

CAPÍTULO 10

Fármacos y metabolitos de fármacos como contaminantes en cuerpos de agua

Gabriela Peña Velasco
Alejandro Aarón Peregrina Lucano
Departamento de Farmacobiología,
Centro Universitario de Ciencias Exactas e
Ingenierías, Universidad de Guadalajara

“Mejorar la calidad del agua a través de la reducción de contaminación, eliminación de vertidos y minimizar la liberación de material químico peligroso y aguas residuales sin tratar en el medio acuático”.

– Objetivo Desarrollo Sostenible ONU Agenda 2030

<https://doi.org/10.56604/qflaQVERJ2025-10f>

Soy profesor de la asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética, y en una clase hablando del tema de eliminación de fármacos, comenté: "Y así es como llegan los fármacos al agua, siendo eliminado el fármaco sin metabolizar; vía renal. Y como seguimos haciendo las mismas acciones desde la edad media; arrojar nuestras excretas a la calle, solo que ahora las entubamos, y van a dar a ríos, lagunas y finalmente al mar. Ahora pensemos cuántas personas a nivel mundial reciben algún tipo de tratamiento, temporal y permanente, y orinan, finalmente la naturaleza nos regresa nuestra basura". Así fue como surge la idea de iniciar investigación sobre la posible presencia de productos farmacéuticos en cuerpos de agua, específicamente en muestras de agua potable de la zona metropolitana de Guadalajara, recolectando muestras de distintos puntos de la ciudad donadas por estudiantes del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, resultando en el desarrollo de una metodología para su detección y cuantificación como parte de un trabajo de tesis de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo.

Introducción

A nivel mundial, es reconocido que el crecimiento poblacional y un aumento acelerado del desarrollo industrializado en nuestra sociedad ha traído consigo un abanico de retos a los que se enfrentan las generaciones actuales y futuras, como son el cambio climático y la crisis de recursos hídricos.

Se estima que actualmente alrededor del 80% de las aguas residuales generadas en el mundo se vierten al medio ambiente sin haber recibido un tratamiento adecuado que asegure la ausencia de contaminantes que representen un riesgo para los ecosistemas acuáticos, así como un problema de salud pública.¹ Dichos compuestos de distinto origen y naturaleza química denominados contaminantes emergentes (CE), entre los que destacan los retardantes de llama, compuestos clorados y perfluorados, pesticidas, fármacos y productos de higiene personal han sido detectados en diferentes cuerpos de agua (subterráneas, superficiales, efluentes, ríos, lagos, arroyos e incluso agua potable), lo que ha despertado señales de alarma y creciente preocupación, siendo objeto de estudio e interés científico desde diferentes áreas y enfoques para determinar las posibles causas y consecuencias de este tipo de contaminación.

Teniendo este panorama tan crítico, dentro de los diversos marcos legislativos a nivel mundial se han publicado listados de contaminantes emergentes prioritarios de estudio enfocados en determinar, cuantificar y monitorear su presencia en cuerpos de agua; situando en los primeros lugares a las moléculas biológicamente activas, tales como los fármacos y sus metabolitos, los cuales han sido relacionados como potencial amenaza para la flora y fauna silvestre acuática y terrestre, así como un problema de salud pública asociada a la resistencia bacteriana y a un aumento de enfermedades por exposición crónica a sustancias bioactivas.²

En este capítulo, se aborda una panorámica general sobre los retos y avances en el desarrollo de metodologías para la detección y cuantificación de fármacos en cuerpos de agua, aunado a la aplicación de tecnologías que permitan a mediano plazo una disminución de la presencia de moléculas biológicamente activas en compartimentos acuáticos.

1. SEMARNAT. Capítulo 6 Agua. *Inf. la situación del medio Ambiente. en México*, 2015, 363–429.

2. a) Bijlsma, L.; Pitarch, E.; Fonseca, E.; Ibáñez, M.; Botero, A. M.; Claros, J.; Pastor, L.; Hernández, F. Investigation of Pharmaceuticals in a Conventional Wastewater Treatment Plant: Removal Efficiency, Seasonal Variation and Impact of a Nearby Hospital. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2021, 9 (4). <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105548>.
b) Fabregat-Safont, D.; Pitarch, E.; Bijlsma, L.; Matei, I.; Hernández, F. Rapid and Sensitive Analytical Method for the Determination of Amoxicillin and Related Compounds in Water Meeting the Requirements of the European Union Watch List. *J. Chromatogr. A*, 2021, 1658, 462605. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462605>.

Panorama general

En la actualidad, uno de los principales factores del ciclo urbano del agua es el flujo de contaminantes, que es principalmente asociado al uso antropogénico del agua, provocando un aumento y manejo desmedido de diferentes sustancias utilizadas en la vida cotidiana que ha generado una creciente presencia de contaminantes emergentes en compartimentos acuáticos.³

En las proyecciones actuales se apuntala que el consumo de agua se duplique para 2050 en todo el mundo, por lo que los trabajos de investigación enfocados al análisis de fármacos y sus vías de acceso al medio ambiente derivados del uso en terapia humana y veterinaria (*Figura 1*) resultan particularmente importantes, ya que son una contribución científica para la actualización e implementación de legislaciones ambientales internacionales que busquen priorizar la preservación, protección y mejoramiento de la calidad del agua, así como el uso sustentable y consciente de los recursos hídricos como estrategia eficaz para detener el deterioro ambiental.

