDYN)

Su acción es inhibitoria sobre la recaptura de dopamina y noradrenalina al bloquear la acción de sus transportadores correspondientes. El fármaco representativo de esta clasificación es el bupropión (Connarn et al., 2016).

### 3.3.6 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS).

Se trata de los medicamentos antidepresivos de primera línea principalmente para la depresión mayor debido a su tolerabilidad, fácil dosificación y margen de seguridad en comparación con los antidepresivos mencionados en los apartados anteriores (Gualano et al., 2014). Algunos ejemplos de esta clase de fármacos son la paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram y sertralina (Chavez, 2008; Jakobsen, 2017).

Los ISRS tienen la capacidad para bloquear la recaptura de la serotonina en la neurona presináptica, uniéndose específicamente a los receptores 5-HT, sin embargo, también tiene efectos sobre la noradrenalina, aunque son mínimos (Chavez, 2008).

Los ISRS son recetados para todos los tipos de depresión, así como para la ansiedad y las enfermedades derivadas de la ansiedad como ataques de pánico, estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo y fobia social. A su vez, se encuentran bajo estudios como tratamiento coadyuvante en distintas enfermedades como la fibromialgia, trastornos nerviosos del apetito, trastorno disfórico premenstrual, síndrome de fatiga crónica y eyaculación precoz. La fluoxetina, sertralina, citalopram y escitalopram son los fármacos más representativos del grupo de ISRS (Uriarte, 2011).

#### 3.3.6.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ISRS

A pesar de que aun no se ha estipulado los mecanismos exactos de farmacocinética y farmacodinamia de los ISRS, estos medicamentos presentan un mecanismo de acción similar basado en la hipótesis serotoninérgica, el cual se trató en apartados anteriores.

El efecto terapéutico de los ISRS es atribuible a la adaptación neuroquímicas retardadas, referente a la desensibilización de los receptores somatodendríticos de la serotonina 1A en el núcleo de rafé del mesencéfalo. El bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor a nivel de los receptores presinápticos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>3C</sub> aumenta la sinapsis, dando como resultado el efecto deseado (Chavez, 2008). El mecanismo principal consta de inhibir el transportador de 5-HT conocido como SERT,

mismo que es codificado por el gen SLC6A4, de esta forma se incrementan los niveles de la monoamina (Charles et al., 2017; Moya, 2014).

La desensibilización de los receptores postsinápticos en estas mismas regiones cerebrales puede explicar la tolerancia generada a estos mismos efectos secundarios (Lochmann & Richardson, 2019; Quintana Rodriguez & Velazco Fajardo, 2018).

Estos fármacos sufren un metabolismo hepático dependiente de factores genéticos, fisiopatológicos, así como de interacciones con otros medicamentos. Esto hace que los efectos terapéuticos y adversos que se presenten sean en función de las características de cada individuo. Además de su característica inhibitoria de la recaptación de serotonina, existe también una inhibición de algunas isoenzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450 que variarán entre ISRSs (Otero et al., 1996; Uriarte, 2011).

Estos medicamentos tienen una vida media similar de aproximadamente 24 h, sin embargo, la de la fluoxetina es de 24 a 48 h mientras que la de su metabolito principal activo, la norfluoxetina, oscila entre los 7 y 15 días en un adulto joven y de 21 días en un adulto de edad avanzada (Lochmann & Richardson, 2019).

Son fármacos liposolubles por lo que tienen una rápida y amplia distribución en el organismo. Las características de estos fármacos los vuelve capaces de atravesar la barrera hematoencefálica e inclusive de ser excretados por leche materna (Uriarte, 2011).

### 3.4 PROBLEMÁTICA MUNDIAL DEL AGUA

En 2016 informes expedidos por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), hay alrededor del planeta cerca de 1 400 000 000 km<sup>3</sup> de agua. De esta cifra, el 2.5 % esta conformado por agua dulce contenida en glaciares, lagos, ríos y mantos acuíferos. De esta porción, el 75 % está en los glaciares y mantos de hielo siendo el 97 % de esta perteneciente a áreas de difícil acceso para el humano como la Antártica, el Ártico y Groenlandia (FAO, 2016).

México cuenta con una disponibilidad media de 447.26 km<sup>3</sup> de agua, en el promedio anual (Conagua, 2014). Por otro lado, de acuerdo con datos del programa *Aquastat*, perteneciente a la FAO, se observan cifras que indican que para el 2017 ya existía más del doble de la población mexicana que la reportada en la década de 1980, evidenciando que el agua, como necesidad básica de supervivencia, es un recurso que se ve cada vez más limitado mientras que la demanda va en aumento (FAO, 2019).

Desde hace décadas, en países en vías de desarrollo, se implementan medidas para mejorar el tratamiento de aguas residuales para lograr su reutilización en distintas actividades, sin embargo, gran parte de estas aguas es vertida al ecosistema sin ser previamente tratada o recolectada, destinando al tratamiento únicamente al 8 % de las aguas residuales domésticas e industriales contrastando con el 70 % en los países de altos ingresos. Consecuentemente el agua contaminada con bacterias patógenas, parásitos de importancia clínica, nitratos, fosfatos, solventes, fármacos y productos del cuidado personal (PCPP) así como sus metabolitos primarios y secundarios, se descargan en ríos y lagos que desembocan en los océanos, con repercusiones para el medio ambiente y por lo tanto para la salud pública (UNESCO, 2017).

### 3.5 CONTAMINANTES EMERGENTES

El concepto de contaminantes emergentes (CE) hace referencia a compuestos de origen y composición química variados y su presencia en el medio ambiente no se considera relevante en cuanto a distribución y concentración, por lo que son inadvertidos; sin embargo, actualmente están siendo constantemente detectados y tienen el potencial de generar un impacto ecológico importante, así como efectos adversos sobre la salud (Janet Gil et al., 2012).

Los CE ingresan al ecosistema mediante la excreción de fármacos junto con sus metabolitos, como es el caso de las aguas residuales hospitalarias, los efluentes procedentes de la industria, a través del desecho errático e inadecuado de fármacos con vida útil y caducados, así como los resultantes de actividades agrícolas (Cuñat Zaira &

Ruiz, 2016). Los CE se acumulan en concentraciones variadas en diferentes sectores del ecosistema como las aguas superficiales, comúnmente en partes por millón o partes por trillón (Kuster et al., 2008). Las especificaciones y requerimientos para obtener aguas residuales libres de CE para su reincorporación al medio ambiente, aún no se han podido estipular por lo que carecen de una regulación normativa y legislativa (Al Aukidy et al., 2014; Baz, 2019).

