

**RESIDUOS FARMACÉUTICOS COMO PRECURSORES DE
CONTAMINANTES EMERGENTES EN EL RECURSO HÍDRICO: UNA
REVISIÓN DE MÉTODOS, ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO E IMPACTO
AMBIENTAL**

**MONOGRAFÍA PRESENTADA COMO REQUISITO PARA APLICAR AL
TÍTULO DE QUÍMICO**

JESUS DANIEL MORFIL MEDINA

Estudiante

Director:

JOSÉ JOAQUÍN PINEDO HERNÁNDEZ
M.Sc. Ambientales
Grupo de Aguas, Química Aplicada y Ambiental

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA
2021**

AGRADECIMIENTOS

Al creador por otorgarme fortaleza y sabiduría para afrontar la vida y poner en mi camino personas increíbles.

A mis padres y hermanos por confiar en mí, por sus consejos y por todos los esfuerzos que proporcionaron para que nunca me rindiera e hiciera esto posible.

A mi director José Joaquín Pinedo Hernández por compartirme su conocimiento y guiarme correctamente a lo largo de esta investigación.

A la poesía mi fiel compañera y a mis apreciados lectores que siempre encontraban palabras adecuadas para alentarme.

A mis amigos, sin duda alguna ustedes también son parte de esto. Por escucharme, por entenderme. Por darme la mano en los momentos de dificultad. Por cada experiencia junto a ustedes a través de estos años.

A los demás familiares que siempre se preocuparon por mi bienestar.

A todos los anteriores, desde el fondo de mi alma ¡Gracias!

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo general.....	14
2.2. Objetivos específicos.....	14
3. DESARROLLO DEL TEMA	15
3.1. Capítulo I: métodos para la determinación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico	17
3.1.1. Cromatografía líquida y espectrometría de masas	18
3.1.2. Cromatografía líquida y espectrofotometría.....	21
3.1.3. Métodos electroquímicos	22
3.2. Capítulo II: Alternativas para el tratamiento de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico.....	29
3.2.1. Procesos de oxidación avanzada (POA).....	29
3.2.1.1. Fotocatálisis	30
3.2.1.2. Fotólisis.....	33
3.2.1.3. Métodos Fenton	35
3.2.1.3.1. Proceso electro-Fenton.....	35
3.2.1.3.2. Proceso sono-Fenton	36
3.2.2. Procesos con adsorbentes	37
3.2.3. Procesos biológicos.....	41
3.3. Capítulo III: impacto ambiental de los contaminantes emergentes derivados de residuos farmacéuticos en el recurso hídrico	42
3.3.1. Presencia, efectos y evaluación de riesgos de los contaminantes farmacéuticos en aguas superficiales y subterráneas	42
3.3.1.1. Interacciones con parásitos y efecto en el huésped	42
3.3.1.2. Interacciones con microplásticos y resistencia a los antibióticos...	43
3.3.1.3. Riesgos en humanos y peces debido a la presencia en algunos ríos y efluentes de PTAR	45
3.3.1.4. Contaminación de aguas subterráneas por infiltración	46
3.3.1.5. Presencia y posibles riesgos en aguas para el consumo humano ...	47
3.3.1.6. Presencia y riesgo ambiental en aguas costeras y oceánicas	48

3.3.1.7. Evaluación de riesgos ambientales	49
4. CONCLUSIONES	50
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Principales fuentes de contaminantes de origen emergente y su destino.

Figura 2. Porcentaje de distribución de la literatura (N=52) por capítulos.

Figura 3. Fotografías de primera plataforma en papel para detección de DCF.

Figura 4. Representación esquemática de la nueva configuración de la celda electroquímica.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Determinación de fármacos en el recurso hídrico.

Tabla 2. Remediación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico mediante fotocatalisis y fotólisis

Tabla 3. Remediación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico mediante absorbentes.

RESUMEN

La presencia y el aumento de contaminantes emergentes (CE) de origen farmacéutico en matrices de agua se ha convertido en una gran problemática a nivel ambiental. Estos contaminantes farmacéuticos suelen ser persistentes, provienen de diversas fuentes y han pasado casi desapercibidos en los últimos años, así como sus efectos en la salud y el ambiente. Por lo tanto, se hace indispensable el estudio y aplicación de metodologías para la determinación de estos contaminantes y, de igual forma, mecanismos para su tratamiento que conlleven a una disminución de sus efectos ambientales. Este trabajo estuvo enfocado en revisar los principales métodos para la determinación de CE de origen farmacéutico en el agua pertenecientes a tres clases terapéuticas (antibióticos, analgésicos & antihipertensivos) e identificar tecnologías eficientes para su tratamiento y finalmente, evaluar el impacto ambiental. Para tal fin, se recopilaron artículos publicados principalmente en las bases de datos de Science Direct, Springer, Scopus, Scielo, etc. Con una ventana de investigación de 5 años respecto al actual (2017-2021). En síntesis, esta investigación y análisis crítico de información, juega un papel importante como herramienta de orientación en el campo de la química, a la hora de ejercer monitoreo y tratamiento para los contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico.

Palabras clave: Impacto ambiental, productos farmacéuticos, persistencia, ambiente acuático.

ABSTRACT

The presence and increase of emerging contaminants (EC) of pharmaceutical origin in water matrices have become a major environmental problem. These pharmaceutical pollutants are often persistent, come from various sources, and have gone almost unnoticed in recent years, as well as their effects on health and the environment. Therefore, it is essential to study and apply methodologies for the determination of these pollutants and, in the same way, mechanisms for their treatment that lead to a decrease in their environmental effects. This work was focused on reviewing the main methods for determining EC of pharmaceutical origin in water belonging to three therapeutic classes (antibiotics, analgesics & antihypertensives) and identifying efficient technologies for their treatment, and finally, evaluating the environmental impact. For this purpose, articles published mainly in the databases of Science Direct, Springer, Scopus, Scielo, etc. were collected. With a 5-year research window compared to the current one (2017-2021). In summary, this research and critical analysis of information play an important role as an orientation tool in the field of chemistry, when it comes to monitoring and treating emerging contaminants of pharmaceutical origin in water resources.

Keywords: Environmental impact, pharmaceuticals, persistence, aquatic environment.

1. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes emergentes (CE) están cada vez más presentes en el medio ambiente, y la sociedad aún no comprende bien su aparición tanto en el ambiente como en la salud de los seres vivos (Oliveira et al., 2020). Son sustancias de distinta procedencia y estructura química de las que no se conoce lo suficiente con respecto al impacto que producen sobre el ambiente y el ser humano (Ramírez et al., 2019). Los CE también son distinguidos con el nombre de microcontaminantes, son compuestos químicos producto de las actividades humanas cotidianas, como la higiene personal o el cuidado de la salud, que pueden generar efectos negativos en el ecosistema (Jaimes y Vera., 2020). Las principales fuentes de entrada de estos CE al medio acuático se pueden observar en la Figura 1.

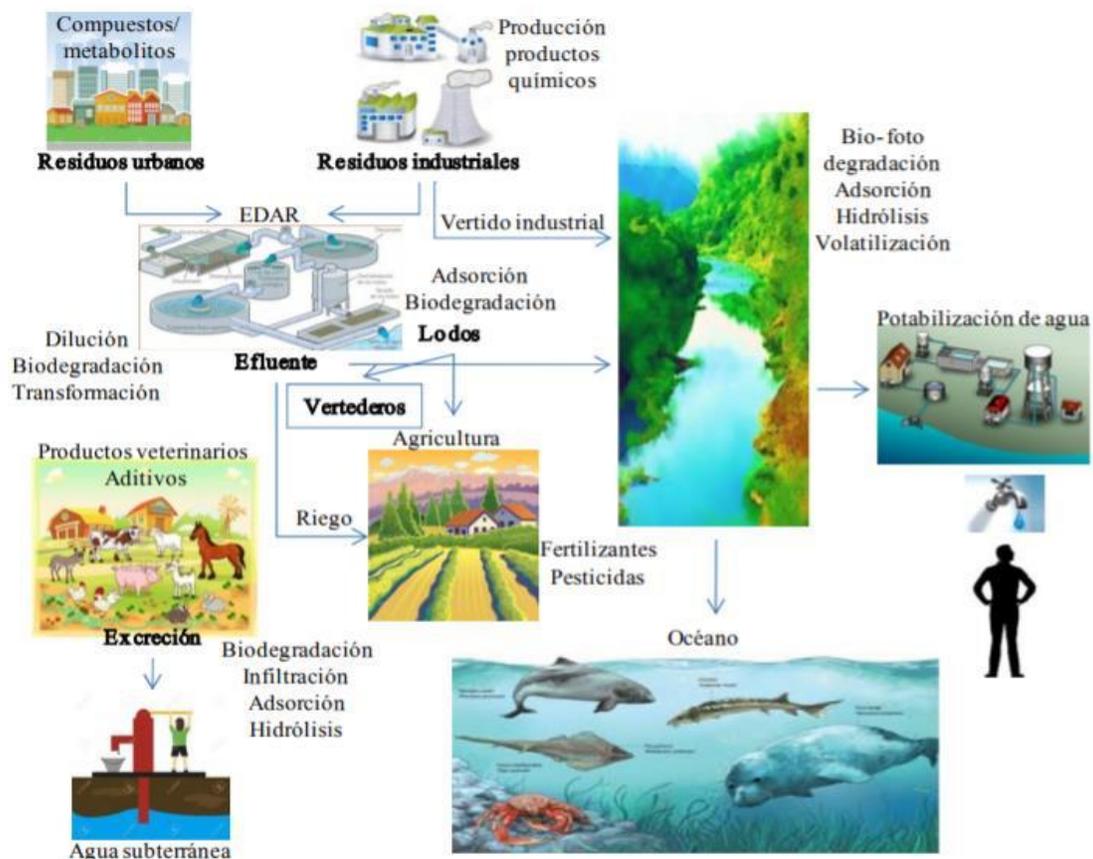


Figura 1. Principales fuentes de contaminantes de origen emergente y su destino (Guillermo., 2020).

Los contaminantes de preocupación emergente, como fármacos, drogas ilícitas, pesticidas, herbicidas, productos de cuidado personal y cada uno de sus metabolitos/productos de transformación, se encuentran de forma ubicua en diversos compartimentos ambientales en concentraciones muy pequeñas (partes por billón/trillón) debido amplia variedad de usos (Ng et al., 2020). Son compuestos tóxicos bioacumulables, que logran ingresar incluso a las reservas de agua para el consumo humano a través de las fuentes de aguas residuales y corrientes de aguas subterráneas (Reinoso et al., 2017).

Dentro de los CE, los productos farmacéuticos como los antibióticos, analgésicos, antihipertensivos de venta libre y muchos otros medicamentos, han despertado gran interés en los últimos años (Nannou et al., 2019). Los compuestos farmacéuticos también ingresan a la cadena alimentaria y representan una considerable amenaza para los seres humanos (Ahmaruzzaman., 2021). Se ha reportado que la principal fuente de contaminantes farmacéuticos son las aguas residuales municipales y plantas de tratamiento convencionales ya que carecen de tecnología adecuada para eliminarlos (Vargas et al., 2020). Dentro de los productos farmacéuticos, los antibióticos son uno de los que se encuentran ampliamente distribuidos en las aguas residuales, estos generalmente provienen de preparados terapéuticos y nutracéuticos tanto humanos como animales (Gaudin., 2017). Se ha informado que la aparición de algunos antibióticos puede atribuirse no solo a los vertidos de aguas residuales y de ríos, sino también a las instalaciones de acuicultura, que utilizan grandes cantidades de antibióticos (Čelić et al., 2019).

La capacidad de los antibióticos de ser eficaces contra amplias categorías de cepas microbianas hace que su uso sea conveniente en todo el mundo. Sin embargo, la utilización excesiva de antibióticos provoca numerosos problemas ambientales y de salud humana

(Chaturvedi et al., 2021). También la presencia de medicamentos como los analgésicos en los suministros de agua potable genera serios problemas de salud humana, ya que se dispone de literatura limitada sobre tales contaminantes que se retienen durante mucho tiempo en el sistema de agua (Kumar Et al., 2019). Según algunos reportes ha habido un aumento en el presupuesto para medicamentos para la salud de alrededor del 4-7% (Luján-Facundo et al., 2019). Algunos de los compuestos farmacéuticos más utilizados y detectados en cuerpos de agua son ibuprofeno, sulfametoxazol, naproxeno, carbamazepina, paracetamol, diclofenaco, trimetoprim y claritromicin. También es de destacar que casi el 50% de los medicamentos vendidos no fueron bajo prescripción médica (Fekadu et al., 2019). Así, los residuos farmacéuticos productos del autoconsumo han ido aumentando considerablemente. El uso de drogas está en constante aumento debido a los cambios e innovaciones en los métodos de tratamiento médico, así como al aumento de las enfermedades causadas por las condiciones ambientales, el consumo, el estrés y el aumento de la población anciana (Dogan et al., 2020). Se consumen aproximadamente 100.000 a 200.000 toneladas de antibióticos por año, lo que ha registrado un aumento aproximadamente del 36% (Dinh et al., 2017). En países como Malasia el consumo de productos farmacéuticos humanos, especialmente para tratar y controlar enfermedades relacionadas con la obesidad, está en aumento, considerando que este país tiene un alto índice de personas con sobrepeso y obesidad en comparación a otros países de Asia (Chan et al., 2017). Es de vital importancia monitorear de forma continua los cuerpos de agua superficial en busca de productos farmacéuticos utilizando un enfoque de priorización rentable para evaluar el riesgo de subpoblaciones sensibles (Praveena et al., 2018).

