

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
Licenciatura en Farmacia.**

**“Efectos en la salud humana asociados a la presencia de fármacos y sus metabolitos en
el agua destinada al consumo humano”**

Nombre del estudiante

Stefania Fonseca González

Tutora

Dra. Karen Kenton Paniagua

Sede San José

Noviembre, 2025

I. Resumen

El agua es un recurso vital y un derecho humano fundamental, regulado por normas nacionales e internacionales que buscan garantizar su calidad. Sin embargo, los tratamientos convencionales no logran eliminar completamente los contaminantes emergentes, entre ellos los fármacos y sus metabolitos. Estos compuestos ingresan al ambiente a través de diversas vías, como la excreción humana, la mala disposición de medicamentos y la actividad industrial o agrícola. Su persistencia en ecosistemas acuáticos representa un riesgo para la salud pública, pues se desconoce con claridad su efecto crónico en bajas concentraciones. Estudios han identificado fármacos como antibióticos, analgésicos y disruptores endocrinos en aguas de consumo, asociados con problemas como resistencia bacteriana. Investigaciones internacionales evidencian la presencia de estas sustancias en diferentes regiones, incluida Costa Rica. La limitada eficacia de los sistemas de potabilización y la escasa información toxicológica a largo plazo refuerzan la necesidad de protocolos y ensayos que permitan evaluar los riesgos. Ante ello, se plantea la urgencia de estudiar los efectos en la salud humana asociados a la exposición continua a estos contaminantes en el agua potable.

Por lo que el presente trabajo corresponde a una revisión bibliográfica de carácter cualitativo, cuyo objetivo es analizar los efectos en la salud humana asociados a la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua destinada al consumo. Para ello, se identifican los compuestos más frecuentemente detectados en estas fuentes, se evalúan las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización frente a su eliminación y, finalmente, se examinan los efectos toxicológicos y sanitarios descritos en la literatura científica derivados de la exposición a dichos contaminantes.

La investigación se desarrolla utilizando niveles de evidencia del uno al cinco, según la escala de Sackett, con el fin de obtener información original y, al mismo tiempo, integrar criterios, normas y guías de distintos países. Para ello, se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed, Google Académico, Scielo, MDPI, ClinicalKey y Elsevier, aplicando criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

En cuanto a los principales fármacos y metabolitos presentes en aguas destinadas al consumo humano. Los resultados muestran que los fármacos más detectados

corresponden a los AINEs, como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco; seguidos por antibióticos como ciprofloxacino, azitromicina, norfloxacino y claritromicina, además de psicofármacos como la carbamazepina. También se han encontrado otras sustancias como cafeína, antihipertensivos y gemfibrozil, lo que evidencia la diversidad de compuestos en los ecosistemas acuáticos. En cuanto a los metabolitos, su detección fue menos frecuente y sin un patrón uniforme entre regiones, destacando casos específicos como el hidroxiibuprofeno en Portugal y China, metabolitos de antibióticos como el N-óxido de ofloxacino y de la carbamazepina como el 10,11-epóxido.

Además de lo anterior, para determinar la limitación de los tratamientos de potabilización convencionales, en la eliminación de fármacos y metabolitos, se destaca que, aunque la OMS recomienda diversas técnicas de potabilización como cloración, ozonización, radiación UV, filtración, carbón activado, intercambio iónico u ósmosis inversa, su eficacia frente a contaminantes emergentes resulta limitada, especialmente en el caso de fármacos y sus metabolitos. Los tratamientos convencionales no logran eliminarlos por completo e incluso pueden generar productos de transformación tóxicos.

Debido a lo anterior, los compuestos farmacológicamente activos persisten en distintas fuentes de agua, representando un riesgo tanto para los ecosistemas como para la salud humana. Entre los principales efectos se encuentran la disrupción endocrina, la generación de bacterias resistentes y la bioacumulación en la cadena trófica. Además, se ha observado que algunos atraviesan la barrera placentaria, afectando a poblaciones vulnerables como fetos, lactantes y niños, con posibles consecuencias epigenéticas y neurológicas.

Con esta investigación, se concluye que, aunque los estudios directos en humanos aún son limitados, modelos predictivos como la concentración predicha sin efecto (PNEC) y el cociente de riesgo ambiental (RQ) han identificado fármacos de alto riesgo, como rapamicina, ritonavir, lopinavir y diclofenaco, debido a su bioacumulación.

Se recomienda, fortalecer los programas de monitoreo de contaminantes emergentes en fuentes de agua, con énfasis en fármacos y metabolitos de mayor riesgo para la salud humana, además de actualizar y ampliar los sistemas de tratamiento incorporando tecnologías terciarias e híbridas que han demostrado mayor eficiencia de

eliminación. A nivel regulatorio, urge la creación de normas específicas que incluyan límites de concentración seguros, así como protocolos de disposición adecuada de medicamentos. Del mismo modo, se requiere promover campañas de educación pública sobre el manejo de residuos farmacéuticos. En el ámbito científico, resulta prioritario fomentar estudios sobre toxicidad crónica y efectos combinados de múltiples compuestos, con especial atención a poblaciones sensibles. Finalmente, se recomienda impulsar la cooperación internacional para compartir datos y experiencias que permitan enfrentar esta problemática de manera integral y sostenible.

II. Agradecimiento

A Dios, primeramente, por darme la fortaleza, la salud y la sabiduría para culminar esta etapa.

A mi familia, por su apoyo constante, su fe en mí y por enseñarme que los sueños se alcanzan con esfuerzo y perseverancia.

A mis perritos, por ser mi fuente de felicidad en los momentos más difíciles de este camino. Su compañía silenciosa, pero siempre presente, fue un refugio de paz.

Mis hermanos y mi novio, por estar para mí, por darme apoyo emocional, palabras de aliento y siempre celebrar mis logros.

A mi tutora, por su valiosa guía a lo largo de este proceso. Su apoyo y orientación fueron fundamentales para la culminación de este trabajo.

III. Dedicatoria

A mis padres, por haberme apoyado tanto a lo largo de mi carrera, por querer siempre verme feliz y alcanzando cada meta que me proponga.

A ellos les dedico este y todos mis logros, porque sin ellos, y su amor incondicional, este proceso habría sido más difícil.

Gracias por ser mi mayor inspiración.

IV. Tabla de contenido

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	14
1.1 Introducción	15
1.2 Planteamiento del problema	16
1.3 Objetivos	18
1.3.1 Objetivo general	18
1.3.2 Objetivos específicos	19
1.4 Justificación	19
1.5 Antecedentes	23
1.5.1 Antecedentes históricos	23
1.5.2 Antecedentes internacionales	26
1.5.3 Antecedentes nacionales	35
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	39
2.1 Historia de la potabilización del agua	40
2.2 Historia de los contaminantes emergentes presentes en diversas aguas	42
2.3 Estudios y parámetros de potabilización del agua	44
2.4 Clasificación del agua	54
2.5 Principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada a consumo humano a nivel mundial	55
2.6 Fármacos y metabolitos identificados en aguas de Costa Rica	59
2.7 Efectos toxicológicos de fármacos y sus metabolitos registrados en diversas especies marinas	64
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	67
3.1 Enfoque metodológico	68
3.2 Tipo de investigación	68
3.3 Fuentes de información	69
3.4 Criterios de búsqueda	69
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	71
3.6 Proceso de selección de la información	73
3.7 Clasificación según niveles de evidencia	74
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	76

4.1 Identificar los principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada al consumo humano, según estudios recientes.	77
4.1.1 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente europeo	83
4.1.2 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente asiático y africano.	89
4.1.3 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente americano.	97
4.2 Determinar las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización del agua frente a la eliminación de fármacos y metabolitos farmacéuticos.	105
4.2.1 Tratamientos de potabilización al agua, que pueden provocar productos de transformación.	106
4.2.2 Técnicas novedosas para la eliminación de fármacos y sus metabolitos	117
4.3 Examinar los efectos toxicológicos y sanitarios reportados en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo.	119
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	138
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139

V. Tabla de figuras

Figura 1. Filtro de arena para la purificación de agua potable construida en 1827 por James Simpson. 42**Figura 2.** Ruta de los productos farmacéuticos hacia un cuerpo de agua y tecnologías de biorremediación. 58**Figura 3.** Medicamentos de mayor consumo reportados por CCSS en 2023. 62**Figura 4.** Posibles rutas de exposición y los impactos asociados a la presencia de residuos de medicamentos en los ecosistemas acuáticos. 63**Figura 5.** Mapa de Costa Rica con información detallada sobre la ubicación de las PTAR y los ríos incluidos en el estudio. 64**Figura 6.** Molusco *M. galloprovincialis* y tiburón gato *Scyliorhinus canicular*. 66**Figura 7.** Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda 74**Figura 8.** Número de fármacos detectados por clase terapéutica. 86**Figura 9.** Distribución espacial de los metabolitos farmacéuticos y sus precursores en el agua del río Yunliang en diferentes estaciones. 91**Figura 10.** Antimicrobianos y metabolitos promediados mensualmente en el tiempo y por sitio. 96**Figura 11.** Frecuencia de detección de diversos fármacos en aguas superficiales, residuales y aguas de hogares. 101**Figura 12.** Frecuencia de aparición y rango de concentraciones de los fármacos más frecuentemente detectados en muestras de agua tratada 104**Figura 13.** Reacción de cloro y agua 108**Figura 14.** Diagrama esquemático de un filtro de carbón biológicamente activo 110**Figura 15.** Eficiencia de eliminación de productos farmacéuticos para cada técnica. 117**Figura 16.** Ecuación para obtener la concentración predicha sin efecto en los humanos. 131**Figura 17.** Cociente de riesgo total de los 40 antibióticos en diversos ríos del mundo. 133**Figura 18.** Ríos donde al menos una sustancia presenta bajo riesgo.

135

VI. Tabla de tablas

Tabla 1. <i>Identificación de contaminantes emergentes en diversas aguas a través de los años.</i>	44
Tabla 2. <i>Limite permisible ante la prueba microbiológica al agua.</i>	45
Tabla 3. <i>Limite permisible en mg/L de diversos químicos en el agua</i>	46
Tabla 4. <i>Valores paramétricos de los parámetros microbiológicos</i>	48
Tabla 5. <i>Valor paramétrico del parámetro químico</i>	48
Tabla 6. <i>Notas indicadas para un parámetro en específico</i>	49
Tabla 7. <i>Clasificación de los componentes químicos en función de su origen.</i>	49
Tabla 8. <i>Clasificación de métodos analíticos para sustancias inorgánicas.</i>	50
Tabla 9. <i>Clasificación de métodos analíticos para sustancias orgánicas.</i>	50
Tabla 10. <i>Procesos de tratamiento del agua y su categoría en función de complejidad técnica y costo</i>	51
Tabla 11. <i>Límites máximos permisibles para los parámetros microbiológicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.</i>	52
Tabla 12. <i>Límites máximos permisibles para los parámetros físico-químicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.</i>	54
Tabla 13. <i>Límites máximos permisibles para los parámetros químicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.</i>	54
Tabla 14. <i>Fármacos citostáticos encontrados en diversas matrices</i>	60
Tabla 15. <i>Antibióticos y la alteración provocada por diversas especies</i>	67
Tabla 16. <i>Criterios de búsqueda</i>	70
Tabla 17. <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	73
Tabla 18. <i>Clasificación de la información según los niveles de evidencia.</i>	75
Tabla 19. <i>Distribución de fármacos y metabolitos identificados en diferentes regiones del mundo.</i>	78
Tabla 20. <i>Frecuencia con la que se encontraron sustancias farmacéuticas en diversos puntos de efluentes.</i>	89
Tabla 21. <i>Resumen de los productos farmacéuticos encontrados en los ríos de la India</i>	92
Tabla 22. <i>Presencia de antibióticos en las aguas de diversas matrices de Colombia.</i>	100
Tabla 23. <i>Eficiencia de eliminación de sustancias farmacéuticas lograda por sistemas híbridos.</i>	112
Tabla 24. <i>Principales ARG en fuentes de agua alrededor del mundo.</i>	125

VII. Lista de abreviaturas

EPA: Agencia de protección ambiental de Estados Unidos.

COE: Contaminantes orgánicos emergentes.

CE: Contaminantes emergentes.

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

OWC: Compuestos orgánicos de aguas residuales.

EDAR: Estación depuradora de aguas residuales.

TP: Productos de transformación.

CBZ: Carbamazepina.

IPF/ IBU: Ibuprofeno.

PTAR: Plantas de tratamiento de aguas residuales.

CEC: Contaminante de preocupación emergente.

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

DAD: Detector de matriz de diodos.

NOM: Norma oficial mexicana.

RAM: Resistencia antimicrobiana.

SMX: Sulfametoxazol.

PTs: Productos de transformación.

AS: Sustancia activa.

tTPs: Productos de transformación del tratamiento.

HRMS: Espectrometría de masas de alta presión.

PhACs: Compuestos farmacéuticos activos.

EDC: Disruptor endocrino.

RE: Receptor de estrógeno.

PR: Progesterona.

GR: Glucocorticoide.

MR: Mineralocorticoide.

AA: Agente antimicrobiano.

PFCP/PPCPs: Productos farmacéuticos y de cuidado personal.

UTN: Unidad nefelométrica.

OMS: Organización mundial de la salud.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social.

MRM: Monitoreo de reacciones múltiples.

VFS: Venlafaxina.

AMX: Amoxicilina.

CIP: Ciprofloxacino.

AZM: Azitromicina.

GW: Agua subterránea.

CS: Agua destinada a suministro civil.

DR: Efluentes.

ARV: Antirretrovirales.

FQ: Fluoroquinolonas.

CAG: Carbon activado granular.

SPD: Subproductos de desinfección.

UV: Ultravioleta.

ER: Eficiencia de remoción.

API: Principio activo farmacéutico.

TAR: Terapia antirretroviral.

PNEC: Concentración predicha sin efecto.

ADI: Ingesta diaria admisible.

AT: Periodo medio de exposición humana.

RQ: Coeficiente de riesgo.

LC50: Concentración letal al 50%.

PEC: Medicamento presente en el ambiente.

EC50: Concentración efectiva al 50%.

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El agua es un recurso esencial para la vida y un derecho fundamental reconocido por los sistemas de salud a nivel mundial. Por ello, es crucial establecer tratamientos y regulaciones que garanticen su calidad. En este contexto, existen normativas tanto nacionales como internacionales que definen parámetros específicos para el agua destinada al consumo humano. No obstante, persisten algunas limitaciones, entre ellas la presencia de una amplia variedad de compuestos químicos en los ecosistemas acuáticos, muchos de los cuales no son detectados ni eliminados mediante los tratamientos convencionales (1).

El agua de consumo humano, es requerida para todos los usos domésticos habituales, englobando el agua utilizada para beber, la preparación de alimentos y la higiene personal. Las normas sobre el agua de consumo humano pueden tener ciertas diferencias, entre los países, es por esto que no hay un método único que pueda aplicarse de forma universal. Es fundamental tener en cuenta las leyes vigentes, la salud y al gobierno local, así como evaluar la capacidad de cada país para desarrollar y aplicar reglamentos (1).

Relacionado con lo anterior, existe una creciente aparición de contaminantes emergentes durante los últimos años en el agua destinada al consumo humano, tales como productos farmacéuticos, de cuidado personal, plastificantes, surfactantes, retardantes de fuego, nanomateriales y pesticidas. Este escenario ha logrado convertirse en una preocupación creciente para la salud pública. Siendo los fármacos y sus metabolitos parte de estos contaminantes, representan un riesgo no resuelto, planteando interrogantes sobre los efectos a largo plazo en la salud humana provocados por estos mismos desechos (2).

Jiménez Cartagena (3). Explica como al agua, pueden llegar tanto los fármacos como las drogas de abuso, ya sea en su molécula original o en su forma metabolizada, esta última forma se conoce como los subproductos de eliminación realizados gracias a los sistemas enzimáticos del cuerpo humano, que exponen a reacciones de óxido reducción e hidrólisis a los fármacos, para posteriormente ser conjugados, facilitando su eliminación, gracias a un aumento en la solubilidad. Ante la falta de patrones primarios, se consideran productos de

difícil identificación analítica, lo que hace necesario contar con protocolos, normas y técnicas que respalden su eliminación en las aguas.

Algunos estudios de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) consideran a los fármacos como posibles candidatos a incluirse dentro de los contaminantes orgánicos prioritarios a eliminarse en el agua potable, como el diclofenaco, la carbamazepina y el cloranfenicol. En este sentido, Barceló et al (4). Comentan sobre la contaminación y calidad del agua provenientes de diversos contaminantes emergentes, entre ellos, los fármacos, clasificándolos como los de mayor preocupación y necesidad de estudio entre todos los contaminantes emergentes estudiados en su investigación.

Uno de los mayores grupos encontrados son los antibióticos, esto a causa de que los tratamientos de agua no son capaces de eliminarlos, siendo dañinos para los animales y para los ecosistemas. Se ha demostrado que una exposición crónica a agentes antimicrobianos, favorece el desarrollo de la resistencia en bacterias ante los antibióticos más consumidos. Este hecho es descrito por algunos autores, como uno de los mayores riesgos sanitarios (5).

Ante este incierto escenario, la presente investigación tiene como propósito analizar los efectos en la salud humana asociados a la presencia de los metabolitos de fármacos en el agua destinada al consumo humano, mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica más reciente. Para alcanzar este objetivo, se identificarán los metabolitos más comúnmente detectados, así como determinar las limitaciones de los procesos convencionales de potabilización ante la eliminación de estos contaminantes y determinar los posibles efectos toxicológicos y sanitarios descritos en la literatura científica.

1.2 Planteamiento del problema

El agua destinada al consumo humano debe de cumplir con estándares de calidad para garantizar su seguridad de uso. Sin embargo, en los últimos años, se ha evidenciado la presencia de contaminantes emergentes en fuentes de agua, que, por consiguiente, podrían afectar el agua de uso humano, entre los contaminantes están los metabolitos de fármacos, derivados del metabolismo de medicamentos en humanos y animales, esto como resultado

de la urbanización descontrolada, el desarrollo industrial, la atención médica y la agricultura, indispensables para la sociedad moderna (6).

Con relación al párrafo anterior, otra de las causas, es la mala disposición final de medicamentos, ya que apenas, en 2010, se encontraban muy pocos países que habían establecido una legislación o procedimiento para el desecho de residuos farmacológicos, debido a esto, los residuos líquidos eran eliminados en el lavabo o el inodoro por parte de la población, llegando directamente y de manera muy repetida a mares, ríos y lagos, favoreciendo por completo la acumulación de diversas entidades químicas en las aguas, resaltando la necesidad de conocer las consecuencias toxicológicas que podrían generar la presencia de estos contaminantes en las aguas(7).

Según un estudio realizado por Quesada Peñate et al (8). El conocimiento disponible en la actualidad sobre la ecotoxicidad de los medicamentos y sus metabolitos continúa siendo insuficiente. Ya que la mayoría de los estudios que se encuentran disponibles se enfocan generalmente en efectos de toxicidad aguda, mientras que los impactos por exposición crónica a bajas concentraciones siguen sin estar completamente caracterizados. Esto limita abruptamente la posibilidad de realizar evaluaciones objetivas del riesgo ambiental que representan estos contaminantes en el agua destinada a consumo. Como señalan los autores de esta investigación, se requieren ensayos toxicológicos que evalúen su toxicidad a largo plazo.

En un estudio realizado en Singapur, por Tu et al (9). Identifican la presencia de fármacos y compuestos disruptores endocrinos como contaminantes orgánicos emergentes (COE), en cuerpos de agua superficiales, sugiriendo que estos pueden estar ingresando al ambiente por vías no controladas o poco comprendidas. Se han logrado encontrar concentraciones alarmantes de sustancias como la cafeína, el acetaminofén, el bisfenol A y el fipronil. Estos hallazgos logran evidenciar una problemática ambiental vinculada con un posible impacto en la salud humana, especialmente cuando estas aguas se destinan al consumo.

Este escenario no solo es exclusivo del continente americano, ya que se logra observar además en Italia, gracias a una investigación de Pizzini et al (10). Evidencian niveles

significativos de contaminantes emergentes en cuerpos de agua y sedimentos, entre esta lista están incluidos: Fármacos, pesticidas, antioxidantes y filtros UV. Reforzando que los sistemas actuales de tratamiento de aguas no son completamente eficaces para su eliminación. La persistencia de estos compuestos en el ambiente acuático alrededor del mundo y su acumulación potencial, subrayando la preocupación ante su impacto sobre la posible exposición humana.

A pesar de que la presencia de contaminantes farmacéuticos en el agua es un problema ampliamente documentado a nivel mundial, en Costa Rica los estudios realizados al respecto aún son limitados. Sin embargo, los pocos estudios disponibles han sido suficientes para confirmar la presencia de diversos fármacos y sus metabolitos en fuentes de agua del país, lo cual representa una preocupación sanitaria creciente. Uno de estos estudios logró identificar compuestos como la sulfadimetoxina, el ácido salicílico, el triclosán y, en mayor concentración, la cafeína. La detección de estas sustancias en cuerpos de agua nacionales sugiere que la población podría estar expuesta de forma continua y crónica a estos compuestos a través de diferentes vías (11).

La persistente detección de metabolitos farmacéuticos en el agua destinada al consumo humano, junto con la limitada capacidad de los sistemas de potabilización actuales y la escasa evidencia toxicológica a largo plazo, plantea una amenaza potencial para la salud pública. Esta situación hace necesario indagar, desde una perspectiva científica, cuáles son los posibles efectos que puede tener la exposición a estos compuestos sobre los seres humanos. En este contexto, la presente investigación se orienta a responder la siguiente pregunta: ¿Qué efectos en la salud humana se han documentado en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo humano?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar los efectos en la salud humana asociados a la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua destinada al consumo humano, mediante una revisión bibliográfica.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar los principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada al consumo humano, según estudios recientes.
- Determinar las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización del agua frente a la eliminación de fármacos y metabolitos farmacéuticos.
- Examinar los efectos toxicológicos y sanitarios reportados en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo.

1.4 Justificación

Los contaminantes emergentes (CE), por concepto, se refieren a contaminantes que pueden ser detectables en el medio ambiente y en los ecosistemas naturales. Planteando riesgos significativos para la salud humana y marina, así como en el medio ambiente. La importancia de esto radica en que, hay más de 3000 tipos de contaminantes emergentes a nivel mundial, ya que han estado presentes en la mayoría de países, esto se conoce gracias a cada uno de los registros que hay sobre su presencia (12).

Algunos autores, han otorgado diversas clasificaciones a estos contaminantes emergentes, sobre todo los que están estrechamente relacionados con la vida humana, siendo esta clasificación:

- Biológicos, entrando en esta lista los genes resistentes y toxinas de especies marinas, como las algas.
- Químicas, tal como los pesticidas, los disruptores endocrinos, fármacos o cualquier compuesto perfluorados,

➤ Físicos, entrando dentro de la categoría los micro plásticos y nanomateriales (12).

Al estar presentes en diversos lugares del mundo, crea una problemática de salud pública, esto, ligado a que, muchísimos artículos publicados explican la manera de cómo la presencia de estos contaminantes emergentes, de cualquier clasificación, en el ambiente, logran aumentar la aparición de algunas enfermedades, esto relacionado con que algunos investigadores han encontrado micro plásticos en varias marcas de agua embotellada, que van dirigidas a consumo humano (12).

La presencia de medicamentos y sus metabolitos en las aguas de consumo humano son cada vez más detectados, es por esto que reciben el nombre de contaminantes emergentes. Entre las razones de dicho acontecimiento, no solo destaca una mala disposición final de medicamentos, sino que, tras el consumo de fármacos en humanos, se excretan rápidamente a través de la orina y las heces en forma de precursores o metabolitos (7).

Estos mismos metabolitos, son desechados por los humanos a través del inodoro, estos residuos logran ingresar al sistema de aguas residuales, donde en muchísimos casos, las plantas de tratamiento utilizadas convencionalmente no están diseñadas para eliminar completamente estos compuestos. A consecuencia de esto, los fármacos y sus metabolitos pueden llegar a cuerpos de agua superficiales o subterráneos, logrando en algunos casos, si no se aplica un tratamiento adecuado, alcanzar incluso fuentes de agua destinadas al consumo humano, por lo cual, esto se considera un problema de salud pública(6).

Debido a esto, los metabolitos farmacéuticos se encuentran presentes en diversas fuentes de agua a nivel mundial, lo que plantea riesgos para la salud humana, principalmente por la exposición a través del consumo de agua contaminada, ya que poseen baja tasa de degradación ambiental. La toxicología de estos metabolitos es relevante, ya que su presencia en el agua destinada al consumo humano puede tener

efectos adversos, desde la alteración de funciones fisiológicas hasta el desarrollo de resistencia antimicrobiana, un problema creciente en la medicina moderna(6).

Se han observado efectos adversos en comunidades acuáticas, como la feminización de peces macho, el desarrollo de resistencia a patógenos y la disminución de la diversidad de plancton. Las plantas de tratamiento de aguas residuales son consideradas una de las fuentes más importantes de productos farmacéuticos en el medio ambiente, y los sistemas de tratamiento convencionales no fueron diseñados específicamente para eliminar los fármacos y sus metabolitos del agua.

De manera específica, los antibióticos, han experimentado un aumento constante gracias al consumo global, creciendo un 39% entre los años 2000 y 2015. Algunas investigaciones mencionan cómo el consumo de antibióticos en países de muy bajos ingresos, logró aumentar un 77% durante el mismo período. Algunos antibióticos detectados, son la amoxicilina, clindamicina y ciprofloxacino, estando presentes en el agua de las plantas de tratamiento destinadas a la gestión de aguas residuales, encontrándose en concentraciones de 5860 ng/L en aguas de la India(12,13).

En la literatura también se puede encontrar diversas alteraciones en la anatomía de algunas especies marinas a causa de una exposición significativas de algunos fármacos y sus metabolitos, como es el caso de la carbamazepina, venlafaxina y tramadol, 10,11-dihidrocarbamazepina, O-desmetilvenlafaxina, N-desmetilvenlafaxina, O-desmetiltramadol, N-desmetiltramadol, provocando malformaciones como llevando a un desprendimiento de la cola y los ojos. Con base en estos descubrimientos, se genera la duda de sus efectos en los humanos (13).

Por otro lado, García et al. (14) realizan una revisión bibliográfica investigando normas relacionadas con eliminación de desechos farmacéuticos al ambiente durante el periodo 1984 al 2018 a nivel nacional e internacional. Los resultados concluyen que hasta esos años no existe rastro ni diseño de normas para el manejo de este tipo de residuos en México, ni en otros países del mundo, comentando que para avanzar con la elaboración

de estas normas es necesario que la ciudadanía, el sector industrial y el gobierno reconozcan la importancia de este tema. Concluyendo que esta problemática ha sido ignorada durante años, no solo a nivel nacional o continental, sino en todo el mundo.

En Costa Rica existe un estudio representativo, publicado en el 2011, por la Universidad de Toledo, con ayuda del Centro de Investigación en Ciencias del Mar y Limnología (CIMAR) y el Centro de Investigación en Contaminación Ambiental (CICA), en donde encontraron 34 compuestos de Productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCP), entre ellos doxiciclina, ácido salicílico y cafeína. Este estudio es el primero en evaluar la ocurrencia de los PPCPs en aguas superficiales del país, aportando datos valiosos sobre la presencia de estos contaminantes emergentes en un país tropical en desarrollo. Los hallazgos subrayan la ubicuidad de los PPCPs en el medio ambiente acuático y la influencia de las fuentes de contaminación local (11).

Los estudios que han confirmado la presencia de estos contaminantes en las aguas, son a nivel mundial, es decir, no es una problemática de una región exclusiva, es gracias a esto, esencial que los farmacéuticos proporcionen información clave para el diseño de estrategias de monitoreo y control de estos contaminantes emergentes. Al examinar las limitaciones de los tratamientos de agua convencionales de potabilización, los farmacéuticos pueden fomentar el desarrollo de técnicas efectivas para eliminar estos metabolitos en el agua que ayudan a prevenir riesgos asociados a la exposición prolongada a estos compuestos, ya que se consideran pocas las estrategias y tecnologías eficaces para eliminarlos de forma controlada y eficiente.

A nivel del territorio costarricense, la investigación sobre los contaminantes emergentes de origen farmacéutico o metabolitos de fármacos, aún es bastante limitada, es por esto que, al crear evidencia dentro del, permitirá avanzar enormemente en la elaboración de políticas, normas, técnicas sanitarias y ambientales, que logren integrar este tipo de contaminantes, así como en el fomento de prácticas responsables al usar y desechar medicamentos. Además de favorecer a manera general a la población, ya que se

trata de un problema de salud pública, esto a través de una mejor calidad del agua y el establecimiento de marcos regulatorios.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

En el 2014, Corada-Fernández et al. (15) en España, mediante una medición fisicoquímica, mineralógica e hidráulica en la cuenca del río Guadalete, se propuso evaluar la presencia de algunos tensioactivos y fármacos seleccionados en la zona. El estudio incluyó la caracterización detallada de las propiedades del agua y los sedimentos para determinar posibles correlaciones entre los contaminantes y las condiciones ambientales.

Basándose en una metodología cuantitativa, los autores lograron detectar ocasionalmente 7 moléculas de fármacos a bajas concentraciones, tales como el diclofenaco, metoprolol, fenobarbital, carbamazepina, claritromicina, famotidina e hidroclorotiazida. Evidenciando que, incluso en concentraciones bajas, diversos medicamentos pueden encontrarse en cuencas utilizadas por la población (15).

Este antecedente es indispensable para esta investigación, ya que además de evidenciar diversos metabolitos en aguas, logra demostrar que variables técnicas fisicoquímicas pueden identificar la presencia de estos productos en cuerpos acuíferos, pudiendo ser útil para el monitoreo continuo de la calidad del agua. Asimismo, proporciona una base científica sólida para proponer estrategias de mitigación y control en futuras investigaciones (15).

S. Fram junto a Belitz realizaron un estudio en el 2011, en California, con el objetivo de evaluar sistemáticamente la distribución de algunos productos farmacéuticos en aguas subterráneas no tratadas utilizadas para el suministro público de agua potable en el estado (16). La investigación comprendió el análisis de un amplio número de pozos distribuidos en diferentes regiones, con el fin de determinar la frecuencia y concentración de estos compuestos.

Esto lo llevaron a cabo, mediante una evaluación integral, seleccionando diversos pozos aleatorios de la zona, comunitarios y municipales, detectando finalmente acetaminofén, cafeína, carbamazepina, codeína, p-xantina, sulfametoxazol y trimetoprima,

siendo la carbamazepina y el sulfametoxazol los compuestos coexistentes más comunes, mientras que, el albuterol, la codeína, la deshidronifedipina, el diltiazem y la warfarina rara vez están presentes en aguas superficiales (16).

Este antecedente es de importancia para la presente investigación, ya que demuestra que la contaminación no es exclusiva de aguas superficiales, además, logra demostrar cómo algunos medicamentos pueden alcanzar cuerpos acuíferos profundos, y cómo algunos fármacos y sus metabolitos son comúnmente encontrados en unas zonas más que en otras (16).

Gil et al. (17) en el 2011, con el propósito de detectar los metabolitos más frecuentemente encontrados a nivel mundial, realizaron una revisión del uso de tratamientos fisicoquímicos y biológicos avanzados para su detección. En su trabajo, los autores recopilaron información proveniente de diversos estudios internacionales, monitoreando las aguas contaminadas con residuos farmacéuticos.

Basados en una revisión, comentan cómo estos compuestos ingresan al ambiente principalmente a través de la excreción humana, la eliminación de productos no utilizados y el uso agrícola, exponiendo cómo las plantas de tratamiento no retienen completamente estos productos, permitiendo que lleguen a los cuerpos de agua. Además de que algunos fármacos como ibuprofeno, diclofenaco y carbamazepina han sido hallados en aguas potables (17).

Este antecedente expone cómo los compuestos pueden contaminar acuíferos o acumularse en el suelo, afectando al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica. Adicionalmente, la importancia de este antecedente radica en que no solo se encuentran los medicamentos, también drogas ilícitas, pesticidas y productos industriales. La investigación subraya la necesidad de que los entes reguladores lideren estudios sobre contaminantes emergentes y construyan un inventario de estos compuestos a nivel local (17).

Postigo Rebollo et al. (18) en el 2011, en el continente europeo, específicamente en España, se propusieron analizar e identificar diversos residuos de medicamentos en los ríos Llobregat y Ebro. El estudio tuvo como objetivo principal evaluar la presencia y comportamiento de compuestos farmacéuticos en aguas superficiales sujetas a intensa actividad urbana e industrial.

Mediante un estudio cuantitativo, lograron analizar un total de 29 fármacos de diferentes grupos terapéuticos, teniendo como resultados que los fármacos con mayores concentraciones corresponden a algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y el diclofenaco, agentes reductores del colesterol, como el ácido clofíbrico, gemfibrozil y bezafibrato y a dos antibióticos, el sulfametoxazol y la ofloxacina en el río Llobregat, mientras que en el Ebro, prevalecían los AINEs y el paracetamol (18).

La importancia de esta investigación se basa en la variabilidad de fármacos y metabolitos encontrados en dos ríos de la misma zona, en un país como España, uno de los países donde más estudios se realizan sobre estos tipos de contaminantes. Reforzando la necesidad de monitorización y técnicas que garanticen la eliminación de una gran variedad de estos contaminantes (18).

Por otro lado, en China, Lin Liu et al. (19) en el 2013, se plantean el objetivo de resumir el estado actual de la contaminación por productos farmacéuticos y cuidado personal en diferentes entornos ambientales de China, para lograr evaluar sus posibles amenazas para el ecosistema y la salud humana.

Mediante una revisión bibliográfica, los autores explican cómo algunos ríos, como el Perla, el delta del río Yangtsé, además del área de Pekín, son los ríos más estudiados debido a su densa población, debido a esto, concluyen que el grave abuso de antibióticos, lo posiciona como la sustancia más preocupante identificada, continuando con las hormonas como segundo lugar. Incluyendo a los macrólidos y a las fluoroquinolonas, las especies de antibióticos con alta frecuencia de detección y concentración (19).

Este estudio proporciona una visión integral del panorama actual de la contaminación por productos farmacéuticos en una de las regiones más densamente pobladas del mundo, lo cual permite dimensionar la magnitud del problema a escala global. Además, de demostrar que un tema tan relevante como lo es la resistencia a antibióticos, podría relacionarse con los contaminantes emergentes de fármacos y sus metabolitos (19).

Ramírez Sánchez et al. (20) en el 2015, en Cholula, México, llevaron a cabo un estudio con la intención de comprender el estado del conocimiento sobre los efectos de los estrógenos en los seres humanos y la vida silvestre. La investigación consistió en una revisión

exhaustiva de la literatura científica disponible sobre la presencia, persistencia y consecuencias biológicas de estos compuestos en el ambiente.

Realizaron una revisión, los resultados se centran en que, los estrógenos no solamente están como recurso natural en los órganos de los animales, sino también como principio activo de medicamentos, esto provoca altas exposiciones de estrógenos por parte de los humanos, utilizados como tratamientos de reemplazo hormonal o como métodos anticonceptivos, aunque también son utilizados en farmacia veterinaria. Se ha evidenciado la presencia de estos en un humedal de Xochimilco en la Ciudad de México, lo cual podría significar un peligro para diversas especies que viven en el ecosistema, pero además para el organismo humano, ya que algunos estrógenos son potencialmente carcinógenos (20).

Este antecedente revela cómo los contaminantes emergentes de fármacos y sus metabolitos, pueden afectar no solo a la vida humana, sino incluso a la fauna presente en los cuerpos acuíferos. Por otro lado, nos revela que el ámbito de la medicina veterinaria también podría estar influyendo en la presencia de contaminantes emergentes en el agua (20).

Shaider et al. (21) en el 2014, en Estados Unidos, investigaron la influencia de los compuestos orgánicos provenientes de aguas residuales (OWC) en los sistemas de agua potable ubicados en Cape Cod, Massachusetts. El estudio se centró en evaluar la posible infiltración y persistencia de estos contaminantes en los acuíferos que abastecen el consumo humano.

Como resultados de su estudio cuantitativo, obtienen que las sustancias mayormente encontradas fueron antibióticos, específicamente el Sulfametoxazol, por otro lado, los autores comentan que hasta donde ellos saben, son los primeros en encontrar Antipirina y Sulfametizol en una fuente de agua potable y que incluso, los demás fármacos encontrados fueron en concentraciones mayores que las informadas por estudios anteriores (21).

El presente antecedente reporta por primera vez la detección de fármacos como la antipirina y sulfametizol en fuentes de agua para consumo humano y superando incluso los niveles informados en investigaciones previas, de ahí radica su importancia. Además, abre la puerta a nuevas líneas de investigación enfocadas en los posibles efectos de estos nuevos fármacos identificados y nuevas concentraciones halladas, en la salud humana (21).

1.5.2 Antecedentes internacionales

Galvis et al. (22) en el 2022, en el continente americano, específicamente en Colombia, desarrollaron un estudio con el objetivo de conocer el uso de los antibióticos en el país, destacando su consumo, excreción en orina y la presencia tanto de los compuestos parentales como de sus metabolitos en aguas residuales y ambientales. La investigación abordó de manera integral el ciclo de los antibióticos desde su uso terapéutico hasta su liberación al ambiente. Mediante análisis químicos y revisión de datos de consumo, los autores identificaron una alta frecuencia de detección de estos compuestos en diversas aguas.