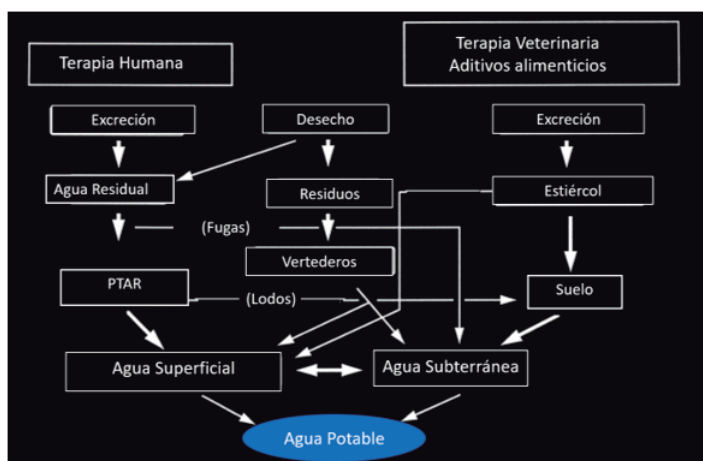


Figura 1. Posibles vías de ingreso de fármacos a compartimentos acuáticos derivado del uso en terapia humana y veterinaria (Adaptación de la referencia⁴)

Bajo este sentido, contemplando las posibles rutas de ingreso de los fármacos propias del consumo humano y veterinario, debe considerarse, además, que la mayor contribución al aumento de la presencia de fármacos y sus metabolitos en agua tiene un origen multifactorial que se encuentra rela-

3. Peña-Guzmán, C.; Ulloa-Sánchez, S.; Mora, K.; Helena-Bustos, R.; Lopez-Barrera, E.; Alvarez, J.; Rodriguez-Pinzón, M. Emerging Pollutants in the Urban Water Cycle in Latin America: A Review of the Current Literature. *J. Environ. Manage.*, **2019**, 237 (December 2018), 408–423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>.
4. Health, P.; Water, E. Pharmaceuticals in Drinking-Water, **2011**

cionado indirectamente con algunas otras actividades independientes a la cantidad de fármaco no degradado y eliminado por parte del organismo al que fue suministrado, proceso normal de la farmacocinética.

Es así como la **Figura 2** nos detalla actividades antropogénicas que potencian las emisiones de residuos farmacéuticos al medio ambiente, estrechamente relacionadas con 1) la deficiente regularización del consumo en terapia humana y veterinaria de productos farmacéuticos, lo que conlleva a un uso desmedido principalmente de fármacos suministrados en medicamentos de venta libre, lo que aumenta los niveles de concentración de excreción en orina y heces; 2) un deficiente y erróneo tratamiento de aguas residuales industriales, hospitalarias y domésticas donde no se contemplan tratamientos para eliminación de compuestos biológicamente activos; 3) una precaria legislación que asegure el correcto manejo de residuos generados en los procesos de manufactura, almacenamiento y distribución de productos farmacéuticos; además de 4) una inexistente educación ambiental que prevenga el inadecuado manejo de residuos de productos farmacéuticos caducados o no consumidos por parte del paciente.⁵



Figura 2. Actividades antropogénicas que favorecen el ingreso de fármacos a compartimentos acuáticos.⁶

Cabe mencionar que, si bien el fármaco o los metabolitos de este son diseñados y sometidos a pruebas de bioseguridad para ser utilizados en terapia y tratamiento de patologías específicas, la realidad de su creciente presencia en cuerpos de agua es más complicada y los efectos directa o indirectamente tóxicos desencadenados por una continua y constante exposición a micro

5. Goel, S. Antibiotics in the Environment: A Review. *ACS Symp. Ser.*, 2015, 1198 (January), 19–42. <https://doi.org/10.1021/bk-2015-1198.ch002>.
6. Infac. ¿Cómo Se Introducen Los Medicamentos En El Medio Ambiente? ¿Cómo Se Comportan? *Infac*, 2016, 24 (10), 60–61.

concentraciones son comunes para varias especies acuáticas y terrestres.⁷ Recientemente diversos grupos de investigación han reportado de manera persistente la presencia de fármacos en diversos compartimentos acuáticos a niveles de concentración del rango ng/L a µg/L.⁸ La **Tabla 1** muestra de manera condensada investigaciones previamente realizadas que muestran distintos fármacos detectados en cuerpos de agua alrededor del mundo y el daño medioambiental generado.

La información de investigaciones previas es evidencia clara y contundente sobre la realidad de la problemática medioambiental visualizando que existen estudios desde la década de los noventa que sugieren la presencia de compuestos farmacéuticos en agua. Tal como los muestran las investigaciones citadas previamente (**Tabla 1**) los riesgos medioambientales se presentan de manera aguda y crónica, por lo que el panorama no es alentador al situarnos en una realidad donde la detección de compuestos farmacéuticos y sus metabolitos en cuerpos de agua presenta un acelerado crecimiento.

En el mismo sentido se han realizado proyecciones a escala de los riesgos en salud pública derivado de la exposición (aguda y crónica) de los compuestos farmacéuticos presentes en agua superficial e incluso potable (**Figura 3**), cobrando relevancia la consideración de los posibles efectos adversos para la salud de la exposición a mezclas de contaminantes (fármacos, pesticidas, bisfenoles) en lugar de a sustancias químicas individuales.

7. a) Kwak, K.; Ji, K.; Kho, Y.; Kim, P.; Lee, J.; Ryu, J.; Choi, K. Chronic Toxicity and Endocrine Disruption of Naproxen in Freshwater Waterfleas and Fish, and Steroidogenic Alteration Using H295R Cell Assay. *Chemosphere*, **2018**, *204*, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.035>. b) Heckmann, L. H.; Callaghan, A.; Hooper, H. L.; Connon, R.; Hutchinson, T. H.; Maund, S. J.; Sibly, R. M. Chronic Toxicity of Ibuprofen to *Daphnia Magna*: Effects on Life History Traits and Population Dynamics. *Toxicol. Lett.*, **2007**, *172* (3), 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.06.001>. c) Moreno-Ortiz, V. C.; Martínez-Núñez, J. M.; Kravzov-Jinich, J.; Pérez-Hernández, L. A.; Moreno-Bonett, C.; Altagracia-Martínez, M. Los Medicamentos de Receta de Origen Sintético y Su Impacto En El Medio Ambiente. *Rev. Mex. Ciencias Farm.*, **2013**, *44* (4), 17–29.
8. Vázquez-Tapia, I.; Salazar-Martínez, T.; Acosta-Castro, M.; Meléndez-Castolo, K. A.; Mählkecht, J.; Cervantes-Avilés, P.; Capparelli, M. V.; Mora, A. Occurrence of Emerging Organic Contaminants and Endocrine Disruptors in Different Water Compartments in Mexico – A Review. *Chemosphere*, **2022**, *308* (August). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136285>

Tabla 1. Detección de fármacos en cuerpos de agua y riesgos eco-tóxicos evaluados.