Es necesario implementar tecnologías analíticas para un mayor monitoreo ambiental de los cuerpos de agua y así reducir los efectos en el ambiente y en la salud humana. La LC con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) se está convirtiendo en la corriente principal del análisis LC-MS debido a la especificidad de detección mejorada del modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM) en MS/MS que puede reducir las interferencias y proporciona análisis en tiempos muy cortos (Nannou et al., 2019). Deben utilizarse métodos de análisis sensibles y tecnologías de detección más avanzadas porque la cantidad del fármaco o su enantiómero único en las aguas residuales puede ser hasta 1000 veces menor que en los fluidos corporales humanos (Dogan et al., 2020). En los últimos años, ha aumentado significativamente el interés en detectar simultáneamente varios contaminantes del agua. Esto ha tenido como objetivo conseguir tiempos de análisis más cortos y disminuir los costes de producción en materia de biosensores (Campaña et al., 2019).

La reutilización de aguas residuales se ha planteado como un nuevo desafío debido a la demanda cada vez mayor de agua dulce provocada por el crecimiento de la población y el alto consumo en áreas agrícola e industrial (Murgolo et al., 2019). Lo que hace necesario la aplicación de tecnologías eficientes para el tratamiento de aguas residuales y también para las aguas de consumo humano. Las propiedades físico-químicas de los adsorbentes carbonosos, como el área de superficie, la carga de la superficie y la funcionalidad química, tienen un impacto enorme en la adsorción de compuestos farmacéuticos (Sekulic et al., 2019). Entre los procesos de oxidación avanzada (AOP), los procesos electroquímicos han surgido como una opción atractiva para eliminar los contaminantes emergentes como los productos farmacéuticos, ya que generan especies reactivas a través de la electricidad sin necesidad de productos químicos y, por tanto, sin residuos secundarios (García-Segura et al., 2018). Los

fotocatalizadores soportados por biocarbón, también conocidos como BSP, se sintetizan utilizando varios procesos para fotodegradar los contaminantes del agua como fenoles, tintes, compuestos farmacéuticos, etc. (Ahmaruzzaman., 2021). La investigación y el desarrollo de fotocatalizadores (luz visible) y tecnologías de cambio de fase y sus aplicaciones han aumentado significativamente en el tratamiento de contaminantes de preocupación emergente (Yadav et al., 2021). Es extremadamente importante implementar un manejo apropiado de los desechos de hospitales, centros médicos y las aguas residuales antes de liberar productos farmacéuticos y sus metabolitos en los cuerpos de agua receptores para reducir las amenazas potenciales para los organismos acuáticos y la salud humana (Guruge et al., 2019).

Con base en la preocupación existente respecto a la presencia de productos farmacéuticos en el medio acuático y sus impactos en el ser humano y el medio ambiente. Este estudio está enfocado en revisar los principales métodos de análisis (alrededor de los últimos cinco años) para la determinación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el agua pertenecientes a tres clases terapéuticas (antibióticos, analgésicos & antihipertensivos) e identificar las principales tecnologías eficientes para su tratamiento y finalmente, evaluar el impacto ambiental de estos CE debido a su persistencia en el medio acuático.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Compilar información de bases de datos de revistas científicas (Science Direct, Springer, Scopus, etc.) en los últimos años, enfocada en métodos analíticos de determinación, alternativas de tratamiento e impacto ambiental de los contaminantes emergentes de origen farmacéutico (antibióticos, analgésicos & antihipertensivos) en el recurso hídrico.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar diferentes métodos analíticos de determinación de contaminantes emergentes a partir de residuos farmacéuticos en el recurso hídrico.
- Identificar diferentes alternativas para el tratamiento de los contaminantes emergentes de origen farmacológico en el recurso hídrico.
- Evaluar el impacto ambiental de los contaminantes emergentes procedentes de la disposición de residuos farmacológicos en el recurso hídrico.

3. DESARROLLO DEL TEMA

Los CE de origen farmacéutico ingresan al ambiente a través de diversas fuentes entre las que se encuentran los residuos hospitalarios, preparados veterinarios, residuos agrícolas (Jaimes y Vera., 2020; Guillermo., 2020) y como principal vía de entrada se encuentran los efluentes de las plantas de tratamiento convencionales (Vargas et al., 2020), ya que estas, no eliminan completamente esta clase de contaminantes debido a que no están diseñadas para tal fin y, en consecuencia, al ser liberados al ambiente estos llegan a las aguas superficiales e inclusive a las subterráneas por infiltración (Pinasseau et al., 2020; Praveena et al., 2018; Biel-Maeso et al., 2018) por lo cual son motivo de diferentes estudios para su proceso de remediación, control, diagnóstico, impacto y desarrollo de métodos por diferentes técnicas para su cuantificación, reflejado en la publicación de artículos de investigación en diferentes bases de datos científicas empleados para la recopilación, análisis e interpretación de información como es el estudio presentado donde se empleó como mecanismo una revisión sistemática de documentación virtual (artículos) relacionada con la determinación, alternativas de tratamiento e impacto ambiental de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico publicados principalmente en las bases de datos de Science Direct, Springer, Scopus, Scielo, etc; utilizando una ventana de búsqueda de publicación de 5 años respecto al actual (2017-2021) y clasificación en función de los objetivos planteados.

- 1) Métodos analíticos: artículos relacionados con las técnicas de análisis como cromatografía líquida, espectrometría de masas, espectroscopía y electroquímica.
- 2) Alternativas de tratamiento: artículos relacionados con las tecnologías más comunes y eficientes a la hora de remediar este tipo de contaminantes. Además, investigaciones con potencial para aplicaciones en campo, debido a que en su gran mayoría se han centrado en implementar métodos a escala de laboratorio y no en muestras reales.
- 3) Evaluación e impacto ambiental:

artículos relacionados con los efectos de sus interacciones con organismos vivos, así como la presencia y evaluación de riesgos ambientales en aguas superficiales y subterráneas.

Conjuntamente, se utilizaron criterios de búsqueda como: contaminantes emergentes, residuos farmacéuticos, alternativas de tratamiento, impacto ambiental, evaluación de riesgos, métodos analíticos, etc; para tres clases contaminantes emergentes de origen farmacéutico con características terapéuticas (Antibióticos, analgésicos y antihipertensivos), facilitando la revisión crítica, actualizada y exhaustiva de la literatura, reflejada en la figura 2; donde 27% (n = 14) corresponde a artículos referentes a métodos para la determinación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico. 42% (n = 22) relacionados a las alternativas de tratamiento y 31% (n =16) al impacto ambiental de los contaminantes emergentes propuestos; relacionados en el documento por capítulos en el presente documento.

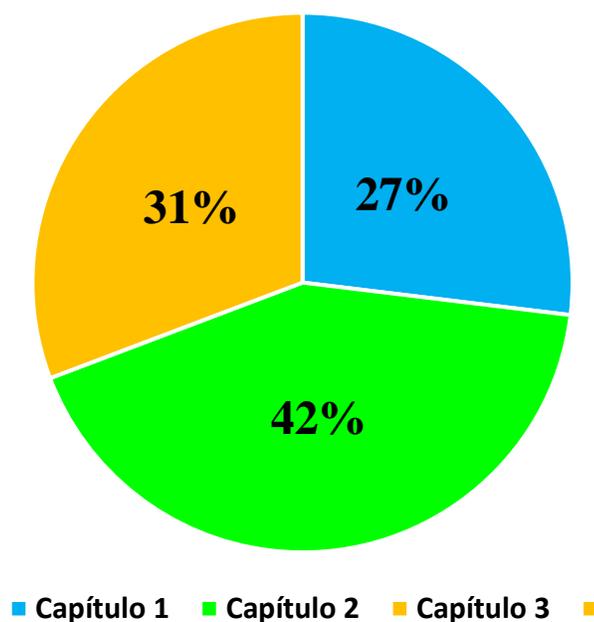


Figura 2. Porcentaje de distribución de la literatura (N=52) por capítulos.

3.1. Capítulo I: métodos para la determinación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico

Los contaminantes emergentes de origen farmacéutico se caracterizan por ser persistentes en el ambiente y muchos estudios han reportado que, generalmente estos se encuentran a bajas concentraciones en diversas fuentes de agua (superficiales, residuales, subterráneas, entre otras). Ciertos productos de transformación de los fármacos no se eliminan por completo en las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) y, junto con sus compuestos originales, serán descargados de forma simultánea a través del efluente de la planta y entrarán en las aguas superficiales, a raíz de esto, los estudios de seguimiento de productos farmacéuticos en el medio ambiente deben enfocarse no solo en la detección de compuestos originales, sino también sus productos de transformación y metabolitos, considerando las altas concentraciones encontradas en varios estudios reportados (Paíga et al., 2019). En el ambiente, los posibles efectos negativos de los farmacéuticos y sus productos de degradación no son fáciles de predecir debido al hecho de que suelen estar presentes como una mezcla con otros compuestos que podrían alterar significativamente las reacciones de transformación y degradación y disminuir o deteriorar su persistencia en el medio acuático (Sekuliv et al., 2019) y por tal motivo el monitoreo de estas sustancias debe ser más frecuente y realizarse durante las etapas de tratamiento de aguas residuales para evitar daños irreversibles ya que estos contaminantes se caracterizan por ser persistentes, existir a bajas concentraciones y se ha mencionado que, al no encontrarse de forma individual y formar mezclas complejas, pueden dar lugar a interacciones sinérgicas. Es necesario entonces, que los estudios estén enfocados en detectar estos fármacos también de forma simultánea, ya que en el medio acuático no se encuentran por si solos y existen además múltiples interferencias que pueden dificultar el análisis.

Esta revisión destaca los principales métodos que son frecuentemente aplicados en la detección de CE de origen farmacéutico en matrices de agua, ya que es importante implementar y distinguir tecnologías analíticas eficientes para un mayor monitoreo ambiental de los cuerpos de agua y así reducir los efectos en el ambiente y en la salud humana. En este capítulo se discutirán diferentes técnicas de análisis y se compararán desde diferentes puntos de vista.

3.1.1. Cromatografía líquida y espectrometría de masas

La gran mayoría de las técnicas analíticas para determinaciones específicas de contaminantes emergentes (CE) han recurrido a la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para compuestos farmacéuticos (Paíga et al., 2019). Los métodos más comunes están basados generalmente en cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) y el método de extracción más común es SPE (extracción en fase sólida) para los residuos farmacéuticos (Tabla 1). En un estudio (Ng et al., 2020) desarrollaron un método analítico cuantitativo rápido para 135 contaminantes de preocupación emergente (CE) en aguas residuales sin tratar mediante LC-MS/MS y la aplicación a muestras de tres plantas de tratamiento de aguas residuales en el Reino Unido, Estados Unidos y México permitió la detección de 58 compuestos individuales en todas las muestras de los cuales solo 56 fueron cuantificables, además se evaluó el uso de SPE para la eliminación de la matriz apuntando a determinar cualquier mejora en términos de sensibilidad. Otros estudios similares que se resaltan en la Tabla 1 también han utilizado SPE como método de extracción para reducir interferencias y este presenta resultados alentadores frente a otros métodos y es que, en un tiempo de 5,5 minutos, se podrían realizar hasta 261 inyecciones en un día, lo que representa un rendimiento superior.

En otra investigación evaluaron la presencia y distribución de 81 compuestos farmacéuticamente activos (PhACs) en la zona vulnerable de la región del Delta del Ebro (Cataluña, España) mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC), acoplado a un espectrómetro de masas en tándem de trampa iónica lineal cuadrupolo y fuente de ionización Turbo Ion Spray. 28 de los 57 compuestos detectados en las aguas residuales efluentes se identificaron positivamente en estuarios y aguas marinas, lo que revela que los vertidos de las EDAR son una fuente importante de contaminación en los entornos costeros y que los PhACs son marcadores adecuados de contaminación urbana en estas áreas (Čelić et al., 2019).

Productos farmacéuticos vertidos en aguas residuales de un hospital público fueron detectados mediante la técnica LC-MS/MS y el método analítico presentó buena sensibilidad, entre otras ventajas (Tabla 1), para la cuantificación las muestras en este estudio se analizaron por triplicado (Hernández-Ramírez et al., 2021). De manera similar se evaluaron la presencia de 24 productos farmacéuticos (dentro de los que se incluyen 15 antibióticos, tres analgésicos/antiinflamatorios, tres antiepilépticos / antidepresivos, dos betabloqueantes y un regulador de lípidos) en 75 muestras de agua recogidas de cuatro bahías del Lago Victoria en Uganda (África) a través de LC-MS/MS y la cuantificación de cada analito se llevó a cabo en una curva de calibración de 10 puntos en el rango de $1 \mu\text{g L}^{-1}$ a $1000 \mu\text{g L}^{-1}$ utilizando el método de cuantificación estándar interno (Nantaba et al., 2020), al igual que en este estudio, todos los mencionados previamente utilizaron SPE como método de extracción y estándar interno (IS) como método de cuantificación debido a sus múltiples ventajas como son la reducción de interferencias y mejora considerable en la linealidad.