Los autores anteriores realizaron una revisión bibliográfica y encontraron que los antibióticos mencionados se encuentran comúnmente en aguas residuales urbanas, hospitalarias y cuerpos de agua naturales en Colombia, causando potencialmente efectos tóxicos en micro invertebrados y malformaciones en peces y anfibios. En Colombia, también se han detectado otros fármacos como analgésicos (acetaminofén, diclofenaco) y antihipertensivos (losartán, valsartán) en las aguas. Asimismo, encontraron que es urgente actualizar la legislación nacional para regular y monitorear antibióticos y otros contaminantes emergentes (22).

La importancia de este antecedente para la investigación, se basa en que ofrece una visión integral sobre la presencia de antibióticos y otros fármacos en cuerpos de agua en Colombia, evidenciando los posibles efectos ecotoxicológicos que generan en organismos acuáticos. Además, al resaltar la necesidad urgente de actualizar la legislación nacional, para el desarrollo de políticas públicas, que logren erradicar esta problemática (22).

Por otro lado, López et al. (23) en el 2022, en España, estudiaron el impacto de un importante efluente proveniente de la estación depuradora de aguas residuales (EDAR) de Madrid sobre el río Manzanares, centrándose en la presencia y comportamiento de contaminantes emergentes. El estudio evaluó tanto la composición química del efluente como su influencia en la calidad del agua del río aguas abajo.

Mediante un estudio cuantitativo, identificaron varios metabolitos, incluyendo 5 de azitromicina, 3 de claritromicina, 6 de venlafaxina, 5 de irbesartán, 6 de metoprolol, 1 de diclofenaco y 1 de sulfametoxazol. Entre ellos, O-desmetil-venlafaxina, N-desmetil-

venlafaxina, N-desmetil-claritromicina y N-acetil sulfametoxazol fueron detectados como indicadores de la eficiencia de la EDAR. El estudio concluye que, debido al creciente número de metabolitos y productos de transformación (TP) presentes en el ciclo hidrológico, las campañas de monitoreo deben incluir tanto los compuestos parentales como sus principales metabolitos (23).

El estudio expone la relevancia del monitoreo ambiental hacia los productos de transformación, ya que los metabolitos de fármacos, son los menos estudiados y contemplados por las normas públicas, exponiendo que estos también representan un riesgo potencial para la salud humana y los ecosistemas. Esta omisión puede generar vacíos en las estrategias de gestión ambiental, por ello, incluir estos compuestos en las evaluaciones podría mejorar significativamente la prevención y control de la contaminación hídrica (23).

En el continente asiático, Yan et al. (24) en el 2023 realizaron un estudio con el propósito de comprender la presencia y los riesgos asociados a diferentes metabolitos farmacéuticos, así como a sus compuestos precursores, en un río urbano seleccionado. La investigación incluyó un análisis comparativo entre los metabolitos y los fármacos originales para evaluar su comportamiento ambiental y su persistencia en el agua.

Mediante una metodología analítica, lograron estudiar la presencia y riesgos de metabolitos farmacéuticos en el río Yunliang, Nanjing, analizando agua, sedimentos y peces. Identificaron 14 fármacos en la temporada de lluvias y 18 en la seca, incluyendo metabolitos de sulfonamidas, 2-hidroxi ibuprofeno (2-OHIPF), carbamazepina 10,11-epóxido (CBZE) y sus precursores ibuprofeno (IPF) y carbamazepina (CBZ). Se observó variabilidad estacional en sus concentraciones, atribuida al consumo de medicamentos por enfermedades estacionales (24).

Este antecedente se considera relevante, ya que, se detectó bioacumulación de productos farmacéuticos en los peces, con un patrón descendente de concentración en los tejidos: branquias - cerebro - músculo - gónada - intestino - hígado - sangre. Los hallazgos sugieren que los metabolitos farmacéuticos en el agua no deben ignorarse debido a sus posibles riesgos ambientales y en la salud, ya que la bioacumulación en peces, representa un riesgo potencial para la salud humana a través de la cadena trófica, es decir, la transferencia de energía a través de otro microorganismo (24).

Una investigación de Paíga et al. (25) en el 2024, en Portugal, tuvo como objetivo analizar la persistencia de productos farmacéuticos, sus metabolitos y productos de degradación en el río Lis, evaluando sus variaciones temporales a lo largo del tiempo. El estudio se desarrolló mediante un monitoreo sistemático en diferentes puntos del río y en distintas estaciones del año, con el fin de determinar patrones de concentración y comportamiento ambiental de los compuestos.

Como resultado, los investigadores encontraron que las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) fueron construidas como una etapa importante en la purificación de aguas residuales, sin embargo, se han convertido en la vía principal para que los productos farmacéuticos ingresen al medio ambiente, ya que no fueron diseñadas para eliminar productos farmacéuticos, aún más, los productos de degradación o metabolitos, ya que son más difíciles de detectar, logrando notar un aumento en la concentración total de compuestos farmacéuticos en el río a lo largo del tiempo, exponiendo la necesidad de nuevas normas y técnicas de regulación en los tratamientos del agua (25).

Este antecedente es relevante, ya que demuestra cómo las mismas técnicas de purificación del agua como las plantas de tratamiento, pueden favorecer el ingreso de los fármacos y sus metabolitos, al agua, a los suelos y al medio ambiente en general. Esta situación evidencia una falla en los procesos convencionales de depuración, que no están diseñados para eliminar completamente estos compuestos. Por tanto, se vuelve imprescindible replantear y optimizar dichas tecnologías para reducir su impacto ambiental (25).

Nikolenko et al. (26) en el año 2023, en Barcelona, realizaron un estudio cualitativo con el objetivo de identificar la presencia de contaminantes de preocupación emergente (CEC) en los acuíferos de la ciudad y su área metropolitana, así como de calcular una tasa de consumo que pudiera representar un riesgo para la salud humana. La investigación incluyó la recolección de muestras de agua subterránea en diversos puntos estratégicos para evaluar la presencia de múltiples CEC, incluyendo fármacos y productos de cuidado personal.

Como resultado, lograron identificar antibióticos, AINES, drogas ilícitas, además de edulcorantes y otros compuestos utilizados en la industria además de evaluar el riesgo para la salud humana, donde se obtiene una clasificación de peligro para adolescentes y adultos

de 14 a 18 años, tomando en cuenta peso y concentración de las sustancias. Este estudio presenta una idea para clasificar el riesgo en que las concentraciones de los CEC presentan riesgos según el peso de las personas (26).

Este antecedente, es de verdadera importancia para la presente investigación, ya que los autores manejan datos del daño provocado por estos contaminantes según la edad de la población. Comentan cómo el número de CECs dañinos y que el nivel de peligro aumenta en los grupos de edad más jóvenes, incluyendo desde adultos y adolescentes (14-18 años) hasta niños de 4-8 años y de 1-2 años. De ahí la importancia de asegurar una protección adecuada de la salud humana y el medio ambiente (26).

Florez et al. (27) en 2021, en Colombia, llevaron a cabo un estudio con el propósito de evaluar la presencia de varios compuestos, incluyendo naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán, en el río Sinú de Córdoba. La investigación consistió en muestreos sistemáticos de agua y sedimentos para determinar la concentración y distribución de estos contaminantes.

Los investigadores utilizaron el equipo HPLC-DAD-FLD, es por esto, que el estudio posee un enfoque de carácter cuantitativo. Los investigadores hallaron ibuprofeno y gemfibrozilo en agua de consumo humano, además encontrar que las plantas de abastecimiento de agua no toman en cuenta la presencia de estos compuestos en sus sistemas de potabilización, recalcando un potencial problema de salud pública a futuro. Como conclusión, los autores comentan que estos contaminantes no solo se encuentran en aguas residuales, sino también en agua residual, superficial y destinada a consumo humano (27).

Su importancia radica en que, antes de este estudio, no se habían reportado investigaciones en el departamento de Córdoba que lograran evidenciar la presencia de contaminantes emergentes en aguas superficiales, de consumo humano y residuales. Esto significa que se desconocía la presión antropogénica ejercida sobre el ecosistema acuático en esta región, a pesar del crecimiento de la población y la expansión urbana (27).

Por otro lado, y mediante una idea novedosa, Checa-artos et al. (28) en el 2020, en Ecuador, se proponen como objetivo, evaluar el potencial de la especie vetiver (*Chrysopogon*

zizanioides) en la eliminación de cinco productos farmacéuticos en medio acuoso, tales como ciprofloxacina, ibuprofeno, sulfametaxazol, diclofenaco y acetaminofén.

Los resultados obtenidos indican que *C. zizanioides* logró remover de manera más eficiente la ciprofloxacina, específicamente una remoción de 98,3%, ibuprofeno y diclofenaco con un 73,33%, sulfametaxazol con 66,53%, siendo la menor remoción de acetaminofén de 38,49%. Esta investigación demuestra cómo una técnica basada en la biotecnología ambiental, puede contribuir en la problemática mundial de los contaminantes emergentes de fármacos y sus metabolitos en las aguas (28).

Este estudio, es importante por varias razones, una de ellas es que esta técnica es considerada una alternativa segura, económica y de bajo costo en comparación con los métodos de tratamiento físico y químico. Por otro lado, los autores demuestran el potencial de la especie *vetiver* y su capacidad renovadora de cinco fármacos de uso común, planteándose como una nueva técnica de remoción de diversos fármacos en el agua (28).

Jacobo-Marín junto a Santacruz de León, en el 2021, en México, realizaron una revisión bibliográfica con el propósito de analizar el estado actual del estudio e identificación de contaminantes emergentes en el agua del país (29). La revisión incluyó investigaciones sobre la presencia de fármacos, productos de cuidado personal y otros compuestos químicos en distintos cuerpos de agua, así como las metodologías empleadas para su detección.

Sus resultados fueron que, en México, en materia de agua potable, la norma oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, si establece diversos límites permisibles de calidad del agua para uso y consumo humano, incluyendo características bacteriológicas, químicas, radiactivas, físicas y organolépticas, pero no establece normas para los productos farmacéuticos, por lo que los autores consideran esto como un vacío legal y como “contaminantes no regulados” (29).

Este antecedente es significativo, ya que la investigación subraya que en México y Chile no se ha desarrollado un marco regulatorio específico para los contaminantes emergentes en el agua. Las regulaciones actualmente existentes en México, como las Normas Oficiales Mexicanas (NOM), se centran en parámetros tradicionales y no contemplan estos compuestos. Este vacío es un gran desafío, debido al alto desconocimiento de sus efectos y

la falta de un inventario completo de todas las especies químicas presentes en el ambiente (29).

Picó junto con Barceló, en España, en el 2021, realizaron una revisión con el propósito de investigar la presencia de contaminantes emergentes, cuya incidencia se vio incrementada a raíz de la pandemia de COVID-19 (30). La revisión recopiló información sobre fármacos antivirales, antibióticos, psicofármacos y otros compuestos de uso masivo durante la emergencia sanitaria, evaluando su aparición en aguas residuales y cuerpos de agua receptores.

Los resultados destacan el notable incremento en el uso de productos farmacéuticos, plásticos, desinfectantes e insumos médicos, lo cual ha impactado notablemente la cantidad de residuos farmacéuticos en el ambiente, además, lograron captar un aumento masivo en el consumo de medicamentos antivirales utilizados para tratar síntomas asociados a la infección por SARS-CoV-2, un incremento en el consumo de psicofármacos, como las benzodiacepinas, esto a causa del impacto en la salud emocional derivado del confinamiento prolongado (30).

Este antecedente se considera relevante, ya que identifica las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) y los vertederos como las principales fuentes, explicando como los lodos derivados del tratamiento de aguas residuales, también pueden propagar contaminantes. Además, subraya un problema grave y bien documentado, como lo es el aumento de la resistencia antimicrobiana (RAM), que ha sido exacerbado por el incremento en la descarga de antimicrobianos durante la pandemia (30).

Stando et al. (31) en 2022, en Polonia, estudiaron la acumulación de sulfametoxazol (SMX) y trimetoprima (TRI) por la especie de planta *Limnobium laevigatum* (*L. laevigatum*) al introducirla en agua contaminada. El estudio evaluó la capacidad de esta planta acuática para absorber y retener antibióticos presentes en el agua, considerando tanto la concentración inicial de los compuestos como el tiempo de exposición.

Este proceso cumple el nombre de Fitorremediación, llevándose a cabo por 14 días, donde monitorean la pérdida de los fármacos en el agua y la concentración en los tejidos vegetales. Los resultados fueron la eliminación del 96,0 % de SMX y el 75,4 % de TRI en el

agua. Los autores comentan que es una de las primeras publicaciones que describen el proceso de purificación de agua por contaminantes farmacéuticos, mediante plantas (31).

Este antecedente es de gran relevancia, ya que, los autores comentan que, existen procesos que pueden transformar productos de transformación (PTs) con propiedades fisicoquímicas y potencialmente tóxicas desconocidas. Por lo tanto, era necesario desarrollar un método de bajo costo, efectivo y amigable con el medio ambiente para su eliminación. Es por esto que posiciona la fitorremediación como una alternativa prometedora, ecológica y económica a los métodos tradicionales de tratamiento al agua (31).

Jonkers et al. (32) en 2023, en los Países Bajos, realizaron un estudio con el objetivo de identificar antibióticos y sus metabolitos en extractos de afluentes y efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR), así como en aguas superficiales receptoras ubicadas en Utrecht y Nieuwegein. La investigación incluyó el muestreo sistemático de distintos puntos de las cuencas, permitiendo evaluar la presencia de los compuestos.

Mediante una investigación de carácter cuantitativo, emplearon espectrometría de masas de alta resolución, con ayuda de esto, detectaron diversos antibióticos, incluso predijeron metabolitos para más de 500 antibióticos. Obtienen como resultado la presencia de azitromicina, claritromicina, clindamicina, catorce metabolitos derivados de diez antibióticos parenterales. Los autores concluyen que la presencia de metabolitos bioactivos en aguas, elevan la necesidad de contemplar los efectos tóxicos de los mismos en las evaluaciones de riesgo ambiental (32).

Este antecedente es de suma importancia, ya que tradicionalmente, la gran mayoría de los estudios disponibles, se centran solo en los compuestos originales, no en los metabolitos, a diferencia de esto, este estudio demuestra que los metabolitos también pueden ser biológicamente activos y, por lo tanto, relevantes para la toxicidad ambiental, enfatizando en la necesidad de incluir los efectos tóxicos de los metabolitos bioactivos en las evaluaciones de riesgo ambiental (32).

Por otro lado, la Agencia Europea de Sustancias Químicas (ECHA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en 2023, se propusieron desarrollar una guía destinada a la identificación de riesgos reales para la salud pública derivados de la exposición

a compuestos nocivos (33). El objetivo principal de esta iniciativa fue establecer criterios claros y uniformes para evaluar la toxicidad y el impacto de sustancias químicas presentes en las aguas y el ambiente.

Esto mediante un estudio cualitativo, donde los autores realizan un análisis sobre cómo los residuos de sustancias activas (AS) y sus productos de transformación (TPs), pueden contaminar fuentes de agua potable y representar un riesgo para la salud humana y animal. Los investigadores presentan metodologías dirigidas directamente a evaluar la exposición y el riesgo, incluyendo cálculo de concentraciones ambientales y la formación de TPs (33).

Este antecedente se centra en compuestos que pueden formarse durante los procesos de tratamiento del agua, también llamados productos de transformación del tratamiento (tTPs). Además, se destaca la importancia de identificar compuestos potencialmente tóxicos, como los genotóxicos, además de revisar los marcos regulatorios europeos y estrategias de monitoreo implementadas en distintos países (33).

Febregat et al. (34) en Perú, en el año 2023, plantearon como objetivo identificar metabolitos activos de fármacos (PhACs) en aguas ambientales de Lima y Cusco. La investigación incluyó la recolección de muestras de ríos, arroyos y fuentes de agua urbana para evaluar la presencia y concentración de estos compuestos farmacológicamente activos. Los autores emplearon técnicas analíticas avanzadas para detectar incluso trazas de metabolitos de diversos fármacos.

Mediante un cribado basado en espectrometría de masas de presión alta (HRMS), este estudio logró identificar 30 productos farmacéuticos, junto con 21 metabolitos, siendo los antibióticos y sus metabolitos los compuestos más frecuentemente detectados, proporcionando una base para proponer una estrategia futura para la vigilancia de PhACs (34).

Este antecedente es de relevancia, ya que, aunque se han reportado PhACs en aguas ambientales en todo el mundo, la información disponible para los países de América Latina es muy escasa, específicamente, Perú, este ha sido uno de los países menos monitoreados en términos de contaminantes de preocupación emergente (CECs) en el agua. Perú contaba con

solo un estudio previo enfocado en la cuantificación de PhACs seleccionados en aguas residuales urbanas y superficiales. Este estudio complementa significativamente esos datos previos (34).

Liu Siyuan Liu junto a Liu Jing, en China, en el año 2024, se plantearon como objetivo evaluar las actividades disruptoras endocrinas (EDCs) presentes en agua del grifo y en agua hirviendo (35). El estudio consistió en analizar muestras de distintas regiones urbanas para determinar la presencia y concentración de compuestos capaces de alterar el sistema endocrino.

Esto mediante la detección de actividades agonistas contra los receptores de estrógeno (RE), progesterona (PR), glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR). Como resultados obtuvieron que en agua de grifo a concentraciones bajas no mostró actividades antagonistas significativas contra varios receptores de hormonas esteroides, pero concentraciones más altas sí mostraron actividades preocupantes. Se encontró que la ebullición reduce algunas actividades antagonistas, pero aumentando otras actividades (estrogénicas y glucocorticoides) (35).

Este antecedente, detectó actividades agonísticas y antagonísticas contra receptores de hormonas esteroideas (ER, PR, GR, MR) a concentraciones de enriquecimiento más altas, lo que plantea preocupaciones sobre los efectos a largo plazo de la exposición a bajos niveles de estas mezclas de compuestos, además, identifica cuatro nuevos EDCs potenciales, lo que subraya la necesidad de evaluaciones más exhaustivas de la seguridad del agua potable, incluso después de tratamientos como la ebullición (35).

Holton et al. (36) en 2022, en Sudáfrica, se plantearon el propósito de cuantificar la exposición ambiental a agentes antimicrobianos (AA), incluyendo antibióticos, antifúngicos y antivirales, en la cuenca del río Eerste, una región caracterizada por la ausencia de registros completos de prescripciones y con acceso limitado a servicios de saneamiento en algunas áreas (36). La investigación incluyó el muestreo de aguas superficiales y residuales, así como la medición de concentraciones de distintos AA para evaluar su distribución y persistencia.

La investigación, se realizó durante 11 meses, analizando 812 muestras para identificar tendencias espaciotemporales de los AA y sus metabolitos. Los resultados

indicaron que algunas áreas tenían cargas más bajas de AA, mientras que los sitios que recibían aguas residuales no tratadas de asentamientos informales presentaban niveles significativamente más altos que las áreas servidas por una planta de tratamiento eficiente, siendo los antirretrovirales fármacos más prevalentes (36).

La importancia de este antecedente se centra en que factores como el acceso limitado a servicios de salud y la falta de prescripción pueden influir directamente en la presencia y concentración de agentes antimicrobianos y sus metabolitos en cuerpos de agua. Además, se identificaron que las aguas residuales no tratadas de los asentamientos informales que no están conectados a la infraestructura de alcantarillado, son el mayor impulsor de la carga de antibióticos en el río (36).

1.5.3 Antecedentes nacionales

En el contexto nacional, se evidencia una limitada disponibilidad de investigaciones científicas de acceso abierto relacionadas con la temática en cuestión. Esta escasez de literatura accesible constituye una limitante importante para el desarrollo integral del presente apartado de antecedentes nacionales.

Un estudio realizado por el investigador Angulo, en 2013, se planteó el objetivo de documentar los principales elementos y aspectos que caracterizan el panorama actual del manejo y disposición de las aguas residuales en Costa Rica, registraron metales pesados en 25 de los 34 ríos evaluados, especialmente en la cuenca del Tempisque, donde se detectaron incumplimientos con la normativa nacional e internacional (37).

Con base en este estudio, el IRET de la Universidad Nacional, analizó los contaminantes emergentes como un nuevo enfoque en la gestión de la calidad del agua. Se identificaron productos farmacéuticos y de cuidado personal (PFCP) como analgésicos, antibióticos, antidepresivos, AINES y metabolitos. En las muestras de agua de El Molino, en Cartago, se encontraron 14 de las 34 moléculas de PFCP analizadas, destacando doxiciclina, gemfibrozil (para reducir el colesterol) y ketoprofeno (antiinflamatorio). Estos resultados resaltan la importancia de incluir estos contaminantes emergentes en los programas de monitoreo ambiental a nivel nacional (37).

Este antecedente nacional, es crucial porque se dedica a documentar los principales elementos y aspectos que caracterizan el panorama actual del manejo y disposición de las aguas residuales en el país, recordando que los estudios en Costa Rica sobre este tema son escasos. Esta documentación, además, es esencial para comprender la magnitud del problema y las áreas que requieren atención, ya que es de gran importancia estudiar y analizar la normativa legal en la materia, destacando la ausencia de una Política Nacional de Aguas Residuales (37).

Spongber et al. (11) en 2011, cumplen su propósito de detallar la ocurrencia de productos farmacéuticos y de cuidado personal en aguas superficiales de Costa Rica, un país tropical. Esto mediante la recolección de ochenta y seis muestras de agua de superficies acuáticas y localizaciones costeras en el país, analizados mediante extracción en fase sólida y cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem. Los fármacos más frecuentemente detectados fueron doxiciclina (77%), sulfadimetoxina (43%), ácido salicílico (41%), triclosán (34%), cafeína (29%), pero el detectado en mayor concentración fue la Cafeína.

Este antecedente es fundamental, ya que llena un vacío en el conocimiento científico sobre la contaminación por PPCPs en el país. La investigación sobre la ocurrencia de PPCPs se ha centrado mayormente en ambientes templados, con estudios limitados en climas cálidos y húmedos, subtropicales y tropicales. Por otro lado, el estudio resalta la importancia de considerar las fuentes de contaminación como efluentes hospitalarios y la producción agrícola en la determinación de la distribución de PPCPs (11).

Vargas Castro, en el 2023, se propuso monitorear, evaluar y clasificar la calidad del agua e identificar las fuentes de contaminación provocadas por plaguicidas, en la cuenca del Río Sixaola. Su metodología se basó en realizar tres campañas de muestreo, una en diciembre de 2019 por AGQ Labs and Tech Costa Rica S.A., y dos entre diciembre 2022 y noviembre de 2023, por el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), analizando los plaguicidas con cromatografía de gases con detector de masas y cromatografía líquida con detector de masas. En el muestreo realizado en 2019 Muestreo se detectaron 7 plaguicidas, en el muestreo del 2022, se encontraron residuos de 23 plaguicidas y por último, en el muestreo del 2023 Se detectaron 26 plaguicidas (38).

Este antecedente es de gran importancia para la presente investigación, no solo a causa de la generada preocupación por el impacto de las actividades agrícolas en el río Sixaola, sino porque logran identificar un aumento de residuos de pesticidas al pasar de los años en el río Sixaola, además de lograr detectar el hecho de que algunos pesticidas, estaban en concentraciones de preocupación, expresado por los autores (38).

Ramirez-Morales et al. (39) en 2020, realizaron una investigación con el propósito de describir la ocurrencia de compuestos farmacéuticos activos y evaluar el peligro potencial de las aguas residuales en las plantas de tratamiento en Costa Rica. El estudio incluyó la recolección y análisis de muestras de afluentes de distintas plantas de tratamiento, permitiendo identificar fármacos presentes en concentraciones detectables.

La metodología, consistió en tomar muestras de 11 plantas de tratamiento de aguas residuales, que procesan aguas residuales tanto domésticas, como de vertederos, e incluso hospitalaria, analizaron las muestras, para la detección de 70 compuestos farmacéuticos. Los resultados del estudio revelaron la detección de 33 de los 70 compuestos, siendo 1,7-dimetilxantina, cafeína, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y gemfibrozil los más frecuentemente encontrados en las plantas de tratamiento de aguas residuales (39).

Este antecedente, es uno de los pocos estudios cuantitativos de fármacos y sus metabolitos, presentes en aguas de Costa Rica y a nivel Centroamericano, además de proporcionar algunos datos de ecotoxicidad por parte de estos contaminantes emergentes, hacia algunas especies u organismos acuáticos, los autores también subrayan el hecho de que se encuentran cantidades significativas de estos contaminantes en los efluentes, lo que representa un alto peligro para la salud humana y organismos acuáticos (39).

Rodríguez-Rodríguez et al. (40) en 2023, llevaron a cabo una investigación con el objetivo de determinar la ocurrencia, el peligro y la priorización de productos farmacéuticos presentes en las aguas residuales hospitalarias en Costa Rica. El estudio incluyó la recolección de muestras de efluentes provenientes de distintos hospitales, permitiendo identificar y cuantificar fármacos de diversas clases terapéuticas.

El estudio anterior se hizo mediante el monitoreo de 70 compuestos, además de la evaluación de su riesgo ambiental mediante un enfoque de cociente de peligrosidad (HQ),

también, cuantificando genes de resistencia a antibióticos seleccionados. Los resultados revelaron la detección de 34 de los 70 compuestos farmacéuticos activo, destacando la cafeína, 1,7-dimetilxantina, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ciprofloxacina y ketoprofeno como los más frecuentes, detectando también, todos los genes de resistencia a antibióticos seleccionados, excepto mcr-1, siendo blaCTX-M y blaKPC los más abundantes (40).

Este antecedente, presenta información valiosa y novedosa para el contexto latinoamericano, ya que una alta frecuencia en la detección de antibióticos, analgésicos, AINEs y psicofármacos en aguas residuales hospitalarias, plantea un hecho crítico, siendo crucial el desarrollo de futuras técnicas de depuración de fármacos en las aguas, ya que los sistemas de tratamiento actuales no están diseñados para eliminar eficazmente estos contaminantes (40).

Rodriguez-Rodriguez et al. (41) en el 2024, realizan una investigación con el objetivo de abordar la situación de la contaminación del agua por productos farmacéuticos en América Latina. Para esto plantean como metodología, una revisión de los estudios de monitoreo de productos farmacéuticos en América Latina, con un período 2009-2024, abarcando países como Brasil, México, Colombia, Ecuador, Perú, Argentina con un enfoque adicional en Costa Rica, para identificar los compuestos más detectados por grupo terapéutico.

Los resultados del estudio anterior se basaron en la detección de 37 compuestos farmacéuticos en aguas residuales, efluentes hospitalarios, aguas residuales de granjas ganaderas, aguas superficiales continentales y costeras, en Costa Rica, siendo los más detectados 1,7-dimetilxantina, cafeína, acetaminofén, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y gemfibrozil (41).

Esta investigación proporciona un panorama general de la presencia de fármacos y sus metabolitos, a nivel latinoamericano, dándole un especial enfoque a Costa Rica, estableciendo una lista de fármacos prioritarios, entre ellos cafeína, difenhidramina, acetaminofén, lovastatina, gemfibrozil, ciprofloxacina, ibuprofeno, doxiciclina y norfloxacina, requiriendo atención inmediata para la implementación de políticas ambientales (41).

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

El presente capítulo, correspondiente al marco teórico tiene como objetivo fundamentar los conceptos clave relacionados con la presencia de residuos de fármacos y sus metabolitos en las aguas. En los últimos años, la preocupación por los contaminantes emergentes ha aumentado, especialmente aquellos derivados del uso masivo de productos farmacéuticos, los cuales pueden alcanzar fuentes hídricas a través de diversas vías. Dado que muchos de estos compuestos no son eliminados eficazmente por los tratamientos convencionales de agua, su presencia en ríos, aguas subterráneas e incluso en el agua destinada al consumo humano representa un riesgo creciente. Por ello, este capítulo tiene como propósito abordar las rutas de entrada de estos contaminantes al ambiente, los principales fármacos involucrados, los tratamientos de transformación en el agua, y los posibles impactos asociados.

2.1 Historia de la potabilización del agua

El agua potable es un elemento esencial e infaltable para la vida humana, de aquí, radica su importancia, es necesario que los seres humanos obtengan agua segura y totalmente consumible, es por esto que, los mismos humanos han desarrollado varias tecnologías con el fin de garantizar que las personas tengan acceso a agua limpia y segura, aún hoy por hoy, la mejora en la potabilización del agua sigue creciendo y mejorando (42).

Según Tuset, ingeniero químico, “recordemos siempre que el agua potable proviene de diferentes fuentes y su disponibilidad varía según el lugar y las circunstancias, por lo que es esencial hacer un uso consciente y responsable de este preciado bien” (42).

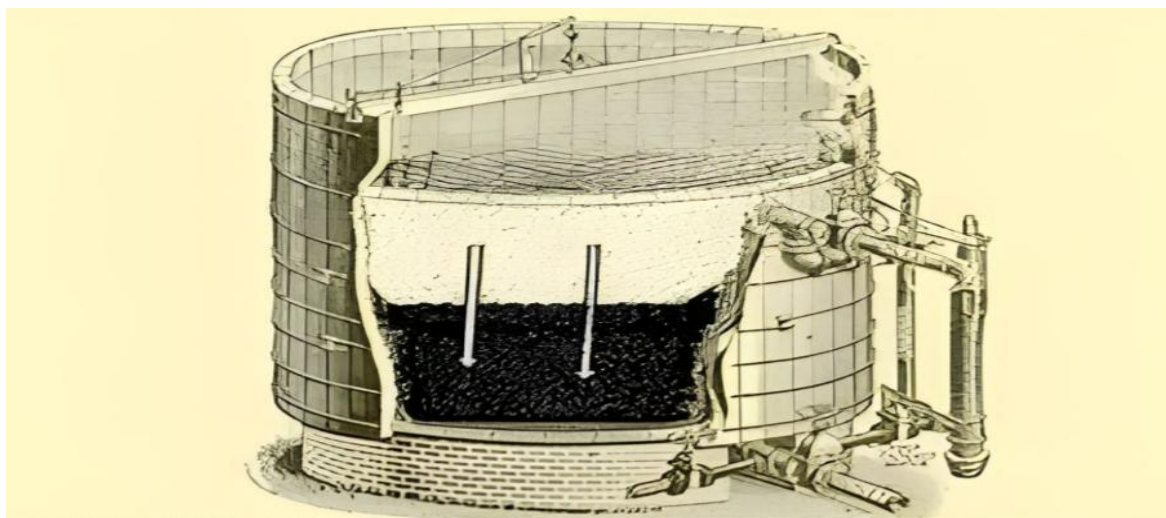
La historia inicia desde la existencia de las tribus, ellos situaban sus asentamientos cerca de zonas con abundante agua, los ríos eran parte imprescindible tanto para el riego, consumo y como vía de comunicación. Con la evolución y el aumento cada vez más de la población, fueron obligados a buscar otras fuentes de agua, como las aguas subterráneas, dando origen a las primeras construcciones de pozos y captaciones de ríos, donde el único tratamiento que le proporcionaban al agua, era una mejora estética de esta (42).

En registros que datan del 400 A.C, se expone cómo los egipcios, fueron los primeros en hacer uso de técnicas para el tratamiento del agua. Los mismos registros indican que la forma más común de purificación, era con calor, ya sea hirviéndola sobre el fuego, calentándose al sol o sumergiendo una pieza de hierro caliente dentro de la misma, para luego hacerla pasar por arena, esto con el fin de dejarla enfriar (42).

Durante la Edad Media era muy frecuentemente ver a personas enfermas y muriendo, a causa de que desechaban todos los excrementos al agua dirigida al consumo humano, además de esto, residuos de plomo, manifestando por completo problemas serios de higiene, esto se solucionó, cuando la población empezó a utilizar el agua que provenía de otros pueblos, que no tenía el mismo grado de contaminación (42).

Al llegar el siglo XIX en Escocia, se crea el primer sistema de suministro de agua potable, destinada a suministrar agua a toda una ciudad. Construida por John Gibb, luego de esto, el avance de mayor importancia fue hasta el año 1827, donde un inglés llamado James Simpson, logró construir un filtro de arena, destinado a la purificación del agua potable. Hoy en día todavía se considera el primer sistema efectivo utilizado con fines de salud pública (42).

Figura 1. Filtro de arena para la purificación de agua potable construida en 1827 por *James Simpson.*



Fuente: Imagen tomada de la referencia (42).

Para los años 1900, ya habían más de tres mil sistemas de suministro municipal de agua en los Estados Unidos, pero no todo fue color de rosa, esto logró afectar la salud de los habitantes que recibían un suministro de agua procedente de estos filtros, porque si el suministro de agua por tubería y bombeo, estaba contaminado, podría propagar bacterias patógenas. Esto mismo, ocurrió en 1854 en la epidemia del cólera, en el barrio del Soho en Londres, donde murieron más de setecientas personas en una semana en un área de kilómetro de diámetro (42).

Para intentar acabar con la problemática, intentaron desinfectar el suministro de agua después de clausurar la bomba, donde Snow, utilizó el cloro. Gracias a que determinaron la causa del brote de esta enfermedad y descubrir maneras de desinfección como la cloración, se dio una mejora de los sistemas de drenaje y de captación de agua (42).

Gracias a este éxito, la cloración del agua potable fue adaptada en los Estados Unidos, específicamente en la ciudad de Jersey por iniciativa del Dr. John L. Leal, médico y experto en tratamiento del agua, quien reconocía que el cloro era capaz de acabar con bacterias, ya que el mismo utilizaba hipoclorito de calcio para desinfectar casas con enfermedades infecciosas, como la difteria (42).

2.2 Historia de los contaminantes emergentes presentes en diversas aguas

Los inicios y la evolución de la presencia de diversos contaminantes emergentes en el agua, inician incluso a principios del siglo XIX, donde aparecen los primeros indicios de este tipo de contaminantes, más específicamente desde 1960 cuando salen a la luz las primeras evidencias científicas y, a su vez, las primeras publicaciones, de las más representativas en esa época, la publicación de Silent Spring de Raquel Carson que destacó los efectos de un plaguicida sobre especies animales (43).

Con el paso del tiempo, se evidenció una evolución en la detección de contaminantes emergentes. En la década de 1990, se identificó con mayor frecuencia la presencia de compuestos organometálicos, plaguicidas y detergentes. Posteriormente, a partir del año 2000, se detectó la aparición de fármacos, sus metabolitos, drogas de abuso y productos cosméticos. Desde el año 2013, se comenzó a reportar la presencia de patógenos microbianos

provenientes de distintas zonas urbanas. Esta evolución se muestra con mayor claridad en la *tabla 1*.

Tabla 1. *Identificación de contaminantes emergentes en diversas aguas a través de los años.*

HISTORIOGRAFÍA DE LA PREOCUPACIÓN MUNDIAL SOBRE LA CONTAMINACIÓN EMERGENTE.	
Años	Explicación
1970-1980	Metales y compuestos organometálicos, trihalometanos, PHA (hidrocarburos aromáticos policíclicos), plaguicidas (DDT y metabolitos).
1980-1990	Dioxanos, metabolitos de los detergentes, plaguicidas, fitosanitarios.
1990-2000	Fármacos, disruptores endocrinos, polibromo difenil éteres, derivados del ácido perfluorooctanóico (teflón).
2000-2010	Subproductos de la desinfección de aguas (THMs), nuevos fármacos y sus metabolitos, drogas de abuso, productos de higiene personal, cosméticos.
2010-2013	Microplásticos y nuevos medicamentos.
2013-...	Nuevos disruptores endocrinos, nuevos medicamentos y fármacos, nuevos subproductos de desinfección de aguas (ácidos haloacéticos, halonitrilos), patógenos microbianos ligados a fenómenos migratorios.

Fuente: tomado de la referencia (43)

La problemática anterior es producto también de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) convencionales, ya que pueden tener limitantes a la hora de eliminar o tratar este tipo de compuestos que están presentes en las aguas residuales urbanas, siendo un problema a nivel mundial (43).

Del Carmen et al, en 2017, encontraron que los contaminantes emergentes provenientes de fármacos, son identificados y expuestos en estudios recientes, uno de los primeros realizado en Alemania “Los contaminantes emergentes son de reciente estudio, desde hace aproximadamente diez años atrás cuando en los ríos de Alemania se encontraron varios fármacos”, a pesar de que en siglos anteriores se evidenciaba la presencia de diversos compuestos, no es hasta los años 2000 cuando se realizan estudios enfocados en fármacos (44).

Esto debido a diversos factores como: El incremento de la población, su estilo de vida, la fabricación y comercialización de productos. Todo esto contribuye a la aparición de nuevos contaminantes en las aguas, llegando a tener movilidad transnacional, no teniendo fronteras y esparciéndose en muchísimos países del mundo (43).

2.3 Estudios y parámetros de potabilización del agua

La norma oficial mexicana NOM-127-SSA1-1994, establece diversos parámetros obligatorios para que el agua pueda ser destinada a consumo humano, esto con el fin de evitar transmisión de enfermedades provocadas por patógenos o entidades químicas “El abastecimiento de agua para uso humano con calidad adecuada es fundamental para prevenir la transmisión de enfermedades gastrointestinales y otras, para lo cual se requiere establecer límites permisibles en cuanto a sus características microbiológicas, físicas, organolépticas y químicas” (45).

En cuanto a las microbiológicas, hay mínimos permisibles, en la *tabla 2*, se puede observar cómo la norma oficial mexicana establece que ninguna de las muestras deben contener *E. coli*, coliformes fecales u organismos termotolerantes en ninguna muestra de 100 ml y los organismos coliformes totales no deben ser detectables en ninguna muestra de 100 ml, pero en sistemas de abastecimiento con poblaciones mayor de 50 000 habitantes; deberán estar ausentes en el 95% de las muestras tomadas en un mismo sitio de la red de distribución, durante un periodo de doce meses de un mismo año (45).

Tabla 2. Limite permisible ante la prueba microbiológica al agua.