País y año de Publicación	Tipo de muestra	Compuestos farmacéuticos detectados	Riesgo eco-tóxico evaluado	Referencia
Reino Unido (2007)	In vitro	Ibuprofeno	- Inhibición de motilidad (48 h) y disminución de reproducción a 14 días de exposición de: <i>Daphnia magna</i>	9
	In vitro	Elietradol	- Disminución en la reproducción de las especies	
México (2013)	Restos de animales domésticos Restos de animales de ganadería	Diclofenaco	- Fallo renal en buitres asiáticos provocando su potencial extinción	10
Colombia (2014)	Agua superficial	Diclofenaco	- Afectación a tejidos de las branquias y riñones en peces de agua dulce.	1
		Penicilina sulfonamidas	- Resistencia bacteriana	
		Tetraciclínas	- Inhibición del crecimiento de: <i>Desmodesmus subspicatus</i>	
		Ácido acetilsalicílico Paracetamol	<i>Daphnia magna</i> <i>Tetrahymena pyriformis</i>	
México (2015)	Aguas residuales Efluentes de PTARs	Dipirona (metabolito del metamizol)	- Inhibición parcial de la motilidad en 24-48 h de exposición de: <i>Daphnia magna</i>	2
			- Inhibición de la reproducción y crecimiento de: <i>Daphnia magna</i>	
	Efluentes de PTARs Aguas superficiales	Ibuprofeno	- Inhibición de la motilidad en 48 h de exposición de: <i>Maina macrocopa</i>	
			- Letalidad (CL50) de: <i>Brachionus calyciflorus</i> <i>Ceriodaphnia dubia</i> <i>Thamnocephalus platyurus</i>	
	Efluentes de PTARs	Diclofenaco	- Inhibición del crecimiento de: <i>Ceriodaphnia dubia</i> - Toxicidad crónica en 28 días de: <i>Oncorhynchus mykiss</i>	
Corea (2018)	In vitro	Naproxeno	- Toxicidad crónica de: <i>Daphnia magna</i> (10 mg/L) <i>Maina macrocopa</i> (0.3 mg/L) - Disminución de supervivencia de: <i>Oryzias latipes</i> (0.5 mg/L) - Efectos sobre células H29SR: Aumento de la producción de hormonas sexuales	8

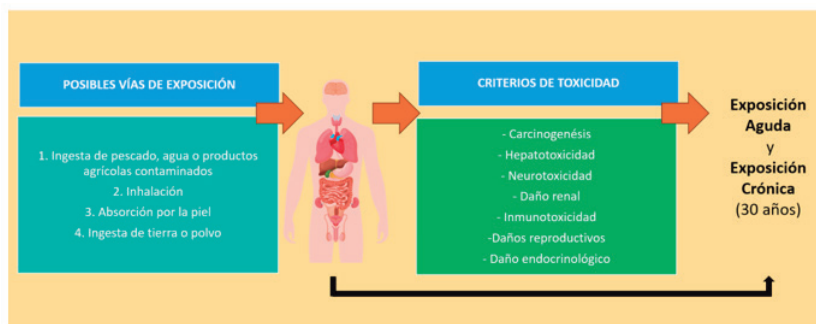


Figura 3. Propuesta de evaluación de riesgos a la salud humana por exposición a fármacos.¹¹

Es de importancia priorizar el establecimiento y estudios de toxicidad en humanos por exposición a largo plazo con compuestos farmacéuticos a través del agua potable, dado que la mayoría de los países no cuentan con programas de seguimiento para realizar pruebas rutinarias de detección de compuestos farmacéuticos y sus metabolitos en el agua potable debido a dificultades tales como costos elevados, falta de disponibilidad de tecnologías analíticas e infraestructura de laboratorio para detectar una amplia gama de contaminantes emergentes de diverso origen de manera simultánea.

Dada la complejidad de las matrices ambientales de los diversos compartimentos acuáticos en conjunto con las bajas concentraciones de fármacos liberadas al medio ambiente se requiere del desarrollo de metodologías analíticas que favorezcan a una detección y cuantificación sensible, selectiva y confiable de estos contaminantes. A continuación, se detalla brevemente en la **Tabla 2** las técnicas mayormente utilizadas en la actualidad para la determinación de compuestos farmacéuticos, visualizando las principales ventajas y limitaciones.

9. Acevedo, R. Universidad Militar Nueva Granada. *Univ. Mil. Nueva Granada*, 2014, 10 (2), 1–48. <https://doi.org/10.18359/rfcb.1303>
10. Castro-Pastrana, L. I.; Baños-Medina, M. I.; Argelia López-Luna, M.; Torres-García, B. L. Ecofarmacovigilancia En México: Perspectivas Para Su Implementación Ecopharmacovigilance in Mexico: Prospects of Its Implementation. *Rev Mex Cienc Farm*, 2015, 46.3
11. Geissen, V.; Mol, H.; Klumpp, E.; Umlauf, G.; Nadal, M.; van der Ploeg, M.; van de Zee, S. E. A. T. M.; Ritsema, C. J. Emerging Pollutants in the Environment: A Challenge for Water Resource Management. *Int. Soil Water Conserv. Res.*, 2015, 3 (1), 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.iswcr.2015.03.002>.

Tabla 2. Comparación de técnicas utilizadas en la detección de fármacos en cuerpos de agua.

Técnica	Ventajas	Limitaciones
UHPLC-ESI-MS	- Mayor eficiencia, resolución y sensibilidad. - Separaciones analíticas más rápidas. - Menores tiempos de análisis y consumo de solventes. - Permite identificación de muestras desconocidas.	Alto costo
HPLC-ESI-MS	- Alta sensibilidad y selectividad. - Separaciones analíticas rápidas. - Permite identificación de muestras desconocidas.	- Mayor consumo de solventes y tiempos de análisis. - Puede requerir gradientes de concentración.
HPLC-PAD	- Menor sensibilidad. - Confirmación del analito por tiempo de retención. - Útil para detectar analitos con distinta longitud de onda de absorbancia.	- Mayor consumo de solventes y tiempos de análisis. - Puede requerir gradientes de concentración.
HPLC-UV	- Menor sensibilidad. - Confirmación del analito por tiempo de retención.	- Sólo mide simultáneamente un par de longitudes de onda.
GC-MS	- Altamente efectiva para detectar analitos volátiles. - Utiliza una fase móvil y calor para transportar la muestra.	- Alto costo. - Puede requerir derivatización. - Ineficaz en compuestos termolábiles. - No apto para compuestos con altos puntos de ebullición.