### 3.5.1 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DEL CUIDADO PERSONAL (PCPP)

El grupo de CE está conformado en su mayoría por residuos sintéticos de productos químicos, surgiendo a su vez, importantes ramas donde se encuentran los PCPP, productos de limpieza, químicos industriales como pesticidas, retardantes de llama, bifenilos, solventes orgánicos, entre otros (Kaushik et al., 2015). Los residuos de PCPP, así como sus productos de degradación, representan un riesgo ambiental debido a su constante persistencia y distribución en el agua, en el suelo, en el aire y en los alimentos. (Cartagena, 2011).

A pesar de que la mayoría de los PCPP están formulados para dirigirse a rutas metabólicas particulares y alcanzar moléculas blanco-específicas, sus residuos pueden generar numerosos efectos diversos, comúnmente desconocidos, en el metabolismo de organismos no objetivo, tal es el caso de los organismos acuáticos ya que sufren exposición constante a las aguas contaminadas. (Velázquez & Nacheva, 2017).

Reportes recientes concluyen se han detectado PCPP en concentraciones que van de ng/L a µg/L, siendo las aguas superficiales las más afectadas. A pesar de que se han reportado estudios relacionados con el incremento en el consumo de los productos farmacéuticos en diferentes ecosistemas acuáticos y de suelo, los datos resultan aún insuficientes para determinar si la exposición a largo plazo a las concentraciones ya reportadas representa un riesgo significativo para la salud humana y la vida silvestre (D. Taylor & Senac, 2014).

Algunos ejemplos que respaldan lo anterior, incluyen estudios realizados por el Instituto Mario Negri reportando cocaína presente en el río Po en Italia, antiepilépticos, estatinas y antidepresivos, presentes en el río Niágara así como en los lagos Ontario y Erie, cuyos estudios fueron realizados por el Centro de la Calidad del Agua de la Universidad de Ontario (Lucila et al., 2015; Wu et al., 2009; Zuccato et al., 2005).

El uso de fármacos para el tratamiento de algunas enfermedades ha permitido al médico predispone positivamente sobre el pronóstico de estas. Por otra parte, la introducción en el mercado de nuevos medicamentos, la indiscriminada y no siempre adecuada utilización de estos, repercute desfavorablemente en los diferentes ecosistemas y la salud de la población. Sin embargo, también es cierto que el consumo de ciertos fármacos será directamente proporcional a la incidencia de las patologías en las que son administrados (Jolín, 1998).

### 3.5.2 ISRS EN EL MEDIO AMBIENTE

En apartados previos se explicó la importancia de los antidepresivos ISRS, así como las razones de su elevado consumo. Lo anterior ha ocasionado que esta clase de fármacos sean constantemente reportados en diferentes ecosistemas y matrices ambientales como aguas superficiales, potables, mantos acuíferos, sedimentos entre otros. Además su elevado porcentaje de persistencia y toxicidad en organismos no blanco convierte a los ISRS en CE (Calisto & Esteves, 2009).

En general, diversos medicamentos no son metabolizados en su totalidad, por lo que son excretados con la estructura molecular original junto con sus metabolitos correspondientes pudiendo ser biológicamente activos repercutiendo en el medio ambiente. Este es el caso de la fluoxetina. Al ser uno de los ISRS más recetados, se estima que en el mundo se encuentra en una concentración oscilante entre 0.012 y 1.4 µg/L y es probable que debido a sus características fisicoquímicas sea persistente en el agua y se acumule en los sedimentos (Kolpin et al., 2002; Schultz et al., 2010).

El citalopram, otro ISRS bastante recetado principalmente en el norte de Europa que se ha detectado en concentraciones similares (0,62 µg/L) en un arroyo en Noruega. También se ha detectado afluentes y efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales hospitalarias con concentraciones oscilantes entre 300 y 800 ng/L (Hörsing et al., 2012; Patel et al., 2019; Vasskog et al., 2008).

En Ontario, Canadá se reportaron concentraciones de ISRS en general de hasta 3.2 µg/L en cuerpos de agua relativamente cercanos a efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y de 0.5 µg/L a 100 m río a bajo del efluente. Del mismo modo, en ríos como el Mississippi y el Boulder Creek se hallaron concentraciones parecidas de ISRS (Schultz et al., 2010, 2011; Schultz & Furlong, 2008).

Los ISRS en el medio ambiente han sido reportados principalmente por el continente europeo, sin embargo, la información emitida por regiones en vías de desarrollo, como lo son el continente africano y Latinoamérica, es muy escasa por lo que se requiere impulsar esta clase de estudios (Mole & Brooks, 2019).

A continuación, en la tabla 1 se muestran los reportes de hallazgos de los ISRS comúnmente más recetados

Tabla 1. Reportes de los ISRS mas recetados hallados en matrices ambientales de distintos países.

SSRIs	Matriz ambiental	País	Concentración media reportada ng/L	Referencia
<b>Citalopram</b>	Influyente de PTAR	Alemania	180±4	(Schlüsener et al., 2015)
		Portugal	23.7	(Paíga et al., 2016)
		Shangai	7.14	(L. dan Ma et al., 2018)
		Grecia	211.9	(Kosma et al., 2020)
	Efluente de PTAR	Alemania	120±22	(Schlüsener et al., 2015)
		Portugal	26.9	(Paíga et al., 2016)



		Shangai	14.26	(L. dan Ma et al., 2018)
		Grecia	83.1	(Kosma et al., 2020)
	Aguas superficiales	Portugal	0.86	(Paiga et al., 2016)
<b>Fluoxetina</b>	Influyente de PTAR	Alemania	24±1	(Schlüsener et al., 2015)
		Portugal	9.22	(Paiga et al., 2016)
		Shangai	2.19	(L. dan Ma et al., 2018)
		Brazil	119	(Pivetta et al., 2020)
		Grecia	212.5	(Kosma et al., 2020)
		Tunisia	1200	(Afsa et al., 2020)
		USA	ND-159	(Bishop et al., 2020)
		Grecia	20.9–124.4	(Christophoridis et al., 2021)
	Efluente de PTAR	Alemania	8±1	(Schlüsener et al., 2015)
		Portugal	16.4	(Paiga et al., 2016)
		México	4.41-6.93	(Estrada-Arriaga et al., 2016)
		Brazil	85	(Pivetta et al., 2020)
		Grecia	552.5	(Kosma et al., 2020)
		Tunisia	120	(Afsa et al., 2020)
		Shangai	4.11	(L. dan Ma et al., 2018)
	Aguas superficiales	Portugal	2.01 – 19.5	(Paiga et al., 2016)
		Brazil	3.5	(de Souza et al., 2021)
		China	2.0	(R. Ma et al., 2020)
		USA	~2.0	(Sharma & Hanigan, 2021)
	Zona costera	Tunisia	41	(Afsa et al., 2020)
		Alemania	49±1	(Schlüsener et al., 2015)