CARACTERISTICA	LIMITE PERMISIBLE
Organismos coliformes totales	Ausencia o no detectables
<i>E. coli</i> o coliformes fecales u organismos termotolerantes	Ausencia o no detectables

Fuente: Tomada de la referencia (45)

En cuanto a las características físicas, organolépticas y químicas, los límites permisibles en cuanto al color son 20 unidades de color verdadero en la escala de platino-cobalto, en olor debe ser agradable para el consumidor y 5 unidades de turbiedad nefelométricas (UTN) en cuanto al apartado de turbidez del agua. En cuanto a las pruebas químicas, existe máximo permisible de diversas sustancias, especificadas en mg/L, especificando que para los metales se incluyen las cantidades suspendidas y disueltas, a modo de resumen, en la *tabla 3* se puede observar un ejemplo de límite permitido por la norma, de diversas sustancias (45):

Tabla 3. Límite permisible en mg/L de diversos químicos en el agua.

CARACTERISTICA	LIMITE PERMISIBLE
Aluminio	0,20
Arsénico (Nota 2)	0,05
Bario	0,70
Cadmio	0,005
Cianuros (como CN-)	0,07
Cloro residual libre	0,2-1,50
Cloruros (como Cl-)	250,00
Cobre	2,00
Cromo total	0,05
Dureza total (como CaCO ₃)	500,00
Fenoles o compuestos fenólicos	0,3
Fierro	0,30
Fluoruros (como F-)	1,50
Hidrocarburos aromáticos en microgramos/l:	
Benceno	10,00
Etilbenceno	300,00
Tolueno	700,00
Xileno (tres isómeros)	500,00
Manganeso	0,15

Fuente: Tomada de la referencia(45)

El método de potabilización dependerá de los límites excedidos, es decir, si el límite excedido es una contaminación microbiológica de bacterias, helmintos, protozoarios y virus. Deben desinfectarse con cloro, compuestos de cloro, yodo, ozono, luz ultravioleta, coagulación-sedimentación-filtración o filtración en múltiples etapas. En cuanto a

características organolépticas y físicas fuera de límite, deberá realizarse oxidación-coagulación-floculación-sedimentación-filtración; adsorción en carbón activado (45).

En cuanto a los sustituyentes químicos, dependerá de la sustancia detectada fuera de límite, a modo de ejemplo (45):

- Aluminio, bario, cadmio, cianuros, cobre, cromo total y plomo: Coagulación-floculación-sedimentación-filtración; intercambio iónico u ósmosis inversa.
- Cloruros: Intercambio iónico, ósmosis inversa o evaporación.
- Fenoles o compuestos fenólicos: Oxidación-coagulación-floculación-sedimentación-filtración; adsorción en carbón activado u oxidación con ozono.
- Plaguicidas: Adsorción en carbón activado granular.
- Nitratos y nitritos: Intercambio iónico o coagulación-floculación-sedimentación-filtración.
- Hierro y manganeso: Oxidación-filtración, intercambio iónico u ósmosis inversa.

Estas distintas pruebas responden a objetivos, propósitos y metodologías específicas, cada una diseñada para obtener información relevante según el tipo de contaminante o parámetro a evaluar. A pesar de sus diferencias, todas ellas poseen un valor fundamental en el análisis del agua, algunas de sus características, son (45):

- Ósmosis inversa, técnica caracterizada por ser un proceso físico, para remoción de iones y moléculas, por medio de altas presiones se fuerza el paso de ella a través de una membrana semipermeable de porosidad específica, reteniéndose en dicha membrana los iones y moléculas de mayor tamaño.
- La coagulación, es la adición de compuestos químicos al agua, alterando el estado físico de los sólidos disueltos, coloidales o suspendidos, para facilitar su remoción por precipitación o filtración.
- Floculación, aglomeración de partículas desestabilizadas en el proceso de coagulación química, por medios mecánicos o hidráulicos.
- Intercambio iónico: Es la remoción de aniones o cationes disueltos en el agua, donde se reemplazan por aniones o cationes provenientes de un medio de intercambio, natural o sintético, con el que se pone en contacto.

- Oxidación, pérdida de electrones de un elemento, ion o compuesto por la acción del oxígeno u otro agente oxidante.
- Sedimentación, proceso físico, se basa en la separación de las partículas suspendidas en el agua, por efecto gravitacional.

Por otro lado, la unión europea también posee calificaciones sanitarias del agua de consumo humano, ellos definen los estudios de potabilización del agua como el conjunto de criterios técnico-sanitarios, controles y análisis que se implementan para asegurar que el agua de consumo sea salubre y limpia (46).

Entre los controles obligatorios están las características organolépticas, como el color, el sabor, el olor y el pH, estos cuatro parámetros, deben de ser aceptables para el consumidor y cumplir un pH entre 6,5 a 9,5; además de esto, se realizan controles microbiológicos, siendo el agua apta para consumo, cuando no contenga ningún tipo de microorganismo, parásito o sustancia en una cantidad o concentración que suponga un riesgo para la salud humana, como por ejemplo *Escherichia coli*, *Enterococo intestinal*, *Clostridium perfringens* y *Legionella sp*, expuestos en la *tabla 4* (46).

Tabla 4. Valores paramétricos de los parámetros microbiológicos.

	Parámetro	Valor Paramétrico	Unidad	Nota
1	<i>Escherichia coli</i> .	0	UFC o NMP en 100 ml	
2	<i>Enterococo intestinal</i> .	0	UFC o NMP en 100 ml	
3	<i>Clostridium perfringens</i> (incluidas las esporas).	0	UFC en 100 ml	1
4	<i>Legionella spp.</i>	100	UFC en 1 L	2 y 3

Fuente: Tomada de la referencia (46).

Además, debe cumplir con valores paramétricos, de los parámetros químicos, que se refiere a la concentración de monómero residual en el agua, calculada de acuerdo con las especificaciones de la liberación máxima del polímero correspondiente en contacto con el agua especificados. Estos parámetros son indicados en la *tabla 5*, en donde se expone el parámetro o sustancia, el valor paramétrico, la unidad de medida y las notas (46).

Tabla 5. Valor paramétrico del parámetro químico.

Parámetro	Vlor paramétrico	Unidad	Nota
Acrilamida (CAS 79-06-01).	0,10	µg/L	1

Boro	1,5	mg/L	2
Clorato	0,25	mg/L	3
Cromo total	25	µg/L	4
Microcistina- LR	1,0	µg/L	5
Nitrato	50	mg/L	6

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia (46).

Las notas, son indicaciones adicionales que deben de cumplirse según el parámetro, relacionados al origen del agua, como agua costera, agua de lagunas, así como el tipo de tratamiento realizado, como cloración o desalación, la *tabla 6* expone de una mejor manera estas especificaciones (46).

Tabla 6. *Notas indicadas para un parámetro en específico.*

1	El valor paramétrico se refiere a la concentración de monómero residual en el agua, calculada de acuerdo con las especificaciones de la liberación máxima del polímero correspondiente en contacto con el agua.
2	Se aplicará un valor paramétrico de 2,4 mg/L cuando en el origen total del agua sea de transición o costera y el tratamiento de potabilización sea de desalación o bien en zona de abastecimiento que tengan captaciones en aguas subterráneas cuyas condiciones geológicas puedan provocar niveles elevados de boro.
3	Se aplicará un valor paramétrico de 0,7 mg/L cuando se empleen los métodos de desinfección que generen clorato o clorito, en particular, dióxido de cloro e hipoclorito, para la desinfección de aguas de consumo. En caso de superar el valor paramétrico de 0,25 mg/L como valor medio anual, los operadores deberán garantizar y adaptar sus instalaciones en el uso de las mejores técnicas disponibles para la reducción del valor por debajo del valor paramétrico sin comprometer la eficacia de la desinfección.
4	Hasta el 2 de enero de 2030, el valor paramétrico será 50 µg/L. El valor será de Cromo III + Cromo VI.
5	Cuando el origen del agua sea total o parcialmente de embalse o lago o laguna.
6	Tras la potabilización, se debe cumplir al menos la condición $[\text{nitrato}] / 50 + [\text{nitrito}] / 3 \leq 1$, donde los corchetes significan las concentraciones en mg/L para nitrato (NO ₃) y nitrito (NO ₂), y que el valor de 0,10 mg/L para nitritos se cumple a la salida de la ETAP.

Fuente: Tomada de la referencia (46).

Por otro lado, la Organización mundial de la salud (OMS), establece guías para la calidad del agua potable, dentro de las cuales se exponen los diversos estudios a los que puede ser sometida el agua potable, destinada a consumo humano. Estos análisis van a depender del tipo de residuo, ya sea natural, como las rocas, residuos de agua de lluvia, además de fuentes industriales, agropecuarias, materiales utilizados para tratar el agua previamente, plaguicidas, hasta incluso cianobacterias, tal y como se muestra en la *tabla 7* (1).

Tabla 7. *Clasificación de los componentes químicos en función de su origen.*

Origen de componentes químicos	Ejemplos de orígenes
Origen natural	Rocas, suelos y los efectos del marco geológico y el clima
Fuentes industriales y núcleos habitados	Minería (industrias extractivas) e industrias de fabricación y procesamiento, aguas residuales, residuos sólidos, escorrentía urbana, fugas de combustibles
Actividades agropecuarias	Estiércoles, fertilizantes, prácticas de ganadería intensiva y plaguicidas
Tratamiento del agua o materiales en contacto con el agua de consumo	Coagulantes, SPD, materiales de tuberías
Plaguicidas añadidos al agua por motivos de salud pública	Larvicidas utilizados en el control de insectos vectores de enfermedades
Cianobacterias	Lagos eutróficos

Fuente: Tomado de la referencia (1).

Para cada análisis, la OMS establece parámetros de aceptación basados en el valor de referencia en el cual la sustancia genera un efecto tóxico o carcinogénico en animales y en el cuerpo humano, además de establecer la dosis de la sustancia en la que no se observan efectos adversos debido a esto. Existen numerosos tipos de equipos de análisis de campo que se utilizan para examinar la conformidad de la calidad del agua de consumo y en actividades de monitoreo operativo, en la *tabla 8 y 9*, se puede ver aún más detallados los métodos analíticos para sustancias inorgánicas y orgánicas respectivamente, incluidos métodos cromatográficos, volumétricos, espectrometría, entre otros (1).

Tabla 8. Clasificación de métodos analíticos para sustancias inorgánicas.

Categoría	Ejemplo de métodos analíticos
1	Método volumétrico, método colorimétrico
2	Método electrolítico
3	Cromatografía de iones
4	Cromatografía líquida de alta resolución
5	Espectrometría de absorción atómica de llama
6	Espectrometría de absorción atómica electroterámica
7	Espectrometría de emisión atómica con fuente de plasma inductivamente acoplado
8	Espectrometría de masas con fuente de plasma inductivamente acoplado

Fuente: Tomado de la referencia (1).

Tabla 9. Clasificación de métodos analíticos para sustancias orgánicas.

Categoría	Ejemplo de métodos analíticos
1	Cromatografía líquida de alta resolución
2	Cromatografía de gases
3	Cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masa
4	Cromatografía de gases <i>headspace</i> acoplada con espectrometría de masas
5	Cromatografía de gases con purga y trampa
	Cromatografía de gases con purga y trampa acoplada con espectrometría de masas

Fuente: Tomado de la referencia (1).

Además de métodos analíticos para identificar diversas sustancias químicas en el agua, la OMS también establece los procesos de tratamientos al agua, los cuales tienen la ventaja de eliminar muchos de los contaminantes que se podrían encontrar en el agua, algunos de estos son desde procesos de desinfección como la cloraminación, el uso de dióxido de cloro, hasta la filtración, ozonización, coagulación química, adsorción utilizando carbón activado, procesos de membrana y otros que son reflejados en la *tabla 10*. Es importante destacar, que el tipo de análisis y proceso al que se somete el agua, dependerá de factores como: Las concentraciones encontradas de algún contaminante, las medidas de control a la que se sometió, la naturaleza del agua de la que proviene y los procesos de tratamiento que ya han sido instalados (1).

Tabla 10. *Procesos de tratamiento del agua y su categoría en función de complejidad técnica y costo.*

Categoría	Ejemplos de procesos de tratamiento
1	Cloración simple Filtración sencilla (rápida o lenta, en arena)
2	Precloración más filtración Aeración
3	Coagulación química Optimización de procesos para el control de los SPD
4	Tratamiento con carbón activado granular Intercambio de iones
5	Ozonización
6	Procesos de oxidación avanzados Tratamiento con membranas

Fuente: Tomado de la referencia (1).

Finalmente, las especificaciones del agua destinada a consumo humano en Costa Rica, encontradas en el sistema costarricense de información jurídica, establecen parámetros máximos permisibles para análisis microbiológicos y fisicoquímicos. En la *tabla 11*, se detallan los límites máximos permisibles para los parámetros microbiológicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano, indicando el origen, ya sea una fuente de agua o el sistema de distribución de la misma, el indicador microbiológico, el valor máximo permisible y el porcentaje de negatividad del mismo (47).

Tabla 11. Límites máximos permisibles para los parámetros microbiológicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.

Origen	Indicador microbiológico	Valor máximo permisible	Porcentaje de negatividad del indicador
Fuente de agua	Coliformes fecales/100mL	Negativo	90(2)
	Pseudomonas aeruginosa/100 mL	Negativo	90(2)
	Recuento de bacterias mesofílicas/mL	≤30 U.F.C	---
Agua en el sistema de distribución	Coliformes fecales/100mL	Negativo	90(2)

	Pseudomonas aeruginosa/100 mL	Negativo	90(2)
	Recuento de bacterias mesofílicas/mL	≤30 U.F.C	---

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia (47) .

En cuanto a los parámetros químicos y físico-químicos, se incluyen los límites máximos permisibles para los análisis obligatorios en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo, reflejados en las *tablas 12 y 13*, abarcando aspectos como olor, sabor, el pH, temperatura, cloro residual, conductividad, hasta parámetros químicos, como la presencia de nitratos, sulfatos, aluminio, arsénico, plomo, entre otros (47).

Tabla 12. Límites máximos permisibles para los parámetros físico-químicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.

Parámetro	Unidad	Valor Máximo Admisible
pH	--	Rango de 6,0-9,0
Cloro residual libre	mg/L	1,0
Conductividad	µs/cm	400
Olor	--	Debe ser aceptable
Sabor	--	Debe ser aceptable
Temperatura	°C	≤30

Fuente: Tomada de la referencia (47).

Tabla 13. Límites máximos permisibles para los parámetros químicos de análisis obligatorio en los sistemas de abastecimiento de agua para consumo humano.

Parámetro	Unidad	Valor Máximo Admisible
Dureza total	mg/L CaCO ₃	300
Cloruro	mg/L Cl ⁻	250
Fluoruro	mg/L F ⁻	0,7 a 1,5
Nitrato	mg/L NO ₃ ⁻	50

Sulfato	mg/L SO ₄ -2	250
Aluminio	mg/L AL+3	0,2
Calcio	mg/L Ca+2	100
Magnesio	mg/L Mg+2	50
Sodio	mg/L Na+	200
Potasio	mg/L K+	10
Hierro	mg/L Fe	0,3
Manganeso	mg/L Mn	0,5
Zinc	mg/L Zn	3,0
Cobre	mg/L Cu	2,0
Plomo	mg/L Pb	0,01
Arsénico total	µg/L As	10

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia (47).

2.4 Clasificación del agua

Existen diversas clasificaciones del agua, esto hace necesario conceptualizarlas para poder brindar contexto a la importancia con la que va ligado el tratamiento estipulado. El Instituto costarricense de Acueductos y Alcantarillados en 2003, destacan la importancia de reconocer y diferenciar diversos conceptos de agua como servicio público “Debido a la importancia del agua como servicio público y a la confusión de conceptos e indicadores, se deberán de aclarar algunas de las principales definiciones” (48).

El agua para consumo humano, se define como toda agua utilizada por el ser humano en sus quehaceres diarios, incluyendo desde la ingesta, preparación de alimentos, higiene personal, lavado de ropa, hasta incluso, en servicio sanitario, la cual puede o no cumplir con las disposiciones emitidos mediante el Reglamento para la calidad del agua potable, es por esto que constituye un amplio concepto, donde podría abarcar incluso, el uso de diversas fuentes superficiales (48).

Existe una guía, llamada “Guías para la calidad del agua de consumo humano”, donde se establecen ciertas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para gestionar el riesgo de los peligros que pueden comprometer la seguridad del agua de consumo humano, ante contaminantes como alimentos, otros productos de consumo y residuos (1).

Además del agua de consumo humano, se encuentra el agua potable, definida como toda agua usada para el consumo humano, que no cause daño a la salud y que cumpla con las disposiciones recomendables o máximos admisibles estéticos, organolépticos, físicos, químicos, biológicos y microbiológicos emitidos mediante el Reglamento para la calidad del agua potable. Las fuentes de agua, a pesar de no ser una clasificación del agua, consiste en aquellos recursos hídricos utilizados como fuentes de abastecimiento para los acueductos o sistemas de abastecimiento. Dichas fuentes, sí se clasifican en superficiales y subterráneas (48).

Las aguas superficiales, son aquellas provenientes de ríos, quebradas, lagos, embalses, canales de irrigación. Caracterizadas por estar expuestas a contaminarse con relativa facilidad, por lo cual deben ser tratadas y desinfectadas antes de distribuir las (43).

También es posible encontrar las aguas subterráneas, provenientes de pozos y manantiales y se deben de proteger estas fuentes contra la infiltración de cualquier tipo de sustancias contaminantes, por lo que las fuentes subterráneas, deben estar lo más lejos posible de cualquier fuente de contaminación, tales como: tanques sépticos, letrinas, descargas de aguas residuales, drenajes de origen agrícola, entre otros. Las aguas tratadas, son aguas ya sean subterráneas o superficiales, pero su calidad ha sido modificada por medio de procesos de tratamiento, incluidos como mínimo la desinfección en el caso de aguas subterráneas, es decir, la calidad debe ajustarse a lo establecido en el reglamento para la calidad del agua potable (48).

Por otro lado, están las aguas residuales, las cuales han recibido un uso y cuya calidad ha sido modificada por la incorporación de agentes contaminantes, la ordinaria es aquella contaminada por actividades provenientes del hombre, y la del tipo especial, es por actividades diferentes, por ejemplo, las aguas de desecho de industrias papeleras, minerías, cervecerías, textiles, entre otras. Finalmente, el agua efluente, que es un agua residual tratada, total o parcialmente, que fluye desde una planta de tratamiento, un depósito o un estanque (48).

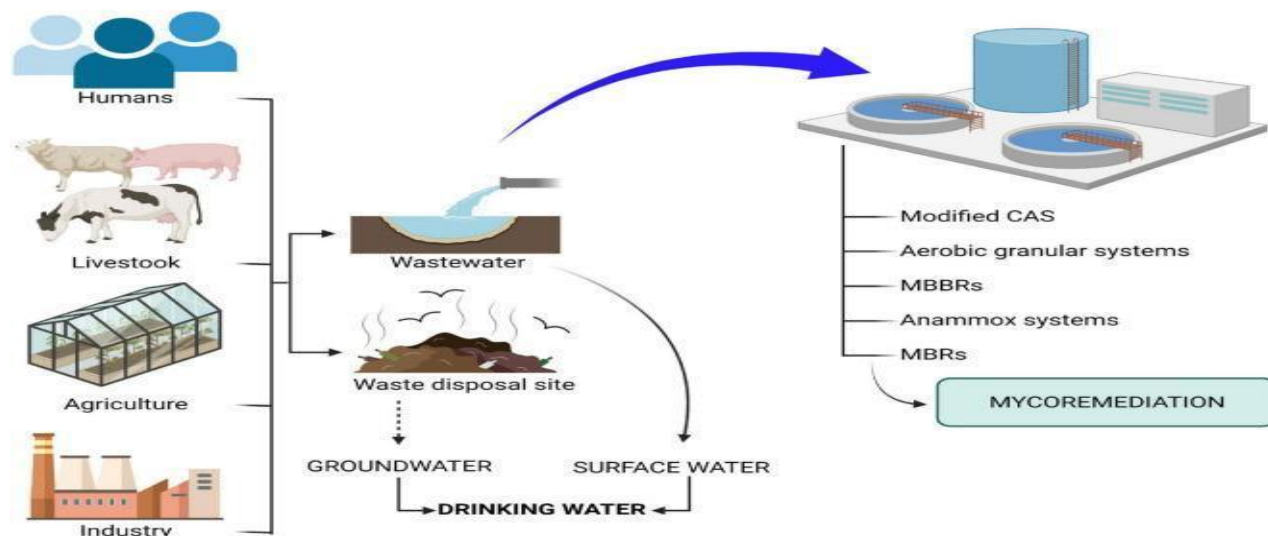
2.5 Principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada a consumo humano a nivel mundial

Ortuzar et al, en 2022, plantean cómo gracias a los avances en la medicina, causa un aumento en la producción de diversas terapias medicamentosas, “En las últimas décadas, la producción y el consumo de productos farmacéuticos han aumentado rápidamente con el desarrollo de la medicina” (49).

En los últimos años, se ha presenciado el uso, producción y disponibilidad de los fármacos en el mundo, y con ello, un aumento en la presencia de los mismos en los cuerpos de agua, no solo por parte de los humanos, sino en la industria veterinaria, ya que gran parte de estos medicamentos son utilizados para prevenir, curar o controlar enfermedades en los animales utilizados en la ganadería, estos compuestos logran excretarse en la orina, haciéndose presentes en aguas residuales afluentes y efluentes, aguas superficiales, ecosistemas de agua dulce y entornos marinos (49).

Lo anterior se puede apreciar en la *figura 2*, ya que los productos farmacéuticos siguen diversas rutas hacia un cuerpo de agua, que provienen de desechos producidos por los humanos, la agricultura, la ganadería, hasta la industria.

Figura 2. Ruta de los productos farmacéuticos hacia un cuerpo de agua y tecnologías de biorremediación.



Fuente: Imagen tomada de la referencia (49)

En estudios alrededor del mundo, como en México, Arabia Saudita, Brasil, Vietnam, Corea del sur, Nigeria, Singapur, Estados Unidos, California, España, Taiwán, entre muchas otras regiones, exponen que los fármacos detectados en mayores concentraciones en aguas residuales, son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, β -bloqueantes y compuestos psicoactivos, analgésicos, antibióticos, disruptores endocrinos, medicamentos antirretrovirales y medicamentos para tratar el cáncer (49).

Los AINES y analgésicos, son un grupo de fármacos muy utilizados a nivel mundial, como por ejemplo el ibuprofeno, diclofenaco, ácido mefenámico y naproxeno. También son de los más fabricados, contando con producciones anuales de varios cientos de toneladas, esto, sumado a que son vendidos sin receta médica. Los antibióticos, son otros de los grandes grupos detectados en las aguas, estos a pesar de que requieren receta médica, son bastante utilizados en la medicina veterinaria, utilizados para tratar diversas afecciones, pero también

utilizados en conjunto con analgésicos y AINES. Aún así, los niveles detectados de fármacos de alto consumo, como los AINES y analgésicos, pueden superar los de los antibióticos (35,49).

Los medicamentos antirretrovirales, por su parte, han sido utilizados con gran frecuencia para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), una epidemia que se ha desarrollado en todo el mundo, teniendo su epicentro en Sudáfrica, debido a esta causa, millones de personas tienen acceso a estos medicamentos a diario, utilizando más de 40 antirretrovirales diferentes para el tratamiento del VIH, tales como abacavir, efavirenz, lamivudina, nevirapina, tenofovir y zidovudina (40).

Por otro lado, los antibióticos más frecuentemente encontrados y en mayores concentraciones son los macrólidos, como la roxitromicina y eritromicina-H₂O, el principal producto de degradación de la eritromicina, además de fluoroquinolonas, como el ofloxacino y norfloxacin, y, por último, las sulfonamidas, de prevalencia el sulfametoxazol. Un grupo comúnmente encontrados son las hormonas, pero, aun así, en menor cantidad que los antibióticos (49).

Estudios demuestran la presencia de hormonas en cuerpos de agua superficiales y en fuentes de agua potable, entre las hormonas comúnmente encontradas son: Estrógenos, andrógenos, progestágenos, glucocorticoides y mineralocorticoides, siendo los andrógenos predominantes entre estos grupos, después los glucocorticoides, progestágenos y los estrógenos. Los estrógenos esteroides naturales, se estudian junto a hormonas sintéticas, por sus efectos disruptores endocrinos en aguas contaminadas (35).

En otro estudio, donde monitorearon 1.052 sitios de muestreo a lo largo de 258 ríos en 104 países, abarcando todos los continentes, evidencia que los sitios más contaminados se encontraban en países de ingresos bajos y medios, y se asociaban con zonas con infraestructura deficiente para la gestión de aguas residuales y residuos, así como con la fabricación de productos farmacéuticos. En países de ingresos bajos a medios, los fármacos de mayor prevalencia fueron los analgésicos y antibióticos, esto puede deberse a la menor regulación del acceso a los antibióticos en algunas de estas regiones, además, otros principios activos detectados con mayor frecuencia fueron la carbamazepina, la metformina y la cafeína, en países como África subsahariana, el sur de Asia y Sudamérica (50).

En términos generales, las concentraciones más altas de principios activos, se observaron en Lahore, Pakistán (70,8 µg/L de media; máximo 189 µg/L), La Paz, Bolivia (68,9 µg/L de media; máximo 297 µg/L), y Addis Abeba, Etiopía (51,3 µg/L de media; máximo 74,2 µg/L). El sitio más contaminado fue el Río Seke en La Paz, Bolivia, con 297 µg/L, asociado a la descarga de aguas residuales sin tratar y vertido de basura. Por otro lado, y en cuanto a la frecuencia, la carbamazepina se detectó en el 62% de los sitios, mientras que la metformina y la cafeína, se detectaron en más del 50% de todos los sitios estudiados, a nivel mundial (50).

También, ocurren variaciones geográficas, es decir, existen fármacos que solo se encuentran en algunas regiones, pero en otras no se lograron identificar, un ejemplo de esto es la artemisinina, un fármaco antimalárico y el clotrimazol, un antifúngico, donde solo se detectaron en África, mientras que otros medicamentos como el oseltamivir y el ketoconazol, solo se detectaron en Asia (50).

Finalmente, un grupo terapéutico de gran importancia son los medicamentos citostáticos, debido al aumento de las enfermedades oncológicas, se han convertido en una gran amenaza ambiental. Estos fármacos utilizados en la quimioterapia, son liberados al medio ambiente principalmente a través de efluentes hospitalarios, industrias farmacéuticas y hogares, donde se han hallado en cantidades de hasta 2.12×10^{-4} mg/L, a estas concentraciones, pueden causar toxicidad crónica y tener un impacto perjudicial en el material genético de especies acuáticas. (51)

En la *Tabla 4*, se evidencian algunos de estos fármacos citostáticos y las concentraciones con los que son identificados en diversas matrices, como efluentes de algunos hospitales, efluentes de aguas de tratamiento y otras matrices más (51).

Tabla 14. Fármacos citostáticos encontrados en diversas matrices.

citostático	concentración detectada [mg/l]	matriz
Anastrozol	$3 \times 10^{-7} - 3,7 \times 10^{-6}$ [b, l]	efluentes hospitalarios
	$1,2 \times 10^{-7} - 3,2 \times 10^{-7}$ [b]	Influente de la EDAR
	3×10^{-7} [b]	Efluente de la planta de tratamiento de aguas residuales
Azatioprina	$9 \times 10^{-6} - 3,2 \times 10^{-5}$ [m]	efluentes hospitalarios
Bleomicina	$0,3 \times 10^{-4} - 0,124$ [b]	efluentes hospitalarios
	$1,1 \times 10^{-5} - 1,9 \times 10^{-5}$ [k]	Influente de la EDAR
	$1,58 \times 10^{-5} - 1,9 \times 10^{-5}$ [l, b]	Efluente de la planta de tratamiento de aguas residuales
	$5 \times 10^{-6} - 1,7 \times 10^{-5}$ [k]	agua del río
	$5 \times 10^{-6} - 1,3 \times 10^{-5}$ [k]	agua potable
Capecitabina	$8,2 \times 10^{-6} - 2,7 \times 10^{-5}$ [l]	afuente de aguas residuales
Carboplatino	$2,2 \times 10^{-4} - 6,5 \times 10^{-2}$ [i]	efluentes hospitalarios
	$6 \times 10^{-4} - 1,6 \times 10^{-3}$ [mi]	Influente de la EDAR
	$3 \times 10^{-4} - 1,2 \times 10^{-3}$ [e]	Efluente de la planta de tratamiento de aguas residuales

Fuente: Tomada de la referencia (51)

2.6 Fármacos y metabolitos identificados en aguas de Costa Rica

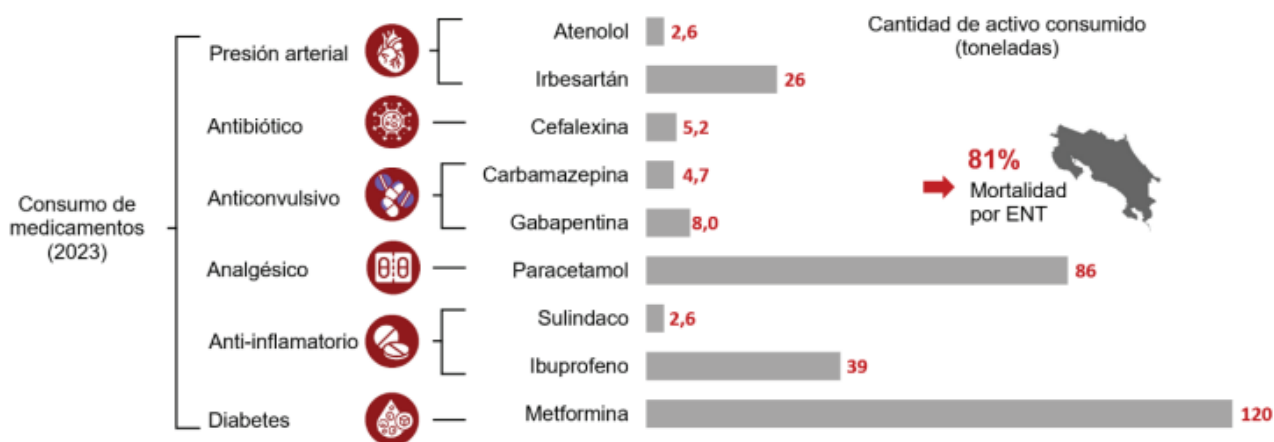
Existen pocos estudios de acceso abierto a nivel nacional, y que además se centren en la detección de fármacos y sus metabolitos en cuerpos de agua. No obstante, algunos trabajos relevantes han evidenciado la presencia de estos contaminantes, confirmando que Costa Rica sí se encuentra entre los países donde este tipo de compuestos no eliminados por los tratamientos convencionales, están presentes en el agua (52).

Según una revisión de Ledezma Espinoza, del centro de investigación en el Instituto Tecnológico Costarricense, en 2024, comenta que existen fármacos con grandes producciones en el país, uno de ellos es la metformina, posicionándose como el de mayor consumo en el año 2023, ya que según algunos datos de la CCSS, la metformina en tabletas de 500 mg, logró alcanzar en el 2023, 120 toneladas, aumentando las cifras desde los datos del 2015, siendo esta información relevante para deducir cuales fármacos son los que se podrían encontrar mayormente en las aguas de Costa Rica (52).

La *figura 3*, presenta los principales fármacos consumidos en el país, según estadísticas de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), lo cual proporciona

información relevante para inferir cuáles podrían ser los medicamentos con mayor probabilidad de encontrarse de forma predominante en las aguas nacionales (52).

Figura 3. Medicamentos de mayor consumo reportados por CCSS en 2023.



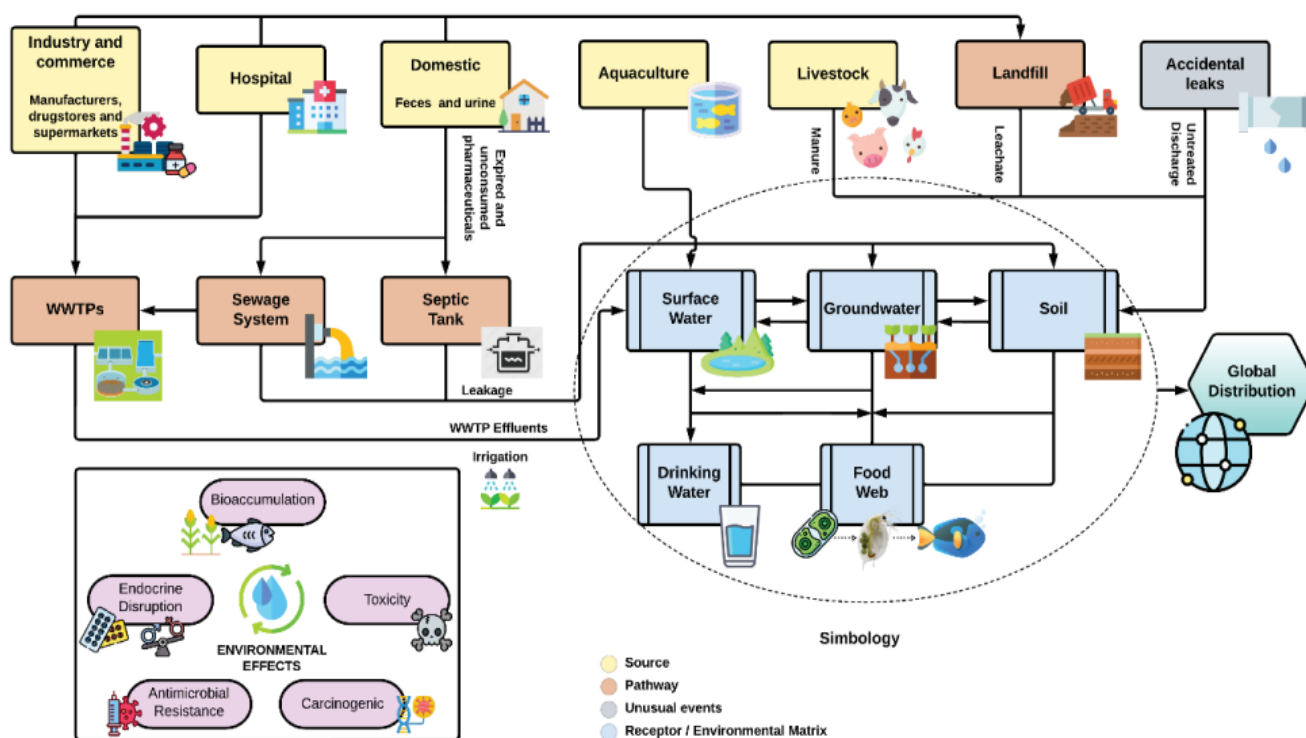
Fuente: Tomado de la referencia (52)

Gracias a la gran disponibilidad de medicamentos a los que logran acceder los costarricenses, es de esperarse la presencia de fármacos y sus metabolitos en las aguas del país, trayendo de la mano riesgos potenciales como resistencia a antibióticos y disrupción endocrina. Aún faltan estudios sobre los efectos toxicológicos que podrían causar estos contaminantes en el cuerpo (47).

Por otro lado, existen diversas rutas de exposición, entre ellas desechos de hospitales, áreas de ganadería, desechos de industrias farmacéuticas, incluso los hogares, ya que investigadores comentan que, al consumir algunos fármacos como un antibiótico, el 90% del mismo es excretado en forma de metabolitos, llegando a diversas fuentes de agua. Finalmente, mediante todas estas vías, los contaminantes logran migrar a las aguas subterráneas, aguas de consumo humano, incluso a diversas especies marinas, que luego son ingeridas por las personas. Lo preocupante del tema radica en que, estas moléculas son muy resistentes a las rupturas químicas, lo que hace que su degradación en el ambiente sea lenta (52).

La *figura 4*, ilustra de manera detallada las posibles rutas de exposición y los impactos asociados a la presencia de residuos de medicamentos en los ecosistemas acuáticos. Estas rutas no solo representan un riesgo para los cuerpos de agua superficiales, sino que también pueden infiltrar el suelo y alcanzar las aguas subterráneas. Además, la figura pone en evidencia que, debido a la limitada eficiencia de los tratamientos convencionales de agua, estos residuos pueden llegar hasta el sistema de abastecimiento de agua potable, representando una preocupación importante para la salud pública y la integridad de los ecosistemas acuáticos (52).

Figura 4. Posibles rutas de exposición y los impactos asociados a la presencia de residuos de medicamentos en los ecosistemas acuáticos.