Por otro lado, se evaluaron 83 productos farmacéuticos en muestras de efluentes y afluentes de EDAR en Leiria, Portugal por UPLC-MS/MS, el conjunto de productos farmacéuticos evaluados pertenece a diferentes clases terapéuticas, que incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos y antibióticos, este método fue validado en cuanto a linealidad, límites de detección del método (MDL), límites de cuantificación del método (MQL), precisión, recuperación y efecto de matriz (Paíga et al., 2019) y también se detectaron un total de dieciocho compuestos, incluidos siete productos farmacéuticos, sus productos de transformación y sus metabolitos. Lo anterior, implica que, algunos productos de transformación y/o metabolitos no se eliminan por completo en las plantas de tratamiento de aguas residuales como han mencionado algunos autores (Čelić et al., 2019; Guruge et al., 2019; Vargas et al., 2020) y estos, se introducirán en descargas a través del efluente de la PTAR y entrarán en las aguas superficiales junto con sus precursores.

Dentro de los métodos reportados en diversos estudios (Nannou et al., 2019; Hernández-Ramírez et al., 2021) la LC con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es por excelencia un sistema que permite la detección eficiente de mezclas de múltiples componentes con tiempos de análisis menores y métodos de extracción (SPE, inyección directa...) y cuantificación (IS) que ayudan a disminuir de forma considerable las interferencias como los efectos de matriz y mejoran la linealidad. Además de los enfoques tradicionales de SPE fuera de línea o en línea, también se informan otras técnicas que incluyen liofilización, inyección directa, extracción por sorción y microextracción en fase sólida (SPME) para el pretratamiento de muestras acuosas (Nannou et al., 2019).

3.1.2. Cromatografía líquida y espectrofotometría

Algunos investigadores en la cuantificación por medio de LC-MS/MS, han aplicado el método de patrón interno (IS) con el objetivo de compensar el efecto de la matriz durante la determinación de productos farmacéuticos en aguas residuales, no obstante, los métodos basados en cromatografía líquida y espectrometría de masas deben apuntar a reactivos más ecológicos que ayuden a mitigar el impacto ambiental generado por su frecuencia de aplicación en muchos países. El uso indiscriminado de analgésicos como el paracetamol o también conocido como acetaminofén (ACT) ocasiona mayor frecuencia de detección en el ambiente acuático ya sea directamente por desechos de los consumidores y hospitales o por las descargas de las PTAR (Čelić et al., 2019; Lu et al., 2018) surgiendo la necesidad de trabajos como el de Maldonado (2018) que elaboró dos nuevas metodologías validadas para la determinación y cuantificación del ACT como contaminante emergente, en muestras de agua subterránea en la ciudad de Monterrey con una metodología directa que empleó cromatografía líquida de alta resolución y una segunda metodología biocatalítica (indirecta) basada sobre la inhibición del proceso oxidativo del sustrato estándar (una sal de diamonio) por la enzima lacasa, en presencia de ACT y se empleó espectroscopia UV-vis para la determinación, según los resultados la inhibición enzimática es selectiva para el paracetamol.

Uno de los principales productos farmacéuticos que se encuentran en las aguas residuales son los antibióticos, que generalmente se originan de preparados terapéuticos y nutracéuticos tanto humanos como animales (Wang et al., 2018) y en respuesta a esto surgen investigaciones como la de El-Yazbi et al. (2020) quienes elaboraron dos métodos espectrofotométricos validados para la determinación simultánea de la mezcla de antibióticos azitromicina (AZI) y levofloxacin (LEVO) en forma de dosificación farmacéutica utilizando

procedimientos analíticos ecológicos. Los métodos desarrollados son simples y altamente reproducibles para la determinación simultánea de los fármacos estudiados con alta selectividad y sensibilidad, según lo reportado, podemos deducir que el método facilita la aplicabilidad del análisis en laboratorio si se optimiza para matrices de agua, ya que la instrumentación es asequible y el método está orientado a una reducción en los efectos adversos en el ambiente.

3.1.3. Métodos electroquímicos

Dentro de lo reportado en esta revisión, se han detectado contaminantes farmacéuticos en diferentes cuerpos de agua en América, Europa, Asia y África por varios métodos que incluyen CL, espectrometría de masas, espectrofotometría y métodos electroquímicos; estos últimos asociados en gran medida al desarrollo y aplicación de biosensores (Shalauddin et al., 2017; Campaña et al., 2019) debido a la capacidad de detectar simultáneamente varios componentes en el agua, influyendo directamente en los costos y en el tiempo de análisis.

En un artículo de revisión Campaña et al. (2019) reportaron una descripción general de los últimos desarrollos en biosensores de microfluidos amperométricos que incluyen modelado y simulación multifísica, diseño, fabricación, pruebas y métodos de operación. Se describen diferentes tipos de biosensores aplicables en la detección de desechos farmacéuticos en aguas residuales, destacando los basados en oxidasas/peroxidasas y la integración con plataformas microfluídicas y mencionan que, a pesar de resultados favorables en diversos estudios relacionados con este tipo de biosensores, aún existen limitaciones a superar, como pueden ser la baja sensibilidad y selectividad en matrices complejas (mezclas), baja resiliencia a los cambios de pH y temperatura, entre otras.

Un gran inconveniente se presenta durante el análisis de muestras complejas como las aguas residuales y una posible solución es enfocar los estudios en el desarrollo de biosensores más selectivos y de fácil acceso, de esta forma podrían competir con otros métodos en el análisis de este tipo de matrices.

Fue reportado el diseño de un sensor electroquímico mediante el método de fundición por gota para la detección de diclofenaco sódico (DS), mediante la combinación de la importante propiedad catalítica de los nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNTs), los resultados demostraron que el híbrido MWCNTs/CTs-Cu/GCE revela múltiples ventajas (Tabla 1) frente a otros sensores (Shalauddin et al., 2017). Adicionalmente, los MWCNTs presentan actividad catalítica con potencial para aplicaciones en electroquímica industrial (TermehYousefi et al., 2017).

La búsqueda de alternativas más económicas y sencillas, impulsa estudios como el desarrollado por Costa et al. (2019) en el cual fabricaron la primera plataforma en papel (Figura 3) para la determinación de diclofenaco (DCF), la celda electroquímica consistía en un electrodo de trabajo (WE) de papel combinado con electrodos de contador (CE) y pseudoreferencia (RE) basados en alambres metálicos y se obtuvieron recuperaciones de 100% y 94% con un análisis en muestras de agua de grifo enriquecida que demuestra la precisión de la metodología para el análisis de DCF y adicionalmente, sus numerosas ventajas (Tabla 1) lo convierten en un dispositivo muy conveniente para el monitoreo ambiental, que puede competir con dispositivos sofisticados, siendo uno de muy bajo costo.

Las investigaciones se siguen enfocando en el desarrollo de dispositivos electroquímicos que superen limitaciones de los anteriores y que puedan competir con otras técnicas de análisis. Entre ellos el propuesto por Vita et al. (2018) donde fue desarrollada una

configuración de celda para extracción in situ y preconcentración (basada en microextracción líquido-líquido) y electroanálisis adicional a nivel de trazas (Figura 4), evaluando el rendimiento del dispositivo electroquímico con ciprofloxacina (CIPRO) como analito modelo debido a su frecuencia de aparición en la lista contaminantes emergentes en muestras de agua presentando numerosas ventajas frente a otros métodos electroquímicos (Tabla 1); convirtiendo el método en un candidato potencial para futuras investigaciones enfocadas en la determinación de productos farmacéuticos a nivel de trazas.

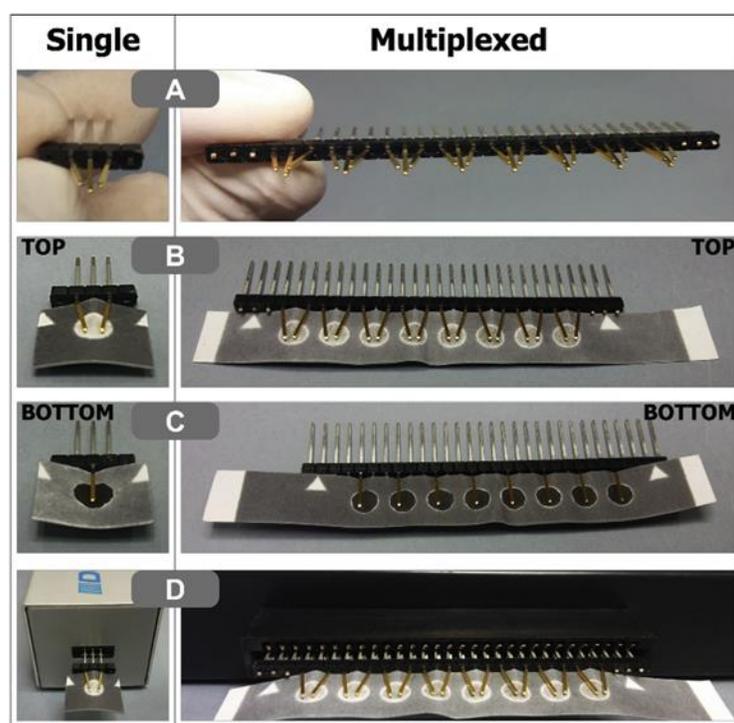


Figura 3. Fotografías de primera plataforma en papel para detección de DCF: A) conectores enchapados en oro después de doblarlos para obtener clips donde se insertan los electrodos de trabajo basados en papel; B) vistas desde arriba y C) desde abajo de las celdas electroquímicas completas; D) plataformas insertadas en una interfaz comercial para conectar los electrodos al potenciostato, para los dispositivos electroquímicos en papel simples (izquierda) y multiplexados (derecha). (Costa et al, 2019).

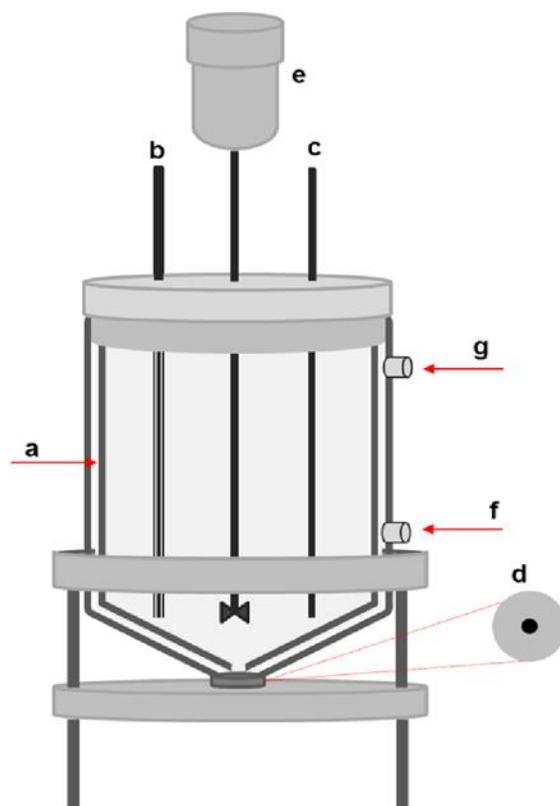


Figura 4. Representación esquemática de la nueva configuración de la celda electroquímica . (a) Celda electroquímica encamisada (capacidad de 30 mL de muestra o depósito de electrolito), (b) Ag/AgCl (KCl_{sat.}) como electrodo de referencia , (c) alambre de platino como electrodo auxiliar y (d) electrodo de trabajo: disco de carbono vítreo (2 mm de área geométrica), (e) motor de la impresora, (f) entrada y (g) salida para agua de refrigeración (Vita et al, 2018).

A pesar del avance en materia de electroquímica, existen muchas limitaciones como consecuencia de las bajas concentraciones en las que se encuentran los fármacos en el ambiente acuático, los estudios a futuro deben orientarse hacia el desarrollo de metodologías más sensibles y análisis multicomponente, con menores tiempos de detección y métodos de extracción que reduzcan las interferencias y adicionalmente, que sean amigables con el medio ambiente.

Tabla 1. Determinación de fármacos en el recurso hídrico.