<b>Sertralina</b>	Influente de PTAR	USA	31.6-114	Subedi y Kannan, 2015
		México	0.77-3.11	Estrada, et al., 2016
		Shangai	6.36	(L. dan Ma et al., 2018)
		Grecia	79.5	(Kosma et al., 2020)
		Brazil	417	(PIVETTA ET AL., 2020)
		México	5.9- 7.38	Estrada, et al., 2016
		Shangai	11.53	(L. dan Ma et al., 2018)
		Brazil	25	(Pivetta et al., 2020)
		Grecia	94.3	(Kosma et al., 2020)

### 3.5.3 EFECTOS DE LOS ISRS EN ORGANISMOS ACUÁTICOS

Se han realizado múltiples estudios que reportan los efectos adversos en diferentes organismos acuáticos por ejemplo 3.45 mg/L de fluoxetina indujeron alteraciones en el comportamiento y en la locomoción en *Lithopoma americanum* como en *Urosalpinx cinérea*, 28 ng/L del mismo fármaco indujo la secreción de vitelogenina en *Pimephales promelas*, sugiriendo los posibles efectos adversos en el sistema endocrino (Fong et al., 2015; Ford et al., 2018; Schultz et al., 2010).

Análisis en sedimentos enriquecidos con ISRS demostraron que afectaciones en los procesos reproductivos de *Capitella teleta* y *Capitella sp A* tras una exposición crónica. Los gusanos de *C. teleta* evidenciaron retraso en el desarrollo, inhibición de la cópula y anomalías morfológicas con consecuencias fisiológicas, como espinas genitales en machos (Méndez & Barata, 2015).

Así mismo, se han reportado alteraciones en la regulación de genes de neurotransmisores asociados al estrés y comportamientos ansioso en los cerebros de *Danio rerio* a una concentración de 100 µg/L (Wong et al., 2013). Por otro lado, empleando el mismo modelo, se reportan malformaciones en corazón incluyendo edema

pericárdico, anomalías en la circulación y trombosis (Chai et al., 2021). Lo anterior coloca a la fluoxetina como potencial inductor de diversos efectos adversos, como anomalías del comportamiento y disfunción reproductiva, en organismos acuáticos.

Estudios con sertralina empleando como modelo el rotífero *Brachionus koreanus* demostraron una disminución en la población, reducción en la alimentación e inducción de estrés oxidativo (Byeon et al., 2020).

En estudios recientes con *Hydra magnipapillata* y *Orizias javanicus* se observaron contracciones de la cabeza y los tentáculos en *H. magnipapillata*, afectando su capacidad para alimentarse y su locomoción actividades locomotoras. De la misma forma, se redujo el rendimiento de natación de *O. javanicus*, repercutiendo en tasas de migración y el éxito en la reproducción de los organismos. Así mismo, se demostró que los ISRS son capaces de inducir estrés oxidativo, daño en el material, disfunción endocrina y alteraciones de la neurotransmisión (Yamindago et al., 2021).

#### 3.5.4 ESTUDIOS DE REMOCIÓN DE LOS ISRS

Estos fármacos tienen una afinidad elevada por suelos y sedimentos, lo que en ausencia de otros procesos de degradación podría aumentar la vida media activa de cada uno de estos en ambientes acuáticos debido a la captación en sedimentos.

La degradación por fotólisis representa una vía de degradación potencialmente importante para varios ISRS, siendo la fluoxetina el ISRS más resistente con una semivida de 122 días y con una degradación del 10 %, mientras que el citalopram y la sertralina presentan una estabilidad fotolítica intermedia en el agua del lago bajo la luz solar (Black; Ambrust, 2007).

Respaldando la información anterior, estudios recientes mostraron que la fotólisis indirecta podría ser un importante proceso de degradación para el citalopram en ambientes acuáticos. Se demostró a su vez que la fototransformación del citalopram implica la formación de compuestos nocivos (Jiménez-Holgado et al., 2021).

Kwon et al, evaluaron la degradación de la paroxetina mediante técnicas fotolíticas e hidrolíticas en el que se degradó completamente posterior a 4 días aplicando luz solar simulada. Se detectaron dos productos de la fotólisis: I y II. El primero era fotolíticamente inestable, degradándose posterior 18 h de irradiación. Por otro lado, el producto II resulto ser bastante estable durante todo el experimento. Durante 30 días bajo oscuridad la paroxetina no mostro cambios por lo que se sugiere que se trata de un fármaco con posibilidades de fotodegradarse mediante la exposición constante a luz solar (Kwon & Armbrust, 2004).

Otro ejemplo de la aplicación de técnicas hidrolíticas y fotolíticas es el de la fluvoxamina. El mismo equipo realizó pruebas similares con este ISRS. Este medicamento se transforma en once metabolitos, sin embargo, en un estudio al aplicar luz solar simulada, el fármaco se transformó en un isómero activo denominado Z y este fue el único que se detectó tras el tratamiento (Kwon & Armbrust, 2005).

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas el consumo de medicamentos antidepresivos ha manifestado un alza en países desarrollados y semidesarrollados debido al incremento en la incidencia de trastornos mentales tales como la depresión y la ansiedad. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud del 2021, se calcula que estos trastornos mentales afectan a más de 300 millones de personas en el mundo.

Los medicamentos antidepresivos han sido reportados en diversos cuerpos de agua tales como ríos y lagos en distintas partes del mundo. Ejemplos de lo anterior son la venlafaxina, un ISRSyN que ha sido colocado en la lista de contaminantes emergentes prioritarios de la Comisión Europea a partir del 2018 y se ha mantenido desde entonces, y la fluoxetina un ISRS que, aunque no ha sido mencionado en estas listas, es el medicamento de primera línea para tratar la depresión y trastornos ansiosos además de ser vinculado con el mercado ilegal al ser empleado como droga recreativa.

La presencia de los antidepresivos en los diferentes ecosistemas, aún en concentraciones relativamente bajas, ocasionan efectos negativos en la biodiversidad en general, particularmente en organismos acuáticos ya que se vuelven más vulnerables debido a que están en constante exposición al agua contenida en ríos y lagos contaminados con estos.

Por estas razones, en este trabajo se describen los medicamentos antidepresivos, particularmente los ISRS, su consumo, características farmacológicas, efectos ecotoxicológicos en diferentes eslabones de la cadena trófica, así como los métodos de remoción más eficaces.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la ecotoxicidad que inducen los antidepresivos de tipo ISRS?