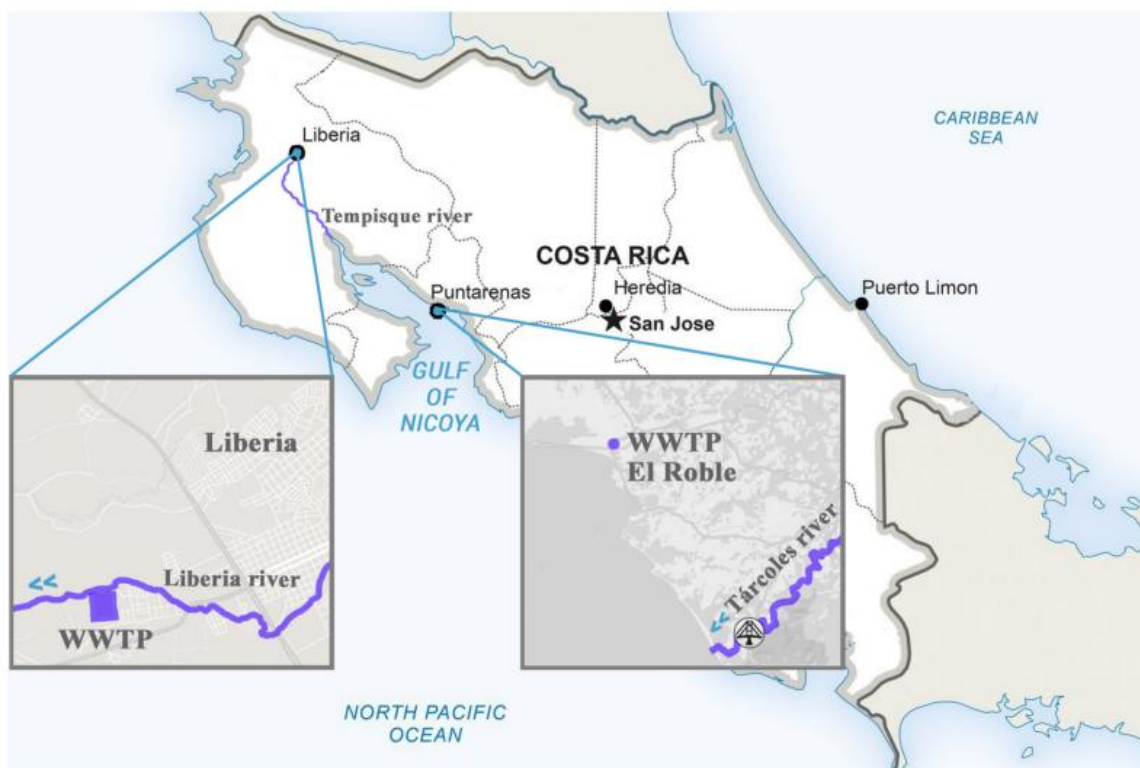
Fuente: Tomada de la referencia(52)

Los tratamientos al agua convencional en Costa Rica y alrededor del mundo, no incluyen fármacos y sus metabolitos, es por esto que se han logrado observar la presencia de cocaína, cannabis, levofloxacino, naproxeno, atenolol, carbamazepina y sulfametoxazol en el agua. Algunos estudios comentan, que las dificultades al intentar analizar la presencia de

estos en el agua, radica en la concentración tan baja que poseen, siendo milésima veces más bajos que las concentraciones de residuos convencionales. En un estudio, realizado por la universidad de Toledo, en Costa Rica, comentan que los compuestos encontrados con mayor frecuencia fueron la doxiciclina, sulfadimetoxina, ácido salicílico, triclosán y cafeína. Adicionalmente, los investigadores detectaron en algunas muestras la sulfametacina, compuesto usado en productos veterinarios (52).

En otro estudio, investigaron la presencia de 15 residuos químicos, enfocándose en sustancias ilícitas, logrando identificar también productos farmacéuticos en las aguas residuales, que ingresan a dos Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTARs) en dos áreas de Costa Rica, ambas con diferentes tecnologías de tratamiento. Estas muestras fueron tomadas en Liberia y en Puntarenas, tal y como se muestra en el mapa de la *figura 5* (53).

Figura 5. Mapa de Costa Rica con información detallada sobre la ubicación de las PTAR y los ríos incluidos en el estudio.



Fuente: Tomada de la referencia (53)

Los investigadores del estudio, Cusanilles et al. (53), exponen cómo algunos fármacos como los opioides, son encontradas en menor medida que las drogas ilícitas, “Los resultados del análisis de muestras compuestas de aguas residuales de afluentes mostraron una concentración relativamente alta de metabolitos de las drogas ilícitas clásicas cocaína y cannabis, pero moderada de los indicadores químicos de los opioides, codeína y morfina”.

Este estudio demuestra que en Costa Rica no se detectaron sustancias psicoactivas de abuso y de uso común a nivel mundial, como son las: fenetilaminas sintéticas, fármacos de la familia de las benzodiazepinas. Por lo que los autores concluyen que es a causa de las diferencias espaciales en el consumo de drogas entre Costa Rica y las diferentes regiones del mundo. Además, se recalca que las plantas de tratamiento, no están diseñadas específicamente para eliminar indicadores químicos de drogas ilícitas, lo que representa, para los autores una "amenaza ambiental potencial" (53).

2.7 Efectos toxicológicos de fármacos y sus metabolitos registrados en diversas especies marinas

Una manera eficaz de evaluar los posibles efectos toxicológicos de los fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo humano es analizando los riesgos que estos compuestos representan para diversas especies que viven en el medio acuático, es por esto indispensable para esta investigación, conocer cuáles son los efectos causados por fármacos y sus metabolitos, encontrados en ciertas especies animales, las cuales son documentadas en artículos científicos.

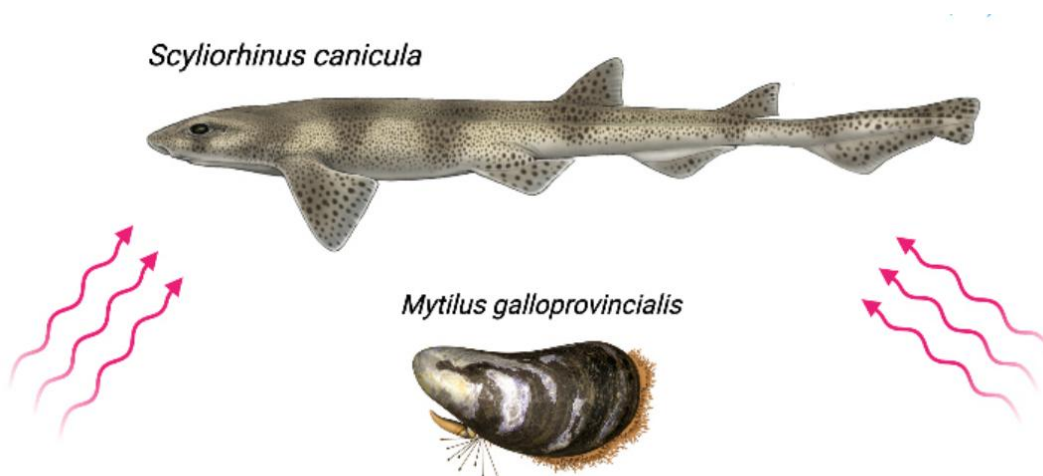
Los residuos de medicamentos van a generar diferentes efectos adversos, esto va a depender del tipo de medicamento, su concentración, el tiempo de exposición y la sensibilidad del organismo, a modo de ejemplo, está el ibuprofeno, que altera la reproducción del pez *Oryzias latipes*, gracias a una inhibición de la vitelogenina, esto se debe principalmente a sus metabolitos, ya que el 80% del compuesto original se transforma en hidroxibuprofeno y carboxibuprofeno, más tóxicos que el fármaco (54)

Un estudio relevante es realizado en el mar mediterráneo, ya que es un ecosistema marino único y diverso, el cual posee una variedad de invertebrados, peces y más especies acuáticas. Lamentablemente, se ha convertido en un foco de preocupación, a causa de la

presencia de contaminantes, tales como productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, metales pesados, pesticidas y micro plásticos, esta situación se ha aprovechado de cierta manera, ya que numerosas especies están indicadas como bioindicadores para la detección de sustancias tóxicas en el ambiente (55).

Aun de esta manera, es indispensable conocer los efectos tóxicos provocados por estos contaminantes emergentes en ciertos invertebrados presentes en el mar mediterráneo, como los moluscos bivalvos, *M. galloprovincialis*, esta especie se alimenta extrayendo activamente agua de su entorno, ingiriendo inadvertidamente varias sustancias, incluidos contaminantes, además del tiburón gato *Scyliorhinus canicular*, que también se expone a los contaminantes que se acumulan en el fondo marino. En la *figura 6*, se puede observar estas dos especies de estudio (55).

Figura 6. Molusco *M. galloprovincialis* y tiburón gato *Scyliorhinus canicular*.



Fuente: Tomada de la referencia (55).

Para el molusco, se detectaron trastornos en la osmorregulación, el metabolismo energético y el metabolismo proteico, estrés oxidativo, alteración en el volumen de hepatocitos, además de las branquias, que son dañadas por la exposición al AAS, mostrando también, numerosas alteraciones como la infiltración de hemocitos, responsables de la primera defensa del organismo contra patógenos, así como alteraciones morfológicas en el cerebro, el corazón y los riñones, provocados por algunos fármacos antidepresivos. Para

el tiburón gato, aumento del índice hepatosomático y una mayor expresión de tres genes esenciales del sistema inmunitario, además de encontrar partículas de plástico que actuaban como disruptores endocrinos (55).

Otro de los grandes grupos de fármacos que causan alteraciones en especies marinas, son los antibióticos, siendo las fluorquinolonas uno de los grupos de antibióticos más tóxicos, provocando clorosis en *L. minor* a concentraciones de 125 µg/L, además de promoción del crecimiento en peces de la especie *P. promelas* con exposiciones de 10 mg/L de ciprofloxacino, levofloxacino y oxofloxacino, además de esta familia, los investigadores realizan un cuadro de resumen con los diferentes fármacos y su alteración en diversas especies marinas.

Entre los antibióticos estudiados, se encuentra los betalactámicos, más específicamente la amoxicilina, que provoca inhibición del crecimiento de la especie *Anabaena CPB4337* y *Synechococcus leopoliensis*, además de la Bencilpenicilina, que provoca una reducción de la frecuencia de crecimiento en la especie *M.aeruginosa*, tal y como se puede observar en la *tabla 5* (54).

Tabla 15. Antibióticos y la alteración provocada por diversas especies.

Tipo	Fármaco	Parámetro (exposición)	Especie	Efecto adverso	Referencia
Beta-lactámicos	Amoxicilina	EC ₁₀ : 6,16 mg/L (72 h) EC ₂₀ : 15,1 mg/L (72 h) EC ₅₀ : 56,3 mg/L (72 h)	<i>Anabaena CPB4337</i>	Inhibición del crecimiento	González-Pleiter et al, 2013
		EC ₅₀ : 3,7 µg/L (72 h)	<i>Microcystis aeruginosa</i>		
	Bencilpenicilina	NOEC: 0,78 µg/L (-) LOEC: 1,56 µg/L (-) EC ₅₀ : 2,22 µg/L (-)	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Inhibición del crecimiento	Santos et al, 2010
		EC ₅₀ : 6 µg/L (-)	<i>M. aeruginosa</i>	Reducción de la frecuencia del crecimiento	Santos et al, 2010

Fuente: Tomado de la referencia (54)

Gracias a los efectos adversos que provocan la presencia de algunos fármacos, entre ellos los antibióticos, en las especies marinas, es necesario investigar los problemas potenciales que podría causar el consumo de diversos fármacos y sus metabolitos, en las aguas que son consumidas por los seres humanos diariamente.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

A continuación, en el siguiente capítulo, se presenta el marco metodológico, cuyo objetivo es argumentar los métodos, procedimientos, limitaciones para la recopilación de datos con relación al tema y el problema definido, en el presente trabajo de investigación.

3.1 Enfoque metodológico

Hernández- Sampieri, de la universidad de Celaya, comenta la manera en la que una investigación es el producto de un cúmulo de procesos, esto con el fin de ampliar el conocimiento, “Una investigación es un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno con el resultado de ampliar su conocimiento”, este puede ser cuantitativo, cualitativo o mixto (56).

La ruta cualitativa de la investigación, por concepto, plantea un problema de investigación, pero no suele ser tan específico como en otros casos, ya que va enfocándose paulatinamente, construyéndose de acuerdo al contexto y los eventos que se desarrollan el estudio, además, la acción indagatoria es dinámica entre las interpretaciones. Aunque, se ejecuta una revisión inicial, la misma se puede complementar en cualquier otra etapa del estudio y apoyar desde el planteamiento del problema, hasta el capítulo de elaboración de resultados obtenidos (56).

Este estudio, entra dentro de la categoría de enfoque o ruta de investigación de tipo cualitativa, ya que se basa en analizar los efectos en la salud humana asociados a la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua destinada al consumo humano, mediante una revisión bibliográfica.

3.2 Tipo de investigación

El presente trabajo se basa en un estudio de revisión bibliográfica, de tipo cualitativo, donde se busca analizar los efectos en la salud humana causados por la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua destinada al consumo humano, esto, identificando los principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada al consumo humano, determinando las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización del agua frente a la eliminación de fármacos y metabolitos farmacéuticos y finalmente, examinando

los efectos toxicológicos y sanitarios reportados en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo.

3.3 Fuentes de información

Las fuentes de información que se utilizaron para llevar a cabo la presente tesis, fueron artículos de revistas científicas, informes, guías o protocolos del gobierno relacionados con los tratamientos de potabilización al agua.

Se realizaron búsquedas de información de artículos de revistas, informes, guías o protocolos, en bases de datos como: PubMed, Google Académico, Scielo, Elsevier, clinicalkey y MDPI. Utilizando como términos claves, frases como: Contaminantes emergentes en el agua, fármacos y metabolitos presentes en agua de consumo humano, tratamientos de potabilización al agua.

3.4 Criterios de búsqueda

La *tabla 16*, presentada a continuación, tiene como propósito identificar los descriptores de búsqueda empleados para abordar cada uno de los objetivos específicos, señalando además las bases de datos consultadas, el intervalo temporal considerado para la revisión y los idiomas seleccionados.

Tabla 16. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar los principales fármacos y sus metabolitos	Fármacos y metabolitos presentes en aguas de	PubMed, google academic, Scielo, MDPI,	2020-2025	Español Inglés Portugués

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
detectados en el agua destinada al consumo humano, según estudios recientes.	consumo humano.	ClinicalKey y Elsevier.		
Determinar las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización del agua frente a la eliminación de fármacos y metabolitos farmacéuticos.	Tratamientos de potabilización al agua frente a fármacos.	PubMed, google academic, Scielo, MDPI, ClinicalKey y Elsevier.	2020-2025	Español Inglés Portugués
Examinar los	Efectos	PubMed,	2020-2025	Español

Objetivo	Descriptorios	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
efectos toxicológicos y sanitarios reportados en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo	toxicológicos y sanitarios por fármacos y metabolitos presentes en aguas de consumo humano.	google academic, Scielo, MDPI, ClinicalKey y Elsevier.		Inglés Portugués

Fuente: Elaboración propia, 2025

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

La *tabla 17*, tiene como finalidad establecer de manera clara y detallada los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron durante el proceso de selección de los estudios. Esta delimitación resulta fundamental para garantizar la rigurosidad metodológica del trabajo, ya que permite especificar qué tipo de investigaciones fueron consideradas pertinentes y cuáles fueron descartadas.

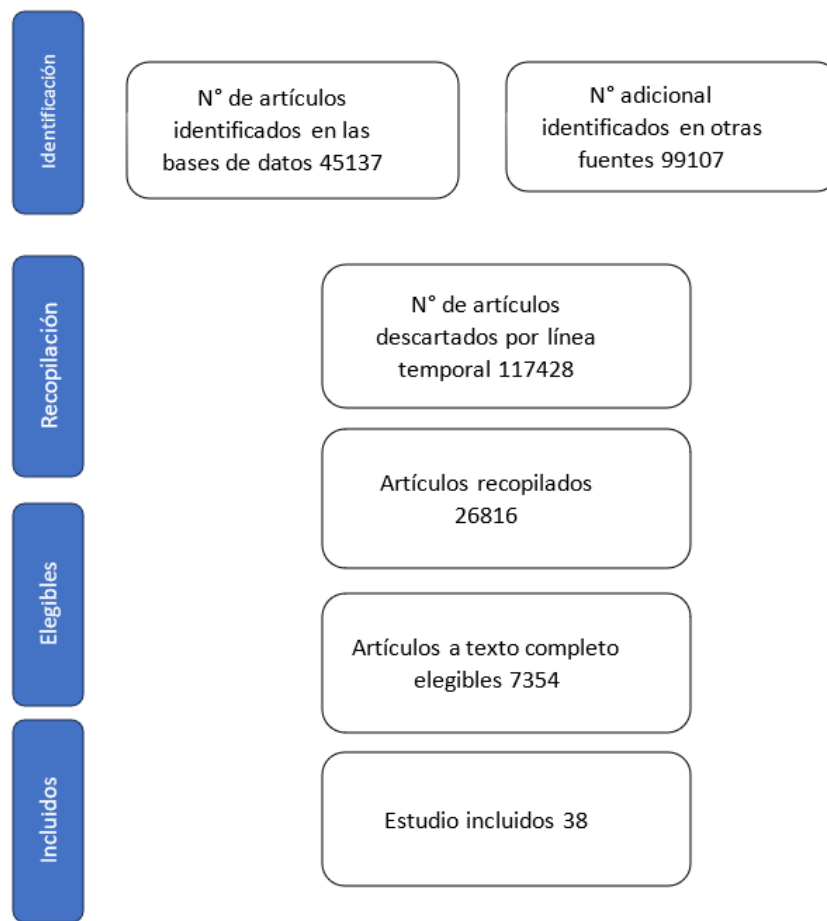
Tabla 17. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios con una vigencia no mayor a 5 años.	Estudios fuera del tiempo establecido.
Estudios de acceso abierto.	Estudios que no sean de acceso abierto.
Estudios en idioma inglés, español y portugués.	Estudios de otros idiomas que no sean inglés, español o portugués.
Documentos como artículos científicos, informes, protocolos o guías.	Documentos que no sean artículos científicos, informes, protocolos o guías.
Estudios científicos sobre la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua.	Aquellos estudios en donde se identifique la presencia de contaminantes emergentes, sin incluir fármacos o metabolitos.
Documentación en donde se evidencie los tratamientos convencionales para la potabilización del agua destinada a consumo humano.	Documentación en donde se evidencie los tratamientos convencionales para la potabilización del agua, que no sea destinada a consumo humano.
Estudios sobre efectos toxicológicos y sanitarios relacionados a la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua.	Estudios sobre efectos toxicológicos y sanitarios relacionados a la presencia de contaminantes emergentes donde no se incluyan fármacos ni metabolitos, en el agua.

3.6 Proceso de selección de la información

La *figura 7* ilustra el proceso seguido para la selección de la información, con el objetivo de describir de manera estructurada y visual la cantidad de artículos y estudios que fueron excluidos en cada etapa, conforme se aplicaban los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Este diagrama permite evidenciar de forma transparente cómo se depuró la información recopilada, hasta llegar al número final de publicaciones que cumplen con los requisitos establecidos y que, por tanto, se consideran pertinentes para los fines de la presente investigación.

Figura 7. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.



3.7 Clasificación según niveles de evidencia

La *tabla 18*, pretende clasificar los artículos y estudios utilizados en el apartado de análisis y resultados, expuestos en el anexo 1, según el nivel de evidencia Sackett, proporcionando a su vez el porcentaje utilizado de cada nivel para sustentar el capítulo IV de esta investigación.

Tabla 18. Clasificación de la información según los niveles de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje
1	Revisión sistemática	4	5	13,16
	Metaanálisis	1		
2	Estudios de revisiones	13	13	34,21
3	Estudios transversales Estudios de cualquier tipo (experimental, observacional, de consenso)	6	6	15,79
4	Estudios de cohortes de baja calidad	9	9	23,68

5	Opinión de expertos	2	5	13,16
	Otras revisiones	2		
	Libros, guías, capítulos de libros, etc	1		
Total		38	38	100%

Fuente: Elaboración propia, 2025.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se presentan los hallazgos obtenidos a partir de la aplicación de la metodología previamente descrita, el objetivo principal es exponer de manera clara y organizada los resultados derivados de la investigación, con el fin de dar respuesta a la pregunta planteada y contrastar los objetivos propuestos en el estudio. El análisis de resultados permite interpretar los datos recolectados y transformarlos en información relevante.

4.1 Identificar los principales fármacos y sus metabolitos detectados en el agua destinada al consumo humano, según estudios recientes.

Se ha encontrado una gran diversidad de fármacos y sus metabolitos en diferentes fuentes de agua alrededor del mundo, por lo que es indispensable mantener un orden y separar la información por región. En este sentido, la *tabla 19* presenta los compuestos farmacéuticos y metabolitos más comúnmente reportados en los estudios realizados en distintos países, agrupados por continente. Dichos datos corresponden a un compendio de las sustancias de mayor relevancia, según lo señalado por los autores de cada investigación consultada.

Tabla 19. Distribución de fármacos y metabolitos identificados en diferentes regiones del mundo.

País	Fuente	Fármaco o metabolito	Concentración detectada	Numero de referencia
Continente Europeo				
Italia	Laguna de Venecia	Estrona	Entre 0,9 y 4,2 ng/ L	(10)
		17 β -Estradiol	1.31 ng/ L	
		Diclofenaco	0,55 ng/ L	
		Amoxicilina	69,1 ng/ L	
		Ciprofloxacino	6,91 ng/ L	
		Eritromicina	0,44 ng/ L	
		Claritromicina	0,46 ng/ L	

		Azitromicina	1,38 ng/ L	
Portugal	Río Lis	Hidroxiibuprofeno	480 ng/L	(25)
		Cafeína	399 ng/L	
		Diclofenaco	2272 ng/L	
		Desmetilcitalopram	188 ng/L	
		Acido salicílico	125 ng/L	
		Ibuprofeno	69,1 ng/L	
		Venlafaxina	45,6 ng/L	
		Ketoprofeno	71,7 ng/L	
España	Acuífero urbano	Espiramicina	2980 ng/L	(26)
		Azitromicina	1620 ng/L	
		Norfloxacino	462 ng/L	
		Ciprofloxacino	443 ng/L	
		Ibuprofeno	988 ng/L	
		Io hexol	5229 ng/ L	
		ácido valsartán	4517 ng/ L	
		valsartán	2763 ng/ L	
		sulfatiazol	1867 ng/ L	
		gabapentina	1617 ng/ L	
		hidroclorotiazida	1437 ng/ L	
		lamotrigina	991 ng/ L	
		gemfibrozilo	930 ng/ L	
		ácido salicílico	620 ng/ L	
Países bajos	PTAR	Azitromicina	471 ng/L	(32)

		Claritromicina	134 ng/L	
		14-OH claritromicina	124 ng/L	
Suecia	Efluente PTAR	Carbamazepina	2620 ng/L	(57)
		Gemfibrozilo	2600 ng/L	
		Triclosán	2250 ng/L	
		Fluoxetina	94 ng/L	
		Naproxeno	14700 ng/L	
Continente Americano				
Costa Rica	Efluente de PTAR	Ibuprofeno	3,02 µg/L	(41)
		lovastatina	2,19 µg/L	
		cafeína	2,03 µg/L	
		enrofloxacino	1,26 µg/L	
		gemfibrozilo	1,08 µg/L	
Costa Rica	Agua superficial	Doxiciclina	7,6 µg/L	(41)
		Cafeína	2,2 µg/L	
		Gemfibrozilo	1,1 µg/L	
Colombia	Agua superficial	Sulfametoxazol	0.58 µg/L	(22)
		metronidazol	0.51 µg/L	
		claritromicina	0.43 µg/L	
		Trimetoprima	0.79 µg/L	
Colombia	Agua superficial y agua de hogares	Naproxeno	0,233 µg/L	(27)
		Ibuprofeno	0,069 µg/L	
		Gemfibrozilo	0,112 µg/L	

México	Efluente de PTAR	Tetraciclina Cefaclor Cefadroxilo Ampicilina Clonazepam Lormetazepam Secobarbital Maprotilina Levotiroxina Cisandrosterona Paracetamol Lidocaína Bromfeniramina Fexofenadina Amfetamina Morfina Benzoilecgonina Dimetilamfetamina Fenciclidina metadona polietilenglicol	No especificado	(29)
Perú	Diversos ríos de Perú	Acetaminofen Carbamazepina Ciprofloxacino	No especificado	(34)

		Diclofenaco Cafeína Lincomicina Trimetoprima Naproxeno Valsartán Ácido carboxílico de losartán N 4-acetil sulfametoxazol		
Estados Unidos	Agua tratada	Cafeína Carbamazepina Bupropión Clofibrato Litio Metoprolol	88 ng/L 5.586 ng/L 10,91 ng/L 91,72 ng/L 42,70 ng/L 18,40 ng/L	(58)
Continente Asiático				
China	Río	2-hidroxi ibuprofeno Carbamazepina 10,11-epóxido Carbamazepina Ibuprofeno	13,70 ng/L 5,10 ng/L 15, 95 ng/L 2,60 ng/L	(24)
China	Río	Sulfametoxazol Ciprofloxacina	66,086 ng/L 26,005 ng/L	(59)

		Tetraciclina	17,888 ng/L	
		Trimetoprima	6,591 ng/L	
		Azitromicina	2,077 ng/L	
		Amoxicilina	0,029 ng/L	
India	Río	Ciprofloxacina	250 µg/L	(60)
		Norfloxacina	470 µg/L	
		Naproxeno	4.334 µg/L	
India	Río	Ciprofloxacino	10–250 µg/L	(61)
		Norfloxacino	hasta 5 µg/L	
		Cetirizina	5–530 µg/L	
		Oxalato de citalopram	76 µg/L	
Continente Africano				
Sudáfrica	Río	N-óxido de ofloxacino	12 µg/L	(36)
		Ciprofloxacino	3,4 g/día	
		Azitromicina	4,2 g/día	
		Claritromicina	9 g/día	
		Sulfametoxazol	21,3 g/día	
		emtricitabina	109,5 g/día	
		lamivudina	8,7 g/día	

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia (10, 22, 24-27, 29, 32, 43, 36, 57-61).

4.1.1 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente europeo

La tabla presentada resulta de gran utilidad para facilitar la visualización rápida y sencilla de la distribución y concentración de distintos fármacos y metabolitos en varios países de cada continente. Sin embargo, es indispensable complementar esta información con un análisis detallado de los datos reportados en la literatura consultada. En este sentido, al iniciar con el continente europeo, destaca el caso de la laguna de Venecia, donde estos contaminantes pueden ingresar tanto a través de vertidos civiles, agrícolas e industriales, como por medio de la red hidrográfica. El estudio se llevó a cabo mediante cuatro campañas de muestreo durante diversos periodos del 2019 y 2020, esto para evitar el efecto de dilución debido a las fuertes lluvias que ocurren en algunas épocas del año (10).

Se detectó particularmente estrona como principal compuesto estrogénico en todas los sitios de muestreo y en todas las campañas, específicamente con una frecuencia del 65%, mientras que 17β -Estradiol solo se encontró en verano e invierno en los siete sitios, el diclofenaco, se cuantificó en el 39% de las muestras de agua en todas las campañas de muestreo, el ciprofloxacino se cuantificó en muestras de agua únicamente durante las campañas de primavera y otoño, eritromicina se detectó con una frecuencia del 8,4%, pero tuvo concentraciones más altas en otoño que en primavera, la claritromicina con una frecuencia del 58,8% y azitromicina con una frecuencia del 17,1% (10).

Con base en los resultados obtenidos, se observa que las hormonas y ciertos antibióticos constituyen los grupos farmacéuticos más comúnmente detectados en el estudio. Esta situación podría explicarse, en gran medida, por la influencia de las descargas de aguas residuales domésticas e industriales, así como por el arrastre de contaminantes a través de los ríos que desembocan en el sitio de muestreo, tal y como lo comentan los autores. A ello se suma una característica fisicoquímica clave: estos compuestos presentan una marcada hidrofobicidad, lo que les confiere una alta afinidad por las partículas sólidas presentes en el medio acuático. Como consecuencia, tienden a acumularse en los sedimentos, generando un reservorio que no solo prolonga su permanencia en el ambiente, sino que también puede actuar como una fuente secundaria de liberación de contaminantes hacia la columna de agua bajo determinadas condiciones. Esta dinámica resalta la importancia de considerar tanto el agua como los sedimentos al evaluar la distribución de estos contaminantes (10).

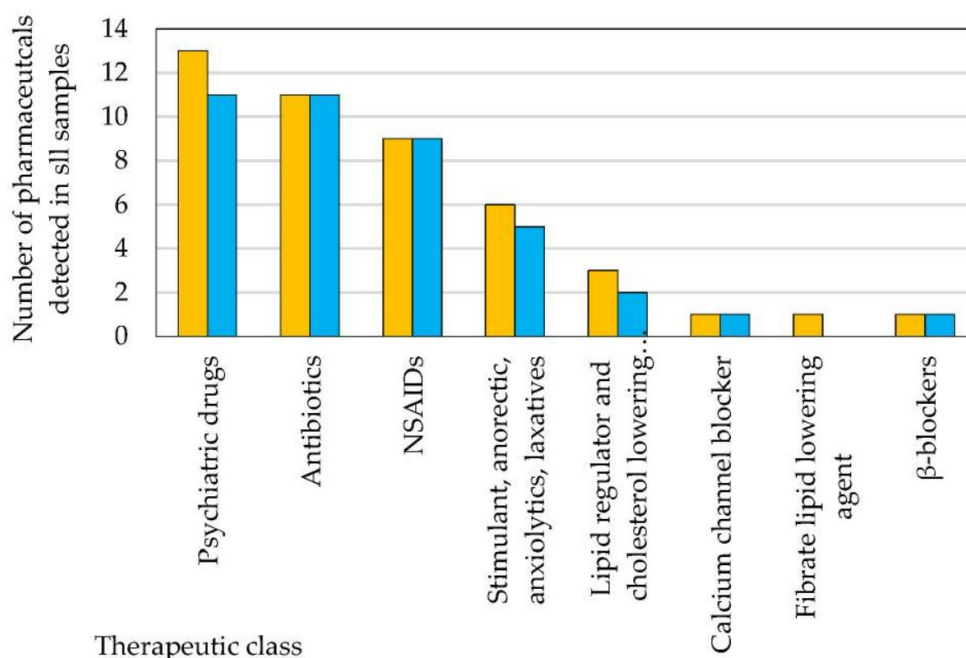
Por otro lado y ligado a lo anterior, uno de los factores más descritos por los autores que contribuye al paso y permanencia de fármacos y metabolitos en las aguas, son las plantas de tratamiento de aguas residuales, ya que no están diseñadas para eliminar productos farmacéuticos ni los metabolitos de los mismos, esto es aún más preocupante, ya que las investigaciones existentes, se centran en los componentes originales y no sobre los metabolitos, esto debido a que son más difíciles de detectar por sus estructuras químicas complejas y sus bajas concentraciones (25).

Por esta razón, la mayoría de la literatura disponible se centra en reportar las estructuras originales de los fármacos, en comparación con sus metabolitos. Esto resalta aún más la relevancia de aquellos estudios que sí logran identificarlos y analizarlos, como ocurre en el río Lis, en Portugal, ya que, a diferencia de la investigación realizada en Venecia, esta se centra en detectar las principales estructuras originales, así como sus metabolitos, recolectando muestras en dos campañas, una en el 2018 y otra en el 2019, destacando que es un río con fines domésticos, industriales y de riego. Para la identificación, utilizan como análisis instrumental el UHPLC-MS/MS acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo, además del software Lab Solutions LCMS, utilizado para el procesamiento de datos y cuantificando los analitos mediante Monitoreo de Reacciones Múltiples (MRM) (25).

Los métodos y equipos analíticos utilizados, es una parte fundamental, ya que la elección de la técnica adecuada condiciona directamente la calidad y alcance de los resultados obtenidos. En este contexto, el método empleado en el estudio, la Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), se reconoce como la técnica analítica por excelencia en numerosas investigaciones, además, en algunas ocasiones se acopla con la espectrometría de masas, que potencia la capacidad de identificación, lo que resulta esencial para detectar compuestos de interés, en particular los metabolitos de los fármacos (25).

Finalmente, los investigadores mediante esta prueba analítica, logran cuantificar diversos fármacos, separando los analitos según la clase terapéutica encontrada en ambas campañas, identificando diversos AINES como: Ibuprofeno, ketoprofeno, hasta fármacos psiquiátricos, como venlafaxina, duloxetine y demás fármacos, tal y como se muestra en la *figura 8*, donde la franja anaranjada corresponde a la recolección del 2018 y la azul la del 2019 (25).

Figura 8. Número de fármacos detectados por clase terapéutica.



Fuente: Tomada de la referencia (25).

En cuanto a los metabolitos, se logró identificar carboxiibuprofeno en algunas muestras; sin embargo, el compuesto predominante fue el hidroxibuprofeno, presente de manera constante en todas ellas. Esto se explica porque uno de los fármacos más detectados fue el ibuprofeno, por lo que resulta lógico que su metabolito también sea el más frecuente. También se hallaron metabolitos de otras sustancias, como 10,11-epoxicarbamazepina, desmetilcitalopram y didesmetilcitalopram, presentes únicamente en ciertas muestras de ambas campañas. En términos generales, al considerar tanto los fármacos como sus metabolitos, los investigadores señalan que en el 2018 se detectaron venlafaxina, hidroxibuprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ácido salicílico y cafeína en la totalidad de las muestras. Por su parte, en el 2019 se identificaron carbamazepina, fluoxetina, acetaminofén, hidroxibuprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ácido salicílico y cafeína, también en la totalidad de las muestras analizadas (25).

Cabe destacar que, en ambas campañas, los compuestos hidroxibuprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ácido salicílico y cafeína, fueron los fármacos más persistentes, lo que pone en evidencia su persistencia y relevancia como contaminantes prioritarios en el entorno acuático. (25).

A pesar de los hallazgos en los ríos, hay diversas investigaciones basadas en otras fuentes de agua, que podrían ser dirigidas al consumo humano, un ejemplo de esto, es el caso de Barcelona, donde se recopiló datos en acuíferos urbanos, quienes funcionan como alternativa para obtener agua dulce, por lo que es necesario determinar si los contaminantes emergentes de productos farmacéuticos representan un desafío para la gestión del agua, debido a que podrían limitar el uso de las aguas subterráneas como agua potable, ya en 2020, el suministro de agua potable proviene principalmente de recursos hídricos superficiales de los ríos Llobregat y Ter, pero también de aguas subterráneas, tal y como lo comentan los autores, “ Las aguas subterráneas urbanas podrían considerarse una posible fuente de agua potable debido a la creciente demanda de agua y al aumento de los periodos secos en la región mediterránea” (26).

En Barcelona se registró con mayor frecuencia de detección de compuestos antibióticos, varios de ellos con concentraciones superiores al umbral de 100 ng L⁻¹. Entre los más destacados se encontraron la espiramicina (2980 ng L⁻¹), la azitromicina (1620 ng L⁻¹), el norfloxacin (462 ng L⁻¹) y el ciprofloxacino (443 ng L⁻¹), concordando con un estudio realizado en países bajos, donde los macrólidos como la azitromicina, son los más comúnmente detectados, con concentraciones de azitromicina 471 ng/L, claritromicina con 134 ng/L y 14-OH claritromicina con 124 ng/L. Adicionalmente, en común con el estudio portugués previamente analizado, se detectó el antiinflamatorio no esteroideo ibuprofeno, con una concentración de 988 ng L⁻¹. En Barcelona, también se han identificado otras sustancias fuera de la categoría de antibióticos que superaron el umbral de 500 ng L⁻¹, presentes en aguas subterráneas. Entre ellas destacan: ácido valsartán (4517 ng L⁻¹), valsartán (2763 ng L⁻¹), sulfatiazol (1867 ng L⁻¹), gabapentina (1617 ng L⁻¹), hidroclorotiazida (1437 ng L⁻¹), lamotrigina (991 ng L⁻¹), gemfibrozilo (930 ng L⁻¹) y ácido salicílico (620 ng L⁻¹) (26) (32).

Ligado al hallazgo anterior, el escenario de Barcelona, es particularmente relevante si se considera que la presencia de antibióticos, antiinflamatorios, antihipertensivos y otros fármacos en aguas subterráneas puede comprometer no solo la calidad del recurso hídrico, sino también la seguridad del suministro en periodos de sequía, cuando la dependencia de acuíferos se intensifica. En consecuencia, este descubrimiento en Barcelona muestran que la

contaminación farmacéutica es un problema ambiental y constituye un riesgo potencial para la resiliencia hídrica y la planificación a largo plazo en regiones mediterráneas vulnerables al cambio climático (26).

Un hallazgo relevante con lo anterior es el hecho de que, en Portugal, la cafeína fue uno de los compuestos más persistentes, ya que, logró detectarse en el 100 % de las muestras del 2018 y del 2019”. Su presencia constante contrasta con lo reportado en otros estudios europeos, en los que, se describen frecuentemente antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y psicofármacos, pero la cafeína no aparece como un contaminante prioritario. Este resultado es particularmente significativo, ya que la cafeína se considera un marcador de contaminación doméstica, dada su alta tasa de consumo y eliminación en aguas residuales. A diferencia de fármacos como los antibióticos, psicofármacos y AINES, cuya detección refleja usos terapéuticos específicos, la cafeína se asocia a un consumo masivo y cotidiano, lo que explica su ubicuidad en el medio acuático (25,26,32).

Este fenómeno también se puede observar en Suecia, ya que autores de la región definen como contaminantes más detectados, los AINES, como el diclofenaco, el ibuprofeno y naproxeno. Este estudio fue realizado para determinar los contaminantes emergentes que obstaculizan la reutilización de algunas aguas en el país. Asimismo, en la *tabla 20* se ilustran los principales fármacos identificados en diversos efluentes suecos, es decir, en aguas procedentes de plantas de tratamiento, considerada agua tratada y que puede tener uso humano, entre los cuales destacan los AINES, los psicofármacos y los antibióticos, siendo totalmente concordante con las investigaciones analizadas hasta este punto (57).

Tabla 20. Frecuencia con la que se encontraron principios activos en diversos puntos de efluentes.

Substance	Total number of effluent data points	Quantifiable frequency (%)
diclofenac	175	93
ibuprofen	130	85
naproxen	122	99
trimethoprim	122	96
oxazepam	120	99
carbamazepine	120	97
sertraline	119	65
citalopram	117	98
tetracycline	115	34
fluconazole	111	92
ciprofloxacin	111	63
metoprolol	102	100
sulfamethoxazole	102	87
clarithromycin	99	87

Fuente: Tomada de la referencia (57).