Estudio	Fármaco	Tipo muestra	Extracción		Identificación	Ventajas		Limitaciones	Referencias
			Preparación muestra	Detección		Características			
Cuantificación de residuos múltiples de alto rendimiento por LC-MS/MS	Azitromicina Diclofenaco Claritromicina Sulfametoxazol Trimetoprima	Aguas residuales	Inyección directa		ESI LC-MS/MS	> Linealidad, rango, exactitud y precisión. > 100 CE AR < tiempo, 260 inyecciones/día	Extracción SPE < sensibilidad < linealidad > 10 µl	Ng et al. (2020)	
Productos farmacéuticos como marcadores químicos de contaminación de aguas residuales en la zona vulnerable del Delta del Ebro (España)	Acetaminofén Valsartán Claritromicina Trimetoprima	Efluentes y afluentes de PTAR. Aguas fluviales y marinas.		SPE	UPLC/MS ESI/IS	Herramienta sólida para identificar los farmacéuticos más persistentes y ecológicamente relevantes como marcadores químicos de contaminación.	>Costos de instrumentación. Tratamiento riguroso de las muestras.	Čelić et al. (2019)	
Determinación de residuos farmacéuticos de un hospital público mediante LC-MS/MS.	Enalapril Propranolol Naproxeno Ibuprofeno Sulfametoxazol	Aguas residuales hospitalarias		SPE	LC-MS/MS ESI	Alta selectividad y selectividad. Amplio rango de linealidad. >Eficiencia en matrices complejas.	Se requiere corrección del efecto de matriz (supresión de iones). Algunos compuestos objetivo presentaron % de recuperación muy bajos.	Hernández-Ramírez et al. (2021)	
Evaluación de 83 productos farmacéuticos por UHPLC-MS/MS: variación horaria	Sulfapiridina Diclofenaco Propranolol	Aguas residuales		SPE	UHPLC-MS/MS	Buena linealidad y porcentajes de recuperación >75% para la mayoría de fármacos. Permite monitorear sustancias de diversas clases terapéuticas.	Algunos fármacos revelan recuperaciones muy bajas. Se pueden presentar colas o sensibilidad menor en algunos compuestos.	Paiga et al. (2019)	

Productos farmacéuticos y de cuidado personal por LC-MS en la ciudad de Beijing (China).	Eritromicina Triclosán Ketoprofeno Acetaminofén	Aguas superficiales	Extracción líquido-líquido	HPLC-MS/MS ESI	El cartucho de equilibrio hidrófilo-lipófilo utilizado presenta buena recuperación y reproducibilidad para compuestos tanto polares como apolares. > rango de pH (pH 0-14).	>Costos operativos. Los compuestos objetivo podrían degradarse durante el pretratamiento si no se toma un volumen de muestra adecuado.	Lu et al. (2018)
Determinación de compuestos farmacéuticos seleccionados en el agua del lago Victoria, Uganda	Oxitetraciclina carbamazepina Ibuprofeno Sulfametoxazol Eritromicina Trimetoprima	Aguas superficiales	SPE	LC-MS/MS.	Los análisis de regresión permiten asociar la calidad del agua con las concentraciones farmacéuticas detectadas. Facilita el monitoreo de fármacos con propiedades distintas y de uso abundante.	< porcentajes de recuperación de algunos compuestos.	Nantaba et al. (2020)
Dos nuevas metodologías validadas para la determinación y cuantificación del Paracetamol (acetaminofén)	Acetaminofén	Agua subterránea	Inyección directa. La muestra de agua subterránea fue recolectada y suministrada bajo los parámetros de CONAGUA-México.	Espectroscopia UV-visible HPLC	>Selectividad Empleo de reactivos económicos y amigables con el ambiente. >Potencial en el estudio de aguas subterráneas y agua potable.	Pretratamiento de las muestras.	Maldonado. (2018)
Primera plataforma en papel para la determinación de diclofenaco (DCF)	Diclofenaco	Agua potable enriquecida	Las soluciones de trabajo se preparan en agua o en solución tampón fosfato.	Voltametría cíclica (CV), de barrido lineal (LSV) y de pulso diferencial (DPV).	Diseño simple, novedoso y versátil de bajo costo. Permite análisis in situ, lo que facilita el monitoreo ambiental.	Requiere preconcentración de la muestra debido a que los fármacos generalmente se encuentran a nivel de trazas.	Costa et al. (2019)

Determinación a nivel de trazas de CE después de microextracción y electroanálisis <i>in situ</i> mediante una nueva configuración de celda	Ciprofloxacina	Agua potable enriquecida	Microextracción líquido-líquido	Voltametría de pulso diferencial (DPV)	Reemplaza los pasos tradicionales de agitación por uno simple e <i>in situ</i> . Acorta los procesos de baño de hielo o calentamiento adicional en uno solo. >Enfoque a nivel de trazas.	Requiere limpieza de la superficie del electrodo entre las mediciones para poder mantener resultados reproducibles.	Vita et al. (2018)
Iones de cobre inmovilizados en MWCNTS-Chitosan: sensor amperométrico mejorado para DS.	Diclofenaco	Solución acuosa	Se prepararon soluciones de diclofenaco bajo condiciones de pH óptimas.	ESI VC SWV (Voltametría de onda cuadrada)	Frente a las interferencias biológicas en muestras reales mantiene su selectividad a DS. >transferencia de electrones entre el electrodo y el analito.	<respuesta electroquímica a altos valores de pH.	Shalauddin et al. (2017)

UHPLC/UPLC= *Cromatografía líquida de ultra alta resolución.*

3.2. Capítulo II: Alternativas para el tratamiento de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico

Las PTAR no logran eliminar de forma eficiente los contaminantes farmacéuticos y estos se encuentran de manera persistente en el medio acuático, causando alteraciones en el equilibrio del ecosistema. En este capítulo se identifican las tecnologías más usadas en los últimos años en materia de remediación de estos contaminantes: procesos de oxidación avanzados (POA), procesos con absorbentes y procesos biológicos, dentro de las tecnologías expuestas, los POA (fotocatálisis, fotolisis y métodos Fenton, etc.) tienen la capacidad de eliminar diversos contaminantes en el agua y han ganado gran interés recientemente, estos se describen a continuación.

3.2.1. Procesos de oxidación avanzada (POA)

Con el objetivo de eliminar diversos contaminantes emergentes del agua potable, se utilizan métodos avanzados de tratamiento de agua como la fotocatalisis, fotolisis, la ozonización y la oxidación de Fenton para la descomposición y mineralización completa de los contaminantes farmacéuticos (Kumar et al., 2019).

Estos POA también son frecuentemente utilizados para el tratamiento de los efluentes de las plantas de tratamiento de las aguas residuales (PTAR), sin embargo, aunque la ozonización constituye una oxidación química, presenta desventajas ante otros POA como los basados en radicales libres (Oliveira et al., 2020) y adicionalmente, el ozono se considera bastante peligroso, ya que se encuentra en forma de gas comprimido. Es por esto, que nos centraremos principalmente en otros métodos de oxidación avanzada (fotocatálisis, fotolisis y Fenton) en este apartado.

3.2.1.1. Fotocatálisis

Los procesos de fotocatálisis son utilizados frecuentemente en el tratamiento de aguas residuales y cada vez se sintetizan nuevos materiales catalíticos (Tabla 2) con excelentes propiedades para la degradación de contaminantes farmacéuticos. Los catalizadores empleados ofrecen altas tasas de degradación y recuperación, reducen los efectos de toxicidad gracias a la mineralización de productos intermedios, pueden ser específicos o también ser aplicados en la eliminación de diversos contaminantes en efluentes y mezclas complejas.

Una degradación de contaminantes emergentes orgánicos (CEO) en efluentes de aguas residuales fue efectuada por medio de fotocatálisis electroquímica en mallas de TiO₂ nanoestructuradas, el TiO₂ inmovilizado se obtuvo mediante oxidación electrolítica de plasma (PEO) y las aguas residuales se enriquecieron con carbamazepina, que es una de los principales CEO en las aguas residuales municipales según se ha reportado, adicionalmente, el estudio de los productos de transformación permitió proponer un mecanismo de degradación de la carbamazepina (Murgolo et al., 2019). Las muestras se recogieron de una PTAR del área de Milán, Italia y el catalizador soportado se probó 15 ciclos con éxito, lo que demuestra que es un buen candidato de ser utilizado en un paso terciario de aguas residuales real destinado a eliminar los contaminantes farmacéuticos.

El porcentaje de degradación fue bastante eficaz y es comparable con otros catalizadores, presenta ventaja en el tiempo de degradación el cual es relativamente corto si lo comparamos con otros (Tabla 2), en síntesis, este catalizador empleado para la fotocatálisis electroquímica, no es eficiente solo para la carbamazepina, también puede ser usado para eliminar distintos contaminantes emergentes en efluentes de PTAR.

Recientemente sintetizaron un nuevo fotocatalizador nanocompuesto $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{TNS-001}$ de esquema Z mediante una reacción hidrotérmal y de deposición simple cuyo rendimiento en catálisis se evaluó para la degradación de naproxeno (NAP) bajo radiación de luz solar simulada en una solución acuosa. el NAP en la solución se degradó casi por completo en 12 min de irradiación con una tasa de remoción de TOC del 69.1% con 40 min de irradiación de luz solar simulada. Con este tiempo de irradiación (40 min) se observó un 7,1% de la tasa de inhibición del crecimiento de *Chlorella vulgaris* lo que podría atribuirse principalmente a que la mayoría de NAP y sus productos intermedios se habían mineralizado en CO_2 y H_2O (Wu et al., 2021).

Se puede considerar que el fotocatalizador sintetizado proporciona una alternativa eficiente para la degradación del naproxeno y a la vez controla los efectos de toxicidad por medio de la mineralización de los productos intermedios que se forman en el proceso de catálisis. Los procesos de oxidación avanzada juegan un papel importante en el control y estudio de contaminantes emergentes, con gran influencia hacia los de tipo farmacéuticos.

De manera reciente, también obtuvieron un catalizador nanocompuesto $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-TiO}_2$ mediante el método sol-gel, se probó en la degradación fotocatalítica de acetaminofén (ACT) utilizando el fotocatalizador preparado bajo irradiación solar simulada, el efecto de la concentración inicial se investigó en el rango de 30 a 300 mg/L, se encontró que la tasa de remoción más alta del 95.85% estaba a una concentración inicial de 30 mg/L de ACT. Se definió que la carga de catalizador y el pH inicial no afectó significativamente la tasa de degradación de ACT en los rangos respectivos que la eficiencia de eliminación de ACT fue ligeramente mayor en condiciones alcalinas ~ pH 11 (95,85%) en comparación con 93,12% y 93,46% a pH 7 (condiciones naturales) y 3 (condiciones ácidas), respectivamente

(Khasawneh et al., 2021). En diferentes condiciones de pH se muestran resultados satisfactorios, lo que lo convierte en un catalizador versátil, con eficiencias de degradación comparables a otros materiales (Tabla 1) y para futuras aplicaciones y/o mejoras, es importante tener en cuenta la concentración inicial de acetaminofén, ya que esto puede influir significativamente en la eficiencia de la degradación catalítica.

Catalizadores TiO_2 y ZnO fueron evaluados comparativamente en la fotodegradación de paracetamol en una solución acuosa, los experimentos fotocatalíticos se realizaron utilizando radiación solar simulada y se estudió una solución de 50 ml de una concentración ajustada de paracetamol, luego se usó el método Brunauer-Emmett-Teller (BET) para el estudio del área de superficie específica en las isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno, utilizando un sistema de línea de vacío preparado de forma manual en el laboratorio. Las nanopartículas de ZnO se obtuvieron mediante un método de precipitación térmica directa y simple y las nanopartículas de TiO_2 se consiguieron mediante un método de precipitación, entre los catalizadores los de ZnO mostraron mayor eficiencia y los demás estudios se centraron en estos (Zyoud et al., 2020).

Las características de superioridad de las partículas sintéticas de ZnO en comparación con las partículas comerciales se ve reflejada en la Tabla 2 y adicionalmente, el análisis de costos arroja que el proceso catalítico es viable incluso a escala de laboratorio y amigable con el medio ambiente, lo que lo convierte en un sistema de fotodegradación competente.

3.2.1.2. Fotólisis

La fotólisis puede ser definida como un proceso que mediante la intervención de luz y la absorción de fotones permite la degradación de contaminantes (Guillermo., 2020 cuya fuente de luz puede ser una lampara UV o incluso el sol. Antibióticos fenicólicos (PAB) fueron degradados por UV/H₂O₂, incluidos el florfenicol (FLO), el cloranfenicol (CAP) y el tiamfenicol (THA) en dos etapas: primero, fotólisis directa (mediante irradiación UV) y, en segundo lugar, la fotólisis indirecta (especies de radicales reactivos), el estudio de la influencia de la alcalinidad arrojó que la presencia del HCO₃⁻ produce un efecto negativo en la degradación de los PAB, mientras que los Cl⁻ y NO₃⁻ no tuvieron impacto significativo en el proceso (Yin et al., 2018) y adicionalmente se analizó el efecto del ácido fúlvico (FA) sobre la degradación de los PAB en el proceso UV/H₂O₂, mostrando un efecto negativo a concentraciones elevadas, en matrices de agua real la eficiencia de la reacción se evaluó en agua natural del río Xiangjiang y lago Taozi, los resultados demuestran que la eliminación de PAB mediante el proceso UV/H₂O₂ en matrices de este tipo presenta algunas limitaciones (Tabla 2).

La fotólisis es eficaz en la eliminación de antibióticos y otros productos farmacéuticos. Como se ha mencionado, en la fotólisis se puede usar Luz solar o UV para la degradación, tanto la fotólisis directa o indirecta, así como los procesos combinados presentan altas tasas de rendimiento en la remediación de los contaminantes estudiados, sin embargo, se deben optimizar las condiciones a la hora de aplicar los procesos en muestras reales, ya que los experimentos demuestran que la materia orgánica natural y la alcalinidad generan interferencias.

Tabla 2. Remediación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico mediante fotocátalisis y fotólisis.