## **6. HIPÓTESIS**

*Los antidepresivos de tipo ISRS a concentraciones traza inducen toxicidad a diferentes niveles de la cadena trófica en los ecosistemas.*

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 OBJETIVO GENERAL**

Hacer una revisión de las características bioquímicas, farmacológicas y los efectos tóxicos que producen los antidepresivos de tipo ISRS en organismos representativos de los diferentes eslabones de la cadena trófica, así como de los métodos de remoción mas eficientes.

### **7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

7.2.1 Analizar aspectos bioquímicos y farmacológicos de los medicamentos antidepresivos.

7.2.2 Determinar la situación actual sobre el consumo y la presencia de los medicamentos antidepresivos en el medio ambiente.

- 7.2.3 Hacer una revisión sobre reportes recientes de efectos tóxicos inducidos por antidepresivos de tipo ISRS en diferentes organismos de la cadena trófica.
- 7.2.4 Hacer una revisión de los métodos de remoción más eficientes de los antidepresivos de tipo ISRS.

## **8. METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos como The National Center for Biotechnology Information, Elsevier, Google Scholar, Springer-Link y Science Research y Science Direct empleando las siguientes palabras en inglés: antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs, wastewater ecotoxicology, emerging pollutants. Los temas de búsqueda fueron trastornos depresivos y ansiosos, bioquímica, farmacología y consumo actual de medicamentos antidepresivos, métodos de remoción y efectos tóxicos inducidos por antidepresivos de tipo ISRS. Se incluyeron estudios aleatorizados, controlados, indexados y aquellos que tuviesen un resultado estadísticamente significativo. Se excluyeron estudios que cumplieran por lo menos con uno de los siguientes criterios: metodologías carentes de validación, resultados estadísticos no significativos o no concluyentes, así como artículos de revisión.

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Capitulo de libro “Bioquímica y farmacología de los trastornos depresivos y ansiosos”.

#### BIOQUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS Y ANSIOSOS

##### RESUMEN

Desde el lanzamiento de los primeros antidepresivos, en la década de los cincuenta, estos fármacos han tenido una constante evolución derivando en diversas clasificaciones que comparten el objetivo principal de combatir la depresión, una enfermedad incapacitante que, en casos de gravedad, puede culminar en la muerte del paciente mediante el suicidio.

En la actualidad los antidepresivos continúan siendo estudiados debido a la falta de comprensión de los mecanismos de acción en su totalidad, así como los diversos efectos tanto terapéuticos como adversos. La información que se tiene sobre los diferentes trastornos mentales es aún más escasa ya que se ha determinado que son múltiples los factores involucrados en su fisiopatología, en otras palabras, se conoce más de estos fármacos que de las enfermedades en las que son indicados. Este capítulo aborda de forma general los principios básicos de la depresión, los trastornos de ansiedad más comunes, además de la historia y farmacología hasta ahora conocida de los medicamentos empleados como tratamiento para estas y otras enfermedades tan diversas como la fibromialgia y el dolor en general.

**Palabras clave:** Antidepresivos, depresión, trastornos de ansiedad.





Universidad Autónoma del Estado de México

Toluca, Estado de México a 17 de diciembre de 2021

NIDYA DÍAZ CAMAL  
HARIZ ISLAS FLORES  
LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN  
AUTORES DE CAPÍTULO  
P R E S E N T E S

Estimados colegas:

Por medio del presente, hago constar que el capítulo "BIOQUÍMICA Y FARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS Y ANSIOSOS" ha sido ACEPTADO para ser considerado en el Libro "El farmacéutico en el Siglo XXI" dentro de la serie Tópicos Selectos en Ciencias y Tecnología Farmacéutica, el cual será publicado tentativamente en el año 2022.

Sin más por el momento, les envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván  
Responsable de la Edición del Libro  
El farmacéutico en el Siglo XXI



9.2 Artículo de revisión “Increased consumption of antidepressants (SSRIs) during the covid 19 pandemic and its environmental impact: a review”.

### Thank you for your submission to Science of the Total Environment

em.stoten.0.780cfa.d431e8b6@editorialmanager.com  
<em.stoten.0.780cfa.d431e8b6@editorialmanager.com>  
en nombre de  
Science of the Total Environment <em@editorialmanager.com>

Jue 16/12/2021 23:51

Para: Hariz Islas Flores <hislasf@uaemex.mx>

Dear Dr. Hariz Islas-Flores,

Thank you for sending your manuscript INCREASED CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANTS (SSRIs) DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND ITS ENVIRONMENTAL IMPACT: A REVIEW for consideration to Science of the Total Environment. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

We publicly share the average editorial times for Science of the Total Environment to give you an indication of when you can expect to receive the Editor's decision. These can viewed here:

[http://journalinsights.elsevier.com/journals/0048-9697/review\\_speed](http://journalinsights.elsevier.com/journals/0048-9697/review_speed)

What happens next?

Here are the steps that you can expect as your manuscript progresses through the editorial process in the Editorial Manager (EM).

1. First, your manuscript will be assigned to an Editor and you will be sent a unique reference number that you can use to track it throughout the process. During this stage, the status in EM will be "With Editor".

2. If your manuscript matches the scope and satisfies the criteria of Science of the Total Environment, the Editor will identify and contact reviewers who are acknowledged experts in the field. Since peer-review is a voluntary service, it can take some time but please be assured that the Editor will regularly remind reviewers if they do not reply in a timely manner. During this stage, the status will appear as "Under Review".

Once the Editor has received the minimum number of expert reviews, the status will change to "Required Reviews Complete".

3. It is also possible that the Editor may decide that your manuscript does not meet the journal criteria or scope and that it should not be considered further. In this case, the Editor will immediately notify you that the manuscript has been rejected and may recommend a more suitable journal.

For a more detailed description of the editorial process, please see Paper Lifecycle from Submission to Publication: [http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/160/p/8045/](http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/160/p/8045/)

How can I track the progress of my submission?

17/12/21 12:50

You can track the status of your submission at any time at <http://ees.elsevier.com/STOTEN>

Once there, simply:

1. Enter your username: Your username is: hislasf@uaemex.mx

If you need to retrieve password details, please go to:

<https://www.editorialmanager.com/stoten/l.asp?i=5065284&l=JVRJN8U2>

2. Click on [Author Login]. This will take you to the Author Main Menu
3. Click on [Submissions Being Processed]

Many thanks again for your interest in Science of the Total Environment.