Como se comentó, estos hallazgos muestran una notable consistencia con los resultados reportados en regiones de Europa, donde algunos AINES como el ibuprofeno y sus metabolitos, han sido frecuentemente detectado en Portugal y Suecia. De manera similar, se han detectado antibióticos como la claritromicina, así como diversos psicofármacos, en concentraciones significativas dentro de las aguas de estas zonas. Este patrón de presencia reiterada sugiere que, a lo largo del continente europeo, existe una tendencia consistente en cuanto a los tipos de fármacos que predominan en diferentes cuerpos de agua, lo que refleja tanto la frecuencia de uso de estos compuestos en la población, su persistencia ambiental, así como el enfoque investigativo que le dan los científicos en esta región del planeta (10, 25, 26, (32).

En el caso particular de los AINES, su constante detección puede explicarse por su amplio consumo a nivel mundial, ya que se utilizan de forma cotidiana tanto bajo prescripción médica como mediante automedicación. De este modo, la repetida presencia de AINES en diferentes países europeos no solo refleja su importancia en el consumo humano, sino también la dificultad técnica de reducir su concentración en el ciclo del agua,

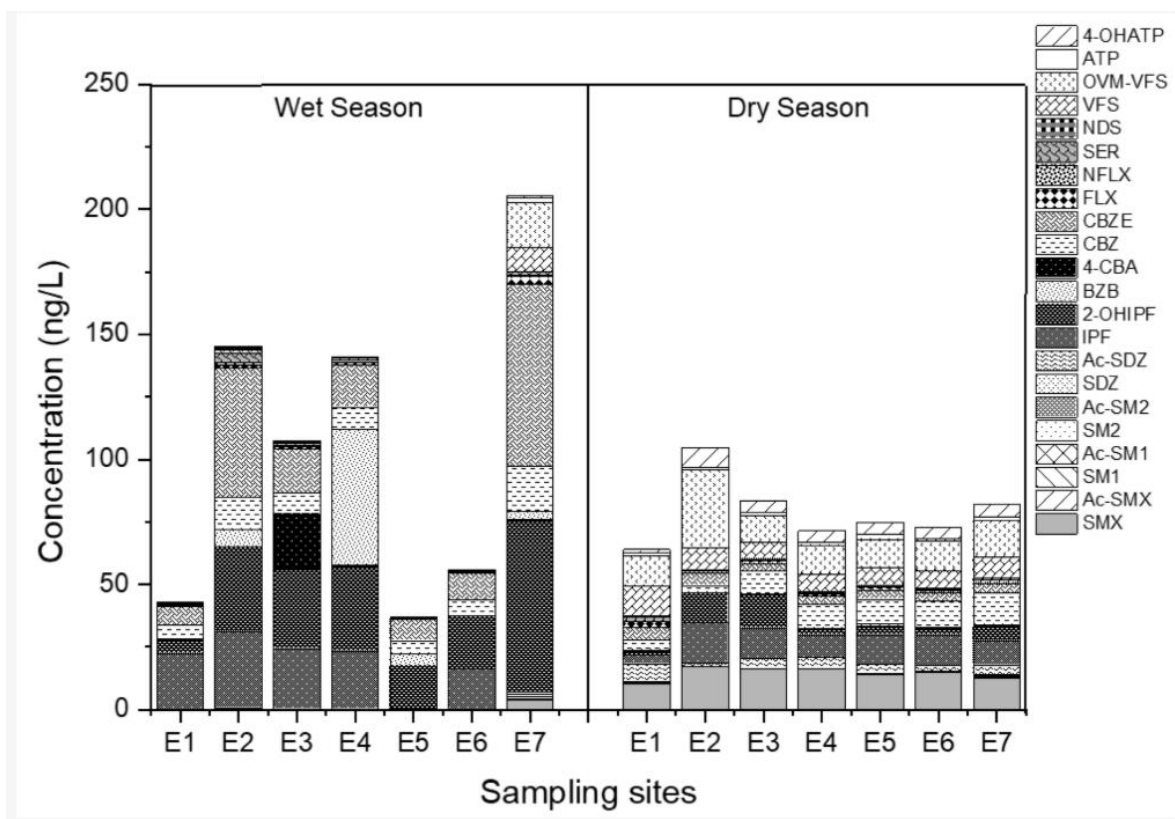
convirtiéndolos en uno de los principales contaminantes emergentes detectados de manera constante en estudios internacionales (10, 25, 26, (32).

4.1.2 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente asiático y africano.

Por otro lado, y de manera similar en Europa; en China, en el río Yunliang, durante la estación seca, se detectaron 18 productos farmacéuticos, entre estos productos farmacéuticos, los metabolitos de 2-hidroxi ibuprofeno (2-OHIPF), carbamazepina 10,11-epóxido (CBZE) y los progenitores ibuprofeno (IPF) y carbamazepina (CBZ), que siempre se detectaron en altas concentraciones en la estación húmeda, rondando los 73 ng/L, los autores lo comparan con un estudio realizado previamente en china, ya que, las concentraciones más altas de estos productos, fueron generalmente más altas que las de las sustancias farmacéuticas detectadas en el río Qinhuai y el río Yangtze (24).

En comparación con la estación húmeda, las concentraciones detectadas de 2-OHIPF, CBZE y sus progenitores IPF y CBZ en la estación seca fueron mucho más bajas, con las concentraciones más altas de 13,70, 5,10, 15, 95 y 12,60 ng/L respectivamente. Esta variación estacional se aprecia con mayor claridad en la *figura 9*, y puede atribuirse, al menos en parte, a los cambios en los patrones de uso y consumo de los medicamentos. Esto se debe a que muchas de las patologías asociadas a dichos fármacos presentan una incidencia marcada por la estacionalidad, lo que incrementa su prescripción y utilización en determinados periodos del año (24).

Figura 9. Distribución espacial de los metabolitos farmacéuticos y sus precursores en el agua del río Yunliang en diferentes estaciones.



Fuente: Tomada de la referencia (24).

En el análisis comparativo ilustrado en la *figura 9*, se presentan los distintos metabolitos evaluados junto con sus respectivas abreviaturas, por lo que resulta indispensable identificarlos de manera clara. En este sentido, los autores emplean las siguientes denominaciones: sulfametoxazol (SMX), N4-acetil sulfametoxazol (Ac-SMX), sulfamerazina (SM1), acetil sulfamerazina (Ac-SM1), sulfadimidina (SM2), acetil sulfadimidina (Ac-SM2), sulfadiazina (SD), acetil sulfadiazina (Ac-SD), ibuprofeno (FPI), 2-hidroxi ibuprofeno (2-OHIPF), antipirina (ATP), 4-hidroxiantipirina (4-OHATP), bezafibrato (BZB), ácido 4-clorobenzoico (4-CBA), carbamazepina (CBZ), carbamazepina-10,11-epóxido (CBZE), fluoxetina (FLX), norfluoxetina (NFLX), sertralina (SER), norsetralina (NDS), venlafaxina (VFS) y O-desmetilvenlafaxina (OVM-VFS) (24).

Se observa que los psicofármacos figuran entre los compuestos más frecuentemente detectados, destacando la carbamazepina, la venlafaxina y la OVM-VFS. Sin embargo,

también se identificó una presencia significativa de antibióticos, particularmente del sulfametoxazol (SMX). Estos hallazgos guardan concordancia con lo reportado en otra región en China, en el cual los antibióticos fueron los contaminantes predominantes, siguiendo un orden específico de detección: sulfametoxazol (SMX) 66,086 ng/L > ciprofloxacina (CIP) 26,005 ng/L > tetraciclina (TCN) 17,888 ng/L > trimetoprima (TMP) 6,591 ng/L > azitromicina (AZM) 2,077 ng/L > amoxicilina (AMX) 0,029 ng/L. Estos hallazgos coinciden con la evidencia mostrada por otra investigación china, donde en aguas superficiales, los antibióticos más detectados fueron SMX, TMP y CIP (24,58).

Estos descubrimientos en el continente asiático, donde los antibióticos se identifican como la categoría más relevante, guardan una notable similitud con lo observado en Europa, donde igualmente predominan estos compuestos. En ambos contextos destacan moléculas como el ciprofloxacino y la azitromicina, lo que refleja una tendencia global en la persistencia de antibióticos en los ecosistemas acuáticos (24,58).

Este suceso se puede deber, en gran medida, a que China e India se conocen como los principales productores y proveedores de fármacos a nivel mundial, con una destacada participación en la fabricación de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivos. Por lo que al igual que en China, diversos estudios han evidenciado la presencia de estos compuestos en cuerpos de agua de la India, tal y como se muestra en la *tabla 21*, siendo particularmente relevante el arroyo Sakavagu-Nakkavagu, afluente que desemboca en el río Godavari, donde se han detectado las concentraciones más elevadas de antibióticos. Entre ellos destacan la ciprofloxacina (250 µg/L) y la norfloxacina (470 µg/L). En cuanto a los medicamentos de libre venta, el acetaminofén se identifica como el de mayor prevalencia en diferentes puntos de la región, aunque el ibuprofeno representa el AINE con las concentraciones más significativas. Respecto a los anticonvulsivos, la carbamazepina sobresale como el compuesto más frecuente en las muestras analizadas (59).

Tabla 21. Resumen de los productos farmacéuticos encontrados en los ríos de la India.

Río	Compuesto farmacéutico	CME (µg/L)
Río Akravathi	Naproxeno *1	4.334
	Ibuprofeno *1	0.105
	Diclofenaco *2	0.041
Río Ganges cerca de Patna	Acetaminofén *2	1.565
	Cafeína *4	0.743
	Ketoprofeno *2	0.107
Río Brahmaputra, Guwahati	Cafeína *4	0.410
	Acetaminofén *2	0.060
	Carbamazepina *3	0.008
Río Ahar, Udaipur	Cafeína *4	3.680
	Ibuprofeno *2	1.288
	Carbamazepina *3	0.570
Río Yamuna, Delhi	Azitromicina *1	0.410
	Carbamazepina *3	1.386
	Ibuprofeno *2	0.808
Río Cooun, Chennai	Acetaminofén *2	0.333
	Cafeína *4	0.111
	Ibuprofeno *2	2.320
Río Yamuna, Agra	Anfetamina *4	0.984
	Carbamazepina *3	1.850
	Acetaminofén *2	1.550
Río Yamuna, Agra	Sulfametoxazol *1	0.733
	Diclofenaco *2	0.994
	Naproxeno *1	0.423

Río	Compuesto farmacéutico	CME (µg/L)
Río Yamuna, Delhi	Ibuprofeno ^{*2}	0.133
	Gatifloxacino ^{*1}	4.800
	Esparfloxacina ^{*1}	2.410
	Cefuroxima ^{*1}	1.700
	Ciprofloxacino ^{*1}	1.400
	Ampicilina ^{*1}	1.380
Río Yamuna, Delhi (Obras hidráulicas de Okhla)	Amoxicilina ^{*1}	8.400
	Ciprofloxacino ^{*1}	1.726
Río Kaveri	Carbamazepina ^{*3}	0.002
Río Tamiraparani	Carbamazepina ^{*3}	0.058
	Norfloxacina ^{*1}	470.00
Arroyo Isakavagu-Nakkavagu del río Godawari, Hyderabad	Ciprofloxacino ^{*1}	250.00
	Trimetoprima ^{*1}	4.00
	Ofloxacina ^{*1}	1.00

Fuente: Tomado de la referencia (59).

Los resultados obtenidos constituyen información de gran relevancia, ya que permiten disponer de un panorama amplio sobre la presencia de distintos fármacos en diversas matrices hídricas. Entre los hallazgos más destacados se observa la prevalencia de AINEs a lo largo de los ríos estudiados, en concordancia con lo reportado en otras regiones, así como la frecuente detección de antibióticos. Asimismo, en varios de estos cuerpos de agua se identificó la cafeína, que, como se mencionó anteriormente, corresponde a un marcador de contaminación de origen doméstico. Otro aspecto relevante es la identificación de acetaminofén como el principal medicamento de venta libre, lo cual podría estar relacionado con su uso masivo a nivel poblacional, tanto en contextos de automedicación como de

prescripción médica, lo que explica su presencia recurrente en aguas residuales y, en consecuencia, en ambientes acuáticos (59).

En contraste con esto, también en India, específicamente en el río Sirsa, realizan una campaña de muestreo, pero en este caso, se incluyeron muestras de agua superficial, agua subterránea (GW), agua destinada al suministro civil (CS) y efluentes/drenajes (DR). Dicho trabajo se enfocó en la identificación de los fármacos de mayor consumo en la región, tales como ciprofloxacino (CIP), norfloxacino (NOR), cetirizina (CTZ) y oxalato de citalopram (ECP) (60).

En las muestras de agua subterránea (GW), NOR presentó concentraciones por debajo del límite de detección, mientras que CIP, CTZ y ECP alcanzaron valores de 90 µg/L, hasta 16 µg/L y hasta 193 µg/L, respectivamente. Por su parte, en el agua de suministro civil (CS), las concentraciones de CIP, CTZ y ECP se encontraron en un rango de hasta 3 µg/L. Finalmente, en las muestras de efluente/drenaje (DR), las concentraciones de CIP, NOR, CTZ y ECP variaron entre hasta 84 µg/L, hasta 211 µg/L, hasta 23 µg/L y hasta 132 µg/L, respectivamente (60).

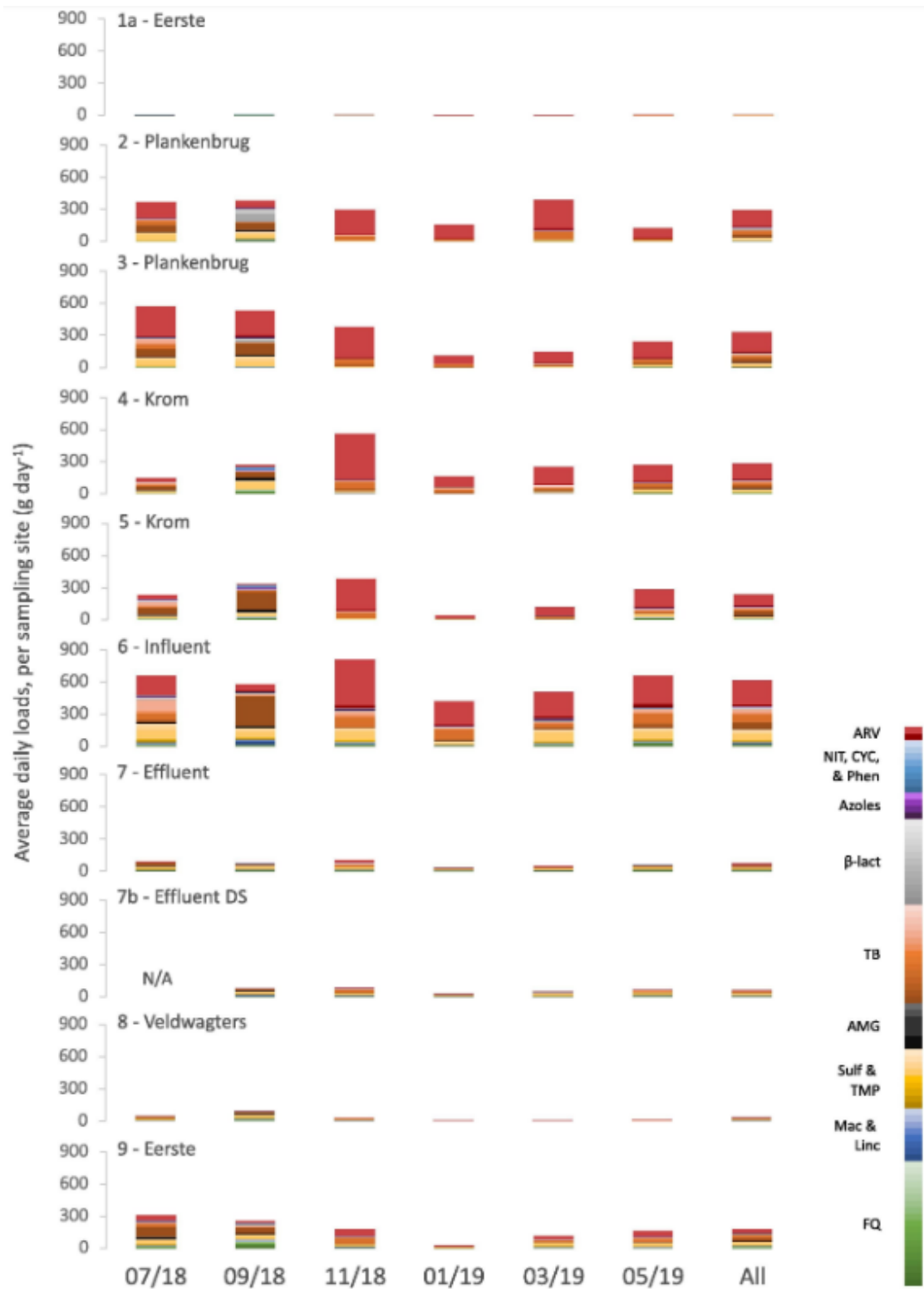
Las concentraciones registradas muestran una clara variación según la fuente hídrica; En el agua de suministro civil, las concentraciones son mucho menores (≤ 3 µg/L), lo que refleja la acción de los procesos de potabilización, aunque sin lograr una eliminación completa. En contraste, los efluentes presentan los valores más elevados, llegando hasta 211 µg/L en el caso de CTZ, lo que confirma que son el principal foco de dispersión ambiental. Estas diferencias implican que, aunque el agua potable presenta riesgos menores, la persistencia de antibióticos en todas las matrices contribuye a la exposición crónica de la población y, sobre todo, a la propagación de resistencia bacteriana desde los drenajes hacia los ecosistemas acuáticos (60).

Estas variaciones en la presencia y concentración de estas sustancias farmacéuticas entre diferentes zonas se explican por múltiples factores que condicionan el destino tanto de los compuestos activos como de sus productos de transformación. Entre ellos se incluyen el tipo y momento de aplicación, así como las condiciones climáticas, que a través de la temperatura del agua pueden influir en las reacciones químicas y en los procesos de transformación. También resultan determinantes la cercanía a cuerpos de agua, dado que

favorece la entrada directa a las aguas superficiales, las características del suelo, como su pH y capacidad de infiltración, la época del año en que se aplica el producto y, de manera particular en el caso de los pesticidas, los eventos de inundación (33,60).

Una de las particularidades identificadas es que, a diferencia de lo observado en India y China, donde los antibióticos destacan por su detección frecuente y predominante, en Sudáfrica, si bien también están presentes, se observa un perfil diferente de contaminantes. En este caso, predominan principalmente los antirretrovirales y los fármacos antituberculosos, lo cual refleja los patrones de consumo asociados a la alta prevalencia de estas enfermedades en la región. Este estudio, fue realizado en la cuenca de diversos ríos, monitoreándolos por varios meses, para cuantificar 56 antibióticos y 26 de sus metabolitos en una región con poco servicio de saneamiento, los resultados muestran gran variación según la región y la sustancia presente, expresados en la *figura 10*, donde las siglas de diversos fármacos, son: antirretrovirales (ARV); nitrofurano (NIT); ciclina (CYC); anfenicoles (Phen); β -lactámicas (β -lact); fármacos antituberculosos (TB); aminoglucósido (AMG); sulfonamida (Sulf); trimetoprima (TMP); macrólido (Mac); lincosamida (Linc); fluoroquinolonas (FQ) (36).

Figura 10. Antimicrobianos y metabolitos promediados mensualmente en el tiempo y *por sitio.*



Fuente: Tomado de la referencia (36).

En términos generales, los medicamentos antituberculosos y antirretrovirales se identificaron como los compuestos más prevalentes, mostrando una presencia relativa constante a lo largo de las distintas estaciones del año. Posteriormente, se encontraron los antibióticos, destacando especialmente el sulfametoxazol (SMX) y la trimetoprima (TMP). Respecto a los metabolitos, la desetilendifenil-ciprofloxacina se detectó en todos los sitios de muestreo, mientras que la N-desmetil-claritromicina mostró típicamente las concentraciones y cargas diarias más elevadas, además de ser el metabolito más prevalente durante todo el año. Por su parte, la N-desmetil-eritromicina también se registró en todos los puntos de muestreo, con una mayor presencia en los meses de septiembre, noviembre y mayo. Finalmente, el deacetilketonazol se destacó como el metabolito más frecuente dentro de la familia de los azoles (36).

4.1.3 Fármacos y sus metabolitos detectados en el continente americano.

En contraste con regiones más desarrolladas como Europa, Asia o Norteamérica, donde existe una amplia producción científica enfocada en la detección y caracterización de contaminantes farmacéuticos y sus metabolitos en diversas matrices acuáticas, en América Latina la investigación es considerablemente más limitada. Esta brecha es aún más evidente en países como Costa Rica, donde los estudios disponibles son bastante escasos y, en la mayoría de los casos, no se encuentran en acceso abierto, lo que restringe el hecho de tener información comparable entre Costa Rica, y otras regiones del mundo.

En relación con esta limitante, la OMS tiene reportes de seguimiento de la presencia de antibióticos en diversas aguas del mundo, en el 2018, destacan que América, cumple con el mismo patrón que África, ya que prevalece el consumo de antibióticos betalactámicos, la penicilina, la amoxicilina, las cefalosporinas, las quinolonas como la ciprofloxacina, las sulfonamidas como el sulfametoxazol y las tetraciclinas, como la doxiciclina (22).

Iniciando con Costa Rica, los resultados del único estudio significativo para esta investigación, presentan que para las aguas residuales tratadas, el ibuprofeno mostró los valores más altos (3,02 µg/L), seguido de lovastatina (2,19 µg/L), cafeína (2,03 µg/L), enrofloxacino (1,26 µg/L) y gemfibrozilo (1,08 µg/L), mientras que el acetaminofén, risperidona, 1,7-dimetilxantina, atenolol y doxiciclina, poseen valores inferiores a 1 µg/L,

esto en cuanto a concentraciones, ya que los compuestos más frecuentes fueron, en orden decreciente, gemfibrozilo (52,9%), cafeína (50,0%), naproxeno (47,1%), 1,7-dimetilxantina (41,2%) e ibuprofeno (38,2%); otros compuestos de menor frecuencia (entre el 20% y el 30%) incluyeron ketoprofeno, carbamazepina y paracetamol (41).

Mientras que en las aguas superficiales, los compuestos más frecuentes fueron cafeína (28,5%), gemfibrozilo (21,2%), acetaminofén (18,2%) y 1,7-dimetilxantina (16,1%), otros fármacos con frecuencias superiores al 10% fueron ibuprofeno, ácido salicílico, doxiciclina, ketoprofeno y cefalexina, en cuanto a concentraciones reportadas, la doxiciclina con 7,6 $\mu\text{g/L}$, cafeína 2,2 $\mu\text{g/L}$ y gemfibrozilo 1,1 $\mu\text{g/L}$, luego ketoprofeno, 1,7-dimetilxantina, ibuprofeno, acetaminofén, norfloxacin, ciprofloxacino y azitromicina, con valores inferiores a 1 $\mu\text{g/L}$ (41).

Estos resultados encontrados en Costa Rica, permiten continuar evidenciando un patrón consistente en la detección de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y psicofármacos, lo que confirma la tendencia previamente observada en diversas investigaciones a nivel internacional. A este perfil de contaminantes se suma un hallazgo particular, como lo es la detección de cafeína, estimulante del sistema nervioso central, que aparece de manera recurrente en diferentes matrices de agua. Este hecho resulta especialmente llamativo, ya que coincide con lo reportado en estudios realizados en Portugal e India, donde también se identificó a la cafeína como un contaminante emergente de alta prevalencia (25,41)

Por otro lado, Colombia representa uno de los países de América latina con más literatura sobre la temática abordada en la presente investigación. En este país, se han desarrollado diversos estudios que se centran en la presencia de antibióticos en los cuerpos de agua del país, evidenciando una prevalencia significativa de macrólidos, como la azitromicina, y de quinolonas, concordando con Europa, entre las cuales destaca el ciprofloxacino. Estos hallazgos reflejan tanto el patrón de consumo de estos fármacos en la población como su persistencia en el medio acuático, lo que los convierte en compuestos de interés para la vigilancia ambiental (22)

Tal como se ilustra en la *tabla 22*, los resultados obtenidos a partir de muestras de agua provenientes de diferentes matrices incluyendo aguas superficiales, y afluentes de

PTAR, permiten visualizar la distribución y concentración de estos antibióticos en distintas regiones del país (22).

Tabla 22. *Presencia de antibióticos en las aguas de diversas matrices de Colombia.*

Matriz	Presencia de los antibióticos en las aguas
Agua residual municipal	
Afluente de PTAR en Medellín	Azitromicina (5.84 $\mu\text{g L}^{-1}$), ciprofloxacino (0.98 $\mu\text{g L}^{-1}$), norfloxacino (0.81 $\mu\text{g L}^{-1}$) y sulfametoxazol (0.29 $\mu\text{g L}^{-1}$) fueron los antibióticos con mayores concentraciones en el afluente
Agua superficial	
Agua superficial de Cali	Sulfametoxazol (0.58 $\mu\text{g L}^{-1}$), metronidazol (0.51 $\mu\text{g L}^{-1}$) y claritromicina (0.43 $\mu\text{g L}^{-1}$) fueron encontrados en el agua ambiental.
Agua superficial de Bogotá	Trimetoprima (0.79 $\mu\text{g L}^{-1}$) fue hallado en el agua ambiental.

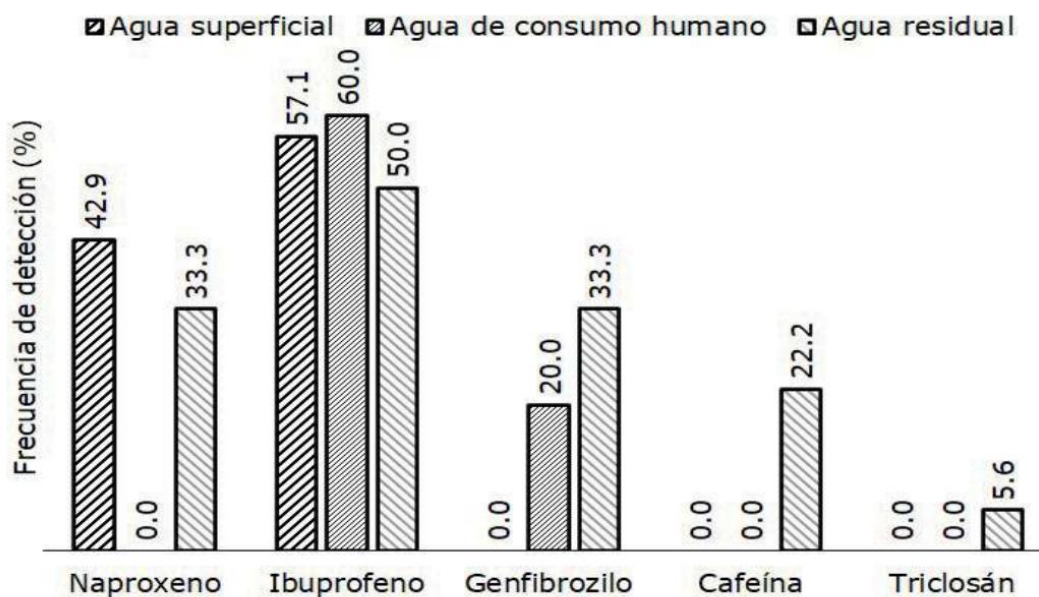
Fuente: Tomado de la referencia (22).

Estos resultados se alinean con los patrones observados en diversas investigaciones realizadas en Asia y Europa, en las cuales se ha evidenciado que ciertos antibióticos, específicamente el ciprofloxacino, la azitromicina, el norfloxacino y el sulfametoxazol, destacan como los compuestos más frecuentemente detectados. Esta coincidencia sugiere que a nivel global, estos fármacos no solo son de amplio uso clínico, sino que también presentan una mayor persistencia en los sistemas acuáticos, lo que podría reflejar tendencias de prescripción y consumo similares en distintas regiones del mundo, así como posibles desafíos asociados a su eliminación en los procesos convencionales de tratamiento de agua (22,25,26,59,60)

A diferencia del estudio previamente mencionado, que se enfocó exclusivamente en antibióticos, Colombia también ha tenido un alcance más amplio, abarcando distintas categorías farmacéuticas. Donde mediante el uso de cromatografía líquida se analizaron muestras de aguas superficiales, residuales y aguas de hogares, llamadas por los autores como “Aguas de consumo humano”. Los resultados revelaron la presencia únicamente de ibuprofeno, como el compuesto con mayor frecuencia de detección, y de gemfibrozilo en

menor medida, en el agua de esta última categoría mencionada, tal y como se observa en la figura 11 (27).

Figura 11. Frecuencia de detección de diversos fármacos en aguas superficiales, residuales y aguas de hogares.



Fuente: Tomada de la referencia (27).

La variación observada en la detección de fármacos en el agua destinada al consumo humano, en comparación con otras fuentes de agua, puede explicarse en gran medida por los procesos de tratamiento a los que son sometidas las aguas domésticas. A diferencia de las aguas superficiales y residuales, que no reciben ningún tipo de tratamiento antes del muestreo, el agua potable pasa por sistemas que, aunque no están diseñados específicamente para eliminar fármacos, pueden presentar cierta eficacia en la reducción de determinadas sustancias (23,27).

Ligado a este estudio mencionado, se destaca que este es de los pocos que consideran el agua potable dentro de su análisis, lo cual resulta especialmente alarmante si se toma en cuenta que la mayor parte de la información disponible a nivel mundial se concentra en aguas residuales hospitalarias. En el caso del agua destinada al consumo humano, la evidencia se limita principalmente a aguas subterráneas, mientras que los datos relacionados con agua

potable son prácticamente inexistentes. Esta limitación representa un vacío crítico en el conocimiento, ya que el agua de consumo constituye la principal vía de exposición directa de la población a contaminantes emergentes, incluidos fármacos y sus metabolitos (41)

Este caso, se repite en México, donde las investigaciones se centran en aguas subterráneas, pero nuevamente encontrando un patrón predominante de detección de antibióticos; sin embargo, se destaca la presencia de una mayor diversidad de compuestos, incluyendo tetraciclina, cefaclor, cefadroxilo, ampicilina, clonazepam, lormetazepam, secobarbital, maprotilina, levotiroxina, cisandrosterona, paracetamol, lidocaína, bromfeniramina, fexofenadina, amfetamina, morfina, benzoilecgonina, dimetilamfetamina, fenciclidina y metadona, siendo cisandrosterona, benzoilecgonina y dimetilamfetamina los únicos metabolitos. Este hallazgo evidencia que, aunque los antibióticos continúan siendo los contaminantes más frecuentes, la carga farmacológica en las aguas mexicanas es más compleja y refleja una amplia gama de usos terapéuticos y recreativos (29).

De manera consistente con lo observado en Europa, África y Asia, América también muestra un patrón de detección que incluye AINES, psicofármacos y antibióticos. No obstante, investigaciones realizadas en Perú ofrecen un panorama aún más detallado, al identificar un total de 30 fármacos como compuestos originales y 21 metabolitos en ríos como el Coata y en plantas de tratamiento de Lima, Cusco y Puno. Entre los fármacos hallados se encuentran el acetaminofén, ácido acetilsalicílico, atenolol, levofloxacino, naproxeno, lincomicina y trimetoprima, todos presentes en las cuatro fuentes analizadas. Además, se detectaron metabolitos relevantes como N-acetil ciprofloxacino, O-desmetil naproxeno y N4-acetil-5-OH sulfametoxazol, los cuales fueron identificados mediante la comparación precisa de su fragmentación con los estándares de referencia, confirmando la presencia de iones de fragmentos comunes entre el metabolito y el compuesto original (34).

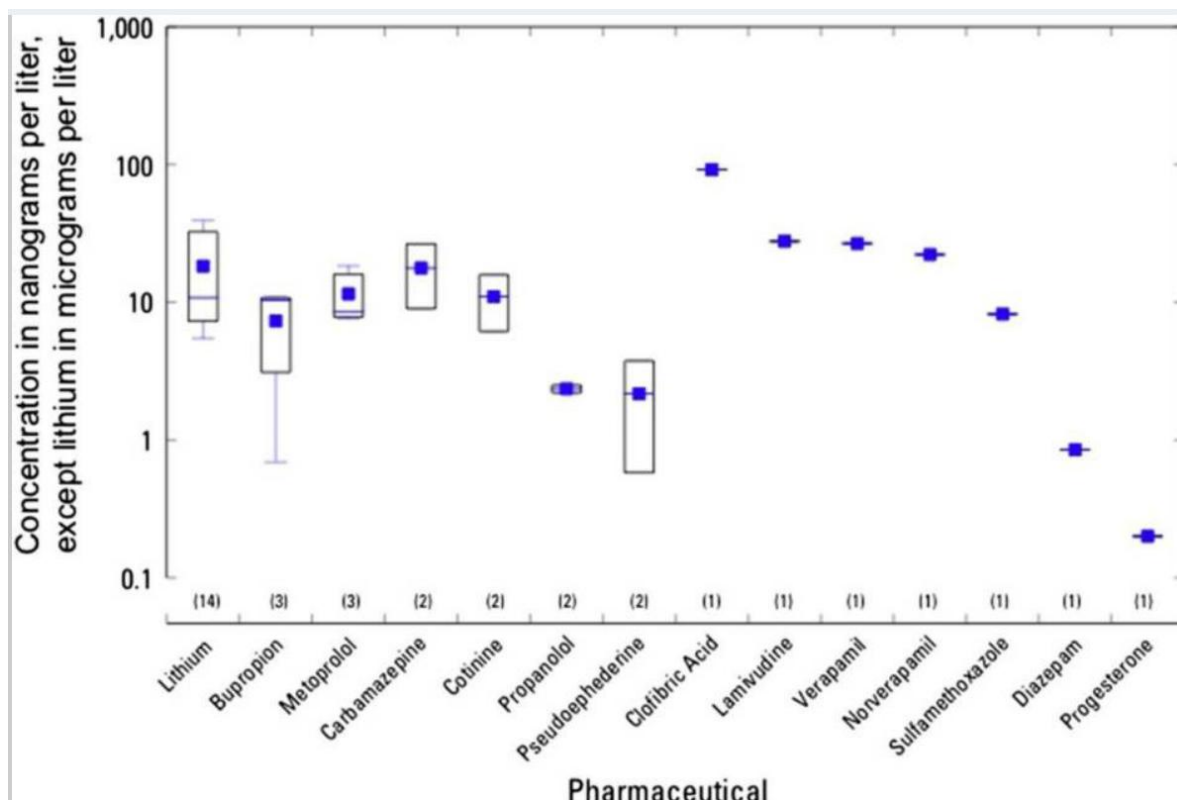
Aunque los antihipertensivos no suelen detectarse en la mayoría de regiones, en Barcelona sí se reportó su presencia. Este hallazgo cobra relevancia, ya que en Perú también se identificaron, concretamente valsartán, irbesartán y el metabolito ácido carboxílico del irbesartán. La detección de estos compuestos resulta significativa porque los antihipertensivos se encuentran entre los medicamentos más prescritos a nivel mundial, lo que incrementa la probabilidad de que sus metabolitos lleguen al ambiente (34).

De forma similar a lo mencionado anteriormente, algunos fármacos, aunque no suelen detectarse con frecuencia, adquieren relevancia en determinadas regiones. Tal es el caso de Estados Unidos, donde, al igual que en Portugal, India y Costa Rica, se logró identificar la presencia de cafeína, lo que refuerza nuevamente la premisa de que este compuesto representa un marcador de contaminación doméstica (25,26,32)

Además de la carbamazepina, un psicoactivo, como los únicos compuestos presentes en más del 50% de las muestras de aguas tratadas, es decir, aquellas que provienen de las plantas de tratamiento. Ambos fármacos fueron detectados en todas las plantas analizadas y presentaron las concentraciones cuantificables más elevadas, alcanzando un máximo de 88 ng/L para la cafeína. En el caso de la carbamazepina, se registró una concentración de 5.586 ng/L, valor que duplicó el máximo reportado previamente en efluentes de aguas residuales en otro estudio de la misma región (25, 61).

En la segunda fase de esta misma investigación, cuyo objetivo fue ampliar la detección de fármacos, se identificaron como más representativos el litio, bupropión, metoprolol y carbamazepina, tal como se muestra en la *figura 12*. En general, se puede observar la misma línea investigativa entre Europa y América, donde se centran sobre todo en antibióticos, AINES y psicofármacos. (61).

Figura 12. Frecuencia de aparición y rango de concentraciones de los fármacos más frecuentemente detectados en muestras de agua tratada.



Fuente: Tomado de la referencia (61).

Además de los antibióticos y los AINEs, otro fármaco que sobresale a nivel mundial es la carbamazepina, la cual también fue identificada en el marco de esta investigación realizada en Estados Unidos. Su detección no se limita a esta región, ya que estudios previos han reportado su presencia en países tan diversos como Suecia, Perú y China. Esta distribución global podría implicar que la carbamazepina, debido a su uso extendido como anticonvulsivo y estabilizador del ánimo, posee una alta persistencia en los sistemas acuáticos y una resistencia significativa a los procesos convencionales de tratamiento de agua (24,34,57,61)

Al comparar los hallazgos de América Latina con los de países desarrollados, se observa un patrón común en la detección de antibióticos, psicofármacos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero, además, se observa como otra similitud, la detección de antihipertensivos y el vacío en la investigación de agua potable. A pesar de que las diferencias

no son muy marcadas, dentro de América Latina, México posee gran variedad de fármacos registrados, aunque persiste la limitación de que en la mayoría de los casos no se especifican las concentraciones cuantificadas, lo que dificulta evaluar los riesgos reales para los ecosistemas y la salud humana, así como establecer comparaciones directas con los estudios de otros continentes (29,41).