UHPLC: cromatografía líquida de ultra alta resolución, ESI: ionización por electrospray, MS: espectrometría de masas, HPLC: cromatografía líquida de alta resolución, UV: ultravioleta, PAD: foto-arreglo de diodos, GC: cromatografía de gases.

Retos y avances sobre detección y cuantificación de fármacos en agua

Dentro del ámbito de investigación científica se cuenta con un sin número de reportes sobre el análisis de aguas donde distintos contaminantes emergentes se han detectado a lo largo del mundo y en distintos cuerpos de agua. En específico en nuestro país se desarrolló un método analítico para la detección de compuestos farmacéuticos en aguas residuales hospitalarias en 2017 y 2018, permitiendo la detección de ocho compuestos farmacéuticos: acetaminofén, atenolol, cafeína, enalapril, losartán, oxcarbazepina, sulfametoxazol y naproxeno;¹² de igual forma, en Portugal (2023) se monitorearon y detectaron 13 compuestos farmacéuticos en efluentes hospitalarios, clasificados como citostáticos y utilizados en terapia oncológica siendo la bicalutamida y el ácido micofenólico encontrados con mayor frecuencia y en concentraciones

12. Hernández-Tenorio, R.; Guzmán-Mar, J. L.; Hinojosa-Reyes, L.; Ramos-Delgado, N.; Hernández-Ramírez, A. Determination of Pharmaceuticals Discharged in Wastewater from a Public Hospital Using Lc-Ms/Ms Technique. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2021**, 65 (1), 94–108. <https://doi.org/10.29356/jmcs.v65i1.1439>.

≥ 5000 ng/L, los autores de dicho estudio relacionan que 6 de cada 11 citostáticos inducen riesgos para los organismos acuáticos.¹³ Así mismo, la creciente y desmedida detección de compuestos farmacéuticos en aguas residuales y el tratamiento deficiente de las mismas, ha traído consigo la detección de fármacos en el medio ambiente acuático, donde en 23 ubicaciones fluviales de ríos dentro de la ciudad de Katmandú y la región de Annapurna, Nepal, se monitoreó la presencia de 28 compuestos farmacéuticos, siendo la sulfametazina, metronidazol y ciprofloxacina aquellas que superan las concentraciones sin efecto previstas, lo que sugiere de acuerdo con los autores del estudio que estos sitios corren el riesgo de que proliferen la resistencia a los antimicrobianos, además de incrementar otros efectos ecotoxicológicos.¹⁴ Una vez corroborada la presencia de compuestos farmacéuticos en agua en diversos estudios realizados alrededor del mundo, es de suma relevancia el estudio sobre el impacto de la contaminación del agua en la salud humana derivado de la coexistencia de una mezcla de compuestos farmacéuticos (antibióticos, oncológicos, antiinflamatorios, disruptores endocrinos) a los que se está continuamente expuestos.¹⁵

De manera conjunta, algunos otros estudios han enfatizado las posibles consecuencias ambientales y de salud pública que esto conlleva¹⁶ que tal como se muestra previamente (**Tabla 1**) han demostrado modificaciones en el crecimiento, motilidad y reproducción de especies acuáticas e incluso alcanzado a ocasionar problemas de extinción en especies terrestres que se ven expuestas a este tipo de contaminantes de forma directa por procesos tan naturales como lo es su propia cadena alimenticia. Sin embargo, la información disponible sobre toxicidad se limita a efectos letales agudos de concentraciones conocidas generalmente lejanas a reflejar las posibles consecuencias de la exposición real a largo plazo y a bajas concentraciones.¹⁷

13. Gouveia, T. I. A.; Silva, A. M. T.; Freire, M. G.; Sousa, A. C. A.; Alves, A.; Santos, M. S. F. Multi-Target Analysis of Cytostatics in Hospital Effluents over a 9-Month Period. *J. Hazard. Mater.*, **2023**, *448* (August 2022). <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.130883>.
14. Quincey, D. J.; Kay, P.; Wilkinson, J.; Carter, L. J.; Brown, L. E. High Concentrations of Pharmaceuticals Emerging as a Threat to Himalayan Water Sustainability. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2022**, *29* (11), 16749–16757. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18302-8>.
15. a) Zhang, F.; Yang, L.; Wang, H. Co-Occurrence Characteristics of Antibiotics and Estrogens and Their Relationships in a Lake System Affected by Wastewater. *J. Environ. Qual.*, **2020**, *49* (5), 1322–1333. <https://doi.org/10.1002/jeq2.20128>. b) Lin, L.; Yang, H.; Xu, X. Effects of Water Pollution on Human Health and Disease Heterogeneity: A Review. *Front. Environ. Sci.*, **2022**, *10* (June). <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.880246>.
16. a) Grenni, P.; Ancona, V.; Barra Caracciolo, A. Ecological Effects of Antibiotics on Natural Ecosystems: A Review. *Microchem. J.*, **2018**, *136*, 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>. b) Fonseca, E.; Hernández, F.; Ibáñez, M.; Rico, A.; Pitarch, E.; Bijlsma, L. Occurrence and Ecological Risks of Pharmaceuticals in a Mediterranean River in Eastern Spain. *Environ. Int.*, **2020**, *144* (April), 106004. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106004>.
17. Han, S.; Choi, K.; Kim, J.; Ji, K.; Kim, S.; Ahn, B.; Yun, J.; Choi, K.; Kim, J. S.; Zhang, X.; et al. Endocrine Disruption and Consequences of Chronic Exposure to Ibuprofen in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) and Freshwater Cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocarpa*. *Aquat. Toxicol.*, **2010**, *98* (3), 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.02.013>.