Kind regards,  
Science of the Total Environment

If you require further assistance, you are welcome to contact our Researcher Support team 24/7 by live chat and email or 24/5 by phone: <http://support.elsevier.com>

#AU\_STOTEN#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/stoten/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

**Science of the Total Environment**  
**INCREASED CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANTS (SSRIs) DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND ITS ENVIRONMENTAL IMPACT: A REVIEW**  
 --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Article Type:</b>	Review Article
<b>Section/Category:</b>	
<b>Keywords:</b>	SSRIs; COVID-19; environmental impact
<b>Corresponding Author:</b>	Hariz Islas-Flores, PhD Universidad Autonoma del Estado de Mexico MEXICO
<b>First Author:</b>	Nidya Diaz-Camal, Master
<b>Order of Authors:</b>	Nidya Diaz-Camal, Master Jesús Daniel Cardoso-Vera, PhD Hariz Islas-Flores, PhD Leobardo Manuel Gómez-Oliván, PhD Alejandro Mejía-García, PhD
<b>Abstract:</b>	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are pharmaceuticals whose consumption has increased significantly. They are prescribed as first-line treatment in mental disorders such as depression, obsessive-compulsive disorder, phobias, and anxiety; also, they are indicated as adjuvants in various diseases such as fibromyalgia, migraine, anorexia, and bulimia nervosa, in addition to being linked to the illegal market to be consumed as recreational drugs. There is data that during the COVID-19 pandemic, there was an increase in the consumption of SSRIs worldwide due to the depression and anxiety that originated in the population. As a consequence of this increase in consumption, concentrations of SSRIs in the environment have increased, and these have become more relevant as emerging pollutants due to the toxic effects that they have been reported to generate in different organisms, both aquatic and terrestrial. For this reason, the objective of this article was to review the SSRIs antidepressants, their pharmacology, mechanism of action, consumption during the COVID-19 pandemic, concentrations found in different matrices, and the effects on aquatic organisms removal methods recently reported. With this analysis, we can conclude that, despite being widely studied pharmaceuticals since their launch on the market, they are currently under investigation to clarify the mechanisms of action of each SSRIs and understand the different effects in the body, adverse reactions, as well as possible toxicological effects on non-target organisms. On the other hand, it was found that even though it is already possible to eliminate a significant percentage of SSRIs in the laboratory; due to their physicochemical characteristics and their behavior in complex mixtures in the environment, the measures have not yet been eradicated, showing persistence in soil, subsoil, and surface waters around the planet that may represent a future risk.
<b>Suggested Reviewers:</b>	Michael J. Barry, PhD Investigator, Sultan Qaboos University mjbarry@squ.edu.om Has experience with antidepressants  Caterina Faggio caterina.faggio@unime.it Has experience with antidepressants  Michael P Hengartner Zurich University of Applied Sciences: Zurcher Hochschule fur Angewandte Wissenschaften michaelpascal.hengartner@zhaw.ch Has experience with antidepressants.

*Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation*

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA

	<p>Valentina Bucciarelli AOU Ospedali Riuniti di Ancona: Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona Umberto I G M Lancisi G Salesi valentina.bucciarelli@ospedaliriuniti.marche.it She has experience with the consumption of medicines in the covid-19 pandemic</p>
	<p>Fabiana L. Lo Nostro fabi@bg.fcen.uba.ar Has experience with ecotoxicology</p>
	<p>Jack B. Fursdon Monash University, Melbourne, Victoria 3800, Australia. jack.fursdon@aapt.net.au Has experience with ecotoxicology.</p>
<b>Opposed Reviewers:</b>	

## 10. CONCLUSIONES

El consumo de los antidepresivos en general ha denotado un elevado incremento en las últimas décadas debido al acelerado ritmo de vida actual, además, la pandemia actual de COVID-19 resultó ser factor adicional importante para el aumento en la incidencia de trastornos psicológicos como la depresión, ansiedad y el estrés, reflejándose en el aumento en el consumo de ISRSs al ser los antidepresivos de primera línea recetados para combatir estas enfermedades. Estos compuestos, sus productos de excreción, así como sus metabolitos activos llegan a través de las aguas residuales egresando de las plantas de tratamiento de agua con una baja tasa de remoción, siendo liberados al medio ambiente teniendo múltiples y diversos efectos negativos sobre las especies terrestres y acuáticas expuestas, con repercusiones en la transcripción genética, deficiencia en la reproducción y motilidad, alteraciones la migración y durante la defensa de los depredadores. Es por esta razón que resulta imperativo continuar con los estudios en el área ecotoxicológica para poder determinar y contrarrestar los efectos que estos tienen en los diferentes ecosistemas.

## 11. REFERENCIAS

- ADAA. (2020). *Facts & Statistics | Anxiety and Depression Association of America, ADAA*.  
<https://adaa.org/understanding-anxiety/facts-statistics>
- Afsa, S., Hamden, K., Lara Martin, P. A., & Mansour, H. Ben. (2020). Occurrence of 40 pharmaceutically active compounds in hospital and urban wastewaters and their contribution to Mahdia coastal seawater contamination. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(2), 1941–1955. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06866-5>
- Agius, M., & Bonnici, H. (2017). Antidepressants in use in clinical practice. *Psychiatria Danubina*, 29, S667–S671.
- Al Aukidy, M., Verlicchi, P., & Voulvoulis, N. (2014). A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Science of the Total Environment*, 493, 54–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.128>
- Arango-Dávila; Rincón-Hoyos. (2016). Trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común. *Rev Colomb Psiquiat.*, 47(1), 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.007>
- Azmitia, E. C. (2007). Serotonin and Brain: Evolution, Neuroplasticity, and Homeostasis. *International Review of Neurobiology*, 77(06), 31–56. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)77002-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)77002-7)
- Bacqué-cazenave, J., Bharatiya, R., Barrière, G., Delbecque, J. P., Bouguiyoud, N., Di Giovanni, G., Cattaert, D., & De Deurwaerdère, P. (2020). Serotonin in animal cognition and behavior. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1–23.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21051649>
- Baek, I. C., Lee, E. H., & Kim, J. H. (2019). Differences in anxiety sensitivity factors between anxiety and depressive disorders. *Depression and Anxiety*, 36(10), 968–974. <https://doi.org/10.1002/da.22948>