Además, los únicos países que han reportado la detección de metabolitos en sus investigaciones y lo han documentado en la literatura científica, han sido: Italia, Portugal, España, Países Bajos, México, Perú, China, Sudáfrica e India. Como se mencionó previamente, la limitada detección se relaciona con la complejidad de estas moléculas. Aun así, la mayoría de los estudios realizados en estos países solo registran un metabolito específico dentro de sus investigaciones, siendo predominante las moléculas originales, lo que indica que el conocimiento sobre la presencia de otros metabolitos sigue siendo escaso. Esta situación se ve agravada por la casi nula información disponible en otras regiones del mundo que no se incluyen en este análisis, como Oceanía y la Antártida, lo que limita la comprensión global de la distribución de estos compuestos y subraya la necesidad de ampliar los estudios a nivel internacional (10,24–26,29,32,34,36,61).

Al analizar e integrar los datos disponibles, se puede determinar que existe una prevalencia consistente de antibióticos, psicofármacos y antiinflamatorios no esteroideos en todos los continentes estudiados. No obstante, se observan particularidades regionales: en el continente africano, los estudios reportan un enfoque marcado hacia los antirretrovirales, siendo este grupo terapéutico el más frecuentemente detectado en las aguas analizadas, mientras que, en el continente americano, los estudios se enfocan más en aguas tratadas o aguas de hogares, a diferencia de Europa, África y Asia, enfocados en efluentes de PTAR y ríos (25,26,34,36,58,59). Situación que según Holton et al (36), constituyen un riesgo potencial asociado con la resistencia antimicrobiana y la transferencia lateral de genes, situación que, según los autores, constituye un aspecto crítico a evaluar:

“Las altas cantidades de AA tienen un impacto perjudicial en el ecosistema al alterar la abundancia y diversidad natural de la comunidad microbiana. Sin embargo, las concentraciones más bajas de antimicrobianos también pueden ser perjudiciales,

especialmente en el contexto del desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (RAM) entre las comunidades microbianas naturales a través de la exposición a largo plazo” (36).

Lo anterior subraya la necesidad de evaluar de manera rigurosa las limitaciones de los tratamientos de agua aplicados a nivel global, así como su eficacia frente a la eliminación de antibióticos y de otros grupos terapéuticos que se detectan con alta frecuencia. Asimismo, resulta fundamental analizar los efectos toxicológicos y sanitarios documentados en la literatura científica en relación con la presencia de estos contaminantes en los cuerpos de agua a nivel mundial, por lo que este tema es abordado en el apartado 4.3 del análisis de esta investigación.

En síntesis, la evidencia revisada indica que los fármacos más detectados en las distintas regiones corresponden principalmente a los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente el ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco, seguidos por antibióticos como ciprofloxacino, azitromicina, norfloxacino y claritromicina, y por psicofármacos como la carbamazepina. Además, se ha registrado la presencia de compuestos auxiliares (cafeína, antihipertensivos y gemfibrozilo), lo que evidencia la amplia diversidad de fármacos en los sistemas acuáticos (10, 22, 24-27, 29, 32, 43, 36, 57-61).

En contraste, los metabolitos aparecen con menor frecuencia y sin un patrón especial consistente; algunos se han detectado de forma puntual, por ejemplo, el hidroxibuprofeno en Portugal y China, el N-óxido de ofloxacino o el 10,11-epóxido de carbamazepina, lo que sugiere que la persistencia y degradación ambiental varían según la molécula y la región. Cabe destacar que la literatura se centra mayoritariamente en ríos y efluentes de PTAR, mientras que los registros en agua potable tratada son menos frecuentes, por lo que resulta necesario ampliar los muestreos a fuentes ya procesadas (10, 22, 24-27, 29, 32, 43, 36, 57-61).

4.2 Determinar las limitaciones de los tratamientos convencionales de potabilización del agua frente a la eliminación de fármacos y metabolitos farmacéuticos.

Como se ha mencionado anteriormente, la OMS recomienda una serie de técnicas para el tratamiento del agua, entre las que se encuentran la cloración, ozonización, cloraminación, dióxido de cloro, radiación ultravioleta, filtración, coagulación química, adsorción en carbón activado, intercambio iónico y ósmosis inversa. La elección de estas tecnologías depende en gran medida de la fuente de agua y del tipo de contaminantes presentes. En este sentido, los métodos de tratamiento se ajustan a las condiciones y necesidades particulares de cada país, de acuerdo con factores como disponibilidad tecnológica, recursos económicos, normativas locales y características ambientales. Sin embargo, a pesar de estas variaciones contextuales, en la práctica suelen emplearse los mismos procesos a nivel internacional, dado que constituyen los estándares más consolidados para garantizar la calidad del agua y la reducción de riesgos sanitarios (1).

El problema radica en que los métodos convencionales descritos anteriormente, no están diseñadas para eliminar sustancias farmacéuticas y metabolitos de las mismas, lo que limita su eficacia en la remoción. Además, durante estos procesos de potabilización, los compuestos activos pueden degradarse parcialmente, pero en la mayoría de los casos no se mineralizan por completo, lo que conduce a la formación de productos de transformación potencialmente perjudiciales, cuya toxicidad no necesariamente es inferior a la de la sustancia original (2,33).

Entre los tratamientos realizados de potabilización, que pueden provocar que sustancias activas originen productos de transformación, son (33):

- Cloración con hipoclorito de sodio (NaOCl) o gas Cl_2
- Cloración con cloramina (NH_2Cl)
- Preoxidación con dióxido de cloro (ClO_2)
- Combinación de preoxidación con ClO_2 y cloración con NaOCl o NH_2Cl
- Ozonización (O_3)
- Desinfección ultravioleta (UV)

- Fotólisis
- Biodegradación durante la filtración sobre arena o carbón activado granular (CAG)

Generalmente, el objetivo de estos procesos es eliminar partículas, color, sabor, contaminantes químicos y patógenos, donde cada uno de estos tratamientos tiene su razón de uso, pero también tienen su manera de crear productos de transformación, por lo que es imprescindible conocer más a fondo estos tratamientos, aún más tomando en cuenta, que la mayoría de estos tratamientos, son los recomendados por la OMS (1,33).

4.2.1 Tratamientos de potabilización del agua, que pueden provocar productos de transformación.

Cloración

La cloración se aplica a menudo con fines de desinfección, esto puede realizarse añadiendo cloro al agua, como se expresa en la *figura 13*, dando como resultado, cloro libre, formando productos clorados, que tiene la característica de sustituir metoxilo, la oxidación de grupos cetona, la hidrólisis, la descarboxilación, las reacciones de escisión del anillo y sustituir los átomos de hidrogeno, un gran ejemplo de esto es la reacción de la metformina con hipoclorito de sodio, que da como resultado un derivado o producto de transformación cíclico, el deshidro-1,2,4-triazol de la metformina, a pesar de ello, no se ha establecido, que sea “activo” farmacológicamente de la misma manera que la metformina (33).

Figura 13. Reacción de cloro y agua



Fuente: Tomada de la referencia (33).

Dióxido de cloro

A menudo, el dióxido de cloro (ClO_2) se aplica como paso de peroxidación, reaccionando predominantemente con grupos amino fenólicos, provocando hidrolización en anillo N-heterocíclico, que es el primer paso en la oxidación de la oxcarbazepina, además de que, los compuestos fenólicos se convierten principalmente en estructuras carbonílicas insaturadas mediante este tratamiento, también se ha demostrado que las benzoquinonas

sustituidas con cloro son productos de transformación importantes tras una serie de reacciones de apertura de anillo, descarboxilación, hidrólisis y sustitución de cloro (33).

Cloraminación

Se forman por la reacción de cloro y amoníaco. Las cloraminas típicas son: La monocloramina, la dicloramina, la tricloramina, (de las cuales solo la monocloramina se utiliza en el tratamiento de agua potable) y las cloraminas orgánicas, también utilizadas para desinfección de las aguas. El mecanismo de reacción para las cloraminas en general es más lento que para el cloro libre, pero la monocloramina es la más efectiva y posee la ventaja de que el uso de cloraminas en lugar de cloro, es que con la cloramina se forman menos subproductos de desinfección que pueden ser cancerígenos (SPD). Con el cloro, se pueden formar SPD como trihalometanos (THM) y ácidos acéticos halogenados (AHA), a pesar de esto y aunque las reacciones con cloramina son más lentas, pueden dar como resultado la formación de productos de transformación más citotóxico o genotóxico, donde las principales vías de transformación consisten en halogenaciones, hidroxilaciones y desalquilaciones y reacciones de apertura de anillo (33).

Ozonización

Estos procesos se aplican para fines de desinfección y eliminación de color, sabor o micro contaminantes orgánicos. Las dosis de ozono (O_3) utilizada, se basan en la concentración de carbono orgánico disuelto (COD) en el agua; una dosis común es de aproximadamente 0,2–0,5 g O_3 / g COD. El ozono solo puede reaccionar con compuestos ricos en electrones, que contienen, por ejemplo, dobles enlaces, estructuras de anillo aromático, estructuras desprotonadas, átomos de azufre, fósforo, nitrógeno y oxígeno, que por lo general generan productos con aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y oxidar grupos amida (33).

Desinfección UV

La irradiación UV se aplica a menudo con fines de desinfección. La radiación UV-C tiene una longitud de onda de 100-280 nm, realizada con lámparas UV, que logran inactivar bacterias y virus en el agua. Algunos compuestos experimentarán fotólisis rápida por radiación UV, especialmente los anillos aromáticos pueden reaccionar bajo la influencia de

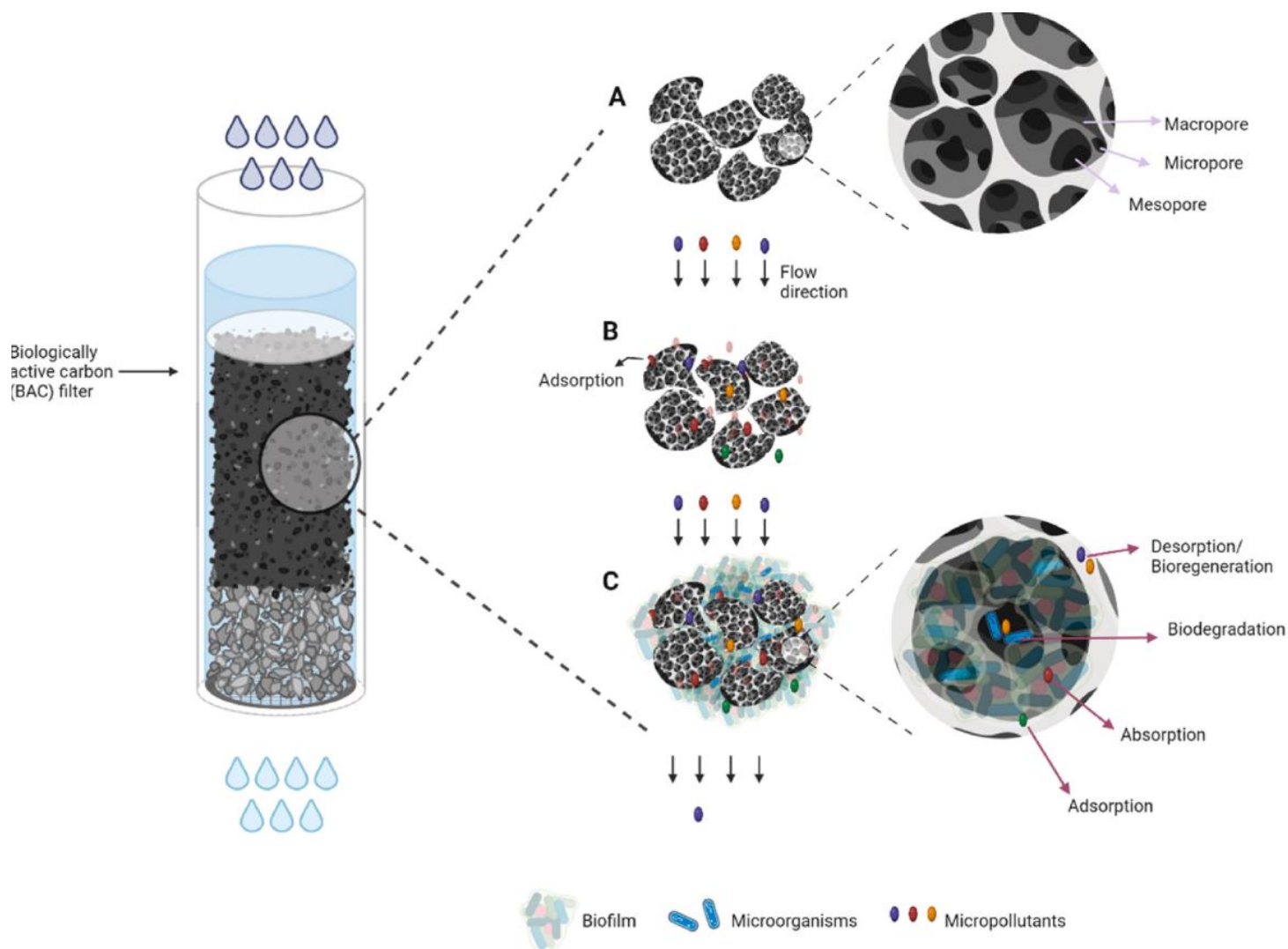
la irradiación UV, y si reaccionan con H_2O_2 u O_3 , se pueden formar todo tipo de productos de transformación a partir de compuestos aromáticos, por ejemplo, mediante fotólisis (33).

Filtración con arena y CAG

La filtración con arena y la filtración sobre carbón activado granular, a menudo se aplican durante el tratamiento de agua potable, para la eliminación de los productos de transformación que son originados por los procesos de oxidación, además, la filtración con arena en el tratamiento de aguas superficiales en general se combina con coagulación, floculación, sedimentación para la eliminación de partículas, donde los flóculos formados se eliminan mediante la filtración con arena, quien contribuye a reducir la concentración de patógenos en el agua, ya que pequeñas partículas, incluidos muchos microorganismos, pueden eliminarse durante la filtración (33).

El tratamiento con carbón activado granular, CAG, se describe tres fases, en la fase inicial, la tasa de adsorción logra superar la tasa de biodegradación, en la segunda fase, la adsorción alcanza el equilibrio y la tasa de adsorción y biodegradación se vuelven comparables, en la tercera fase y última, la tasa de biodegradación supera la tasa de adsorción, es en esta fase donde puede producirse desorción de los poros, lo que resulta en la regeneración de los sitios de adsorción, este proceso se puede observar de manera más gráfica en la figura 14 (62).

Figura 14. Diagrama esquemático de un filtro de carbón biológicamente activo



Fuente: Tomado de la referencia (62).

En cuanto a los productos de transformación, este proceso genera biodegradación, esto es de importancia, ya que los compuestos parentales suelen ser moléculas relativamente grandes que son bastante persistentes contra la biodegradación, pero después de pasar por procesos de oxidación, las moléculas en general son más pequeñas, más hidrófilas y a menudo contienen, por ejemplo, grupos carboxilato, como resultado de lo cual estos productos de transformación son más sensibles a la biodegradación, sin embargo, la biodegradación en sí misma también puede resultar en la formación de otros productos de transformación, por ejemplo, la hidroxilación y la hidrólisis de amida (33).

Todo esto representa un riesgo significativo, ya que numerosos contaminantes emergentes de origen farmacéutico y sus metabolitos han sido detectados en áreas donde

nunca se han utilizado. Esto se debe a su persistencia durante el transporte a larga distancia y a su capacidad de bioacumulación, fenómenos potenciados por los tratamientos aplicados al agua. Dichos procesos, lejos de eliminarlos, contribuyen a la formación de productos de transformación derivados de la molécula original. Estos tratamientos también pueden favorecer la formación de “cócteles”, término utilizado para describir la presencia simultánea de diversas sustancias mezcladas en el agua, las cuales, en conjunto, pueden resultar más perjudiciales para la flora, la fauna y la salud humana. Además, dicha complejidad química puede demandar procesos más exhaustivos y laboriosos para su identificación y eliminación (6).

A pesar de estos efectos evidentemente negativos que contemplan el uso de los tratamientos convencionales en el agua ante sustancias farmacéuticas, y de que su objetivo no es el eliminar fármacos, sino de eliminar compuestos biodegradables de carbono, nitrógeno y fósforo y patógenos. No se descartan por completo, ya que existen investigaciones que proponen que la utilización de métodos híbridos, pueden tener un efecto positivo en la eliminación de algunas de estas sustancias, esto se refiere al uso inicial de procesos biológicos, seguidos de procesos fisicoquímicos que completan el tratamiento, donde estos últimos, corresponden a los métodos convencionales (6,23).

Entre los resultados, los científicos comentan que el propranolol tiene una eficiencia de eliminación del 99,9% con estos métodos, las sulfonamidas con valores de eliminación que rondan el 93%, el ibuprofeno con un 45% y el diclofenaco, presentando también valores altos de eliminación, variando entre las técnicas utilizadas, estos resultados se observan más ampliamente en la *tabla 23* (6).

Tabla 23. *Eficiencia de eliminación de sustancias farmacéuticas lograda por sistemas híbridos.*

Contaminante emergente	Primer paso	Segundo paso	Eficiencia de eliminación, %
Propranolol	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	99.5
Diclofenaco	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	95

Contaminante emergente	Primer paso	Segundo paso	Eficiencia de eliminación, %
	Reactor biológico de membrana	Proceso electroquímico	75
Ibuprofeno	Carbón activado biológico	Ultrafiltración	45
Sulfonamidas	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	>93
Ácido salicílico	Reactor biológico de membrana	Ultrafiltración	92.6
	Reactor biológico de membrana	Nanofiltración	97.3
	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	95.4
	Lodo activado	Ultrafiltración + Ósmosis inversa	99.9
Claritromicina	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	99.5
	Lodo activado	Ultrafiltración + Ósmosis inversa	95.9
Atrazina	Carbón activado biológico	Ozonización	70
pentaclorofenol	Reactor biológico de membrana	Ósmosis inversa	99
	Reactor biológico de membrana	Oxidación UV	99

Fuente: Elaboración propia con base a la referencia (6).

A pesar de estos avances, y de que la tasa de eliminación para ciertos fármacos es alta, es necesario la implementación de etapas adicionales de purificación, ya que se considera una necesidad urgente, esto ligado también a que otros investigadores manifiestan que las tasas de eliminación en las plantas de tratamiento, varían considerablemente entre los tipos de tratamiento, las estaciones e incluso dentro de las propias plantas de tratamiento. Es por esto que a pesar del número de publicaciones que abordan la presencia de contaminantes emergentes en aguas, las tasas de eliminación solo se han estimado para una pequeña fracción del número total de productos farmacéuticos (23).

Resulta relevante destacar que, aunque existen tratamientos de agua que logran remover en mayor medida algunos fármacos, su implementación ha sido muy limitada, como

es el caso de Costa Rica. Ya que, esta carencia no responde a la falta de alternativas tecnológicas, sino más bien a un rezago histórico en la inversión en infraestructura pública, situación señalada por el Instituto Nacional de Acueductos y Alcantarillados (AyA). Dicho retraso ha frenado el desarrollo y la modernización tanto del alcantarillado sanitario como de las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) (63).

Este aspecto adquiere especial relevancia si se considera que el tratamiento de aguas residuales, se define como eliminar los contaminantes generados tras el uso humano, de manera que el agua pueda ser devuelta al ambiente con una calidad segura. Sin embargo, el vacío en los avances de esta área, generan un problema significativo: Gran parte de estas aguas se vierten directamente en ecosistemas naturales, incluyendo ríos que cumplen una función estratégica como fuentes de agua para consumo humano. Esta situación, sumada al rezago en los avances y mejoras en infraestructura y técnicas de tratamiento, podría derivar en la contaminación de los recursos hídricos destinados al consumo humano, representando un riesgo potencial para la salud pública (63).

Desde un punto de vista analítico, esta situación refleja que la ausencia de infraestructura apropiada amplifica la posibilidad de exposición de la población a contaminantes emergentes, fármacos y metabolitos, cuya presencia en el agua plantea desafíos toxicológicos aún en estudio. En consecuencia, la necesidad de invertir y actualizar los sistemas de tratamiento trasciende la dimensión técnica y se convierte en una prioridad nacional, vinculada directamente con la seguridad hídrica, la sostenibilidad ambiental y la protección de la salud pública (63).

Ahora bien, diversos otros estudios buscan determinar la tasa de eliminación de ciertos fármacos durante los procesos de tratamiento de aguas. Para ello, y en el caso específico de esta investigación, se consideran distintas etapas, incluyendo el tratamiento secundario mediante lodos activados biológicos y el tratamiento terciario, que puede involucrar sistemas de microfiltración con malla textil, procesos de oxidación avanzada con generadores de ozono y desinfección mediante luz ultravioleta (UV). Además, estos estudios procuran abarcar la mayor variedad posible de fármacos a evaluar. La eficiencia de remoción (ER) en las plantas de tratamiento en este estudio, se estimó comparando las concentraciones

del contaminante en el agua de entrada con las del agua de salida, lo que permite evaluar la efectividad de cada etapa frente a los distintos compuestos farmacológicos presentes (23).

Los resultados de la eficiencia de eliminación ante el tratamiento secundario, fue que menos de la mitad de los fármacos y metabolitos detectados, es decir, 14 de 33, fueron eliminados casi completamente, con RE superior al 70%. Para otros, la eliminación fue menos eficiente, pero superior al 40%, ejemplo de esto, el diclofenaco, levamisol, primidona, sulfadiazina y trimetoprima, mientras otros diez compuestos fueron eliminados parcialmente ($RE < 40\%$), como la azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, irbesartán, metoprolol, metronidazol, pantoprazol, tramadol y venlafaxina, finalmente, los tres productos farmacéuticos restantes, como la carbamazepina, lorazepam y fenazona, no parecieron eliminarse presentando valores menores al 10% (23).

La eliminación de fármacos fue más eficiente después de aplicar el tratamiento terciario adicional, ya que, el RE después del tratamiento terciario, fue mejor ya que casi todas las sustancias presentaron eficiencias superiores al 70% y solo tres compuestos, el lorazepam, fenazona y tramadol, no se eliminaron por completo, pero su RE fue mayor al 50%. Esto indica, que la literatura reportada, sobre el uso de los tratamientos convencionales para la eliminación de fármacos, ha sido ventajosa, pero a la vez no los elimina completamente, ejemplo de esto es el tratamiento UV y la ozonización, que fueron utilizadas en la presente investigación, en la cual, los autores recalcan que el uso de la combinación de ozonización junto a UV/H₂O₂ parece una alternativa y que esta combinación posee un papel importante en la eliminación de algunos antibióticos, como la norfloxacin (23).

Es por esta misma causa que diversos autores, en concordancia con lo anterior, plantean la implementación de procesos terciarios avanzados en el tratamiento de aguas, destacando no solo la utilidad de la microfiltración mediante mallas textiles, sino también el potencial de la nanotecnología, el empleo de microalgas y la ósmosis inversa. Estos enfoques innovadores han demostrado una mayor eficacia en la remoción de principios activos farmacéuticos (API) frente a las técnicas convencionales, como la cloración, cuya efectividad resulta limitada frente a este tipo de contaminantes emergentes (64).

Estos resultados evidencian que los tratamientos empleados han sido efectivos para la eliminación de una amplia gama de antibióticos, lo cual resulta particularmente relevante

considerando que la frecuencia de detección de estos compuestos en diversas regiones del mundo es elevada. Este hallazgo resalta la importancia de implementar y optimizar procesos de tratamiento terciario, ya que permiten reducir significativamente la carga de contaminantes farmacológicos en el agua, disminuyendo los riesgos ambientales y de salud asociados a su presencia. Además, subraya la necesidad de incluir estas etapas avanzadas como complemento a los tratamientos convencionales, dado que muchos antibióticos presentan alta persistencia y resistencia a los métodos tradicionales de depuración (23,64).

Cabe señalar que los tratamientos primarios y secundarios tradicionalmente empleados en plantas de depuración están diseñados principalmente para la eliminación de sólidos suspendidos, contaminantes asociados y microorganismos, sin contemplar de manera específica la eliminación de compuestos farmacéuticos. En este contexto, la literatura científica enfatiza que, para enfrentar este desafío, resulta imprescindible que los gobiernos y responsables en la formulación de políticas públicas prioricen la inversión en investigación y desarrollo, con el fin de establecer soluciones efectivas, sostenibles y escalables para la eliminación de API en diferentes matrices acuáticas, superando la dependencia exclusiva de las tecnologías convencionales actualmente utilizadas (64).

Además de la necesidad de añadir tratamientos terciarios, también es importante destacar la importancia en el orden de tratado, ya que los procesos de oxidación avanzada (AOP), como la ozonización, UV, UV/H₂O₂, se introducen a menudo antes de métodos como la biofiltración, ya que tienen la capacidad de transformar la materia orgánica en fracciones más biodegradables, mejorando así la biodegradación de los compuestos farmacéuticos (62).

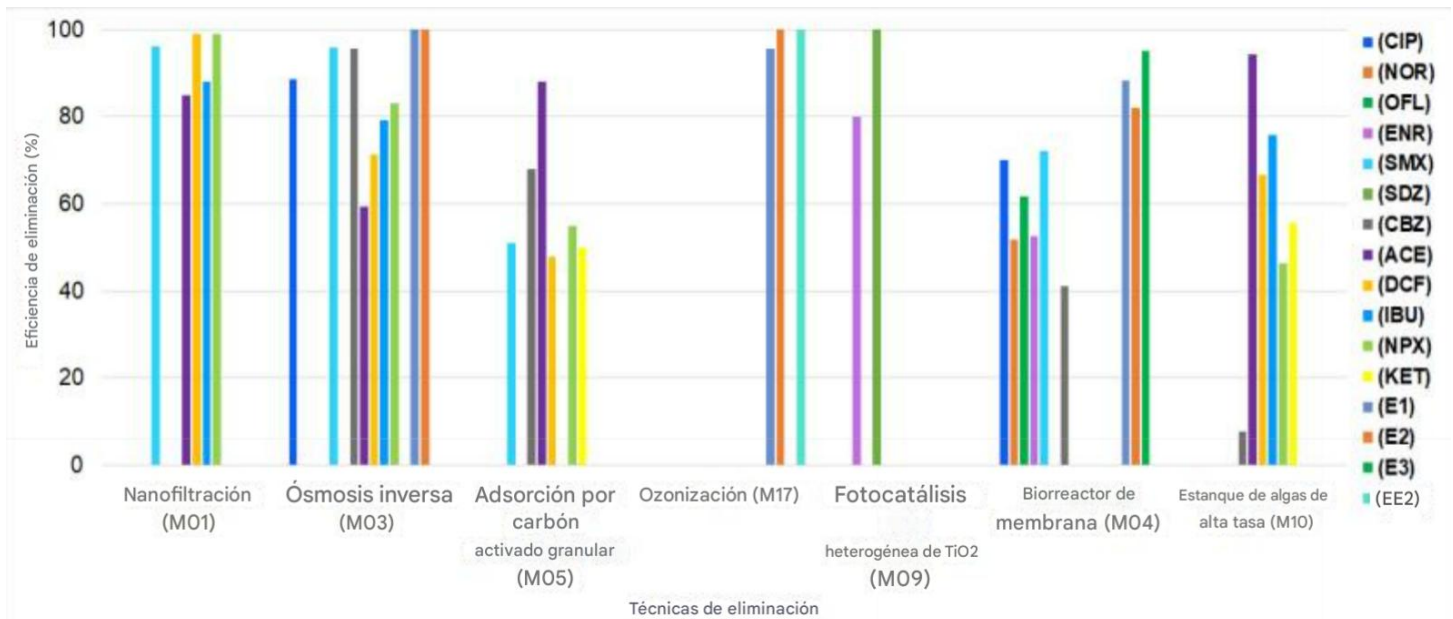
En concordancia con lo anterior, científicos proponen evaluar diversas técnicas, tanto convencionales como novedosas, para la eliminación de fármacos de aguas residuales municipales y hospitalarias, ya que ellos exponen que cada una de las técnicas, poseen ventajas y desventajas intrínsecas, como por ejemplo la filtración por membranas, que enfrenta desafíos como la alta demanda energética operativa, las técnicas basadas en métodos químicos como la ozonización y la fotocatalisis también han demostrado ser eficaces en la eliminación de fármacos, sin embargo, la ozonización puede generar subproductos nocivos, y la fotocatalisis, aunque posee condiciones de reacción fácilmente alcanzables y puede

descomponer completamente contaminantes orgánicos en moléculas inorgánicas inofensivas como el dióxido de carbono y el agua, es una de las técnicas más investigadas, pero su demanda energética y sus costos operativos, además, la eliminación de fármacos con los biorreactores de membrana, que su aplicación a gran escala presenta limitaciones, como la contaminación de las membranas y los costes operativos (65,66).

Los investigadores eligen como objetivo de análisis, patrones para las categorías farmacéuticas más comúnmente encontradas, como los 6 antibióticos más prevalentes, el ciprofloxacino (CIP), norfloxacino (NOR), ofloxacino (OFL), enrofloxacino (ENR), sulfametoxazol (SMX) y sulfadiazina (SDZ); 1 antiepiléptico carbamazepina (CBZ); 5 analgésicos paracetamol o acetaminofeno (ECA), diclofenaco (DCF), ibuprofeno (IBU), naproxeno (NPX) y ketoprofeno (KET); y 4 hormonas estrona (E1), 17- β -estradiol (E2), estriol (E3) y 17 α -etinilestradiol (EE2), para determinar la eficacia de diversas técnicas (65).

Los resultados se muestran en la *figura 15*, donde la técnica con el mayor porcentaje de remoción en términos generales, fue la ósmosis inversa, con un 59.3 %, destacando su efectividad en la remoción del ciprofloxacino y del norfloxacino. Asimismo, técnicas como la ozonización y los biorreactores de membrana resultaron en tasas de remoción de hormonas superiores al 95.7% y al 82%, respectivamente, donde los números y letras mostradas en la figura entre paréntesis, es la referencia del estudio (65).

Figura 15. Eficiencia de eliminación de productos farmacéuticos para cada técnica.



Fuente: Tomado de la referencia (65).

Es por esta inconsistencia y desigualdad en la eliminación de numerosos fármacos que las investigaciones en tratamientos de aguas se han centrado en el desarrollo de métodos novedosos y avanzados, diseñados para degradar no solo los compuestos originales, sino también sus metabolitos, los cuales representan un desafío mayor debido a su persistencia y resistencia a los tratamientos convencionales (65,66).

4.2.2 Técnicas novedosas para la eliminación de fármacos y sus metabolitos

Una de las técnicas novedosas, se encuentran las descargas de barrera dieléctrica (DBD) basadas en mecanismos de radicales libres para descomponer completamente los productos farmacéuticos que persisten en el agua, mediante la generación de radicales hidroxilo no selectivos, esta es una herramienta prometedora para la degradación y mineralización efectivas de contaminantes, también genera luz UV, O₃ y H₂O₂ y su combinación en medios acuosos permite el tratamiento de agua y aguas residuales sin la adición de productos químicos (66).

Este método se puso a prueba ante muestras con presencia de fármacos, mostrando que, al emplear este método para la oxidación de tres antibióticos β-lactámicos, como la amoxicilina, oxacilina y ampicilina, el resultado mostró que, tras 30 min, se había oxidado

aproximadamente el 90 % de la amoxicilina y la oxacilina, y tras 120 min, se alcanzó una degradación de más del 90 % de la ampicilina, además de los antibióticos, logró mostrar eficiencia de eliminación para otros fármacos como el paracetamol, ya que presenta una eliminación del 99,99% de paracetamol después de 30 min, del 81% para la carbamazepina a los 60 min y del 72% para el 17b-estradiol a los 30 min (67).

Una de las otras técnicas emergentes corresponde al empleo de la adsorción eficiente mediante biocarbón obtenido de cáscara de pistacho (PS), combinado con la capacidad de degradación de la lacasa inmovilizada en dicho material (L@PSAC), alcanzando niveles de eliminación cercanos al 99% para diclofenaco, carbamazepina y ciprofloxacino en aguas residuales. En este proceso, la adsorción explicó más del 80% de la remoción total, mientras que el porcentaje restante fue atribuido a la acción enzimática de la lacasa. Cabe destacar que el material L@PSAC logró mantener una eficiencia de eliminación superior al 60% incluso tras seis ciclos consecutivos de tratamiento, lo que resalta su potencial como alternativa innovadora en la depuración de aguas residuales. Estos hallazgos evidencian que el carbón activado derivado de la cáscara de pistacho no solo constituye un adsorbente eficaz, sino también un vehículo idóneo para la inmovilización enzimática destinada a la eliminación de compuestos farmacéuticos (68).

Gracias a esta información, queda demostrado que, aunque las técnicas convencionales pueden contribuir en cierta medida, no resultan suficientes si se utilizan como única alternativa de tratamiento. Aun cuando las técnicas novedosas muestran resultados prometedores, sigue siendo indispensable implementar estas u otras opciones de tratamiento terciario que permitan una eliminación más eficiente de una amplia variedad de fármacos y metabolitos. Además, dichos tratamientos deben adaptarse a la distribución de estos contaminantes en cada región.

Finalmente, en términos generales, aunque la OMS recomienda múltiples técnicas de tratamiento de agua, como cloración, ozonización, cloraminación, dióxido de cloro, radiación UV, filtración, coagulación química, adsorción en carbón activado, intercambio iónico y ósmosis inversa, su eficacia frente a contaminantes emergentes, especialmente fármacos y sus metabolitos, es limitada. La selección de los métodos depende de la fuente de agua, los contaminantes presentes y las condiciones locales, y aunque en la práctica se aplican de

manera relativamente uniforme a nivel internacional, los tratamientos convencionales no logran eliminar completamente compuestos farmacológicos, pudiendo incluso generar productos de transformación potencialmente tóxicos (1,33)

Estudios recientes han mostrado que los tratamientos híbridos y terciarios avanzados, que combinan procesos biológicos, fisicoquímicos y tecnologías emergentes, como biorreactores de membrana, ozonización combinada con UV/H₂O₂, descargas de barrera dieléctrica y adsorción en biocarbón enzimático, logran aumentar significativamente la eficiencia de remoción de fármacos y metabolitos, alcanzando en muchos casos eliminaciones superiores al 90 %. Sin embargo, la implementación de estos sistemas sigue siendo limitada, en parte debido a un rezago histórico en infraestructura y recursos en países como Costa Rica, donde existe falta de cobertura adecuada en plantas de tratamiento y alcantarillado sanitario. Esto resalta la necesidad de actualizar los sistemas de tratamiento, incorporando tratamientos terciarios y adaptados a las características locales, para reducir riesgos ambientales y proteger la salud pública frente a contaminantes farmacológicos persistentes (1,62,65,66)

4.3 Examinar los efectos toxicológicos y sanitarios reportados en la literatura científica como resultado de la exposición a fármacos y sus metabolitos presentes en el agua destinada al consumo.

Los apartados previos evidencian que los compuestos farmacéuticamente activos han sido detectados en efluentes de aguas residuales tratadas, aguas subterráneas e, incluso, en fuentes de agua potable. Su presencia en los recursos hídricos constituye una amenaza significativa tanto para los ecosistemas acuáticos como para la salud humana, debido a su capacidad para inducir disrupción endocrina, favorecer la proliferación de bacterias resistentes a antimicrobianos y bioacumularse a lo largo de la cadena trófica, lo que finalmente deriva en potenciales riesgos para la salud pública. A ello se suma la limitada eficacia de los tratamientos convencionales de potabilización y depuración, los cuales resultan insuficientes para la eliminación completa de estas sustancias, generando serias preocupaciones respecto a la seguridad y confiabilidad del suministro de agua (64).

La evidencia disponible sobre los efectos tóxicos y sanitarios derivados de la presencia de fármacos y sus metabolitos en el agua se centra mayoritariamente en los impactos adversos observados en distintas especies acuáticas. En contraste, la información respecto a sus efectos en la salud humana es limitada, sumado a que, actualmente no existen parámetros de referencia explícitos para determinar cuáles son los efectos de los residuos de fármacos en aguas superficiales sobre la salud humana, lo que ha llevado a numerosos investigadores a señalar esta área como un campo prioritario que requiere una evaluación urgente, ya que, a pesar de que hay investigaciones sobre la determinación del cociente de riesgo, no hay investigaciones que detallen de manera específica, los efectos en la salud humana relacionada a las determinadas concentraciones de un fármaco o metabolito presente en las aguas (64,69).

Una de las maneras en las que ciertos autores intentan comparar los efectos que tienen estas sustancias en la vida humana, es con las que tienen en especies marinas, por ejemplo, se ha reportado que incluso a concentraciones bajas los residuos farmacéuticos ejercen efectos adversos sobre las poblaciones de organismos acuáticos, provocando alteraciones en los procesos reproductivos y, en consecuencia, en la integridad genética, lo que se traduce en una reducción de la aptitud biológica y de las tasas de supervivencia. Un ejemplo de ello son los fármacos psiquiátricos, las benzodiazepinas como el oxazepam, que son capaces de modificar la conducta de ciertos organismos, volviéndolos más dóciles y menos reactivos frente a depredadores, situación que puede desencadenar desequilibrios ecológicos. Paralelamente, la ingesta de agua contaminada con antibióticos incrementa el riesgo de generar resistencia antimicrobiana, pudiendo afectar tanto animales como a humanos (64).

Esto resulta especialmente relevante si se considera que se han detectado benzodiazepinas en México, incluyendo compuestos como el clonazepam y el lormetazepam. La presencia de estos psicofármacos en el medio ambiente plantea preocupaciones importantes tanto desde el punto de vista toxicológico como ambiental, dado que pueden afectar la fauna acuática y alterar procesos biológicos en las mismas (29,64).