Material	Fármaco	Muestra	Tiempo (min)	Eficiencia de degradación	ventajas	Limitaciones	Referencia
Mallas nanoestructuradas de TiO ₂	Carbamazepina	Aguas residuales	45	75-100%	Se puede usar positivamente durante 15 ciclos. Alta eficiencia de remoción de carbamazepina. Candidato potencial en la degradación de una variedad de CE en muestras reales complejas.	Requiere mejoras para la ampliación del proceso. Los costos energéticos deben reducirse para competir con otros métodos usados en las PTAR.	Murgolo et al. (2019)
Nanocompuestos de Fe ₂ O ₃ -TiO ₂	Acetaminofén	Aguas residuales farmacéuticas sintéticas	180-210	95.85%	Eficaz para la degradación de acetaminofén. Amplia área superficial del catalizador y presencia de sitios activos.	La tasa de eliminación se ve afectada por ciertos valores de pH y significativamente por la carga inicial de acetaminofén.	Khasawneh et al. (2021)
Nanopartículas de ZnO y TiO ₂	Acetaminofén	Solución acuosa	120	83%	Superioridad de las partículas sintéticas de ZnO en comparación con las partículas comerciales: Gran área superficial específica, alta reciclabilidad y menor tamaño. Económicamente viable.	Los valores de pH, concentración de acetaminofén y carga de catalizador deben optimizarse para no afectar el rendimiento catalítico.	Zyoud et al. (2020)
UV/H ₂ O ₂	Cloranfenicol	Aguas residuales sintéticas	150	96.29%	El método permite la degradación de varios antibióticos fenicólicos. Tiene potencial en el tratamiento de matrices de agua complejas.	La presencia del HCO ₃ ⁻ y el ácido fúlvico produce un efecto negativo en la degradación. En matrices reales se debe considerar la influencia de materia orgánica natural y la alcalinidad.	Yin et al. (2018)
Fotocatalizador nanocompuesto Ag ₂ CO ₃ /TNS-001 de esquema Z	Naproxeno	Solución acuosa	12-40	94,9%	Rendimiento fotocatalítico superior bajo luz solar simulada. Controla los efectos de toxicidad por medio de la mineralización de los productos intermedios	El rendimiento catalítico se reduce ligeramente después del ciclo de reciclaje inicial. Aunque permanece constante en los posteriores. Exceso de Ag ₂ CO ₃ reduce la actividad catalítica.	Wu et al. (2021)

3.2.1.3. Métodos Fenton

Los procesos de oxidación avanzada basados en Fenton, utilizan reactivos comunes, de naturaleza no tóxica o de baja toxicidad y pueden ser muy eficientes como alternativa de tratamiento de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el agua mediante la intervención de la energía solar. Los sistemas Fenton homogéneos han ido perdiendo interés por presentar mayores limitaciones y los estudios se han enfocado en los métodos Fenton heterogéneo y esta revisión destaca dos tipos de procesos Fenton heterogéneos: sistemas electro y sono Fenton.

3.2.1.3.1. Proceso electro-Fenton

El sistema electro-Fenton ha sido desarrollado para superar las limitaciones del proceso Fenton, así las reacciones de Fenton convencionales pueden mejorarse y acelerarse fácilmente mediante electroquímica (Kumar et al., 2019). Se reportó la degradación de la tetraciclina se efectuó usando el método heterogéneo de electro-Fenton-pirita y se compararon los resultados con el método convencional de electro-Fenton, La HPLC de exclusión iónica reveló la eliminación completa de subproductos ácidos y el nitrógeno presente en la tetraciclina se mineralizó principalmente en NH_4^+ con esta mayor eficiencia de la electro-Fenton-pirita atribuida la autorregulación del Fe^{2+} soluble y el pH a 3,0 del catalizador de pirita que favorece una mayor generación de $\bullet\text{OH}$ a partir de la reacción de Fenton (Barhoumi et al., 2017), por otro lado, en un estudio sintetizaron con éxito una serie de nanopartículas mesoporosas de $\text{Mn}_x\text{Co}_{3-x}\text{O}_4$ con un área superficial elevada y fueron aplicados como catalizadores electro-Fenton estables eficaces para la degradación del fármaco ciprofloxacina (CIP) con destrucción de CIP que alcanzó el 100% en 5 h y análisis experimentales y de teoría funcional de densidad (DFT) pudieron corroborar la existencia de

pares redox de Mn^{2+}/Mn^{3+} y Co^{2+}/Co^{3+} , además, los resultados de microscopía electroquímica de barrido (SECM) sugieren que la capacidad de reacción redox del $MnCo_2O_4$ se mejoró y la velocidad de transferencia de electrones en la superficie de este óxido bimetalico fue 2,67 y 1,6 veces el número de MnO_2 y Co_3O_4 , respectivamente (Mi et al., 2019).

Según la bibliografía revisada, los sistemas electro Fenton superan limitaciones de los métodos Fenton convencionales al combinar estos con la electroquímica, consiguiendo mejorar la eficiencia de los procesos y se han utilizado en la degradación de fármacos como tetraciclina y ciprofloxacina (CIP) alcanzando rendimientos de hasta 100% en pocas horas. Algo novedoso es la combinación de las reacciones Fenton con ultrasonido, surgiendo así los llamados sistemas Sono-Fenton, los cuales han resultado ser prometedores con altas tasas de degradación a nivel de laboratorio y en muestras reales.

3.2.1.3.2. Proceso sono-Fenton

Cuando la reacción de Fenton se combina con la radiación de ultrasonido, el proceso se denomina sono-Fenton, las reacciones de Fenton podrían promoverse mediante irradiación ultrasónica en el proceso sono-Fenton con la síntesis rápida de iones ferrosos y la producción de más radicales hidroxilos a partir del agua sin la utilización de peróxido de hidrógeno (Kumar et al., 2019). Investigadores llevaron a cabo estudios de sonólisis y oxidación sono-Fenton para la eliminación de producto farmacéutico ibuprofeno (IBP) en agua destilada y de tipo residual, en primer lugar, llevaron a cabo experimentos de Fenton en condiciones silenciosas y el acoplamiento de la reacción de Fenton con ultrasonido de 20 kHz (US/F) resultó en una clara mejora de la tasa de degradación de ibuprofeno luego de los primeros 5 minutos de reacción, a baja concentración de reactivo, se observó una disminución total de

IBP en el proceso US/F (-) después de 3 h frente a solo 62% en F (-), con alta concentración de reactivo, la aplicación de US redujo el tiempo necesario para la degradación del 95% de IBP de 180 a 60 min, y en las mejores condiciones US/F (+) logró una conversión de TOC del 40% en 180 min, *frente al 10%* o menos para cada uno de los procesos por separado. Todos estos procesos se llevaron a cabo a escala de laboratorio (Adityosulindro et al., 2017) y la aplicación en muestras reales, en aguas recolectadas después del tratamiento biológico de una EDAR municipal ubicada en la aldea de Nailloux (Francia) pudo confirmar que IBP no compitió fuertemente por los radicales con las moléculas orgánicas presentes en la matriz y el contenido de carbono inorgánico se convirtió casi en su totalidad en ácido carbónico y CO₂ demostrando que los métodos Fenton son prometedores en la eliminación de productos farmacéuticos.

En el futuro, los estudios deberían apuntar más a la combinación de los sistemas Fenton con métodos biológicos para obtener mejor rendimiento y procesos más ecológicos. Los Procesos biológicos por sí solos representan alternativas verdes en la degradación de contaminantes ya sea por bacterias o actividad de las enzimas, sin embargo, la combinación de estos procesos con métodos químicos o físicos representan mecanismos prometedores para el tratamiento de aguas con presencia de contaminantes de procedencia farmacéutica.

3.2.2. Procesos con adsorbentes

Debido a sus múltiples ventajas los nanoadsorbentes se han convertido en una gran alternativa para el tratamiento de aguas. En cierta investigación reportaron que los nanoadsorbentes, son un candidato eficaz para la eliminación de compuestos farmacéuticos tóxicos del entorno acuoso, con el fin de ampliar la utilización de nanoadsorbentes en la adsorción de compuestos farmacéuticos, evaluaron, con base en diversos estudios, las rutas

de síntesis y las propiedades de los nanoadsorbentes para la eliminación de compuestos farmacéuticamente activos, además, la capacidad de recuperación y reutilización de los nanoadsorbentes ya que también juega un papel importante (Neha et al., 2021).

La nanotecnología es un campo de la ciencia relativamente nuevo que ha ido ganando interés en los últimos años debido a que puede ser aplicado para diversos propósitos, según sus propiedades de adsorción, las nanopartículas se pueden clasificar aproximadamente en los siguientes tipos, a base de carbono, a base de metal, a base de óxido de metal y nanocompuestos (Kumari et al., 2019). Tamaño pequeño, alto potencial para ajustarse según los requisitos, gran área de superficie por unidad de masa, presencia de numerosos sitios activos y alta eficiencia de eliminación de contaminantes son los aspectos más destacados de los nanoadsorbentes (Husein et al., 2019).

La producción de biocarbón procedente de residuos de biomasa de diferentes biomásas lignocelulósicas mediante tratamiento térmico con un suministro limitado de oxígeno da como resultados adsorbentes adecuados con potencial para la eliminación de contaminantes de aguas residuales (Yadav et al., 2021). Un adsorbente carbonoso fosforizado (CScPA) fue preparado a partir de biomasa lignocelulósica por medio de funcionalización termoquímica. Estudiaron micropartículas dopadas de fósforo (P) para la eliminación de contaminantes farmacéuticos emergentes como el sulfametoxazol (SMX), la carbamazepina (CBZ) y el ketoprofeno (KP) una solución acuosa (Sekuliv et al., 2019) y, el análisis demuestra que el comportamiento de adsorción de los productos farmacéuticos no se vio afectado significativamente por la presencia de algunos iones (Tabla 3), según los resultados CScPA mostró una excelente eficiencia de eliminación para todos los productos farmacéuticos probados.

La utilización de nanomateriales y su modificación adecuada (ajuste de la separación de carga, migración de carga a la superficie del semiconductor y estabilidad, etc.) los convierte en fotocatalizadores superiores para la degradación de contaminantes farmacéuticos emergentes (Kar et al., 2021). Fue sintetizado un bio-nanocompuesto de levadura- Fe_3O_4 (levadura magnética, MY) mediante una preparación in situ de un solo paso, utilizaron MY como núcleo y el antibiótico sulfametoxazol (SMX) como molde para producir polímeros magnéticos con impronta molecular de levadura magnética (MY@MIP) altamente selectivos al sulfametoxazol (Qiu et al., 2020) cuyos resultados de capacidad de absorción, regeneración y reutilización mostraron que la levadura magnética revestida con MIP (polímeros impresos molecularmente) podría ser aplicable como alternativa para la eliminación selectiva de SMX en matrices complejas como son los efluentes de plantas depuradoras de aguas residuales. Aumentar la especificidad del adsorbente es una estrategia de gran importancia para abordar los desafíos que estos presentan y mejorar la eficiencia de la eliminación adsorbente de muchos más antibióticos, en matrices de agua complejas (Lu et al., 2020).

En este apartado destacamos algunos estudios con materiales absorbentes en la remediación de productos farmacéuticos. Estos absorbentes presentan altas tasas de remoción en tiempos relativamente bajos para distintos fármacos (Tabla 3), los estudios próximos deberían centrarse más en la aplicación de estos absorbentes en procesos a gran escala, remediación durante el proceso de tratamiento de aguas y en las aguas residuales y no solo en la síntesis de más materiales y su caracterización, como se ha reportado en la literatura.

Tabla 3. Remediación de contaminantes emergentes de origen farmacéutico mediante materiales absorbentes.

Material	Fármaco	pH	Tiempo (min)	Eficiencia de eliminación	ventajas	Limitaciones	Referencia
Adsorbente carbonoso fosforizado (CScPA)	Sulfametoxazol Ketoprofeno	6.0	60	≈99%	Materia prima de bajo costo; el comportamiento de absorción no se ve afectado por iones Pb ²⁺ , Cd ²⁺ y Ni ²⁺ ; Alta eficiencia de eliminación.	El rendimiento de la adsorción se ve afectada por la dosis de adsorbente, el tiempo de contacto, la concentración inicial farmacéutica y la temperatura.	Sekuliv et al. (2019)
Polímeros magnéticos con impronta molecular de levadura magnética (MY@MIP)	Sulfametoxazol	4,7 y 9	360	≈92%	Buena capacidad de absorción, regeneración y reutilización; aplicable a muestras complejas.	La adsorción de SMX disminuye un 21 y un 34% después del primer y segundo ciclo.	Qiu et al. (2020)
Nanomaterial bimetalico Fe/Cu de valencia cero de <i>ficus benjamina</i>	Carbamazepina	5.0	20	≈95%	Compuesto ecológico prometedor para eliminar la carbamazepina de las soluciones acuosas. Eficiencia de eliminación superior.	La eliminación afectada por algunas condiciones experimentales como el pH, tiempo de contacto, dosis, velocidad de agitación y concentración de carbamazepina.	Abdel-Aziz et al. (2019)
Adsorbente nanocompuesto de hierro líquido iónico	Propranolol	9.0	40	≈90%	Altamente selectivo, fácilmente reciclable y capaz de trabajar muchos ciclos. Método rápido, ecológico y de bajo costo, puede usarse en diferentes muestras de agua para tratamiento de propranolol.	Se deben optimizar múltiples parámetros: efecto de la concentración, del tiempo de contacto, el pH, la dosis y el efecto de la temperatura.	Ali et al. (2017)
Biocarbón obtenido de fibra de palma aceitera	Acetaminofén	3.0	60	> 40%	Absorbente de bajo costo que se puede obtener a partir de desechos. Permite eliminar 3 productos farmacéuticos de alto consumo y de clases terapéuticas distintas. Resultados comparables a otros absorbentes carbonosos de bajo costo.	La interacción entre los productos farmacéuticos y el biocarbón es influenciada por el pH.	Grisales-Cifuentes et al. (2021)
	Cefalexina	3.0	60	> 60%			
	Valsartán	3.0	60	> 80%			

3.2.3. Procesos biológicos

Se encontró que fueron aislados tres géneros diferentes de bacterias puras, *Ochrobactrum sp.* SMX-PM1-SA1 (cepa SA1), *Labrys sp.* SMX-W1-SC11 (denominada cepa SC11) y *Gordonia sp.* SMX-W2-SCD14 (cepa SCD14) de diferentes fuentes mediante técnica de enriquecimiento en sulfametoxazol (SMX), las tres cepas bacterianas puras aisladas mostraron la capacidad de degradar SMX y también sus subproductos de transformación como el 4-aminofenol y el 3-amino-5-metilsoxazol, SMX-PM1-SA1, *Labrys sp.* SMX-W1-SC11 y *Gordonia sp.* SMX-W2-SCD14 mostraron hasta un 45,2%, 62,2% y 51,4% de degradación, respectivamente, en 288 h (Mulla et al., 2018) y según lo reportado, los resultados sugieren la utilización de estos microorganismos para la biorremediación de sitios contaminados con el producto farmacéutico y sus subproductos de transformación que generalmente presentan efectos tóxicos.