Por otra parte, otro de los aspectos de importancia a considerar es el costo de los análisis para la determinación de fármacos en cuerpos de agua: desde los procedimientos de muestreo, la viabilidad de llevarlo a cabo en cualquier zona del mundo, requerimientos de equipos, profesionales y reactivos especiales, hasta finalmente costos de difusión y divulgación científica de los resultados obtenidos; lo que se traduce en considerables lapsos de tiempo hasta cumplir el objetivo de lograr acaparar la atención de los organismos gubernamentales o incluso de la iniciativa privada nacional e internacional para la implementación de proyectos que favorezcan la reducción de estos contaminantes en cuerpos de agua. Ante tales situaciones de alta complejidad para los grupos de investigación, en este apartado se describen los principales avances en metodologías desarrolladas para la detección y cuantificación de fármacos y sus metabolitos en cuerpos de agua.

Habitualmente, se recurre a lo que se conoce como proceso analítico, el cual puede definirse como una serie de pasos desarrollados teniendo como fin la obtención de información sobre la composición (cuantitativa y cualitativa) de una muestra específica mediante separaciones analíticas (capacidad de dividir de los componentes de una mezcla). Actualmente, dentro de las técnicas analíticas más utilizadas (**Figura 4**) se encuentran las *técnicas cromatográficas* especializadas en la separación de los componentes químicos de una muestra, las *técnicas espectroscópicas* referidas a los procesos de absorción, emisión o luminiscencia de luz por parte de las muestras permitiendo la elucidación de grupos funcionales presentes, y finalmente, la espectrometría de masas basada en la obtención de fragmentos de iones derivados de moléculas orgánicas de interés y especializada en la medición de su relación masa/carga (m/z) permitiendo la identificación y elucidación de compuestos desconocidos.¹⁸

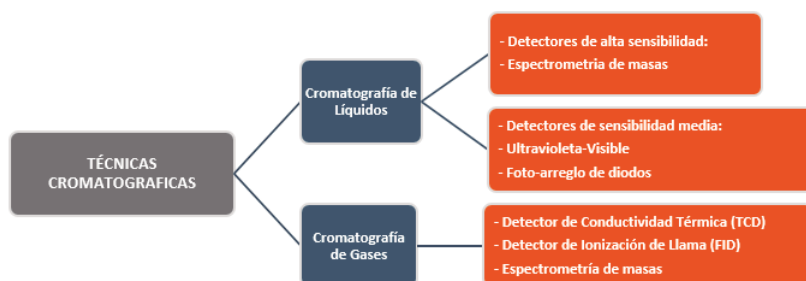


Figura 4. Conjunto de técnicas de separación analítica y detectores mayormente utilizados en detección de fármacos en agua.

18. Thorburn Burns, D. *Undergraduate Instrumental Analysis*; 1971; Vol. 54. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)80283-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)80283-1).

Es así como los laboratorios dedicados a la investigación y determinación de fármacos y sus metabolitos en cuerpos de agua se apoyan principalmente del uso de técnicas como la cromatografía de gases (GC) y de líquidos de alta resolución (HPLC) acopladas a espectrometría de masas (MS), requiriendo además del desarrollo de un procedimiento de pretratamiento de la muestra antes de su análisis, que asegure la conservación y extracción del analito de interés, además de la eliminación de interferencias provenientes de la matriz ambiental inicial. Siendo entre las más utilizadas la extracción en fase sólida (SPE), extracción líquido-líquido (LLE), purga y trampa, y headspace.¹⁹

Por consiguiente, la etapa de pretratamiento de la muestra es considerada uno de los puntos críticos del análisis, debido al tiempo que consume, altos costos y consumo de solventes, la falta de procedimientos automatizados, la necesidad de profesionales especializados para la reducción del error humano y regirse bajo el principio de retener los analitos de interés sin modificar su naturaleza química. Por lo que en apoyo a los principios 3, 5 y 7 de la Química Verde²⁰ los recientes avances en la determinación de fármacos en cuerpos de agua han enfatizado sus estudios en el desarrollo de metodologías mayormente amigables con el medio ambiente: reduciendo el uso de solventes y sustancias tóxicas implementando metodologías en tamaño *-micro-* tales como la microextracción en fase sólida (SPME)²¹ y microextracción líquido-líquido (DLLME);²² además de la implementación de materiales adsorbentes alternativos derivados de materias primas renovables como son residuos agroindustriales y/o vegetales [28];²³ la síntesis y soporte de materiales químicos menos tóxicos (a base de hierro) capaces de reutilizarse y ser aplicados en la determinación de fármacos en agua²⁴ o la creación de dispositivos de microextracción en forma de recubrimiento ultra fino aumentando la permeación y extracción del analito de interés.²⁵

19. Robles Molina, J.; García Reyes, J. F.; Molina Díaz, A.; Rodríguez Fernández-Alba, A.; Agüera López, A.; Gómez Ramos, M. J.; Martínez Bueno, M. J.; Hernando Guil, M. D.; Mezcua Peral, M.; Gómez Ramos, M. del M.; et al. Protocolo de Técnicas de Muestreo y Técnicas Analíticas. *Minist. Econ. y Compet. España Consolider-tragua*, 2010, 70.
20. Rafael Contreras, R. Química verde: haciendo química amigable con el medio ambiente. *OPSU*, 2016.
21. Badawy, M. E. I.; El-Nouby, M. A. M.; Kimani, P. K.; Lim, L. W.; Rabea, E. I. *A Review of the Modern Principles and Applications of Solid-Phase Extraction Techniques in Chromatographic Analysis*; Springer Nature Singapore, 2022; Vol. 38. <https://doi.org/10.1007/s44211-022-00190-8>.
22. Mookantsa, S. O. S.; Dube, S.; Nindi, M. M. Development and Application of a Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Method for the Determination of Tetracyclines in Beef by Liquid Chromatography Mass Spectrometry. *Talanta*, 2016, 148, 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.006>.
23. Valladares-Cisneros, M. G.; Valerio Cárdenas, C.; de la Cruz Burelo, P.; Melgoza Alemán, R. M. Adsorbentes No-Convencionales, Alternativas Sustentables Para El Tratamiento de Aguas Residuales. *Rev. Ing. Univ. Medellín*, 2017, 16 (31), 55–73. <https://doi.org/10.22395/rium.v16n31a3>.
24. Hinojosa-reyes, L.; Escamilla-coronado, M.; Pe, G.; Turnes-palomino, G.; Palomino-cabello, C.; Luis, J. Analytica Chimica Acta Iron Metal-Organic Framework Supported in a Polymeric Membrane for Solid-Phase Extraction of Anti-in Fl Ammatory Drugs. 2020, 1136. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.09.049>.
25. Kabir, A.; Mesa, R.; Jurmain, J.; Furton, K. G. Fabric Phase Sorptive Extraction Explained. *Separations*, 2017, 4 (2). <https://doi.org/10.3390/separations4020021>.