Los investigadores señalan, además, la posibilidad de que los individuos con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que no reciben terapia antirretroviral (TAR), desarrollen resistencia viral progresiva, debido a la exposición

frecuente a estos fármacos, por medio del agua. Tras la pandemia de COVID-19, distintos estudios reportaron un aumento en la detección de diversos antirretrovirales como lopinavir, ritonavir y darunavir, en aguas residuales y ecosistemas acuáticos, debido a su uso experimental frente al SARS-CoV-2. Por otro lado, en personas sanas, la exposición inadvertida a antirretrovirales (ARV) puede inducir efectos adversos como náuseas, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. De manera paralela, los fármacos antiepilépticos se asocian con alteraciones en el desarrollo tanto en seres humanos como en organismos acuáticos, y presentan el potencial de inducir disrupciones endocrinas mediante la reducción de hormonas tiroideas, estrógenos y testosterona, lo que conlleva una disminución en la fertilidad. En consecuencia, resulta esencial llevar a cabo una evaluación rigurosa de las concentraciones de estos compuestos en ecosistemas marinos, con el fin de establecer umbrales seguros de exposición (30,64).

En contraste con esto, hay literatura que ha evidenciado que los antidepresivos constituyen una de las clases terapéuticas más frecuentemente detectadas en cuerpos de agua, esto también se ha podido observar en los apartados anteriores de esta investigación, por ejemplo en Portugal, se ha registrado la presencia venlafaxina y Suecia la fluoxetina, por lo que ha generado preocupación debido a sus efectos biológicos adversos sobre los ecosistemas acuáticos. La presencia de estos compuestos en ríos, estuarios y zonas costeras implica la exposición de organismos como peces, anfibios y moluscos, provocando alteraciones en funciones fisiológicas y conductuales clave a través de mecanismos neurológicos y neuroendocrinos. Un ejemplo representativo es el del pez mosquito oriental, en el cual la exposición a fluoxetina en concentraciones ambientales ha mostrado modificar conductas antipredatorias, asociadas a la ansiedad y a la reproducción, incluyendo el cortejo y las interacciones sexuales (25,57,70)

De forma similar, en la corvina se han documentado alteraciones en el crecimiento, incremento del estrés oxidativo, modificaciones en los mecanismos de desintoxicación y peroxidación lipídica hepática. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de un modo de acción asociado a la disrupción endocrina, con impactos potenciales sobre el eje hipotálamo–hipófisis–adrenal (HPA), el eje gonadotrópico y la regulación de hormonas tiroideas (70).

Es por esta misma causa, que diversos científicos han realizado investigaciones referente a los daños que pueden causar diversos fármacos y sus metabolitos, a los animales, otro ejemplo, es una investigación centrada en analizar los efectos que podrían causar la carbamazepina (CBZ), venlafaxina (VEN), tramadol (TRA), así como algunos de sus metabolitos carbamazepina-10,11-epóxido (CBZep), 10,11-dihidrocarbamazepina (diCBZ), O-desmetilvenlafaxina (ODV), N-desmetilvenlafaxina (NDV), O-desmetiltramadol (OTRA), N-desmetiltramadol (NTRA), en embriones y larvas de pez cebra (13).

Los resultados del estudio evidenciaron una relación concentración–respuesta definida para diversas malformaciones del desarrollo asociadas a los compuestos evaluados. Entre ellos, la carbamazepina (CBZ), su metabolito epóxido (CBZep), la o-desmetilvenlafaxina (ODV) y la trazodona (TRA) fueron los que generaron las mayores tasas de malformación. En particular, las alteraciones del saco vitelino constituyeron el efecto adverso más frecuente y relevante inducido tanto por CBZ como por CBZep, observándose en ambos casos a concentraciones comparables (13).

Asimismo, se detectaron otras anomalías significativas, como alteraciones en la circulación sanguínea en embriones expuestos a CBZ y desprendimiento de la cola en aquellos tratados con CBZep. Por otra parte, la exposición a VEN y ODV produjo malformaciones relevantes, principalmente desprendimiento de cola, anomalías oculares, edemas del saco vitelino y deformidades esqueléticas. Entre estas, las alteraciones más destacadas correspondieron al desprendimiento de la cola y a las anomalías oculares, que se presentaron con mayor frecuencia en embriones expuestos a ODV a concentraciones de 10 y 100 µg/L, en comparación con los embriones expuestos a VEN en los mismos niveles. Tal y como se indicó con anterioridad, la carbamazepina es uno de los medicamentos identificados alrededor del mundo (24,34,57,58).

Además de los psicofármacos, otra de las categorías frecuentemente detectadas son los antibióticos, de hecho, fueron detectados en todos los continentes estudiados, por lo que la exposición a estos ha sido investigada, un ejemplo de esto es en un estudio con el pez cebra, expuesto a norfloxacin a concentraciones de 600, 900 y 1200 mg/L, las cuales provocaron un incremento en la mortalidad y en las tasas de malformación embrionaria. De manera complementaria, investigaciones sobre la exposición aguda a tetraciclina, una

subclase de antibióticos con frecuencia de detección en matrices ambientales, en el pez de agua dulce *Gambusia holbrooki* evidenciaron una relación dosis-respuesta entre la exposición y efectos biológicos adversos, incluyendo alteraciones antioxidantes, neurotoxicidad, cambios histológicos y modificaciones en la actividad de enzimas clave como glutatión-S-transferasa, catalasa y acetilcolinesterasa (70).

Asimismo, se han investigado los posibles efectos de los antibióticos en combinación con otros fármacos presentes en el ambiente acuático. Estudios demostraron que la exposición conjunta de la carpa cruciana a eritromicina a una concentración de 2 µg/L y al antifúngico ketoconazol a concentraciones de 0,2, 2 o 20 µg/L provocó inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa, alteraciones en el comportamiento natatorio y un incremento en la formación de cardúmenes. De manera similar, la exposición del pez *Astyanax bimaculatus* a efluentes de aguas residuales conteniendo ciprofloxacino a 11,44 µg/L, oxitetraciclina a 7,93 µg/L, sulfametoxazol a 188,69 µg/L, trimetoprima a 30,65 µg/L y paracetamol a 151,17 µg/L resultó en un aumento de la actividad de glutatión-S-transferasa en el cerebro del organismo (70).

En relación con los efectos sobre la salud humana, actualmente no se dispone de parámetros de referencia específicos que permitan cuantificar los posibles impactos de los residuos de antibióticos y otros fármacos presentes en las aguas, por lo que esto limita los resultados del presente estudio. Sin embargo, a pesar de la creciente preocupación, la comprensión de los riesgos para la salud humana y de los mecanismos de toxicidad continúa siendo un desafío, debido a la naturaleza dinámica de las matrices ambientales, la complejidad de las composiciones químicas y las interacciones sinérgicas de los contaminantes y sus mezclas, lo que limita la eficacia de los marcos convencionales de monitoreo y modelado. No obstante, la evidencia disponible, aunque no está bien establecida, sugiere que la exposición a contaminantes emergentes podría estar vinculada sobretudo con el desarrollo de alteraciones endocrinas, trastornos reproductivos y resistencia antimicrobiana (71).

Con respecto a esta última, las principales estructuras de antibióticos encontrados, incluyen fluoroquinolonas, macrólidos, B- lactámicos, trimetoprima y glucopéptidos, estos han sido utilizados indiscriminadamente a lo largo de los años, no solo para los humanos,

sino también incluso utilizados en granjas y acuicultura, por lo que ha llevado a la aparición bacterias resistentes a múltiples antibióticos (MAR). La resistencia a los antibióticos se codifica en genes de resistencia a antibióticos (ARG) específicos, es decir, bacterias que poseen el gen resistente, lo pueden transferir a las que no lo poseen. Estas bacterias pueden estar presentes y diseminarse en el ambiente (72).

Ya hay literatura que comprueba la presencia de diversos ARG en diversas hábitats ambientales, como el suelo y el agua, encontrándose ARG sulfonamida (sul) y tetraciclina (tet) como los más comunes en estos dos recursos, esto ligado a que el agua ha sido utilizada en los últimos años, para diversas áreas que de alguna u otra forma, puede afectar la salud humana, como es el caso de la reutilización de efluentes de EDAR para regar granjas, actividad que se está volviendo cada vez más común en algunos países, lo que puede agravar aún más las diferencias de ARG entre los diferentes hábitats (72).

A continuación, se expone en la *tabla 24*, un resumen de los diversos ARG encontrados en diversas fuentes de agua:

Tabla 24. Principales ARG en fuentes de agua alrededor del mundo.

Hábitat	Tipo de muestra	ARG	Antibiótico relacionado
China			
Granja	Muestra de agua de una granja de camarón.	mex B , mex F , mex W , mex D , acr B , opr N , mex E , emr D , mdt G , mdt F , tol C , bc R , acr A , mdt H	MDR, MC
Agua	Sedimento de lagos	tet 12, sf 6, gp 1, ag 2, bl 8, mdr 8, af 1	
Agua	Río Amarillo	bla, tem, emr D, ere A, flo R, mex F, str B, sul 2, tet M, tet X, van C	

Agua	Sedimento de río Haihe	sul 1 , sul 2 , sul 3 , tet A , tet M , tet C , qep A , bla OXA-1 , bla TEM-1 , bla OXA-2	TET, SF, GP, AG, BL, MDR, AF
Agua	Río Huai	ksg A , bac A , fts I , mrc A , acr B , acr A , aac A , tet A , mrd A , mdt C , pbp G , otr B , dac C , mdt K , mdl B	
Europa			
Granja	Tejido de pescado	sul 1 , tet 32 , tet M , tet O , tet T , tet W , aad A1 , aad A2 , cat A1 , emr B , mat A , mef A , msr A	TET, SF, AG, AF, BL, MDR, MC
Agua	Río Rin y Danubio	sur 1 , sur 2 , erm B , dfr A1 , tet C , amp C , bla SHV , tet B , cat 2 , tet A	TET, SF, TMP, AF, BL, AG, MDR
América: Estados Unidos			
Agua	Agua tratada	erm B , tet A , tet W , tet X , mec A	TET, SF, BL, MDR
Agua	Río Misisipi	tet A , tet W , tet X , erm B , sul 1 , qnr A	
Agua	Río Bayou Lafourche	sul 1 , tet A , tet X , tet W , bla IMP , bla KPC , bla OXA-48	
África			
Agua	Cuenca del río Awash	tet A , tet B , sur 1 , sur 2 , tet C , tet Q , sur 3	TET, SF
Oceanía: Australia			

Agua	Río Brisbane	sul 1 , sul 2 , cat 2 , dfr A1 , amp C , erm B , tet C , tet A , tet B , bla SHV	TET, SF, BL, AF, TMP, BL, MDR
------	--------------	--	----------------------------------

Fuente: Tomado de la referencia (72).

En el caso de Oceanía y América, los datos disponibles sobre ARG, son limitados, restringiéndose principalmente a Australia y Estados Unidos, respectivamente. Esta concentración de información podría estar relacionada con la mayor capacidad de investigación y monitoreo en estos países. Por otro lado, a nivel global, China destaca como el país con la mayor cantidad de genes de resistencia reportados, lo que refleja tanto su alta producción y consumo de antibióticos como los desafíos en la gestión de residuos farmacológicos. La presencia elevada de genes de resistencia antimicrobiana, aumenta el riesgo de propagación de resistencia antimicrobiana, un problema que trasciende fronteras y que representa una amenaza, para la salud humana, para los ecosistemas y también a nivel de salud pública (72).

Ligado a esto, los autores exponen que los ARG más detectados a nivel general, fueron mecA, vanA, vanB, sul1 , sul2, tetM, relacionados con β -lactámicos, glucopéptidos, sulfonamidas y tetraciclinas. Importante destacar que la interpretación de las siglas del ARG suele ser compleja, es decir, sus siglas pueden ser el inicio del nombre del antibiótico, o sea, β -lactámicos (bla o bl), sulfonamidas (sul o sf), tetraciclinas (tet), aminoglucósidos (aad o ag), multifármacos (mec, mdr, acr, opr), anfenicol (flo o af), oxacilinas (OXA-48), macrólido (mc), trimetoprima (dfr) y glucopéptidos (gp o van), pero también puede depender de la diana o de una variante para una bacteria en específico, es por esto, que es más sencillo estudiarlo con el antibiótico al que se le relaciona la resistencia, a pesar de que hay ARG que se relacionan con múltiples antibióticos (72).

Esto resulta verdaderamente preocupante, debido a que los genes de resistencia a antibióticos, presentan la capacidad de ser transferidos y adquiridos por bacterias patógenas, lo que incrementa de manera significativa el riesgo de infecciones en los seres humanos que podrían resultar más difíciles de tratar con las terapias convencionales. Esta situación adquiere mayor relevancia considerando que las aguas superficiales y subterráneas, utilizadas como fuentes de abastecimiento para consumo humano, así como en actividades agrícolas e

industriales, pueden actuar como reservorios y rutas de diseminación de dichos genes, sin dejar atrás, que se pueden reservar en tejido de peces, que mas adelante pueden ser consumidos por humanos. En este contexto, se genera una necesidad urgente no solo de evaluar y monitorear la presencia de antibióticos en los distintos cuerpos de agua, sino también de establecer parámetros de vigilancia continua y protocolos estandarizados que permitan identificar tanto las concentraciones de estos compuestos como la diversidad de ARG asociados (72).

Con respecto a las alteraciones hormonales, los disruptores endocrinos se dirigen principalmente al sistema reproductor femenino, donde pueden aumentar el riesgo de diversos trastornos reproductivos, como los problemas de fertilidad, anomalías del desarrollo y cánceres sensibles a las hormonas, como el cáncer de mama. Es por esto que las hormonas, son de las categorías terapéuticas con mayor efecto toxico, ya que aunque hormonas como la 17β -estradiol, su principal metabolito estrona y 17α -etinilestradiol, se utilizan principalmente con fines anticonceptivos, poseen efectos fisiológicos sobre el desarrollo reproductivo y sexual, y pueden dirigirse a la función mitocondrial, el metabolismo energético y el control del ciclo celular. Como se mencionó anteriormente, en distintos países, como Italia, se ha encontrado la presencia de hormonas en cuerpos de agua (10,29,73).

Adicional a esto, otro de los aspectos de gran relevancia son los posibles riesgos que enfrentan poblaciones consideradas vulnerables, como mujeres embarazadas, lactantes, recién nacidos y niños, ante la exposición cotidiana a agua contaminada con fármacos y sus metabolitos. Aunque la información científica disponible al respecto sigue siendo limitada, algunos estudios representativos han puesto en evidencia que este fenómeno no debería subestimarse. Un ejemplo es el caso de los antidepresivos, los cuales se han relacionado con efectos adversos en la salud humana, especialmente por las posibles consecuencias epigenéticas cuando la madre está expuesta durante el desarrollo pre y perinatal (70)

En un trabajo particularmente relevante, en el que se emplearon concentraciones de fluoxetina en niveles ambientales realistas ($10 \mu\text{g/L}$), se logró demostrar que incluso esas dosis bajas fueron capaces de inducir cambios significativos en la expresión de genes relacionados con el sistema nervioso. Dichas alteraciones epigenéticas y de expresión génica

se vincularon con un mayor riesgo de padecer trastornos neurológicos como los trastornos del espectro autista (TEA), la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia (70).

Relacionado a esta causa, los antidepresivos han sido detectados en varias zonas, como es el caso de la fluoxetina en valores de 94 ng/L en Suecia y Venlafaxina con valores específicos de 45,6 ng/L en Portugal, maprotilina en Mexico a concentraciones no especificadas, y bupropión en Estados Unidos a concentraciones de 10,91 ng/L. Lo que, en este sentido, resulta evidente la necesidad de ampliar la investigación en poblaciones sensibles, así como de establecer límites regulatorios más estrictos y mecanismos de vigilancia sanitaria que consideren no solo los efectos agudos de la exposición a contaminantes farmacéuticos, sino también sus consecuencias crónicas y epigenéticas (25,29,57,58,70).

Por otro lado, en el caso de los AINES, han comenzado a estudiarse estas alteraciones. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), lo que bloquea la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina E2 (PGE2), un mediador clave en los procesos inflamatorios y en la modulación del dolor neuropático. Si bien los efectos adversos de los AINES en condiciones clínicas son ampliamente conocidos, como el daño gastrointestinal, renal o cardiovascular, lo que incluso permite inferir ciertos posibles efectos tóxicos derivados de la exposición ambiental a estos compuestos, aún existe un gran vacío de información respecto a los posibles impactos de la exposición crónica a bajas concentraciones durante etapas críticas del desarrollo cerebral, como ocurre en mujeres embarazadas expuestas diariamente a agua contaminada con estos compuestos (70).

Es importante señalar que la placenta no constituye una barrera protectora efectiva frente a los AINES. Diversas investigaciones lo han confirmado: por ejemplo, tras la administración de diclofenaco en mujeres embarazadas, se ha detectado la presencia del fármaco en el líquido amniótico, lo que evidencia la transferencia materno-fetal. Asimismo, la exposición fetal se ha demostrado con la detección de ibuprofeno, naproxeno e indometacina en el meconio de 101 recién nacidos, lo que confirma que estos compuestos atraviesan la barrera placentaria y llegan a acumularse en el organismo en desarrollo (70).

Considerando que los AINES actúan inhibiendo la síntesis de PGE2, un mediador también involucrado en procesos de neurodesarrollo y diferenciación neuronal, surge la preocupación de que la exposición durante etapas críticas pueda interferir con la maduración del cerebro. Esto adquiere especial relevancia en poblaciones vulnerables, como los niños, donde alteraciones tempranas podrían traducirse en efectos neurocognitivos o conductuales a largo plazo. Sin embargo, a pesar de que los hallazgos preliminares sugieren un riesgo real, aún existen limitaciones significativas en la investigación. Faltan estudios específicos que determinen con mayor precisión los efectos de distintos AINES y de sus metabolitos presentes en el agua de consumo humano, así como su repercusión directa en la salud, con un enfoque especial en poblaciones de riesgo (70).

Aunque ya se ha señalado con claridad el vacío existente en torno a los efectos tóxicos que estos contaminantes pueden ejercer sobre la salud humana, es importante destacar que comienzan a surgir estudios que, de manera innovadora, han intentado aproximarse a esta problemática desde modelos de predicción basados en fórmulas matemáticas. A través de este tipo de herramientas, ha sido posible estimar el nivel de riesgo que determinados fármacos representan tanto para el ambiente como para la salud humana, ofreciendo así un enfoque alternativo frente a la limitada evidencia experimental disponible. Un ejemplo es una investigación en India, que logró identificar concentraciones de riesgo para la salud humana, específicamente en población pediátrica, para algunos fármacos utilizados en COVID-19 y sus metabolitos en aguas ambientales. El riesgo para la salud humana debido a la exposición a fármacos, se hizo basado en el consumo de peces que fueron expuestos a agua contaminada, estimado mediante la ecuación reflejada en la *figura 16*. Donde se calcula la concentración predicha sin efecto (PNEC) para los humanos, que representa la concentración de un fármaco en el agua que, si se bioacumula en el pescado y luego es consumido por humanos, no debería causar efectos adversos en la salud humana. Es importante saber que este PNEC es para la salud humana a través del pescado, no es un PNEC ecológico para el pescado como organismo (74).

Figura 16. Ecuación para obtener la concentración predicha sin efecto en los humanos.

$$PNEC_{fish} = \frac{ADI \times BW \times AT}{BCF \times CR_{Fish} \times EF \times ED} \times 10^3$$

Fuente: Tomado de la referencia (74).

La ADI corresponde a la ingesta diaria admisible (mg/kg-día), calculada a partir de valores NOAEL (Nivel Sin Efecto Adverso Observable) obtenidos en estudios con ratas. El parámetro BW hace referencia al peso corporal de los niños (kg), dado que la investigación se enfocó en esta población. El AT representa el tiempo de vida promedio en días; aunque el artículo lamentablemente no detalla el valor específico, aclara que se refiere al período medio de exposición humana a los fármacos mediante el consumo de pescado. El BCF corresponde al factor de bioconcentración en peces, indicador del potencial de una sustancia química para acumularse en tejidos u órganos de estos organismos, valor que fue tomado de una investigación previa. El EF refleja la frecuencia de exposición al contaminante (días/año), que en este caso corresponde al número de días por año en que se consume pescado contaminado, obtenido de una encuesta a la población, sobre el consumo de pescado. El ED se refiere a la duración de la exposición (años), es decir, el tiempo durante el cual se estima que una persona ingiere pescado contaminado a lo largo de su vida. Finalmente, el CR Fish indica la tasa de consumo de pescado en niños (mg/día), tomando como referencia las recomendaciones de la FDA de Estados Unidos (74).

Como resultado, se observó que la rapamicina tiene la PNEC más bajo, 4,3 µg/L, seguida de ritonavir de 19,52 µg/L, luego lopinavir 40 µg/L, cloroquina 7,36 × 10³ µg/L y la ribavirina 13,23 × 10³ µg/L, estudios previos han informado de una PNEC más alta para productos farmacéuticos como las fluoroquinolonas y el sulfametoxazol para el agua potable y la exposición al consumo de pescado. A modo de interpretación, una concentración PNEC más baja de rapamicina en aguas superficiales presenta posibles riesgos para la salud humana, ya que cuanto más bajos sean los valores de PNEC, mayor será el riesgo asociado al fármaco de interés para una vía de exposición determinada, en este caso, el consumo de pescado (74).

Los fármacos ritonavir, lopinavir, cloroquina y ribavirina no fueron reportados en ningún continente según la literatura revisada, lo que indica que su presencia en el ambiente es poco frecuente. Esto resulta relevante, ya que, aunque presentan un bajo PNEC, lo que podría implicar un mayor riesgo potencial para la salud humana, no se han detectado ampliamente. Por el contrario, otras sustancias como las fluoroquinolonas y el sulfametoxazol se encuentran con regularidad en distintos lugares del mundo, las fluoroquinolonas se detectaron en países como Italia, España, Costa Rica, Perú, China, India y Sudáfrica, mientras que el sulfametoxazol se registró en Colombia, Perú, China y Sudáfrica, evidenciando su amplia distribución geográfica (10,22,26,34,36,40,59–61,74)

En este estudio también se evaluó el coeficiente de riesgo ambiental, (RQ), obteniéndose a partir de PEC/PNEC, donde la PNEC es la cantidad de medicamento segura, que no causa daño y se obtiene dividiendo la LC50 (Concentración Letal al 50%) o EC50 (Concentración Efectiva al 50%), datos que los autores lo toman de otras literaturas, sobre el AF, que se refiere a un factor de evaluación, utilizando AF de 1000 para la toxicidad aguda y un AF de 10 para la toxicidad crónica. La PEC es la cantidad del fármaco o metabolito encontrada en las aguas, si la RQ es mayor que 1 ($RQ > 1$): Esto significa que la cantidad de medicamento presente en el ambiente (PEC) es mayor que la cantidad considerada segura (PNEC), cuando esto ocurre, el compuesto es motivo de preocupación (74).

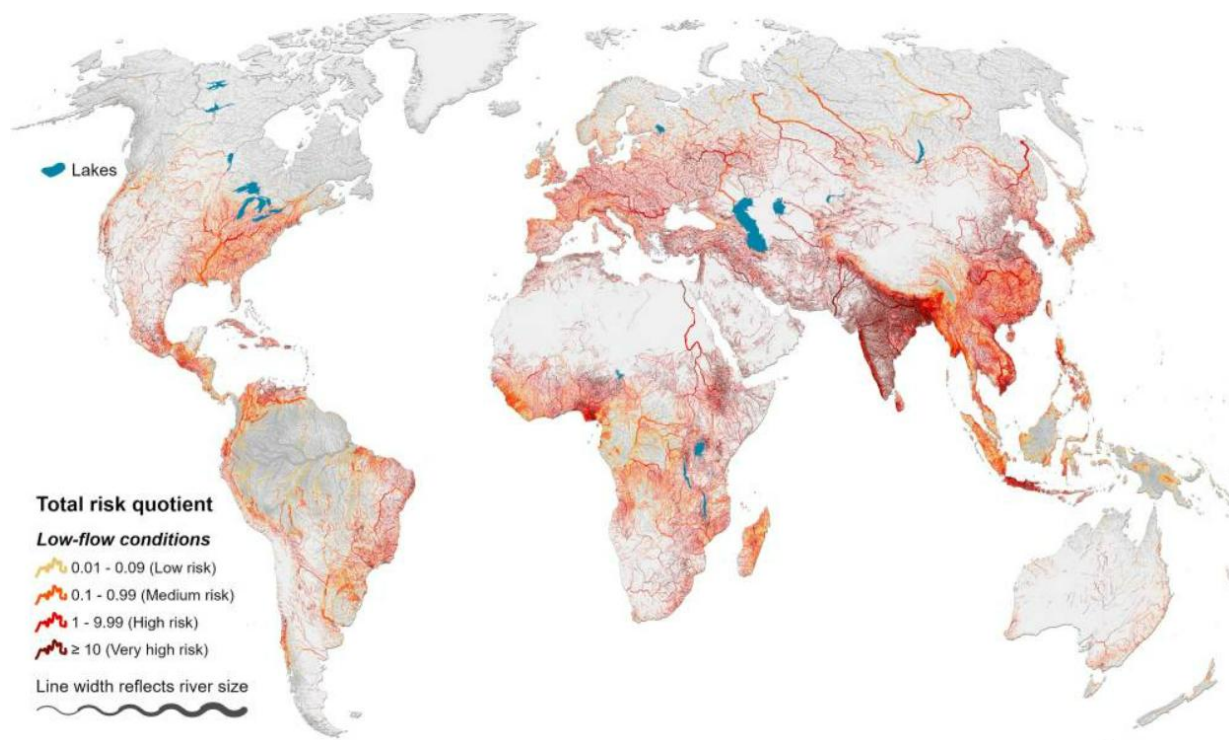
A modo de resultado, el estudio muestra los valores RQ 0,22 para cloroquina, ritonavir con 6,55, rapamicina 5,08 y lopinavir 4,65, estos últimos RQ siendo mayores a 1. Esto reveló que existe una preocupación significativa sobre la salud humana por el consumo de peces cultivados en estas aguas contaminadas con productos farmacéuticos. No existe una preocupación significativa debido a la presencia de cloroquina como lo indica el bajo valor de RQ, al ser menor a 1. Ligado a esto y como se comentó anteriormente, estos principios activos no son frecuentemente detectados, según la literatura, ya que no se encontraron en ninguno de los continentes analizados (74).

A pesar de la información valiosa que aporta este estudio, posee la limitación de que solo se centra en fármacos usados durante la pandemia del COVID-19, esta misma situación ocurre con otro estudio, que logra calcular el RQ tot de diversos antibióticos. El RQ tot corresponde a la suma de diversos RQ individuales, para obtener el RQ de una mezcla

de diversos antibióticos domésticos, específicamente, los antibióticos que los autores definen como los más utilizados, esto tomando en cuenta literatura alrededor del mundo sobre diversos antibióticos y las concentraciones en las que están presentes en múltiples ríos. Para este caso, la interpretación sería: riesgo bajo ambiental ($0,01 \leq RQ \text{ tot} < 0,1$), riesgo medio ($0,1 \leq RQ \text{ tot} < 1$) y riesgo alto ($1 \leq RQ \text{ tot} < 10$), y riesgo muy alto ($RQ \text{ tot} \geq 10$). Entre los 40 antibióticos analizados, estuvieron: Amoxicilina, ciprofloxacina, sulfametoxazol, cefalexina, ampicilina, ceftriaxona, ampicilina, levofloxacino, claritromicina, tetraciclina, penicilina G, clindamicina, norfloxacino, cloranfenicol, meropenem, gentamicina, entre otros (75).

A modo de resultado presentan, el 49% de los ríos, se encuentran en nivel insignificante, en color gris; el 9% de los ríos están en riesgo bajo, el 17% en riesgo medio, el 25% supera el riesgo alto, tal y como se observa en la *figura 17*, donde dependiendo del color, es su riesgo (75). En el estudio, catalogan como los países con la mayor longitud total de ríos en las categorías de riesgo alto o muy alto, India, Irán, Nigeria, Etiopía, Turquía, Vietnam y Pakistán tienen más del 80% de sus respectivos ríos en estas categorías.

Figura 17. Cociente de riesgo total de los 40 antibióticos en diversos ríos del mundo.

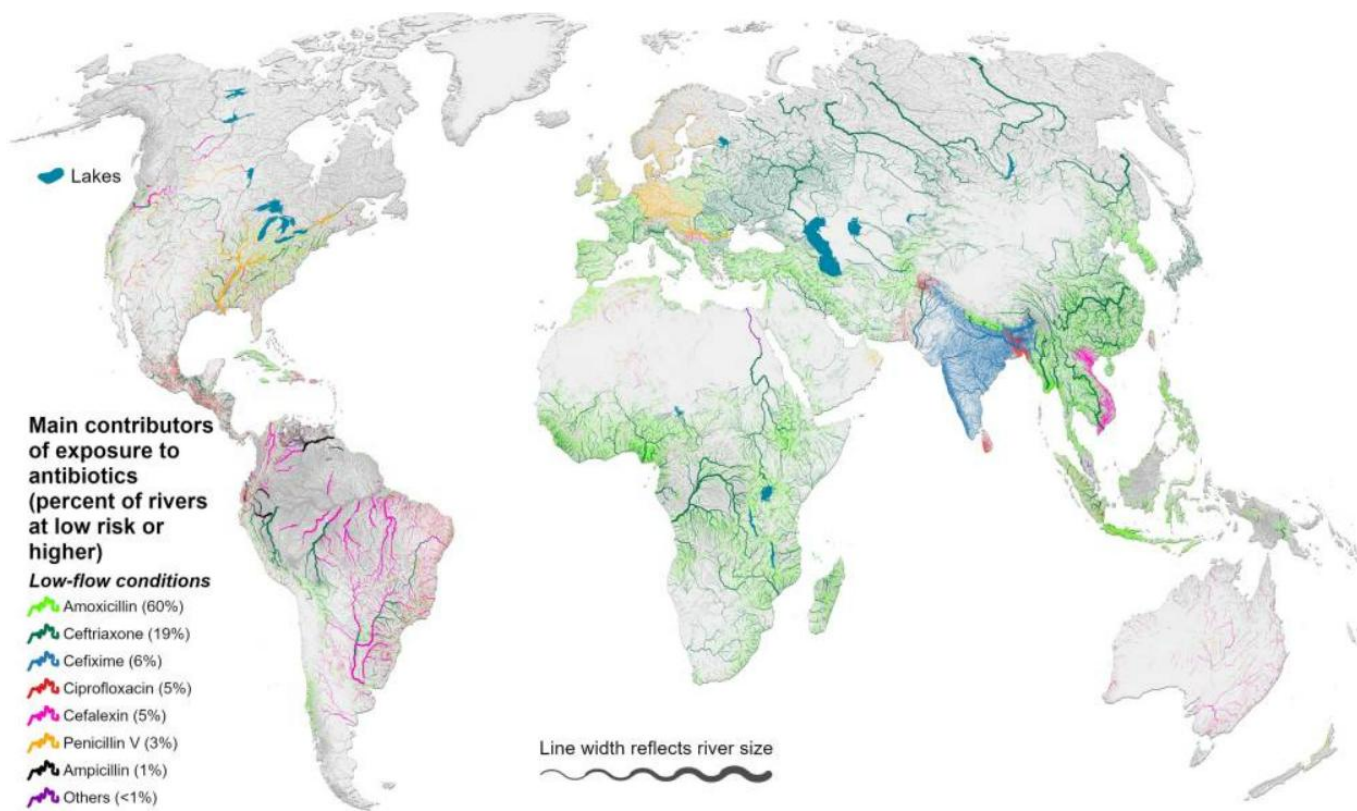


Fuente: Tomado de la referencia (75).

Asimismo, en la *figura 17* se aprecia que las zonas marcadas en rojo oscuro, correspondientes a un nivel de riesgo muy alto, se localizan principalmente en países asiáticos como China e India. Esta situación puede estar vinculada al hecho de que dichas naciones constituyen los mayores productores de fármacos a nivel global, con especial énfasis en la fabricación de antibióticos. En consecuencia, esta intensa actividad productiva podría relacionarse con la mayor presencia y concentración de distintos fármacos en los ríos de la región, lo que a su vez contribuye a que sea catalogada como el área de mayor riesgo (59).

Los antibióticos de mayor preocupación son la amoxicilina, la ceftriaxona y la cefixima, sumado a esto, se estima que la amoxicilina, del grupo de las penicilinas, presente un mayor riesgo en los arroyos más pequeños y más cerca de las fuentes de efluentes, debido a su susceptibilidad a la descomposición en el cauce. En relación a esto, en la *figura 18*, se puede observar los ríos en el mundo en donde algún antibiótico individual, posee al menos, un riesgo bajo (75).

Figura 18. Ríos donde al menos una sustancia presenta bajo riesgo.



Fuente: Tomado de la referencia (75).

Los resultados de este estudio, son totalmente comparables con los resultados de un estudio realizado en el río Vecht, donde también logran obtener el RQ de diversos fármacos, no solo de antibióticos. Dando como resultado, que la doxiciclina, un antibiótico, posee consistentemente los riesgos más altos, ya que fue el único API dentro de la investigación con un cociente de riesgo que excedió el umbral de riesgo ($RQ = 1$), alcanzando un RQ de 2.1. Esto se atribuyó a su dosis interna segura (ISD) relativamente baja, esta misma también calculada por los autores, multiplicando la fracción de absorción gastrointestinal (fGI) del API, por la dosis segura para exposición oral (RfD oral), donde estos datos, se obtienen de otras fuentes bibliográficas consultada por los autores (76).

Adicional a esto, el diclofenaco, ocupó el segundo lugar con el RQ más alto de 0.4, a pesar de que no supera un RQ de 1, los autores comentan que posee características de acumulación en los tejidos lipídicos, lo que es preocupante, “Estas observaciones están en línea con las propiedades del diclofenaco, su coeficiente de permeabilidad cutánea, su bajo

peso molecular y su capacidad de acumularse en el tejido lipídico de los peces”, lo que aumenta el riesgo de toxicidad en caso de ser consumido por un humano. En concordancia con este riesgo, diversos estudios han reportado la presencia de diclofenaco en fuentes de agua destinadas al consumo humano en distintas partes del mundo (10,25,34,76).

Los autores comentan adicionalmente, que se estima que la absorción de diclofenaco puede ocurrir a través de la piel durante la natación, sin embargo, para las personas que consumen pescado contaminado, comer se convierte en la ruta dominante de exposición, esto, ligado a que los fármacos con una hidrofiliidad relativamente alta, se absorben tras la ingestión accidental de agua durante la natación como el iopamidol, doxiciclina, eritromicina, ciprofloxacino y metformina, mientras que los fármacos con una hidrofobicidad relativamente alta se absorben por vía dérmica, como la 17 α -etinilestradiol, amantadina y diclofenaco (76).

Esto, junto con la falta de información sobre los posibles efectos tóxicos en la salud humana de estas sustancias farmacéuticas, en particular de sus metabolitos, representa una limitación importante, dado que los autores comentan que “Faltan los niveles de efectos adversos de los metabolitos y TP en humanos y un perfil detallado de estas sustancias” (76). Esta carencia de datos podría llevar a una subestimación del riesgo real en aquellos principios activos que se metabolizan o transforman de manera extensa, sobre todo si los metabolitos y TP resultan ser tóxicos para los humanos. Además, se plantea que el riesgo puede ser mayor en poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, razón por la cual los autores señalan que, incluso si el RQ es menor a 1, aún podría representar un peligro para estos grupos específicos, pero hacen falta investigaciones para corroborarlo.

Para finalizar, la literatura evidencia que los compuestos farmacológicamente activos se encuentran de manera persistente en diversas fuentes de agua. Su presencia plantea riesgos significativos para los ecosistemas acuáticos y la salud humana, debido a su capacidad de inducir disrupción endocrina, favorecer la proliferación de bacterias resistentes a antimicrobianos y bioacumularse a lo largo de la cadena trófica. Las categorías farmacológicas más frecuentemente detectadas incluyen antibióticos, psicofármacos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), siendo reportados en diversos continentes como Europa, América, Asia y África. Estos fármacos han demostrado inducir efectos adversos en

organismos acuáticos, como alteraciones en la reproducción, conducta y desarrollo, además de generar resistencia bacteriana. Paralelamente, se ha identificado que algunos de estos compuestos atraviesan la barrera placentaria y pueden afectar poblaciones vulnerables, incluyendo fetos, lactantes y niños, con consecuencias epigenéticas y neurológicas asociadas a exposiciones crónicas a concentraciones ambientales, como ocurre con antidepresivos, AINEs y hormonas (64,69,70).

A pesar de que los estudios experimentales sobre la salud humana siguen siendo limitados, investigaciones recientes han desarrollado modelos de predicción matemática, como la determinación de la concentración predicha sin efecto (PNEC) y el cociente de riesgo ambiental (RQ), para estimar los posibles impactos de los fármacos en la población y en el ambiente. No obstante, aún persisten importantes vacíos de conocimiento respecto a los riesgos reales que la exposición crónica a estos compuestos puede generar en la salud humana, por lo que resulta fundamental ampliar la investigación en este campo. Asimismo, la detección global de genes de resistencia a antibióticos (ARGs), vinculados a antibióticos utilizados tanto en humanos como en agricultura, evidencia la propagación de bacterias multirresistentes y subraya la necesidad urgente de monitoreo, regulación y evaluación de los efectos combinados de los fármacos y sus metabolitos en la salud pública, con especial énfasis en poblaciones sensibles (74–76).