Investigadores efectuaron la eliminación de diclofenaco, paracetamol y carbamazepina de soluciones acuosas modelo mediante compuestos magnéticos de peroxidasa de rábano picante (HRP) encapsulada en gel y sol y lignina peroxidasa (LiP), la HRP y LiP se adsorbieron en nanopartículas de magnetita y se encapsularon por método sol-gel en una capa de sílice superficial, lo cual mejoró la estabilidad de los biocatalizadores en función del tiempo y la estabilidad térmica, los compuestos enzimáticos encapsulados mostraron una selectividad significativa frente a oxidación de los tres contaminantes orgánicos estudiados en el agua potable (de diclofenaco, paracetamol y carbamazepina). La carbamazepina y el diclofenaco se degradaron al 68% y al 64% mediante compuestos de LiP sol-gel, respectivamente, con pH de 5 a alta temperatura y la degradación total de carbamazepina y

diclofenaco se presentó a pH 3 (55 °C) en un periodo de 3 días, en el caso de HRP y LiP inmovilizados (Pylypchuk et al., 2020).

La síntesis de este tipo de catalizadores biológicos en la remediación de contaminantes farmacéuticos resulta ser, un método ecológicamente favorable, sin embargo, la mejora continua es indispensable para garantizar la sostenibilidad de los procesos.

3.3. Capítulo III: impacto ambiental de los contaminantes emergentes derivados de residuos farmacéuticos en el recurso hídrico

En el medio acuático, los productos farmacéuticos pueden formar mezclas complejas, lo que dificulta la vinculación de elementos individuales con el impacto ambiental, incluso en concentraciones bajas, tales mezclas también pueden dar lugar a interacciones sinérgicas (Ebele et al., 2017), se ha mencionado que los niveles de concentración elevados de sulfametoxazol encontrados se pueden atribuir a su alta estabilidad y larga persistencia en el ecosistema acuático (Mulla et al., 2018), es decir, la presencia de estos residuos farmacéuticos en el agua, puede mantenerse a través del tiempo, ingresar a los organismos y bioacumularse.

3.3.1. Presencia, efectos y evaluación de riesgos de los contaminantes farmacéuticos en aguas superficiales y subterráneas

3.3.1.1. Interacciones con parásitos y efecto en el huésped

Los parásitos pueden alterar las respuestas fisiológicas o bioquímicas del huésped a un contaminante en direcciones alternativas, dependiendo de si los factores estresantes interactúan de manera sinérgica, antagónica o aditiva (Sures et al., 2017). Recientemente, en un estudio establecieron una relación entre la concentración farmacéutica, la infección parasitaria y la condición en la trucha marrón (*Salmo trutta m. Fario*) recolectadas en localidades aguas arriba y aguas abajo de una planta de tratamiento de aguas residuales

(PTAR), las concentraciones farmacéuticas más altas se encontraron en el hígado, seguido por el riñón y el cerebro, con el mismo patrón observado en ambas localidades, con antibióticos y antidepresivos registrados en concentraciones mayores en general y, además el número de productos farmacéuticos detectados por unidad de pez fue menor en la localidad de referencia aguas arriba (5-13) y mucho mayor en la localidad aguas abajo (14-27), por lo que, tanto el número como la concentración de productos farmacéuticos en los tejidos de los peces reflejan su alta incidencia en el medio ambiente, confirmándose la capacidad de la trucha para bioacumular productos farmacéuticos (Pravdová et al., 2020) lo que genera un riesgo en la salud de los peces, por tanto, debería prestarse más atención a los efluentes de las PTAR en el ambiente acuático y buscar mecanismos para reducir dichos impactos.

La persistencia de estos contaminantes en fuentes importantes como lagos, ríos y aguas marinas afectan el equilibrio del ecosistema, ya que la interacción de los parásitos y bacterias con productos farmacéuticos generan distintos tipos de resistencia a los medicamentos y se han hecho estudios con farmacéuticos a concentraciones agudas en el pescado (Ogueji et al., 2019), demostrando que generan un riesgo para la condición de los peces y su desarrollo.

3.3.1.2. Interacciones con microplásticos y resistencia a los antibióticos

Los microplásticos (MP) pueden servir como portadores para el transporte de sustancias, como los compuestos farmacéuticos (Caruso., 2019). Una revisión sobre la amenaza inminente que representan los MP asociados con los productos farmacéuticos para el medio acuático y la salud pública fue reportada por Vieira et al (2021) quienes analizan la influencia de factores ambientales, como el pH, el estrés mecánico y la fotodegradación, teniendo como finalidad dilucidar cómo podrían asociarse ambas sustancias, cuáles son sus vías de degradación simultáneas y entender mejor las interacciones que ocurren entre los MP y

productos farmacéuticos, los resultados de los estudios de toxicidad muestran que, cuando se combinan los contaminantes en cuestión, aumentan los efectos adversos generales sobre diversas formas de vida. Estos hallazgos sugieren que se debe estudiar más a fondo las rutas de degradación de los productos farmacéuticos en entornos con MP para entender mejor sus mecanismos de acción y desarrollar tecnologías para controlar sus impactos.

Un estudio arrojó información relevante sobre varios factores responsables de la resistencia a los antibióticos y productos relacionados en la microbiota y además se discuten muchos factores genéticos, enzimáticos y ambientales discretos junto con estudios de casos para validar el impacto de los productos farmacéuticos en la aparición de resistencias, se describió que existe un vínculo directo entre la aparición de resistencia a los antibióticos y el uso de antibióticos en diversas aplicaciones y se ha identificado una mayor tolerancia a los antibióticos en *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus spp.* Y bacterias gram negativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) como *E. coli* (Chaturvedi et al., 2021). La resistencia a los antibióticos es un problema global, cuyo resultado es un número muertes en aumento debido a la infección con una cepa de bacterias resistentes y dado que muchos contaminantes farmacéuticos como los antibióticos se introducen ambientalmente después del uso en humanos o veterinarios, las concentraciones de metabolitos pueden ser más altas que la de los fármacos en cuestión (Ebele et al., 2017). Estudios recientes han demostrado que las bacterias resistentes pueden enriquecerse selectivamente incluso en concentraciones de antibióticos varios cientos de veces más bajas de lo que se esperaba anteriormente, como las que se encuentran en las aguas residuales (Sandegren, 2018).

3.3.1.3. Riesgos en humanos y peces debido a la presencia en algunos ríos y efluentes de PTAR

De acuerdo a lo revisado en este trabajo, queda claro que la presencia y el aumento de contaminantes emergentes de origen farmacéutico en el recurso hídrico representa un riesgo para la vida acuática y la salud humana. Se investigó la presencia de nueve fármacos (amoxicilina, cafeína, cloranfenicol, ciprofloxacina, dexametasona, diclofenaco, nitrofurazona, sulfametoxazol y triclosán) y los riesgos potenciales (para la salud humana y ecotoxicológicos) en los ríos Lui, Gombak y Selangor (Malasia), todos los productos farmacéuticos evaluados se detectaron en los tres ríos, excepto el triclosán, la dexametasona y el diclofenaco, que no se detectaron en algunos de los lugares de muestreo, y el total de los compuestos farmacéuticos, excepto la ciprofloxacina y la dexametasona, tienen un valor $HQ_{HH} < 1$. Es necesario recordar que el valor del cociente de peligrosidad del riesgo para la salud humana (HQ_{HH}) < 1 indica un riesgo insignificante para la salud humana, mientras que $HQ > 1$ sugiere una probabilidad de efectos adversos en adultos y niños (Praveena et al., 2018), por ende, la ciprofloxacina y la dexametasona presentan un riesgo significativo para la salud humana en esta región de Malasia, es recomendable un mayor monitoreo ambiental para ejercer mejor control de sustancias peligrosas en aguas superficiales de poblaciones vulnerables. El consumo de productos farmacéuticos humanos, especialmente para tratar y controlar enfermedades relacionadas con la obesidad, está en aumento, considerando que Malasia tiene el mayor número de personas con sobrepeso y obesidad en los países de Asia (Chan et al., 2017).

Se ha investigado también la presencia y riesgo ecológico de 22 contaminantes emergentes (CE) en el río Jilin Songhua (noreste de China), incluyendo los efluentes de una planta de

tratamiento de aguas residuales (PTAR) junto al río, las concentraciones de estos CE cerca del afluente contaminado y la PTAR eran relativamente altas y, entre los resultados relevantes se encontró que el antibiótico eritromicina presentaba un riesgo generalmente medio en el agua de los ríos y los efluentes de las PTAR (He et al., 2018) lo que hace indispensable un mayor monitoreo de los ríos para el control de las sustancias que presenten cocientes de riesgos (RQ) significativos.

Aunque los productos farmacéuticos generalmente están diseñados para tener una baja toxicidad, pueden tener efectos secundarios no deseados, particularmente en especies no objetivo como el pescado (Pravdová et al., 2020). Una evaluación de los efectos de toxicidad aguda del analgésico ibuprofeno sobre el comportamiento y los parámetros hematológicos del bagre africano *Clarias gariepinus* en muestras expuestas a concentraciones agudas reveló cambios de comportamiento y fenotípicos en los peces supervivientes, los cambios observados en el estudio mostraron que el ibuprofeno afectó negativamente la salud de los peces y se recomienda que la descarga de ibuprofeno al medio acuático sea monitoreada y controlada, para disminuir o evitar efectos tóxicos (Ogueji et al., 2019).

3.3.1.4. Contaminación de aguas subterráneas por infiltración

Los productos farmacéuticos al ser arrojados al medio ambiente a través de descargas de las PTAR o el mal uso de los desechos de los consumidores, pueden ingresar incluso a las aguas subterráneas. Un estudio evaluó el impacto de las prácticas de infiltración en la contaminación de agua subterránea (GW) para 12 plaguicidas y 4 productos farmacéuticos seleccionados de acuerdo con su relevancia ecotoxicológica y su probabilidad de estar presentes en aguas pluviales urbanas y GW, los experimentos se llevaron a cabo en cuatro sistemas de infiltración de escorrentía de aguas pluviales (SIS) pertenecientes al área

metropolitana oriental de Lyon (Francia) y se monitorearon en el ámbito del observatorio de campo en hidrología urbana (OTHU). La infiltración de aguas pluviales en uno de los SIS contribuyó significativamente al deterioro de GW por sulfametoxazol y carbamazepina, en otros se observó una alta dilución mediante la infiltración, se comprobó que la infiltración de aguas pluviales aumentó considerablemente la concentración de carbamazepina (anticonvulsivante–analgésico) y sulfametoxazol (antibiótico) en el agua subterránea (Pinasseau et al., 2020), estos resultados revelan que existe un riesgo para las aguas subterráneas que sufren infiltración de aguas pluviales en localidades donde el uso de compuestos farmacéuticos es frecuente y no se da el tratamiento adecuado de sus desechos.

3.3.1.5. Presencia y posibles riesgos en aguas para el consumo humano

En la actualidad existen pocos programas de monitoreo constante e investigaciones significativas sobre la exposición humana a productos farmacéuticos presentes en el agua potable, sin embargo, las concentraciones que se han observado generalmente no presentan un riesgo para la salud humana, no obstante, las poblaciones vulnerables generalmente no cuentan con un sistema de tratamiento de agua potable y están expuestos a concentraciones de estos contaminantes que pueden llegar a ser nocivas. Para analizar agua potable, se recolectaron un total de 108 muestras de 21 sitios de muestreo a lo largo de 6 campañas de muestreo, correspondientes al agua del grifo derivada del río Danubio de la región metropolitana de Budapest (Hungría) con la finalidad de evaluar la presencia y riesgo para la salud de compuestos farmacéuticamente activos (PhACs), la evaluación de riesgo para la salud humana se realizó (basada en el cociente de riesgo humano [hRQ]) para los compuestos farmacéuticamente activos detectados y se examinaron en total 102 PhACs, de los cuales 19 se detectaron en las muestras de agua del grifo clorada persistentemente, sus concentraciones

fueron inferiores de lo que se suponía anteriormente por causa de la contaminación de los recursos de agua no tratada (cruda) con niveles de riesgo insignificante ($hRQ < 1$) para todos los compuestos analizados y la carbamazepina tuvo los hRQ más altos (Kondor et al., 2021) Estudios como este demuestran que los productos farmacéuticos pueden persistir en muestras de agua potable, es conveniente un monitoreo continuo para evitar posibles riesgos.