- Baz, L. G. C. (2019). *Contaminantes emergentes. Impacto sobre la salud y el medio ambiente*. Universidad complutense.
- Benedi, J. (2005). Antidepresivos. *Farmacia*, 19.
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60, 355–366.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Billett, E. E. (2004). Monoamine Oxidase (MAO) in Human Peripheral Tissues. *NeuroToxicology*, 25(1–2), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00094-9](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00094-9)
- Bishop, N., Jones-Lepp, T., Margetts, M., Sykes, J., Alvarez, D., & Keil, D. E. (2020). Wastewater-based epidemiology pilot study to examine drug use in the Western United States. *Science of the Total Environment*, 745, 140697.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140697>
- Black; Ambrust. (2007). *Final Report: The Environmental Occurrence, Fate, and Ecotoxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Aquatic Environments*.  
[https://cfpub.epa.gov/ncer\\_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.highlight/abstract/11755/report/F](https://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.highlight/abstract/11755/report/F)
- Byeon, E., Park, J. C., Hagiwara, A., Han, J., & Lee, J. S. (2020). Two antidepressants fluoxetine and sertraline cause growth retardation and oxidative stress in the marine rotifer *Brachionus koreanus*. *Aquatic Toxicology*, 218.  
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.105337>
- Calisto, V., & Esteves, V. I. (2009). Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 77(10), 1257–1274.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.021>
- Carrillo, R. (2011). *Síndrome serotoninérgico*. 54, 46–53.
- Cartagena, C. J. (2011). Emerging organic pollutants in environment: Pharmaceutical products. *Revista Lasallista de Investigación*, 8(2), 143–153.

- Chai, T., Cui, F., Di, S., Wu, S., Zhang, Y., & Wang, X. (2021). New insights into cardiotoxicity induced by chiral fluoxetine at environmental-level: Enantioselective arrhythmia in developmental zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, 270. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116182>
- Charles, E., Hammadi, M., Kischel, P., Delcroix, V., Demaurex, N., Castelbou, C., Vacher, A.-M., Devin, A., Ducret, T., Nunes, P., & Vacher, P. (2017). The antidepressant fluoxetine induces necrosis by energy depletion and mitochondrial calcium overload. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 2). [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- Chavez, E. (2008). Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Medicgraphic*, 31(4), 307–319.
- Christophoridis, C., Veloutsou, S., Mitsika, E., Zacharis, C. K., Christia, C., Raikos, N., & Fytianos, K. (2021). Determination of illicit drugs and psychoactive pharmaceuticals in wastewater from the area of Thessaloniki (Greece) using LC–MS/MS: estimation of drug consumption. *Environmental Monitoring and Assessment*, 193(5), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09035-9>
- Connarn, J. N., Luo, R., Windak, J., Zhang, X., Babiskin, A., Kelly, M., Harrington, G., Ellingrod, V. L., Kamali, M., McInnis, M., & Sun, D. (2016). Identification of non-reported bupropion metabolites in human plasma. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 37(9), 550–560. <https://doi.org/10.1002/bdd.2046>
- Cuñat Zaira, A., & Ruiz, M. J. (2016). Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión. *Revista de Toxicología*, 33(2), 108–119.
- Czéh, B., & Nagy, S. A. (2018). Clinical findings documenting cellular and molecular abnormalities of glia in depressive disorders. In *Frontiers in Molecular Neuroscience* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00056>
- de Souza, R. C., Godoy, A. A., Kummrow, F., dos Santos, T. L., Brandão, C. J., & Pinto, E. (2021). Occurrence of caffeine, fluoxetine, bezafibrate and levothyroxine in surface freshwater of São Paulo State (Brazil) and risk assessment for aquatic life protection. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(16), 20751–20761.

<https://doi.org/10.1007/s11356-020-11799-5>

- Espinosa Muñoz, M. C., Ramírez, L. A. O., & Sagarduy, J. L. Y. (2015). Síntomas de ansiedad, depresión y factores psicosociales en hombres que solicitan atención de salud en el primer nivel. *Salud Mental*, 38(3), 201–208. <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.028>
- Estrada-Arriaga, E. B., Cortés-Muñoz, J. E., González-Herrera, A., Calderón-Mólgora, C. G., de Lourdes Rivera-Huerta, M., Ramírez-Camperos, E., Montellano-Palacios, L., Gelover-Santiago, S. L., Pérez-Castrejón, S., Cardoso-Vigueros, L., Martín-Domínguez, A., & García-Sánchez, L. (2016). Assessment of full-scale biological nutrient removal systems upgraded with physico-chemical processes for the removal of emerging pollutants present in wastewaters from Mexico. *Science of the Total Environment*, 571, 1172–1182. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.07.118>
- Flores-Ramos, M., Salinas, M., Carvajal-Lohr, A., & Rodríguez-Bores, L. (2017). El papel del ácido gamma-aminobutírico en la depresión de la mujer. *Gaceta Medica de Mexico*, 153(4), 488–497. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002544>
- Fong, P. P., Bury, T. B., Dworkin-Brodsky, A. D., Jasion, C. M., & Kell, R. C. (2015). The antidepressants venlafaxine (“Effexor”) and fluoxetine (“Prozac”) produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). *Marine Environmental Research*, 103, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2014.11.010>
- Ford, A. T., Hyett, B., Cassidy, D., & Malyon, G. (2018). The effects of fluoxetine on attachment and righting behaviours in marine (*Gibbula unibilicalis*) and freshwater (*Lymnea stagnalis*) gastropods. *Ecotoxicology*, 27(4), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s10646-018-1919-3>
- Gassó, P., Rodríguez, N., Monteagudo, A., Boloc, D., Lafuente, A., Arnaiz, J. A., Mas, S., Blázquez, A., Plana, M. T., Lázaro, L., Arnaiz, J. A., Lázaro, L., Gassó, P., Lafuente, A., Lázaro, L., Arnaiz, J. A., Mas, S., Lafuente, A., Lázaro, L., & Mas, S. (2017). Epigenetic and genetic variants in the HTR1B gene and clinical improvement in children and adolescents treated with fluoxetine. *Progress in Neuro-*

*Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 28–34.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.12.003>

Georgieva, I., Lepping, P., Bozev, V., Lickiewicz, J., Pekara, J., & Wikman, S. (2021). *Depression, Anxiety, and Panic Disorder during the Covid-19 Pandemic in 11 Countries*. <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/6/664/htm>

Gottschalk, M. (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Translational Psychiatry*, 159–168.  
<https://dx.doi.org/10.31887%2FDCNS.2017.19.2%2Fkdomschke>

Gualano, M. R., Bert, F., Mannocci, A., La Torre, G., Zeppegno, P., & Siliquini, R. (2014). Consumption of antidepressants in Italy: Recent trends and their significance for public health. *Psychiatric Services*, 65(10), 1226–1231.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300510>

Heyland, A., Bastien, T., & Halliwushka, K. (2020). Transgenerational reproductive effects of two serotonin reuptake inhibitors after acute exposure in *Daphnia magna* embryos. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*, 238. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108875>

Hörsing, M., Kosjek, T., Andersen, H. R., Heath, E., & Ledin, A. (2012). Fate of citalopram during water treatment with O<sub>3</sub>, ClO<sub>2</sub>, UV and fenton oxidation. *Chemosphere*, 89(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.024>

INEGI. (2016). Cifras de la Depresión en México. *Encuesta Nacional de Los Hogares*, 38–41.