Por su parte, la tecnología también ha contribuido a la mejora de los procesos de determinación de fármacos y sus metabolitos en agua, con los avances en las técnicas de cromatografía de ultra resolución (UHPLC) donde se conjunta una altísima presión con columnas de tamaño de partícula micrométrico que permite ahorrar tiempo y consumo de disolventes, sin alterar o incluso mejorar la sensibilidad y resolución del método desarrollado. De igual forma el progreso en los sistemas de detección acoplados a la cromatografía, como lo es la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) han conseguido beneficios inigualables gracias a la capacidad de determinar la presencia de los analitos de interés a partir de mediciones de masa cada vez con mayor precisión, concretamente entre los más actuales se destacan los equipos híbridos QToF (Quadrupole Time of Flight), QLIT (Quadrupole Linear Ion Trap) y Orbitrap (Ion Cyclotron Resonance);²⁶ sin embargo, al ser equipos altamente especializados que no se encuentran al alcance de todos los laboratorios de investigación, entre los sistemas de detección predominante y ampliamente utilizados situamos los detectores ultravioleta visible (UV-Vis), arreglo de diodos (DAD) y matriz de fotodiodos (PAD).

Tecnologías para eliminación de fármacos en agua

Una vez corroborada la presencia de fármacos y sus metabolitos en agua residual, superficial e incluso potable, relacionada a una latente problemática medioambiental y de salud pública, se han reforzado las investigaciones dando origen a la “*ecofarmacovigilancia*” especialización con crucial atención en la detección, evaluación e impacto generado por la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente,¹⁰ contribuyendo indirectamente en la búsqueda de nuevas tecnologías para su eliminación en cuerpos de agua.

A pesar de los esfuerzos y legislaciones vigentes en la mayoría de los países a nivel mundial donde se cuentan con sistemas de tratamiento y saneamiento de aguas residuales que puedan favorecer su reutilización en procesos industriales, de riego, recreativos o incluso su reincorporación al medio ambiente para enriquecimiento de nutrientes, es claramente evidente que en la actualidad son medidas insuficientes para la constante descarga de fármacos en cuerpos de agua, convirtiéndolos en compuestos recalcitrantes que son ineficazmente tratados con los medios convencionales utilizados.

26. Galindo-Miranda, J. M.; Guízar-González, C.; Becerril-Bravo, E. J.; Moeller-Chávez, G.; León-Becerril, E.; Vallejo-Rodríguez, R. Occurrence of Emerging Contaminants in Environmental Surface Waters and Their Analytical Methodology - A Review. *Water Sci. Technol. Water Supply*, 2019, 19 (7), 1871–1884. <https://doi.org/10.2166/ws.2019.087>.

Dentro de estas plantas tratadoras de aguas residuales (PTARs) se contemplan cuatro etapas básicas mostradas en la **Figura 5** (pretratamiento, tratamiento primario, secundario y terciario), donde de manera general lo que se asegura es la separación de sólidos de gran y mediano tamaño, procesos de decantación para la remoción de sólidos suspendidos, tratamientos biológicos y finalmente tratamientos químicos que favorecen la eliminación de bacterias y sustancias químicas que impactan en la calidad y uso previsto del agua.

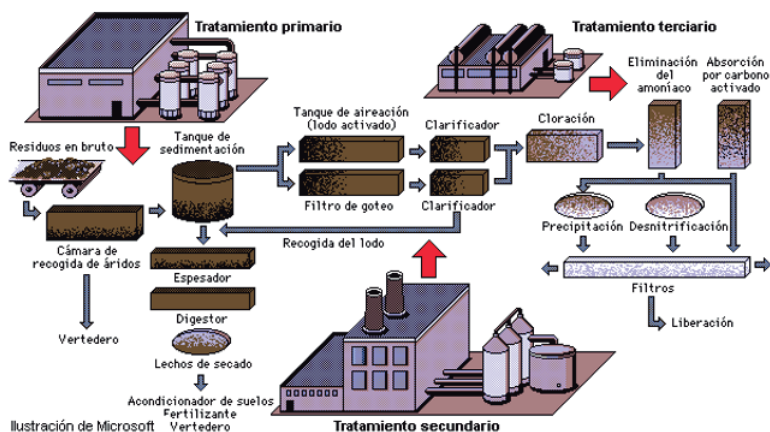


Figura 5. Etapas del tratamiento de aguas residuales.

(Tomada de <https://tratamientodeaguasresiduales.net/etapas-del-tratamiento-de-aguas-residuales/>)

Como parte de las propuestas a implementar ante esta problemática ecológica a nivel mundial de emisiones de contaminantes emergentes en cuerpos de agua se encuentran los recientes estudios relacionados a una útil gestión de aguas residuales, consistente en la reutilización directa de determinados tipos de aguas residuales para actividades como riego agrícola o uso recreativo, como riego de campos de golf y usos de fuentes urbanas,²⁷ lo que conlleva primeramente a un análisis consciente sobre la clasificación de aguas residuales (actividades económicas, domésticas y hospitalarias), dado que la vulnerabilidad de los sistemas de aguas residuales podría ocasionar graves impactos sobre cambio climático, poniendo en riesgo la salud humana y el saneamiento de muchas comunidades, es crucial estudiar cómo se distribuirán entre diferentes grupos, cómo se manifestarán en diferentes contextos y ubicaciones, para de esta manera poder obtener información que facilite la toma de decisiones por parte de las autoridades

27. Jodar-Abellan, A.; López-Ortiz, M. I.; Melgarejo-Moreno, J. Wastewater Treatment and Water Reuse in Spain. Current Situation and Perspectives. Water (Switzerland), 2019, 11 (8), 17–22. <https://doi.org/10.3390/w11081551>.

correspondientes en cada país;²⁸ es decir, con la aparición de compuestos farmacéuticos desde efluentes hospitalarios hasta en la red de agua potable es creciente la preocupación acerca de su reutilización directa.