3.3.1.6. Presencia y riesgo ambiental en aguas costeras y oceánicas

Un amplio estudio evaluó la presencia, distribución y riesgo medioambiental de compuestos farmacéuticamente activos (PhACs) en aguas costeras y oceánicas del Golfo de Cádiz (España) con resultados que revelaron que los PhACs estaban presentes de forma habitual en todas las muestras de agua (42 estaciones) y pudieron identificar hasta 34, 66 y 17 compuestos en muestras de aguas residuales, aguas costeras y oceánicas, respectivamente (Biel-Maeso et al., 2018), algo notorio en el caso de los antibióticos, es que su abundancia en las estaciones de muestreo costeras resultó ser mucho mayor ($> 20\%$) que en mar abierto (3%) y la razón principal de esto puede ser el proceso de dilución a medida que los contaminantes se alejan de la costa. Los mayores cocientes de riesgo ($RQ > 1$) se encontraron en las PTAR con concentraciones máximas de acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, gemfibrozil, cafeína, amitriptilina, ofloxacina, claritromicina y eritromicina en afluentes de aguas residuales fueron más altas que sus concentraciones previstas sin efecto PNEC (valores de RQ 4, 7, 1, 28, 2, 2, 1, 34, 11 y 7, respectivamente), cabe mencionar, que después del tratamiento de estas aguas, 8 de los 10 compuestos redujeron sus RQ y solo dos (gemfibrozil y ofloxacina) mostraron $RQ > 1$ en efluentes de PTAR, lo que indica una toxicidad aguda para los peces (*Pimephales promelas*) y las algas (*Microcystis aeruginosa*), respectivamente.

3.3.1.7. Evaluación de riesgos ambientales

Un estudio importante fue la primera investigación y evaluación de riesgos ambientales a nivel nacional de 72 productos farmacéuticos y de cuidado personal de las vías fluviales superficiales de Sri Lanka donde se registraron 41 de los 72 compuestos seleccionados con concentraciones totales en el rango de 5,49 y 993 ng/L y los cocientes de riesgo calculados revelan que varios sitios presentan un riesgo ecológico medio a alto para los organismos acuáticos debido los productos farmacéuticos como son el ibuprofeno, sulfametoxazol, diclofenaco, ácido mefenámico, tramadol, claritromicina, ciprofloxacina, triclocarbán y triclosán (Guruge et al., 2019). Se ha mencionado, que la presencia de estos contaminantes puede afectar algas, crustáceos y peces, y además puede influir en la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos.

Investigadores realizaron la primera caracterización de los fármacos y drogas recreativas presentes en la región norte de la Península Antártica, y evaluaron el riesgo ambiental potencial que representan para el medio ambiente estos contaminantes emergentes, entre las sustancias con las concentraciones más altas se encontraron los analgésicos acetaminofén ($48,74 \mu\text{g L}^{-1}$), diclofenaco ($15,09 \mu\text{g L}^{-1}$) y el ibuprofeno ($10,05 \mu\text{g L}^{-1}$), los cuales presentaron cocientes de riesgo alto y se reportó que el acetaminofén representa toxicidad aguda y crónica solo para los crustáceos (González-Alonso et al., 2017). Adicionalmente, los valores de Unidades Tóxicas indican que los analgésicos y antiinflamatorios son el grupo terapéutico responsable de la mayor carga tóxica en esta zona de estudio.

La evaluación de riesgos ambientales es vital para prevenir efectos irreversibles en el ambiente acuático. Por tanto, el monitoreo de estos contaminantes debe ser cada vez más riguroso y frecuente en todo el mundo, principalmente en las localidades donde se generan

muchos desechos hospitalarios, en áreas muy pobladas donde se produzcan grandes descargas de aguas residuales, en poblaciones vulnerables y zonas protegidas. A futuro, en el ámbito de reducir el impacto ambiental y controlar las descargas de aguas muy contaminadas al ambiente, es importante implementar políticas que regulen estos contaminantes ya que generalmente no se encuentran regulados y los efectos de estos han pasado casi desapercibidos. Las plantas convencionales no los eliminan por completo ya que no han sido adecuadas para tal fin, es momento de que se tomen en cuenta los daños que estos CE de origen farmacéutico han ocasionado al ambiente y los procesos venideros deben enfocarse en desarrollar tecnologías que permitan minimizar estos efectos.

4. CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo de revisión queda comprobado que los compuestos de origen farmacéutico (antibióticos, analgésicos y antihipertensivos) ingresan al ambiente a través de múltiples vías y su presencia en los cuerpos de agua representa una amenaza para el equilibrio del ecosistema, generando riesgos tanto para la vida acuática como para la salud humana. En este contexto, el monitoreo de esta clase de contaminantes debe ser más frecuente y realizarse durante las etapas de tratamiento de aguas para evitar que sigan ingresando al ambiente a raíz de las descargas en las PTAR, ya que estas no cuentan con tecnologías adecuadas para eliminar completamente estas sustancias. Por tanto, en esta recopilación se destacaron los principales métodos para la determinación de compuestos de origen farmacéutico en el medio acuático. La LC con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es uno de los métodos más aplicado debido a sus múltiples ventajas como son análisis de numerosos componentes en tiempos cortos y disminución de las interferencias

mediante métodos de extracción eficientes como los enfoques clásicos de SPE, métodos de extracción directa y SPME, entre otros. Según lo reportado en este estudio se han identificado contaminantes farmacéuticos en diferentes cuerpos de agua en al menos cuatro continentes (América, Europa, Asia y África) mediante la aplicación de métodos que incluyen cromatografía líquida, espectrometría de masas, espectrofotometría y métodos electroquímicos, destacando en estos últimos, la tecnología de biosensores la cual permite análisis multicomponente y presenta buena sensibilidad. Esto resulta muy útil conociendo que los contaminantes farmacéuticos se encuentran a concentraciones relativamente bajas.

Las clases farmacéuticas estudiadas están ampliamente distribuidas en el medio acuático causando alteraciones en los organismos vivos y contaminando fuentes de agua importantes. Los procesos convencionales han resultado bastante insuficientes para eliminar los contaminantes de este tipo y los estudios se han comenzado a enfocar en el desarrollo de metodologías más eficientes y amigables con el ambiente. Dentro de las alternativas reportadas los POA tienen la capacidad de eliminar diversos contaminantes en el agua y han ganado gran interés en los últimos años. Por otro lado, los nanoadsorbentes son un candidato bastante prometedor para la eliminación de diversos contaminantes farmacéuticos debido a sus múltiples ventajas como son su bajo costo de obtención, pequeño tamaño, alta capacidad de absorción y reutilización. Los procesos biológicos también han ganado mucha importancia por ser alternativas muy ecológicas. Sin embargo, las tecnologías de tratamiento mencionadas, por sí solas no son suficientes para eliminar por completo los contaminantes farmacéuticos, por ende, los estudios se han enfocado también y deben seguir haciéndolo hacia el desarrollo de tecnologías combinadas en el marco de la química verde.

Los fármacos y sus productos de transformación pueden llegar a las aguas superficiales y subterráneas. En el ambiente acuático, los productos farmacéuticos promueven la generación de distintos tipos de resistencia al interactuar con cepas bacterianas y parásitos, lo que ocasiona una amenaza creciente para la vida acuática y la salud humana. En respuesta a la contaminación de aguas fluviales, en los peces ya se han detectado concentraciones con niveles tóxicos de estos compuestos y se ha demostrado que ocasionan alteraciones en su desarrollo. De manera similar, las fuentes de agua para consumo humano también han sido afectadas por la presencia de estos contaminantes. Así pues, existe una necesidad de aplicar un monitoreo rutinario y riguroso a las principales fuentes precursoras de residuos farmacológicos en el recurso hídrico y adicionalmente, aplicar tecnologías de tratamiento eficientes a los cuerpos de agua contaminados. Finalmente, La evaluación de riesgos ambientales y la implementación de políticas de regulación de estos contaminantes es vital para disminuir el impacto ambiental a futuro.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Aziz, H.M., Farag, R.S., y Abdel-Gawad, S.A. (2019). Carbamazepine Removal from Aqueous Solution by Green Synthesis Zero-Valent Iron/Cu Nanoparticles with Ficus Benjamina Leaves' Extract. *Int J Environ Res.* 13, 843–852. <https://doi.org/10.1007/s41742-019-00220-w>.
- Adityosulindro, S., Barthe, L., Labrada, K.G., Haza, U.J.J., Delmas, H., y Julcour, C. (2019). Sonolysis and sono-Fenton oxidation for removal of ibuprofen in (waste)wáter. *Ultrasonics Sonochemistry*, 39, 889-896. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.06.008>
- Ahmaruzzaman, M. (2021). Biochar based nanocomposites for photocatalytic degradation of emerging organic pollutants from water and wastewater. *Materials Research Bulletin*, 140, 111262. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2021.111262>.

- Ali, I., Allothman, Z.A., y Alwarthan, A. (2017). Uptake of propranolol on ionic liquid iron nanocomposite adsorbent: Kinetic, thermodynamics and mechanism of adsorption, *Journal of Molecular Liquids*. 236, 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.04.028>.
- Biel-Maeso, M., Baena-Nogueras, R.M., Corada-Fernandez, C., y Lara-Martin, P.A. (2018). Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). *Sci. Total Environ.* 612, 649-659. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.279>.
- Barhoumi, N., Oturan, N., Ammar, S. *et al.* (2017). Enhanced degradation of the antibiotic tetracycline by heterogeneous electro-Fenton with pyrite catalysis. *Environ Chem Lett* 15, 689–693. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0638-y>.
- Campaña, A., Florez, S., Noguera, M., Fuentes, O., Ruiz Puentes, P., Cruz, J., y Osma, J. (2019). Enzyme-Based Electrochemical Biosensors for Microfluidic Platforms to Detect Pharmaceutical Residues in Wastewater. *Biosensors*, 9 (1), 41. <https://doi.org/10.3390/bios901004>.
- Caruso, G. (2019). Microplastics as vectors of contaminants. *Mar. Pollut. Bull.* 146, 921–924. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.07.052>.
- Čelić, M., Gros, M., Farré, M., Barceló, D., y Petrović, M. (2019). Pharmaceuticals as chemical markers of wastewater contamination in the vulnerable area of the Ebro Delta (Spain), *Science of The Total Environment*, 652, 952-963. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.290>.
- Chan, Y., Lim, K., Lim, K., Teh, C., Kee, C., Cheong, S., Khoo, Y., Baharudin, A., Ling, M., Omar, M., y Ahmad, N. (2017). Physical activity and overweight/obesity among Malaysian adults: findings from the 2015 National Health and morbidity survey (NHMS). *BMC Public Health*, 17, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4772-z>.
- Chaturvedi, P., Shukla, P., Giri, B.S., Chowdhary, P., Chandra, R., Gupta, P., y Pandey, A. (2021). Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants. *Environmental Research*. 194, 110664. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110664>.

- Costa, E., Nouws, H., Delerue, C., Blanco, M., y Fernández, M. (2019). Preconcentration and sensitive determination of the anti-inflammatory drug diclofenac on a paper-based electroanalytical platform, *Analytica Chimica Acta*, 1074, 89-97, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.016>.
- Dinh, Q., Moreau-Guigon, E., Labadie, P., Alliot, F., Teil, M.-J., Blanchard, M., Eurin, J., Chevreuil, M., 2017. Fate of antibiotics from hospital and domestic sources in a sewage network. *Sci. Total Environ.* 575, 758–766. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.118>.
- Dogan, A., Płotka-Wasyłka, J., Kempnińska-Kupczyk, D., Namieśnik, J., y Kot-Wasik, A. (2020). Detection, identification and determination of chiral pharmaceutical residues in wastewater: problems and challenges, *Trends Anal. Chem.* 122, 115710. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115710>.
- Ebele, A.J., Abdallah, M.A.E., y Harrad, S., (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants* 3, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>.
- El-Yazbi, A., Khamis, E., Youssef, R., El-Sayed, M., y Aboukhalil, F. (2020). Green analytical methods for simultaneous determination of compounds having relatively disparate absorbance; application to antibiotic formulation of azithromycin and levofloxacin. *Heliyon*, 6 (9), e04819. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04819>.
- Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R., Van der Bruggen, B., 2019. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: a comparison of the African and European challenge. *Sci. Total Environ*, 654, 324-337. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.072>.
- Garcia-Segura, S., Ocon, J., Chong, M., (2018). Electrochemical oxidation remediation of real wastewater effluents-A review. *Process Safety and Environm. Protection*, 113, 48–67. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2017.09.014>.
- Gaudin, V. Advances in biosensor development for the screening of antibiotic residues in food products of animal origin: A comprehensive review. *Biosens. Bioelectron.* 2017, 90, 363–377. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.12.005>.