Jakobsen, J. et al. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1173-2>

Janet Gil, M., María Soto, A., Iván Usma, J., & Darío Gutiérrez, O. (2012). *Emerging contaminants in waters: effects and possible treatments Contaminantes emergentes em águas, efeitos e possíveis tratamentos*. 7(2), 52–73.

<http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>

- Jaracz, J., Gattner, K., Jaracz, K., & Górna, K. (2016). Unexplained Painful Physical Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Prevalence, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs*, 30(4), 293–304. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0328-5>
- Jiménez-Holgado, C., Calza, P., Fabbri, D., Dal Bello, F., Medana, C., & Sakkas, V. (2021). Investigation of the aquatic photolytic and photocatalytic degradation of citalopram. *Molecules*, 26(17). <https://doi.org/10.3390/molecules26175331>
- Jolín, G. (1998). Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *ELSEVIER*, 22(6). <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-factores-que-influyen-prescripcion-farmacologica-14925>
- Kaushik, G., Thomas, M. A., & Aho, K. A. (2015). Psychoactive pharmaceuticals as environmental contaminants may disrupt highly inter-connected nodes in an Autism-associated protein-protein interaction network. *BMC Bioinformatics*, 16(7). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-16-S7-S3>
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology*, 36(6), 1202–1211. <https://doi.org/10.1021/es011055j>
- Kosma, C. I., Kapsi, M. G., Konstas, P. S. G., Trantopoulos, E. P., Boti, V. I., Konstantinou, I. K., & Albanis, T. A. (2020). Assessment of multiclass pharmaceutical active compounds (PhACs) in hospital WWTP influent and effluent samples by UHPLC-Orbitrap MS: Temporal variation, removals and environmental risk assessment. *Environmental Research*, 191(June), 110152. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110152>
- Kuster, M., López de Alda, M. J., Hernando, M. D., Petrovic, M., Martín-Alonso, J., & Barceló, D. (2008). Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens,

- progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *Journal of Hydrology*, 358(1–2), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2008.05.030>
- Kwon, J. W., & Armbrust, K. L. (2004). Hydrolysis and photolysis of paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in aqueous solutions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(6), 1394–1399. <https://doi.org/10.1897/03-319>
- Kwon, J. W., & Armbrust, K. L. (2005). Photo-isomerization of fluvoxamine in aqueous solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37(4), 643–648. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.09.057>
- Lesch, K.-P. (1996). Association of Anxiety-Related Traits. *Science*, 42(11), 2482–2488.
- Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., Werner, C., Pine, D. S., Kirsch, I., Kessler, R. C., & Kossowsky, J. (2017). Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(10), 1011–1020. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2432>
- Lochmann, D., & Richardson, T. (2019). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 250(2004), 135–144. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_172](https://doi.org/10.1007/164_2018_172)
- Lopes, C. de S. (2020). ¿Cómo está la salud mental de los brasileños? La importancia de las cohortes de nacimiento para una mejor comprensión del problema. *Cadernos de Saude Publica*, 36(2), e00005020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00005020>
- Lucila, I., María, I., & Argelia, M. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(3), 16–40.
- Ma, L. dan, Li, J., Li, J. jun, Liu, M., Yan, D. zhi, Shi, W. yan, & Xu, G. (2018). Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water. *Environmental Science: Processes and*

*Impacts*, 20(7), 1020–1029. <https://doi.org/10.1039/c8em00077h>

Ma, R., Qu, H., Wang, B., Wang, F., & Yu, G. (2020). Widespread monitoring of chiral pharmaceuticals in urban rivers reveals stereospecific occurrence and transformation. *Environment International*, 138(February), 105657. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105657>

McNally, R. J. (2002). Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biological Psychiatry*, 52(10), 938–946. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01475-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01475-0)

Méndez, N., & Barata, C. (2015). Effects of the antidepressant fluoxetine in spiked-sediments on developmental and reproductive features of the polychaetes *Capitella teleta* and *Capitella* sp. A. *Ecotoxicology*, 24(1), 106–118. <https://doi.org/10.1007/s10646-014-1362-z>

Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*, 143, 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>

Mole, R. A., & Brooks, B. W. (2019). Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environmental Pollution*, 250, 1019–1031. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.118>

Moya, P. (2014). Mini-Revisión: Variantes Genéticas Del Transportador De Serotonina En Trastornos Neuropsiquiátricos disorders. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 52(2), 115–122.

Nichols, E. (2008). Serotonin Receptors. *Chemosphere*, 108, 1614–1641.

Oh, C. M., Namkung, J., Go, Y., Shong, K. E., Kim, K., Kim, H., Park, B. Y., Lee, H. W., Jeon, Y. H., Song, J., Shong, M., Yadav, V. K., Karsenty, G., Kajimura, S., Lee, I. K., Park, S., & Kim, H. (2015). Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nature Communications*, 6, 1–12. <https://doi.org/10.1038/ncomms7794>

- Olivier, B. (2015). Serotonin: A never-ending story. *European Journal of Pharmacology*, 753, 2–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.031>
- Organizacion mundial de la salud (OMS). (2021). *La FIFA pone en marcha la campaña #ReachOut en pro de una mejor salud mental*. <https://www.who.int/es/news/item/02-08-2021-fifa-launches-reachout-campaign-for-better-mental-health>
- Otero, M. J., Santos, L., Santos Buelga, D., & Dominguez-Gil, A. (1996). Farmacocinetica Clinica De Los Inhibidores Selectivos De La Recaptacion De Serotonina. *Farmacia Hospitalaria*, 20(2), 73–85.
- Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J. G., & Delerue-Matos, C. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, 573, 164–177. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.089>
- Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman, C. U., & Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods [Review-article]. *Chemical Reviews*, 119(6), 3510–3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>
- Peng, B., Xu, Q., Liu, J., Guo, S., Borgland, S. L., & Liu, S. (2021). Corticosterone attenuates reward-seeking behavior and increases anxiety via D2 receptor signaling in ventral tegmental area dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 41(7), 1566–1581. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2533-20.2020>
- Peng, G.-J., Tian, J.-S., Gao, X.-X., Zhou, Y.-Z., & Qin, X.-M. (2015). Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. In *Current Neuropharmacology* (Vol. 13).
- Pivetta, R. C., Rodrigues-Silva, C., Ribeiro, A. R., & Rath, S. (2020). Tracking the occurrence of psychotropic pharmaceuticals in Brazilian wastewater treatment plants and surface water, with assessment of environmental risks. *Science of the Total Environment*, 727, 138661. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138661>
- Pliego, L. A. (2010). Reuptake inhibitors of serotonin and noradrenaline in the



management of pain of diabetic neuropathy. In *Neurologia Argentina* (Vol. 2, Issue 3, pp. 180–188). Ediciones Doyma, S.L. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70056-2](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70056-2)