Bajo dicho contexto, en México, se han desarrollado estudios para el desarrollo local sostenible de sistemas de tratamiento de agua residual doméstica siguiendo la técnica SUTRANE (Sistema de Unitario de Tratamiento, Nutrientes y Energía) que consta básicamente en la creación de dos fosas (aguas grises o jabonosas y aguas negras) que buscan la biodegradación de los contaminantes presentes de forma aerobia y anaerobia y posteriormente son conectadas a un filtro biofísico que permite el reúso de dichas aguas en actividades domésticas dentro del cajón sanitario, en regadera, lavabo, fregadero y lavandería; autores de dicho estudio afirman viabilidad de implementación dado que no requiere obra civil compleja ni alto presupuesto financiero, evitando contaminar alrededor de 120 litros de agua diariamente por vivienda, una rehabilitación de recursos naturales al disminuir las emisiones de aguas contaminadas y una disminución de costos a la institución de distribución agua potable [34].²⁹ A pesar de ello, hasta el momento, no existen reportes sobre la implementación de proyectos que aseguren la ausencia de contaminantes emergentes (tales como compuestos farmacéuticos) en aguas residuales domésticas.

Recientemente ha crecido el aumento, estudio y aplicación de diversas tecnologías para la eliminación de diversos contaminantes emergentes como lo son el uso de materiales fotocatalizadores en procesos avanzados de oxidación (POAs) como la fotocatálisis heterogénea,³⁰ reacciones Fenton,³¹ oxidación electroquímica³² y ozonización;³³ la **Tabla 3** muestra una breve comparativa sobre los alcances y limitaciones de cada una de ellas.

28. Hughes, J.; Cowper-Heays, K.; Olesson, E.; Bell, R.; Stroombergen, A. Impacts and Implications of Climate Change on Wastewater Systems: A New Zealand Perspective. *Clim. Risk Manag.*, 2021, 31, 100262. <https://doi.org/10.1016/j.crm.2020.100262>.
29. Quivera. Disponible En: <http://www.Redalyc.Org/Articulo.Oa?id=40123894005>. 2012, 1–21.
30. Peña-Velasco, G.; Hinojosa-Reyes, L.; Morán-Quintanilla, G. A.; Hernández-Ramírez, A.; Villanueva-Rodríguez, M.; Guzmán-Mar, J. L. Synthesis of Heterostructured Catalyst Coupling MOF Derived Fe₂O₃ with TiO₂ for Enhanced Photocatalytic Activity in Anti-Inflammatory Drugs Mixture Degradation. *Ceram. Int.*, 2021, 47 (17), 24632–24640. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.185>.
31. Giannakis, S.; Watts, S.; Rtimi, S.; Pulgarin, C. Solar Light and the Photo-Fenton Process against Antibiotic Resistant Bacteria in Wastewater: A Kinetic Study with a Streptomycin-Resistant Strain. *Catal. Today*, 2018, 313 (July 2017), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.10.033>.
32. Burgos-Castillo, R. C.; Sirés, I.; Sillanpää, M.; Brillas, E. Application of Electrochemical Advanced Oxidation to Bisphenol A Degradation in Water. Effect of Sulfate and Chloride Ions. *Chemosphere*, 2018, 194, 812–820. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.014>.
33. Azuma, T.; Arima, N.; Tsukada, A.; Hiram, S.; Matsuoka, R.; Moriwake, R.; Ishiuchi, H.; Inoyama, T.; Teranishi, Y.; Yamaoka, M.; et al. Detection of Pharmaceuticals and Phytochemicals Together with Their Metabolites in Hospital Effluents in Japan, and Their Contribution to Sewage Treatment Plant Influent. *Sci. Total Environ.*, 2016, 548–549, 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.157>.

Sin embargo, a pesar de los avances, la adsorción sigue representando el mecanismo de remoción de contaminantes en agua con mayor viabilidad, fácilmente escalable y de bajo costo³⁴ focalizando avances crecientes en la aplicación de materiales adsorbentes alternativos de materias primas renovables, tal como cáscara de yuca, arcillas, biomasa, desechos vegetales, agroindustriales,³⁵ la obtención de materiales adsorbentes organometálicos con alta porosidad, capacidad de reutilización alargando su vida de uso y alta estabilidad en agua, como es el caso de las redes pertenecientes a la familia MIL-101(*Material Institute Lavoisier*) y la red UiO-66 (University of Oslo),³⁶ el soporte de materiales y creación de membranas permeoselectivas que potencian la capacidad de adsorción y remoción de contaminantes emergentes en cuerpos de agua;³⁷ sin omitir la gran desventaja evidente que involucra la no destrucción o degradación del contaminante, resultando únicamente en retirar el contaminante del cuerpo de agua para ser contenido dentro de un material adsorbente.

Ante el enorme reto que conlleva el desarrollo e implementación de una eficiente tecnología para la eliminación de fármacos y sus metabolitos en compartimentos acuáticos es necesario el apoyo y reforzamiento en líneas de investigación multidisciplinarias que permitan hacer frente a esta problemática de impacto social.

Finalmente, desde otro enfoque es de importancia visualizar la implementación de la economía circular (EC) que consiste en proporcionar prácticas más sostenibles para la gestión de recursos y residuos. Dado que el agua es un recurso natural esencial para la supervivencia y el bienestar humano, las acciones actuales a implementar deben estar estrechamente relacionadas con la reutilización del agua, la recuperación de materias primas presentes en aguas residuales, pero sobre todo a una reducción de la emisión de