- Gonzalez-Alonso, S., Merino, L.M., Esteban, S., Lopez de Alda, M., Barcelo, D., Duran, J.J. *et al.* (2017). Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region. *Environmental Pollution*. 229, 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.060>.
- Grisales-Cifuentes, C.M., Serna Galvis, E.A., Porras, J., Flórez, E., Torres-Palma, R.A., Acelas, N. (2021). Kinetics, isotherms, effect of structure, and computational analysis during the removal of three representative pharmaceuticals from water by adsorption using a biochar obtained from oil palm fiber. *Bioresour. Technol*, 326, 124753. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.124753>.
- Guillermo, P. (2020). Estudio de contaminantes emergentes presentes en efluentes acuosos urbanos: Técnicas analíticas y tecnologías de tratamiento [Tesis de maestría, Universidad politécnica de Cartagena]. <https://repositorio.upct.es/bitstream/handle/10317/8963/tfm-gui-est.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Guruge, K., Goswamid, P., Tanoue, R., Nomiya, K., Wijesekara, R., y Dharmaratne, T. (2019). First nationwide investigation and environmental risk assessment of 72 pharmaceuticals and personal care products from Sri Lankan surface waterways. *Sci. Total Environ.*, 690, 683-695. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.042>.
- He, S., Dong, D., Zhang, X., Sun, C., Wang, C., Hua, X., Zhang, L., y Guo, Z. (2018). Occurrence and ecological risk assessment of 22 emerging contaminants in the Jilin Songhua River (Northeast China). *Environ Sci Pollut Res.* 25, 24003–24012. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2459-3>.
- Hernández-Ramírez, A., Hernández, R., Hinojosa, L, Ramos-Delgado, N., y Guzmán, J. (2021). Determination of Pharmaceuticals Discharged in Wastewater from a Public Hospital Using LC-MS/MS Technique. *J. Mex. Chem. Soc.* 65(1), 94-108. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v65i1.1439>.
- Husein, D.Z., Hassanien, R., y Al-Hakkani, M.F. (2019). Green-synthesized copper nano-adsorbent for the removal of pharmaceutical pollutants from real wastewater samples. *Heliyon*, 5, e02339. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02339>.

- Jaimes, J., y Vera, J. (2020). Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización. *Informador Técnico*, 84(2), 21-34. <https://doi.org/10.23850/22565035.2305>.
- Kar, P., Shukla, K., Jain, P., Sathiyar, G., y Gupta, R.K. (2021). Semiconductor based photocatalysts for detoxification of emerging pharmaceutical pollutants from aquatic systems: A critical review. *Nano Materials Science*, Volume 3 (1), 25-46. <https://doi.org/10.1016/j.nanoms.2020.11.001>.
- Khasawneh, O.F.S., Palaniandy, P., Ahmadipour, M., Mohammadi, H., y Hamdand M.R.B. (2021). Removal of acetaminophen using Fe₂O₃-TiO₂ nanocomposites by photocatalysis under simulated solar irradiation: Optimization study, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9 (1), 104921. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104921>.
- Kondor, A.C., Molnar, E., Vancsik, A., Filep, T., Szeberenyi, J., Szabó, L., Maasz, G., Pirger, Z. *et al.* (2021). Occurrence and health risk assessment of pharmaceutically active compounds in riverbank filtrated drinking water. *J. Water Process Eng.* 41, 102039. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2018.12.006>.
- Kumar, A., Rana, A., Sharma, G., Naushad, M., Dhiman, P., Kumari, A., y Stadler, F. (2019). Recent advances in nano-Fenton catalytic degradation of emerging pharmaceutical contaminants, *Journal of Molecular Liquids*, 290, 111177. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111177>.
- Kumari, P., Alam, M., y Siddiqi, W.A. (2019). Usage of nanoparticles as adsorbents for waste water treatment: an emerging trend. *Sustain. Mater. Technol.* 22, e00128. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2019.e00128>.
- Luján-Facundo, M., Iborra-Clar, M., Mendoza-Roca, J., y Alcaina-Miranda, M. (2019). Pharmaceutical compounds removal by adsorption with commercial and reused carbon coming from a drinking water treatment plant. *J. Clean. Prod.* 238, 117866. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.117866>.
- Lu, G.-H., Piao, H.-T., Gai, N., Shao, P.-W., Zheng, Y., Jiao, X.-C., Yang, Y.-L. (2018). Pharmaceutical and personal care products in surface waters from the inner city of Beijing, China: influence of hospitals and reclaimed water irrigation. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 76, 255-564. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-0578-y>.

- Lu, Y.C., Mao, J.H., Zhang, W., Wang, C., Cao, M., Wang, X.D., Wang, K.Y., y Xiong, X. (2020). A novel strategy for selective removal and rapid collection of triclosan from aquatic environment using magnetic molecularly imprinted nano-polymers. *Chemosphere*, 238, 124640. [10.1016/j.chemosphere.2019.124640](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124640).
- Maldonado Katia. Desarrollo de dos nuevas metodologías validadas para la determinación y cuantificación del Paracetamol, como contaminante emergente, en muestras de agua subterránea. Repositorio Institucional de la UNSA. México 2018. recuperado de: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/6334>.
- Mi, X., Li, Y., Ning, X., Jia, J., Wang, H., Xia, Y., Sun, Y., y Zhan, S. (2019). Electro-Fenton degradation of ciprofloxacin with highly ordered mesoporous MnCo₂O₄-CF cathode: Enhanced redox capacity and accelerated electron transfer. *Chemical Engineering Journal*, 358, 299-309. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.10.047>.
- Mulla, S.I., Hu, A., Sun, Q., Li, J., Suanon, F., Ashfaq, M., & Yu. C.P. (2018). Biodegradation of sulfamethoxazole in bacteria from three different origins. *Journal of Environmental Management*, 206, 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.10.029>.
- Murgolo, S., Franz, S., Arab, H., Bestetti, M., Falletta, E., y Mascolo, G. (2019). Degradation of emerging organic pollutants in wastewater effluents by electrochemical photocatalysis on nanostructured TiO₂ meshes, *Water Research*, Volume 164, 114920. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.114920>.
- Nannou, C., Ofrydopoulou, A., Evgenidou, E., Heath, D., Heath, E., Lambropoulou, D.(2019). Analytical strategies for the determination of antiviral drugs in the aquatic environment. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 24, e0007. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2019.e00071>.
- Nantaba, F., Wasswa, J., Kylin, H., Palm, W., Bouwman, H., y Kummerer, K (2020). Occurrence, distribution, and ecotoxicological risk assessment of selected pharmaceutical compounds in water from Lake Victoria, Uganda, *Chemosphere*, 239, 124642. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124642>.
- Neha, R., Adithya, S., Jayaraman, R.S., Gopinath, K.P., y Arun, J. (2021). Nano-adsorbents an effective candidate for removal of toxic pharmaceutical compounds from aqueous

environment: A critical review on emerging trends. *Chemosphere*, 272, 129852. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129852>.

Ng, K., Rapp-Wright, H., Egli, M., Hartmann, A., Steele, J., Sosa-Hernández, J. *et al.* (2020). High-throughput multi-residue quantification of contaminants of emerging concern in wastewaters enabled using direct injection liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Hazard Mater*, 398, 122933. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122933>.

Oliveira, M., Farias, B., Velasques, J., Corrêa, F., Sabioni, P., Migliolo, L. (2020). Pharmaceuticals residues and xenobiotics contaminants: Occurrence, analytical techniques and sustainable alternatives for wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 194, 110664. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110664>.

Ogueji, E. O., Nwani, C. D., Mbah, C. E., y Nweke, F. N. (2019). Acute hematological toxicity of ivermectin to juvenile *Clarias gariepinus*. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 101:3-6, 300-314. <https://doi.org/10.2989/16085914.2018.1465393>.

Paíga, P., Correia, M., Fernandes, M., Silva, A., Carvalho, M., Vieira, J., Jorge, S., Silva, J., Freire, C., y Delerue-Matos, C. (2019). Assessment of 83 pharmaceuticals in WWTP influent and effluent samples by UHPLC-MS/MS: Hourly variation. *Science of The Total Environment*, 648, 582-600. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.129>.

Pinasseau, L., Wiest, L., Volatier, L., Mermillod-Blondin, F., y Vulliet, E. (2020). Emerging polar pollutants in groundwater: Potential impact of urban stormwater infiltration practices. *Environmental Pollution*. 266(2), 115387. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115387>.

Pravdová, M., Kolářová, J., Grabicová, K., Mikl, L., Bláha, M., Randák, T. *et al.* (2020). Associations between pharmaceutical contaminants, parasite load and health status in brown trout exposed to sewage effluent in a small stream, *Ecohydrology & Hydrobiology*, 21(2), Pages 233-243. <https://doi.org/10.1016/j.ecohyd.2020.09.001>.

Praveena, S., Shaifuddin, S., Sukiman, S., Nasir, F., Hanafi, Z., Kamarudin, N., Ismail, T., Aris, A. (2018). Pharmaceuticals residues in selected tropical surface water bodies from Selangor (Malaysia): occurrence and potential risk assessments *Sci. Total Environ*, 642, 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.058>.

- Pylypchuk, I.V., Daniel, G., Kessler, V.G., y Seisenbaeva, G.A. (2020). Removal of Diclofenac, Paracetamol, and Carbamazepine from Model Aqueous Solutions by Magnetic Sol–Gel Encapsulated Horseradish Peroxidase and Lignin Peroxidase Composites. *Nanomaterials*, 10, 282. <https://doi.org/10.3390/nano10020282>.
- Qiu, L., Jaria, G., Gil, M. V., Feng, J., Dai, Y., Esteves, V. I., Otero, M., & Calisto, V. (2020). Core-Shell Molecularly Imprinted Polymers on Magnetic Yeast for the Removal of Sulfamethoxazole from Water. *Polymers*, 12 (6), 1385. <https://doi.org/10.3390/polym12061385>.
- Ramírez, L., Chicaiza, S., Ramos, A., y Álvarez, C. (2019). Detección de antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y sulfamidas como contaminantes emergentes en los ríos San Pedro y Pita del cantón Rumiñahui. *LA GRANJA. Revista de Ciencias de la Vida*, 30(2), 88-102. <https://doi.org/10.17163/lgr.n30.2019.08>
- Reinoso, J., Serrano, C., Orellana, D. (2017). Contaminantes emergentes y su impacto en la salud. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, 35(2) 55-59. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1723>.
- Sandegren, L. (2019). Low sub-minimal inhibitory concentrations of antibiotics generate new types of resistance. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 11, 46-48. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2018.12.006>.
- Sekulic, M., Boskovic, N., Milanovic, M., Letic, N., Gligoric, E., y Pap, S.(2019). An insight into the adsorption of three emerging pharmaceutical contaminants on multifunctional carbonous adsorbent: Mechanisms, modelling and metal coadsorption. *Journal of Molecular Liquids*, Volume 284, 372-382, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.020>.
- Shalauddin, M., Akhter, S., Bagheri, S., Abd Karim, M.S., Kadri, N.A., Basirun W. (2017). Immobilized copper ions on MWCNTS-Chitosan thin film: Enhanced amperometric sensor for electrochemical determination of diclofenac sodium in aqueous solution, *International Journal of Hydrogen Energy*, 42 (31), 19951-19960, <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2017.06.163>.

- Sures, B., Nachev, M., Selbach, C., y Marcogliese, D. (2017). Parasite responses to pollution: what we know and where we go in 'Environmental Parasitology'. *Parasites Vectors* 10, 65. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2001-3>.
- TermehYousefi, A., Tateno, K., Bagheri, S., y Tanaka, H. (2017). Development of Frequency Based Taste Receptors Using Bioinspired Glucose Nanobiosensor. *Sci Rep*, 7, 1623. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01855-5>.
- Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., Díaz de León-Martínez, L., & Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in latin américa: A critical review of under-studied EPs, case of study -nonylphenol. *Science of the Total Environment*, 726, 138493. <https://doi-org.ezproxy.umng.edu.co/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>.
- Vieira, Y., Lima, E.C., Foletto, E.L., y Dotto, G.L. (2021). Microplastics physicochemical properties, specific adsorption modeling and their interaction with pharmaceuticals and other emerging contaminants. *Science of The Total Environment*. 753, 141981. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141981>.
- Vita, J., de Oliveira, L., Caneppele, G., Gonçalves, M. (2018). Narrowing the interface between sample preparation and electrochemistry: Trace-level determination of emerging pollutant in water samples after in situ microextraction and electroanalysis using a new cell configuration, *Electrochimica Acta*, 275, 67-75, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2018.04.134>.
- Wang, Q., y Zhao, W. (2018). Optical methods of antibiotic residues detections: A comprehensive review. *Sens. Actuators B Chem.* 269, 238–256. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.04.097>.
- Wu, Y., Wang, F., Jin, X., Zheng, X., Wang, Y., Wei, D., Zhang, Q., Feng, Y., Xie, Z., Chen, P., Liu, H., y Liu, G. (2021). Facile synthesis of solar light-driven Z-scheme Ag₂CO₃/TNS-001 photocatalyst for the effective degradation of naproxen: Mechanisms and degradation pathways. *Separation and Purification Technology*, 254, 117598. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2020.117598>.
- Yadav, D., Rangabhashiyam, S., Verma, P., Singh, P., Devi, P., Kumar, P. *et al.* (2021). Environmental and health impacts of contaminants of emerging concerns: Recent treatment challenges and approaches. *Chemosphere*, 272, 129492. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129492>.

Yin, K., Deng, L., Luo, J., Crittenden, J., Liu, C., Wei, Y., Y Wang, L. (2018). Destruction of phenicol antibiotics using the UV/H₂O₂ process: Kinetics, by products, toxicity evaluation and trichloromethane formation potential. *Chemical Engineering Journal*, 351, 867-877. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.06.164>.

Zyoud, A.H., Zubi, A., Hejjawi, S., Zyoud, S.H., Helal, M.H., Zyoud, S.H. *et al.* (2020). Removal of acetaminophen from water by simulated solar light photodegradation with ZnO and TiO₂ nanoparticles: catalytic efficiency assessment for future prospects. *J. Environ. Chem. Eng.* 8 (4), 104038. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104038>.