Quintana Rodriguez, I., & Velazco Fajardo, Y. (2018). *Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales Adverse reactions to antidepressants: current considerations.*

Ramsey, L. B., Bishop, J. R., & Strawn, J. R. (2019). Pharmacogenetics of treating pediatric anxiety and depression. *Pharmacogenomics*, 20(12), 867–870. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0088>

Recio, A. (2016). *Efectos del ruido urbano sobre la salud: estudios de análisis de series temporales realizados en Madrid. Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Sanidad: Madrid, 2016.* 1–38. <http://publicaciones.isciii.es>

Sáez de Montagut López-Sáez, S., & Ramírez Márquez, J. (2016). *Evolución y situación actual del consumo de antidepresivos en España.* 20. <https://eprints.ucm.es/49612/>

Schlüsener, M. P., Hardenbicker, P., Nilson, E., Schulz, M., Viergutz, C., & Ternes, T. A. (2015). Occurrence of venlafaxine , other antidepressants and selected metabolites in the Rhine catchment in the face of climate change. *Environmental Pollution*, 196, 247–256. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.09.019>

Schultz, M. M., & Furlong, E. T. (2008). Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 80(5), 1756–1762. <https://doi.org/10.1021/ac702154e>

Schultz, M. M., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Werner, S. L., Schoenfuss, H. L., Barber, L. B., Blazer, V. S., Norris, D. O., & Vajda, A. M. (2010). Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: Occurrence and fate in water and sediment and selective uptake in fish neural tissue. *Environmental Science and Technology*, 44(6), 1918–1925. <https://doi.org/10.1021/es9022706>

Schultz, M. M., Painter, M. M., Bartell, S. E., Logue, A., Furlong, E. T., Werner, S. L., & Schoenfuss, H. L. (2011). Selective uptake and biological consequences of

- environmentally relevant antidepressant pharmaceutical exposures on male fathead minnows. *Aquatic Toxicology*, 104(1–2), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.03.011>
- Sharma, P., & Hanigan, D. (2021). Evidence of low levels of trace organic contaminants in terminal lakes. *Chemosphere*, 285(July), 131408. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131408>
- Sheng, L. H., Chen, H. R., Huo, Y. Bin, Wang, J., Zhang, Y., Yang, M., & Zhang, H. X. (2014). Simultaneous determination of 24 antidepressant drugs and their metabolites in wastewater by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Molecules*, 19(1), 1212–1222. <https://doi.org/10.3390/molecules19011212>
- Su, X., Li, W., Lv, L., Li, X., Yang, J., Luo, X. J., & Liu, J. (2021). Transcriptome-Wide Association Study Provides Insights Into the Genetic Component of Gene Expression in Anxiety. *Frontiers in Genetics*, 12(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.740134>
- Taylor, D., & Senac, T. (2014). Human pharmaceutical products in the environment - The “problem” in perspective. *Chemosphere*, 115(1), 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.011>
- Taylor, S., Koch, W. J., Woody, S., & McLean, P. (1996). Anxiety sensitivity and depression: How are they related? *Journal of Abnormal Psychology*, 105(3), 474–479. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.105.3.474>
- Tecott, L. H. (2007). Serotonin and the Orchestration of Energy Balance. *Cell Metabolism*, 6(5), 352–361. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.012>
- Tiller, J. W. G. (2013). Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia*, 1(September 2013), 28–32. <https://doi.org/10.5694/mjao12.10628>
- Trueta, C., & Cercós, M. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud Mental*, 35(5), 435–443.
- UNESCO. (2017). Aguas residuales. *Agua, Saneamiento e Higiene*, October, 1.

[http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/sanitation-waste/wastewater/es/](http://www.who.int/water_sanitation_health/sanitation-waste/wastewater/es/)

Uriarte, V. (2011). *Manual clínico de los antidepresivos*. Editorial Alfil.

Vasskog, T., Anderssen, T., Pedersen-Bjergaard, S., Kallenborn, R., & Jensen, E. (2008). Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway. *Journal of Chromatography A*, *1185*(2), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.01.063>

Velázquez, Y. F., & Nacheva, P. M. (2017). Biodegradability of fluoxetine, mefenamic acid, and metoprolol using different microbial consortiums. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(7), 6779–6793. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8413-y>

Walther, D. J., Peter, J. U., Winter, S., Höltje, M., Paulmann, N., Grohmann, M., Vowinkel, J., Alamo-Bethencourt, V., Wilhelm, C. S., Ahnert-Hilger, G., & Bader, M. (2003). Serotonylation of Small GTPases Is a Signal Transduction Pathway that Triggers Platelet  $\alpha$ -Granule Release. *Cell*, *115*(7), 851–862. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)01014-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)01014-6)

Wong, R. Y., Oxendine, S. E., & Godwin, J. (2013). Behavioral and neurogenomic transcriptome changes in wild-derived zebrafish with fluoxetine treatment. *BMC Genomics*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-348>

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 1*.

World Health Organization. (2020). *Depresión*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Wu, C., Witter, J. D., Spongberg, A. L., & Czajkowski, K. P. (2009). Occurrence of selected pharmaceuticals in an agricultural landscape, western Lake Erie basin. *Water Research*, *43*(14), 3407–3416. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.05.014>

Yabut, J. M., Crane, J. D., Green, A. E., Keating, D. J., Khan, W. I., & Steinberg, G. R. (2019). Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*, *40*(4), 1092–1107.

<https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>

Yamindago, A., Lee, N., Lee, N., Jo, Y., Woo, S., & Yum, S. (2021). Fluoxetine in the environment may interfere with the neurotransmission or endocrine systems of aquatic animals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 227(August), 112931.

<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112931>

Yong-ku, K. (2020). Anxiety disorders in the elderly. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1191). [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0\\_28](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_28)

Zuccato, E., Chiabrando, C., Castiglioni, S., Calamari, D., Bagnati, R., Schiarea, S., & Fanelli, R. (2005). Cocaine in surface waters: A new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 4, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-4-14>