34. Liu, W.; Sutton, N. B.; Rijnaarts, H. H. M.; Langenhoff, A. A. M. Pharmaceutical Removal from Water with Iron- or Manganese-Based Technologies: A Review. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **2016**, *46* (19–20), 1584–1621. <https://doi.org/10.1080/10643389.2016.1251236>.
35. Albis Arrieta, A.; Llanos Reales, H.; Galeano Gil, J.; García Moreno, D. Adsorción de Azul de Metileno Utilizando Cáscara de Yuca (*Manihot Esculenta*) Modificada Químicamente Con Ácido Oxálico. *Rev. ION*, **2019**, *31* (2), 99–110. <https://doi.org/10.18273/revion.v31n2-2018007>.
36. a) Hasan, Z.; Jung, S. H. Removal of Hazardous Organics from Water Using Metal-Organic Frameworks (MOFs): Plausible Mechanisms for Selective Adsorptions. *J. Hazard. Mater.*, **2015**, *283*, 329–339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.09.046>. b) Xie, Q.; Li, Y.; Lv, Z.; Zhou, H.; Yang, X.; Chen, J.; Guo, H. Effective Adsorption and Removal of Phosphate from Aqueous Solutions and Eutrophic Water by Fe-Based MOFs of MIL-101. *Sci. Rep.*, **2017**, *7* (1), 3316. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03526-x>.
37. a) Tan, Y.; Sun, Z.; Meng, H.; Han, Y.; Wu, J.; Xu, J.; Xu, Y.; Zhang, X. A New MOFs/Polymer Hybrid Membrane: MIL-68(Al)/PVDF, Fabrication and Application in High-Efficient Removal of p-Nitrophenol and Methylene Blue. *Sep. Purif. Technol.*, **2019**, *215* (January), 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.01.008>. b) Gnanasekaran, G.; Balaguru, S.; Arthanareeswaran, G.; Das, D. B. Removal of Hazardous Material from Wastewater by Using Metal Organic Framework (MOF) Embedded Polymeric Membranes. *Sep. Sci. Technol.*, **2019**, *54* (3), 434–446. <https://doi.org/10.1080/01496395.2018.1508232>.

residuos en cuerpos de agua; lo cual involucra cambios no solamente de carácter tecnológico, sino también legislativo, organizativo y social.³⁸

Es en demasía la carencia de un fomento a la educación ambiental hacia la sociedad en general, donde se invierten la mayoría de los recursos en remediación y no prevención; como se ha discutido a lo largo de este capítulo, las diversas fuentes de emisión de contaminantes emergentes son predominantemente de carácter antropogénico en donde en una inconsciente e insaciable necesidad de cubrir necesidades extraordinarias del ser humano se ha perdido el control sobre el manejo de los residuos generados aumentando y facilitando las vías de acceso de estos en el medio ambiente.

Aun cuando existen corrientes recientes de concientización ambiental, como es la Química Verde donde se involucra a profesionistas del ámbito químico en el desarrollo de prácticas experimentales amigables con el medio ambiente y que incluso contribuyan a la solución de problemáticas ya existentes; hasta el momento continúa resultando en una deficiencia generalizada de proyectos que permitan unificar acciones con enfoque multidisciplinario que contrarresten la aparición de contaminantes emergentes prioritarios de estudio (tales como los compuestos farmacéuticos) en cuerpos de agua.

38. Smol, M.; Adam, C.; Preisner, M. Circular Economy Model Framework in the European Water and Wastewater Sector. *J. Mater. Cycles Waste Manag.*, **2020**, 22 (3), 682–697. <https://doi.org/10.1007/s10163-019-00960-z>.

Tabla 3. Comparativo de tecnologías utilizadas para eliminación de contaminantes emergentes en agua.

Tecnología	Fundamento	Ventajas	Limitaciones
Fotocatálisis Heterogénea	Procesos de oxidación que implican la generación de radicales hidroxilo (OH•) con elevada capacidad oxidante y en cantidad suficiente para degradar compuestos orgánicos del medio.	- Descomposición química del contaminante. - Permite desinfección del agua, inactivando bacterias y virus. - No genera lodos. - Aplicable a temperatura ambiente.	- Requiere de síntesis de fotocatalizadores. - Fotocatalizadores con mayor efectividad requieren radiación ultravioleta. - No escalable. - Puede generar compuestos intermediarios altamente tóxicos.
Oxidación Electroquímica	Formación de radicales hidroxilo (OH•) mediante el uso de reactores constituidos por electrodos con distintos electrodos.	- Puede agregarse hierro y potenciar la degradación mediante reacción Fenton*. - No requiere síntesis de catalizadores.	- Alto costo. - El efluente debe ser conductor.
Ozonización	Aplicación de ozono en aguas residuales posterior a tratamiento secundario.	- Bactericida eficiente. - No produce olores ni colores residuales. - Descompone contaminantes mediante oxidación.	- Requiere electricidad para eficiente agitación. - Requiere bajas temperaturas para evitar volatilización. - Altos costos.
Adsorción	Adherencia del contaminante a la superficie de un material altamente poroso.	- Aplicable a nivel escala. - Remoción de contaminantes a bajas y altas concentraciones. - Posibilidad de reutilización de material adsorbente. - Viabilidad de uso de materia prima renovable como adsorbente. - Es reversible. - No genera subproductos de mayor toxicidad. - Facilidad de automatización. - Recuperación de compuestos adsorbidos con potencial reutilizable y/o económico.	- No permite la degradación química del contaminante. - El contaminante es únicamente transportado de una fase a otra. - Requiere aplicación de materiales amigables con el medio ambiente y con alta estabilidad en agua.

*Reacción Fenton: proceso avanzado de oxidación para generación de radicales hidroxilo a partir de peróxido de hidrógeno y metales de transición como el hierro.

Perspectivas a futuro

Entendiendo de manera integral el impacto de los fármacos y sus metabolitos como contaminantes emergentes en el medio ambiente acuático y la salud humana, se requiere el refuerzo de estudios para el establecimiento puntual de las vías de acceso a cuerpos de aguas, aunado al análisis para detección, cuantificación y eliminación de los mismos. Esta valiosa información y de alta utilidad para los organismos gubernamentales puede proporcionarse mediante el desarrollo de métodos analíticos cada vez más sensibles y selectivos que no comprometan los costos y viabilidad de su implementación; dado que aún existen diversos vacíos en el conocimiento sobre la presencia, destino y efectos de los fármacos en el medio ambiente.

Considerando de suma importancia conocer los contextos de cada zona geográfica, de los cuerpos de agua afectados con estos contaminantes, no debe perderse de vista que el mayor aporte para la población es el desarrollo de nuevas metodologías alternativas que se encuentren al alcance de un mayor número de personas, siendo promovidas y apoyadas por organizaciones gubernamentales, educativas, de investigación, civiles y/o privadas que al final del día procuren precisamente uno de los objetivos de la Sustentabilidad y la Química Verde, que sea mejorar la calidad de vida de las generaciones actuales bajo acciones que no comprometan a las generaciones futuras.