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. A nivel mundial, las clases farmacológicas más frecuentemente detectadas corresponden a los antibióticos, entre ellos la azitromicina, trimetoprima, ciprofloxacino y norfloxacino; los AINES, como el ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno, y los psicofármacos, destacando la carbamazepina.
2. A pesar de que los antibióticos, AINES y psicofármacos son los más comunes a nivel mundial, existen otros fármacos que se detectan frecuentemente en algunas regiones, como la cafeína, el gemfibrozilo, los antihipertensivos y algunas hormonas.
3. A pesar de que los metabolitos de fármacos son más difíciles de detectar y no constituyen el principal enfoque de muchas investigaciones, los más comúnmente identificados corresponden a metabolitos derivados del ibuprofeno, como el hidroxiibuprofeno, y de diversos antibióticos, entre ellos el N4-acetil-sulfametoxazol, el N-óxido de ofloxacino y la 14-OH-claritromicina.
4. Si bien los procesos recomendados por la OMS, como la cloración, ozonización, radiación ultravioleta y filtración, garantizan la desinfección y la reducción de contaminantes comunes, no están diseñados para eliminar fármacos ni sus metabolitos. Además, estos procesos pueden generar productos de transformación cuya toxicidad no necesariamente es menor que la de la sustancia original, por lo que su limitada eficacia conlleva una exposición potencial a contaminantes persistentes y a riesgos sanitarios aún no regulados.
5. La integración de métodos biológicos, fisicoquímicos y tecnologías emergentes, como biorreactores de membrana, ozonización con UV/H₂O₂, adsorción en biocarbón enzimático o descargas de barrera dieléctrica, ha demostrado eficiencias de remoción superiores al 90% para diversos compuestos farmacéuticos. Estos resultados evidencian la necesidad de complementar los métodos convencionales junto con técnicas avanzadas para lograr una depuración más efectiva.
6. A pesar de la existencia de alternativas eficaces para la eliminación de fármacos presentes en el agua, su implementación en países como Costa Rica sigue siendo limitada por la falta de inversión en plantas de tratamiento y alcantarillado sanitario. Este rezago aumenta la probabilidad de exposición de la población a contaminantes

farmacológicos en el agua, por lo que resulta prioritario modernizar la infraestructura y adaptar los sistemas de tratamiento a las condiciones locales, vinculando esta tarea con la seguridad hídrica, la sostenibilidad ambiental y la salud pública.

7. La presencia generalizada de fármacos y sus metabolitos en aguas residuales, subterráneas y potables evidencia su resistencia a los tratamientos convencionales y plantea riesgos significativos para los ecosistemas acuáticos, incluyendo disrupción endocrina, alteraciones conductuales y reproductivas, y bioacumulación a lo largo de la cadena trófica.
8. Aunque existe abundante evidencia sobre los efectos tóxicos en organismos acuáticos, el impacto específico en la salud humana sigue poco estudiado y sin parámetros regulatorios. Esto genera incertidumbre sobre los riesgos asociados a la exposición crónica, especialmente en poblaciones vulnerables.
9. La presencia de fármacos y sus metabolitos en fuentes de agua destinadas al consumo humano representa un riesgo potencial para la salud, debido a su persistencia ambiental, bioacumulación y posibles efectos fisiológicos, epigenéticos y neurológicos.
10. La exposición crónica a fármacos y sus metabolitos, incluso a bajas concentraciones, podría afectar procesos críticos del desarrollo y contribuir al aumento de la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, la falta de estudios toxicológicos y epidemiológicos en humanos limita la estimación precisa del riesgo, lo que refuerza la necesidad de ampliar la investigación científica y de establecer límites regulatorios que contemplen los efectos combinados, crónicos y epigenéticos de estos compuestos.
11. La detección recurrente de antibióticos, junto con la propagación de genes de resistencia antimicrobiana demuestra una amenaza emergente a la salud pública por exposición crónica a estos compuestos. Por consiguiente, se resalta la necesidad urgente de establecer sistemas de monitoreo continuo, límites regulatorios específicos y estrategias de tratamiento más eficaces.

Recomendaciones

1. Fortalecer la investigación sobre contaminantes emergentes, particularmente en la detección de metabolitos de fármacos en el agua destinada al consumo humano, dado que este constituye un vacío significativo que impacta negativamente en la comprensión real de los riesgos para la salud pública, limita el desarrollo de normativas específicas y retrasa la implementación de estrategias de tratamiento adecuadas.
2. Ampliar las investigaciones en fuentes de agua tratada y no solo agua residual, para estimar la exposición real de la población y fundamentar medidas regulatorias, dado que la mayoría de los estudios, se concentran en aguas residuales, aguas hospitalarias y lodos.
3. Desarrollar estudios en Costa Rica sobre la presencia de fármacos y sus metabolitos en fuentes de agua para consumo humano. Esto permitiría generar datos locales actualizados, disminuir la dependencia de estudios internacionales y establecer una base científica sólida para la creación de normativas y estrategias de tratamiento adaptadas a la realidad nacional.
4. Promover la implementación de métodos y tecnologías avanzadas, como los tratamientos terciarios, que complementen los procesos convencionales de potabilización, con el objetivo de aumentar la eficacia en la eliminación de fármacos y sus metabolitos presentes en el agua. Entre estas tecnologías destacan las descargas de barrera dieléctrica y el uso de biocarbón obtenido a partir de cáscaras de pistacho, combinado con la capacidad de degradación de la lacasa inmovilizada en dicho material.
5. Enfocar las futuras investigaciones en la determinación de parámetros y concentraciones seguras de distintos fármacos para la salud humana, dado que la mayoría de los estudios actuales se centran en especies marinas. Este cambio de enfoque permitirá dimensionar con mayor precisión los riesgos asociados a la exposición crónica en poblaciones humanas y aportar la evidencia científica necesaria para el establecimiento de límites regulatorios específicos.

6. Promover políticas públicas y estrategias de cooperación internacional que integren el monitoreo, el control, y la educación sanitaria orientada al uso racional de medicamentos y a la protección sostenible al recurso hídrico.
7. Se sugiere establecer líneas de investigación enfocadas en evaluar los efectos adversos de los principales metabolitos de los fármacos detectados en aguas destinadas al consumo humano. Estas investigaciones deberían abordar tanto los posibles impactos sobre la salud humana, como sobre los ecosistemas acuáticos, considerando la exposición crónica a bajas concentraciones y la interacción de múltiples compuestos.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización mundial de la salud. Guías para la calidad del agua potable [Internet]. 2022 [citado el 21 de Junio del 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352532/9789240045064-eng.pdf?sequence=1>
2. Kumar R, Qureshi M, Kumar D, Al-Ansari N, Alban K, Ahmed E. A review on emerging water contaminants and the application of sustainable removal technologies. CSCEE [Internet]. 2022 [citado el 21 de Junio del 2025]; 6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266601642200041X>
3. JimenezCartagena C. Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. Rev. Lasallista Investig [Internet]. 2011 [citado el 30 Mayo del 2025]; 8(2):143-53. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1794-44492011000200016&script=sci_arttext
4. L Damia Barceló. Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. Disponible en: <http://elaguapotable.com/Contaminaci%C3%B3n%20y%20calidad%20qu%C3%ADmica%20del%20agua-los%20contaminantes%20emergentes.pdf>
5. Martínez-Alcalá I, Soto J, Lahora A. Antibióticos como contaminantes emergentes. Riesgo ecotoxicológico y control en aguas residuales y depuradas. 2020. Disponible en: <https://www.revistaecosistemas.net/index.php/ecosistemas/article/view/2070/1326>
6. Ionela C, Asimiinicesei D, Fertu D, Gavrilesco M. Occurrence and Fate of Emerging Pollutants in Water Environment and Options for Their Removal. Water [Internet]. 2021 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 13(2). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4441/13/2/181>
7. García M, Contreras A, Aguilera MaG, Ruiz E, Morales R. Manejo de residuos de fármacos: una breve revisión. 2021; Disponible en: <file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/53505-Texto%20del%20art%C3%ADculo-164618-1-10-20210610.pdf>
8. Isariabel Quesada Peñate, Ulises Javier Jáuregui Haza, Anne-Marie Wilhelm, Henri Delmas. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. CENIC [Internet]. 2011 [citado el 30 Mayo del 2025]; 40(9). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181221662005.pdf>
9. Luhua tu, Viet Tung Nguyen, Amrita Pal, Huiting Chen, Yiliang he, Martín Reinhard, Ginebra Karina Yew-Hoong. Investigation of pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting chemicals in a tropical urban catchment and the influence of environmental factors. Sci Total Environ [Internet]. 2015 [citado el 30 Mayo del 2025]; 536:955-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969715302370?via%3Dihub>

10. Sarah Pizzini, Elisa Giubilato, Elisa Morabito, Elena Barbaro, Alessandro Bonetto, Loris Calgaro, Matteo Feltracco, Elena Semenzin, Marco Vecchiato , Roberta Zangrando, Andrea Gambaro, Antonio Marcomini. Contaminants of emerging concern in water and sediment of the Venice Lagoon Italy. *Environ Res* [Internet]. 2024[citado el 30 de Mayo del 2025];249. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935124003050?via%3Dihub>
11. Spongberg A, Witter J, Acuña J, Vargas J, Murillo M, Umaña G, et al. Reconnaissance of selected PPCP compounds in Costa Rican surface waters. *Water Res X* [Internet]. 2011 [citado el 31 de Mayo del 2025];45:6709-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135411006026?via%3Dihub>
12. Huixia N, Manjin X, Pengcheng T, Yunfeng X, Xueqing L, Mingluan X, et al. Emerging Contaminants: An Emerging Risk Factor for Diabetes Mellitus. *Toxics* [Internet]. 2024 [citado el 30 de Mayo del 2025];12(1). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2305-6304/12/1/47>
13. Rodriguez P, Guimaraes L, Carvalho AP, Oliva-Teles L. Carbamazepine, venlafaxine, tramadol, and their main metabolites: Toxicological effects on zebrafish embryos and larvae. *J Hazard Mater* [Internet]. 2023 [citado el 30 de Mayo del 2025];448. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389423001917?via%3Dihub>
14. García-Morales M, Contreras-Rodríguez A, Aguilera Arreola G, Morales-García R. Manejo de residuos de fármacos: Una breve revisión. *Rev. Int. Contam. Ambie* [Internet]. 2021 [citado el 30 de mayo del 2025];37:329-44. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rica/v37/0188-4999-rica-37-329.pdf>
15. Corada fernandez carmen, Jimenez Martinez J, Candela L, González Mazo E, Lara P. Occurrence and spatial distribution of emerging contaminants in the unsaturated zone. case study: Guadalete River basin (Cadiz, Spain). *Chemosphere* [Internet]. 2014 [citado el 30 de Mayo del 2025]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890839/>
16. S Fram M, Belit Z K. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. *Sci Total Environ* [Internet]. 2011 [citado el 30 de Mayo del 2025];409(18):3409-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684580>
17. Gil MJ, Soto AM, Usma JI, Gutierrez OD. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Rev. P+L* [Internet]. 2012 [citado el 30 de mayo del 2025];7(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-04552012000200005
18. Prostigo Rebollo C, Gros Calvo M, Lopez MJ, Petrovic M, Ginebreda A, Barceló D. Repercusiones sanitarias de la calidad del agua: Los residuos de medicamentos en el agua. *Rev. Salud ambient* [Internet]. 2011 [citado el 30 de Mayo del 2025];11(1-2). Disponible en: <https://www.ojs.diffundit.com/index.php/rasa/article/view/170/146>

19. Lin Liu J, Hung-Wong M. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Environ Int* [Internet]. 2013 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 59:208-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041201300130X?via%3Dihub>
20. M. Ramirez I, Martinez P, Quiroz M, Bandala E. Efectos de los estrógenos como contaminantes emergentes en la salud y el ambiente. *Tecnol. cienc. agua* [Internet]. 2015 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 6(5). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-24222015000500003&lang=es
21. Shaider L, Rudel R, Ackerman J, Dunagan S, Brody J. Pharmaceuticals, perfluorosurfactants, and other organic wastewater compounds in public drinking water wells in a shallow sand and gravel aquifer. *Sci Total Environ* [Internet]. 2014 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 468-469:384-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713009947?via%3Dihu>
22. Galvis E, Martinez Y, Porras J, Torres R. Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales: Una revisión bibliográfica. *Ing. compet* [Internet]. 2021 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 24(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-30332022000100034
23. Lopez F, Pitarch E, Botero A, Fabregat D, Ibañez M. Removal efficiency for emerging contaminants in a WWTP from Madrid (Spain) after secondary and tertiary treatment and environmental impact on the Manzanares River. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 812. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721076452?via%3Dihub>
24. Zhen hua Y, Yixin Z, Xiador Y. Distribution, Bioaccumulation, and Risks of Pharmaceutical Metabolites and Their Parents: A Case Study in an Yunliang River, Nanjing City. *Int. J. Environ. Res* [Internet]. 2023 [citado el 30 de Mayo del 2025]; Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/4/2967#metrics>
25. Paíga P, Correia-sa L, Correia M, Figueiredo S, Vieira J, Jorge S, et al. Temporal Analysis of Pharmaceuticals as Emerging Contaminants in Surface Water and Wastewater Samples: A Case Study. *J Xenobiot* [Internet]. 2024 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 14(3):873-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39051344/>
26. Nikolenko O, Pujades E, Teixidó M, Saez C, Jurado A. Contaminants of emerging concern in the urban aquifers of Barcelona: Do they hamper the use of groundwater. *Chemosphere* [Internet]. 2023 [citado el 30 de mayo del 2025]; 341. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653523022920?via%3Dihub>
27. Florez J, Marquez D, Burgos S, Enamorado G, Marrugo J. Productos farmaceuticos y de cuidado personal presentes en aguas superficiales de consumo humano y residuales en el departamento de Córdoba, Colombia. *RIAA* [Internet]. 2021 [citado el 30 de mayo del

2025];12(2).Disponible en:
<https://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/130/1302302013/html/>

28. Checa-Artos M, Sosa delCastillo D, Vanegas ME, Ruiz-Barzola O, Barcos-Arias M. Remoción de cincoproductos farmacéuticos catalogados como contaminantes emergentes en medioacuoso utilizando la especie vetiver (*Chrysopogon zizanioides*) [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo del 2025];6(1). Disponible en:<https://rest-dspace.ucuenca.edu.ec/server/api/core/bitstreams/3dcd4225-5eae-4814-a045-0f2b43609cec/content>
29. Jacobo-Marín D, Santacruzde León G. Contaminantes emergentes en el agua: Regulación en México, principio precautorio y perspectiva comparada [Internet]. 2021 [citado el 30 de mayo del 2025];(15):51-75. Disponible en: https://aquaknow.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Emerging%20contaminants%20in%20water_1.pdf
30. Picó Y, Damiá B. Microplastics and other emerging contaminants in the environment after COVID-19 pandemic: The need of global reconnaissance studies. *Cur Opin Environ Sci Health* [Internet]. 2023 [citado el 30 de Mayo del 2025];33. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10085870/>
31. Stando K, Czyż A, Gajda M, Felis E, BajkaczS. Study of the Phytoextraction and Phytodegradation of Sulfamethoxazole and Trimethoprim from Water by *Limnobium laevigatum*. *Int. J. Environ. Res* [Internet]. 2022 [citado el 31 de Mayo del 2025];19(24). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/24/16994>
32. Jonkers T, Keizers P, BeenF, Meijer J, Houtman C, Gharib I, et al. Identifying antimicrobials and their metabolites in wastewater and surface water with effect-directed analysis. *Chemosphere* [Internet]. 2023 [citado el 31 de Mayo del 2025];320. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653523003600?via%3Dihub>
33. Hofman R, Reus A, Majid S, Muñoz J, KargesU, Aus T, et al. Guidance document on the impact of water treatment processes on residues of active substances or their metabolites in water abstracted for the production of drinking water. *EFSA journal* [Internet]. 2023 [citado el 31 de Mayo del 2025];(8). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10461463/#efs28194-sec-0001>
34. Fabregat D, Botero A, NietoJ, Torres R, Hernandez F. Searching for pharmaceutically active products and metabolites in environmental waters of Peru by HRMS-based screening: Proposal for future monitoring and environmental risk assessment. *chemosphere* [Internet]. 2023 [citado el 31 de Mayo del 2025];337. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391080/>
35. Liu S, Liu J. An Integrated Approach of Bioassays and Non-Target Screening for the Assessment of Endocrine-Disrupting Activities in Tap Water and Identification of Novel

- Endocrine-DisruptingChemicals.Toxics [Internet]. 2024 [citado el 31 de Mayo del 2025];12(4). Disponible en:<https://www.mdpi.com/2305-6304/12/4/247>
36. Holton E, Archer E, Fidal J, Kjeldsen T, Wolfaardt G, Hordern B. Spatiotemporal urban water profiling for the assessment of environmental and public exposure to antimicrobials (antibiotics, antifungals, and antivirals) in the Eerste River Catchment, South Africa. *Environ Int* [Internet]. 2022 [citado el 31 de Mayo del 2025];164. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412022001532?via%3Dihub>
 37. Z. IFA. Manejo, disposición y desecho de las aguas residuales en Costa Rica [Internet]. 2013 [citado el 4 de junio de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.conare.ac.cr/server/api/core/bitstreams/a0f57b91-443c-4756-b128-1d364c16785d/content>
 38. Vargas Castro E. Residuos de plaguicidas en aguas del río Sixaola en territorio costarricense. [Internet]. 2024 [citado el 30 de Mayo del 2025] Report No.: 2. Disponible en: <https://pnud-conocimiento.cr/wp-content/uploads/2024/11/Informe-tecnico-muestreos-plaguicidas.pdf>
 39. Ramirez D, Masís M, Montiel J, Cambronero J, Briceño S, Rojas C, et al. Occurrence of pharmaceuticals, hazard assessment and ecotoxicological evaluation of wastewater treatment plants in Costa Rica. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 [citado el 30 de Mayo del 2025];746: 141200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771760/>
 40. Rodriguez C, Ramirez D, Masis M, Montiel J, Soto C, Araya E, et al. Occurrence and risk assessment of pharmaceuticals in hospital wastewater in Costa Rica. *Chemosphere* [Internet]. 2023 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 339: 139746. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37549747/>
 41. Rodriguez C, Ramirez D, Gutierrez J, Rodriguez S, Villegas. Occurrence of pharmaceuticals in Latin America: case study on hazard assessment and prioritization in Costa Rica. *Environ Monit Asses* [Internet]. 2024 [citado el 30 de Mayo del 2025]; 196: 739. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39012428/>
 42. Tuset S. Cordochem Enviro Solution [Internet]. Barcelona [citado el 7 de Junio del 2025] Historia sobre el tratamiento del agua potable. Disponible en: <https://condorchem.com/es/blog/historia-sobre-el-tratamiento-del-agua-potable/>
 43. Marín Galvin R. Contaminación emergente: sustancias prioritarias y preferentes, productos farmacéuticos, drogas de abuso, disruptores endocrinos, microplásticos y patógenos emergentes. [Internet] 2017 [citado el 7 de Junio del 2025];(24). Disponible en: <file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/articulo-tecnico-contaminacion-emergente-tecnoaqua-es.pdf>
 44. Del Carmen Reinoso J, Serrano Delgado C, Orellana Cobos D. Contaminantes emergentes y su impacto en la salud. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca* [Internet].

- 2017 [citado el 7 de Junio del 2025]; 35(2). Disponible en: <file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/dfernandocobos-07-contaminantes-emergentes-55-59.pdf>
45. Norma oficial mexicana. Norma oficial mexicana NOM-127-SSA1-1994 [Internet]. Mexico, 2000 [citado el 7 Junio del 2025]. Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-limites permisibles de calidad y tratamiento a que debe someterse el agua para su potabilización. Disponible en: https://www.pediatría.gob.mx/archivos/burbuja/13.4_NOM-127-SSA1-1994_Salud_Ambiental_Agua_limites_permisibles_de_calidad.pdf
 46. Ministerio de presidencia. Agencia estatal. 2023. Real Decreto 3/2023, de 10 de enero, por el que se establecen los criterios técnico-sanitarios de la calidad del agua de consumo, su control y suministro. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2023-628>
 47. Sistema Costarricense de información jurídica [Internet]. 2003. Reglamento para la Calidad del Agua para consumo humano en establecimientos de salud. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72438&nValor3=90054&strTipM=TC
 48. Instituto costarricense de Acueductos y Alcantarillados. Conceptos básicos de aguas para consumo humano y disposición de aguas residuales [Internet]. 2003. Disponible en: <https://www.aya.go.cr/centroDocumetacion/catalogoGeneral/Conceptos%20b%C3%A1sicos%20de%20aguas%20para%20consumo%20humano%20y%20disposici%C3%B3n%20de%20aguas%20residuales.pdf>
 49. Ortuzer M, Esterhuiz M, Hernandez R, González J, Aranda A Elisabet. Pharmaceutical Pollution in Aquatic Environments: A Concise Review of Environmental Impacts and Bioremediation Systems. *Front Microbiol* [Internet]. 2022[citado el 7 Junio del 2025];26(13). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9087044/#FS1>
 50. Wilkinson J, Boxall A, Kolpin D, Leung K, Lai R, Galbán C. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2022 [citado el 21 de Junio del 2025];(8). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8872717/#abstract2>
 51. Jureczko M, Kalka J. Cytostatic pharmaceuticals as water contaminants. *Eur J Pharmacol*[Internet]. 2019 [citado el 21 de Junio del 2025]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758938/>
 52. Ledezma A, Calleja C. Ambiente y humanos coexistimos: una perspectiva inicial para el manejo de la contaminación ambiental con residuos de fármacos en Costa Rica. *Investiga TEC*[Internet].2024 [citado el 21 de Junio del 2025];17(50). Disponible en: <file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/Vol-17-Nota-4.pdf>
 53. Causanilles A, Ruedert C, Ibañez M, Emle E, Hernandez F, Voogt P. Occurrence and fate of illicit drugs and pharmaceuticals in wastewater from two wastewater treatment plants in Costa Rica.*Sci Total Environ* [Internet]. 2017[citado el 21 de Junio del

- 2025];599-600. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969717310471>
54. Cuñat Z, Ruiz M. Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión. *J Toxicol* [Internet]. 2016[citado el 21 de Junio del 2025];33(2):108-19. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/919/91949104007.pdf>
55. Impellitteri F, Multisanti C, Rusanova P, Piccione G, Falco F, Faggio C. Exploring the Impact of Contaminants of Emerging Concern on Fish and Invertebrates Physiology in the Mediterranean Sea. *Biology Basel* [Internet]. 2023[citado el 21 de Junio del 2025];12(6). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10295567/#sec4-biology-12-00767>
56. Hernandez R, Mendoza C. Metodología de la investigación: Las rutas cuantitativas, cualitativas y mixtas. Primera edición. McGraw-Hill interamericana editores; 2018. 5-15 p. Disponible en:
[file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/Metodologi%20CC%2081a%20de%20la%20Investigacio%20CC%2081n%20\(7%20ed,%20Herna%20S%20y%20Mendoza%20T\).pdf](file:///D:/Windows%20Folders/Descargas/Metodologi%20CC%2081a%20de%20la%20Investigacio%20CC%2081n%20(7%20ed,%20Herna%20S%20y%20Mendoza%20T).pdf)
57. Akbar Khan U, Löffler P, Spilsbury F, Wiberg K, Stålsby C, Yin Lai F. Towards sustainable water reuse: A critical review and meta-analysis of emerging chemical contaminants with risk-based evaluation, health hazard prediction and prioritization for assessment of effluent water quality. *J. Hazard. Mater* [Internet]. 2024 [Citado el 15 de Julio del 2025];480. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389424027547#sec0090>
58. Chao L, Anhui L, Xiaomei H, Aihua W, Lu W, Sheng C. Concentrations, probabilistic human and ecological risks assessment attribute to antibiotics residues in river water in China: Systematic review and meta-analysis. *Ecotox. Environ. Saf* [Internet]. 2024 [Citado el 15 de Julio del 2025]; 285. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651324010984>
59. Ranjan N, Kumar P, Singh N. Pharmaceuticals in water as emerging pollutants for river health: A critical review under Indian conditions. *Ecotox. Environ. Saf* [Internet]. 2022 [Citado el 20 de Julio del 2025]; 247. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651322010600>
60. Arohi D, Pandey H, Kumar A, Rajkumar H, Lata R, Muckophadhyay R. Ecological and human health risk assessment of pharmaceutical compounds in the Sirsa River of Indian Himalayas. *Environ. Pollut* [Internet]. 2024 [Citado el 20 de Julio del 2025]; 347. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749124003828#sec3>
61. Furlong E, Batt A, Glassmeyer S, Noriega MC, Kolpin D, Mash H, et al. Nationwide Reconnaissance of Contaminants of Emerging Concern in Source and Treated Drinking Waters of the United States: pharmaceuticals. *Sci. Total. Environ* [Internet]. 2020 [

- Citado el 20 de Julio del 2025];579. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7017633/>
62. Ajaz S, Hassan A, Michael R, Leush F. Removal of organic micropollutants in biologically active filters: A systematic quantitative review of key influencing factors. *J. Environ. Manage*[Internet]. 2024 [Citado el 20 de Julio del 2025];353. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479724001890>
 63. Centeno E, Cruz N, Vidal P. Tratamiento de aguas residuales ordinarias en costa rica: perfil tecnológico y perspectivas de sostenibilidad. *Ingeniería*[Internet]. 2024 [Citado el 22 de Julio del 2025];34. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-26522024000100007
 64. Zvanaka M, Tebogo M. Active pharmaceutical contaminants in drinking water: myth or fact?. *J. Fac. Pharm* [Internet]. 2024 [Citado el 22 de Julio 2025]; 32:925-45. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11554600/>
 65. Rodriguez H, Gomez A, De la cruz M, Rojas S, Rodriguez M, Gallozzo M, et al. Literature Review: Evaluation of Drug Removal Techniques in Municipal and Hospital Wastewater. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de Julio del 2025];19. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9602914/>
 66. Singh P, Geetyka P, Murti Y, Gairola J, Mahajan S, Kandhari H. Light-driven photocatalysis as an effective tool for degradation of antibiotics. *RSC advances* [Internet]. 2024 [Citado el 22 de Julio del 2025];29. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11208907/#sec2>
 67. Massima E, Tajani J, Badmus K, Perea O, Babajide O, Zang C, et al. Removal of Pharmaceutical Residues from Water and Wastewater Using Dielectric Barrier Discharge Methods—A Review. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* [Internet]. 2021 [Citado el 24 de Julio del 2025];18. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7916394/>
 68. Al-sareji O, Al-samarrai S, Ali-gmasha R, Meiczinger M, Al-juboori R, Jakab M. A novel and sustainable composite of L@PSAC for superior removal of pharmaceuticals from different water matrices: Production, characterization, and application. *Environ. Res* [Internet]. 2024 [Citado el 25 de Julio del 2025]; 251. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935124004699?via%3Dihub>
 69. Davey C, Michiel K, Praetorius A, Ther Laak T, Van Wezel A. Occurrence, hazard, and risk of psychopharmaceuticals and illicit drugs in European surface waters. *Water. Res* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de Julio del 2025];222. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135422008259>
 70. Pascal V, Augé C, Just N, Mhaoty S, Mortaud S, Pillon D. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms. *Environ. Res* [Internet]. 2022 [Citado el 25 de Julio del 2025];205. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935121017965?via%3Dihub#sec5>

71. Wang F, Xiang L, Leung K, Elsner M, Zhang Y, Guo Y. Emerging contaminants: A One Health perspective. *Innov* [Internet]. 2024 [Citado el 1 de Setiembre del 2025]; 5(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266667582400050X>
72. Zhuang M, Achmon Y, Yuping C, Liang X, Chen L, Wang H. Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environ. Pollut* [Internet]. 2021 [Citado el 1 de Setiembre del 2025];285. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749121009842?via%3Dihub#sec5>
73. Pereira A, Silva L, Laranjeiro C, Lino C, Pena A. Selected Pharmaceuticals in Different Aquatic Compartments: Part II—Toxicity and Environmental Risk Assessment. *Environ. Risk. Mol*[Internet]. 2020 [Citado el 1 de Setiembre del 2025];25. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7221825/#sec2-molecules-25-01796>
74. Minashree K, Arun K. Environmental and human health risk assessment of mixture of Covid-19 treating pharmaceutical drugs in environmental waters. *Sci. Total. Environ* [Internet]. 2021 [Citado el 4 de Setiembre del 2025]; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8686450/>
75. Macedo E, Lehnerd B, Nicell J, Usman K, Klein E. Antibiotics in the global river system arising from human consumption. *PNAS nexus* [Internet]. 2025 [Citado el 4 de Setiembre del 2025]; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12012769/>
76. Duarte D, Oldenkamp O, Ragas A. Human health risk assessment of pharmaceuticals in the European Vecht River. *Integr. Environ. Assess Manag* [Internet]. 2022 [Citado el 4 de Setiembre del 2025];18. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9790459/#abstract2>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

Anexo 1. Artículos y estudios utilizados en el capítulo de análisis de resultados.

Tabla 19. Artículos y estudios utilizados para el análisis de resultados de la investigación, según el nivel de evidencia según Sackett.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Organización Mundial de la Salud (OMS)/ 2022	1	Guidelines for drinking-water quality.	Guía	4	Públicamente	Establece una metodología integral de gestión preventiva de riesgos basada en el principio de barrera múltiple, que abarca el suministro desde la captación hasta el consumidor.	El marco exige el cumplimiento de Objetivos Basados en la Salud (HBTs), que se traducen en la identificación de peligros (microbianos, químicos y radiológicos), la evaluación y diseño del sistema, el Monitoreo Operacional de las medidas de control (incluyendo la eficacia de los tratamientos) y la Vigilancia periódica e independiente por parte de las autoridades sanitarias. La guía se

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							aplica a una amplia gama de sistemas, incluyendo suministros entubados, sistemas comunitarios pequeños y circunstancias específicas como edificios, desalación, reúso de agua y emergencias.
Rohitashw Kumar, Mahrukh Qureshi, Dinesh, Kumar Vishwakarma, Nadhir Al-Ansari, Alban Kuriqi, Ahmed Elbeltagi, Anuj Saraswat/ Chemical and environmental engineering/ 2022	2	A review on emerging water contaminants and the application of sustainable removal technologies.	Artículo de revisión	2	No aplica	Revisión de estudios recientes, sobre contaminantes emergentes, sus fuentes y su eliminación mediante la aplicación de varios tratamientos.	Existen diversas técnicas de tratamiento, para lograr mitigar las consecuencias de los CE. Específicamente, la ósmosis inversa, ultrafiltración o nanofiltración, ha demostrado ser altamente efectiva. A pesar de esto, se subraya que los datos experimentales son

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							insuficientes para predicciones precisas sobre la degradación de estos.
Ionela Cătălina Vasilachi, Dana Mihaela Asiminicesei, Daniela Ionela Fertu y Maria Gavrilescu/ Water/ 2021	6	Occurrence and Fate of Emerging Pollutants in Water Environment and Options for Their Removal.	Artículo de revisión	2	No aplica	Los autores no generan nuevos datos experimentales, sino que realizan un análisis crítico y exhaustivo de la literatura científica existente para ofrecer una visión completa sobre los contaminantes emergentes (EPs) en el medio acuático. Específicamente, la metodología implica: una mirada crítica a los desafíos actuales planteados	Se observa que las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales no son muy eficaces en su remoción, lo que lleva a la descarga de EPs en los cuerpos de agua naturales. El estudio subraya que las tecnologías híbridas, que combinan procesos con procesos fisicoquímicos, son las que muestran el mayor potencial para lograr altas eficiencias de remoción para una amplia gama de EPs, incluyendo productos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						por la presencia de EPs.	farmacéuticos y de cuidado personal.
Sarah Pizzini Elisa Giubilato, Elisa Morabito Elena Barbaro, Alessandro Bonetto, Loris Calgaro, Matteo Feltracco, Elena Semenzin, Marco Vecchiato, Roberta Zangrando, Andrea Gambaro, Antonio Marcomini /Environmental Research/2024	10	Contaminants of emerging concern in water and sediment of the Venice Lagoon, Italy	Estudio de línea de base o investigación inicial	4	Laguna de Venecia	La metodología del estudio se centró en la recopilación de muestras de agua y sedimento de la Laguna de Venecia. Estas muestras fueron tomadas en siete sitios distintos dentro de la laguna y durante cuatro estaciones del año.	Revelaron que los neonicotinoides y el EHMC fueron los contaminantes más frecuentemente cuantificados en el agua. En el caso de los sedimentos, las hormonas (estrógenos) y el BHT tuvieron las mayores frecuencias de cuantificación.
P. Rodrigues, L. Guimarães, AP. Carvalho, L. Oliva-Teles/Journal of Hazardous Materials/ 2023	13	Carbamazepine, venlafaxine, tramadol, and their main metabolites: Toxicological effects on zebrafish	Estudio experimental	3	Embriones de pez cebra zebrafish	La metodología de este estudio toxicológico consistió en	Se observó una relación dosis-respuesta para algunas malformaciones embrionarias, siendo la carbamazepina-10,11-epóxido, O-desmetilvenlafaxina y el tramadol los que

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		embryos and larvae				<p>la exposición controlada de embriones de pez cebra (zebrafish). Estos embriones fueron expuestos durante 168 horas (hpf) a diferentes concentraciones (0.1-100 µg/L) de los compuestos farmacéuticos parentales (carbamazepina, venlafaxina,</p>	<p>indujeron las tasas más altas de malformaciones. Es crucial destacar que los metabolitos de los tres fármacos principales aumentaron las malformaciones embrionarias en comparación con los controles y los compuestos parentales.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						tramadol) y sus principales metabolitos	
Efraím A. Serna-Galvis, Yudy L. Martínez-Mena, Jazmín Porras y Ricardo A. Torres-Palma/ Ingeniería y competitividad/ 2022	22	Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales - una revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	2	Informes de la OMS, artículos de investigación y documentos académicos	Esta revisión se centró en los antibióticos de mayor consumo en Colombia, su excreción a través de la orina, y su presencia en las aguas residuales y ambientales. Para recopilar la información, los autores consultaron diversas fuentes, incluyendo informes de la Organización	El estudio concluyó que los antibióticos más consumidos en Colombia son los betalactámicos, incluyendo penicilinas como la amoxicilina, ampicilina y dicloxacilina, y cefalosporinas como la cefalexina, ceftriaxona y cefradina. Se encontró que un porcentaje significativo de estos antibióticos, a menudo superior al 30% y hasta el 93% (como la cefalexina), se excreta

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Mundial de la Salud (OMS), artículos de investigación y documentos académicos.	sin cambios a través de la orina, lo que representa una vía principal de entrada a las aguas residuales.
FJ López, E. Pitarch, AM Botero-Coy, D. Fabregat-Safont, M. Ibáñez, JM Marín, A. Peruga, N. Ontañón, S. Martínez-Morcillo, A. Olalla, Y. Valcárcel, I. Varó y F. Hernández/Science of The Total Environment/ 2021	23	Removal efficiency for emerging contaminants in a WWTP from Madrid (Spain) after secondary and tertiary treatment and environmental impact on the Manzanares River	Estudio de monitor eo	3	Planta de tratamiento de aguas residuales en Madrid, España y el río Manzanares.	Para ello, se tomaron muestras compuestas de 24 horas de las aguas residuales en diferentes etapas: el influente (IWW), el efluente después del tratamiento secundario (EWW2) y el efluente después del tratamiento secundario más terciario (EWW3).	Los resultados del estudio indicaron que el tratamiento terciario mejoró notablemente la eficiencia de remoción de los productos farmacéuticos en la planta de tratamiento de aguas residuales (PTAR) de Madrid. A pesar de esta mejora, la investigación de los 40 productos farmacéuticos y 7 pesticidas monitoreados reveló que siete productos farmacéuticos detectados en el río

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Manzanares mostraron un riesgo ambiental moderado o alto aguas abajo del punto de descarga de la PTAR.
Zhenhua Yan, Yixin Zhou, Yan Zhang y Xiadong Zhang/ nternational Journal of Environmental Research and Public Health/ 2023	24	Distribution, Bioaccumulation, and Risks of Pharmaceutical Metabolites and Their Parents: A Case Study in an Yunliang River, Nanjing City	Estudio de caso	4	Río Yunliang,	Se seleccionaron 11 metabolitos farmacéuticos y 11 de sus compuestos originales como fármacos objetivo, basándose en su presencia en el ambiente acuático de la región del delta inferior del río Yangtze, incluyendo antibióticos de sulfonamida, antiinflamatorios no esteroideos, fibratos	Revelaron una distribución heterogénea, bioacumulación y riesgos de los metabolitos farmacéuticos y sus compuestos originales en el río Yunliang, Nanjing. Se detectaron la mayoría de los metabolitos y sus padres en todas las muestras de agua, con concentraciones que oscilaron entre 0.1 ng/L y 72.9 ng/L. Las concentraciones detectadas fueron

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						y fármacos psicoactivos, todos con una pureza superior al 98%. El estudio se llevó a cabo en el río Yunliang en Nanjing, China, específicamente en siete sitios de muestreo (E1-E7) ubicadas estratégicamente aguas arriba.	comparativamente más altas en la estación húmeda que en la seca, lo que se atribuyó a la variación estacional en el consumo de fármacos.
Paula Paíga, Luísa Correia-Sá, Manuela Correia, Sónia Figueiredo, Joana Vieira, Sandra Jorge, Jaime Gabriel Silva, y Cristina Delerue-Matos/ J Xenobiot/ 2024	25	Temporal Analysis of Pharmaceuticals as Emerging Contaminants in Surface Water and Wastewater Samples: A Case	Estudio de caso	2	Muestras de agua superficial y de aguas residuales. Estas últimas incluyen tanto el influente (agua de entrada)	Las muestras de agua (influyente y efluente de plantas de tratamiento de aguas residuales) fueron extraídas utilizando la técnica de extracción en	Las clases terapéuticas más encontradas fueron los analgésicos no esteroideos, esteroides, antibióticos y fármacos psiquiátricos, además de revelar un aumento de ellos a lo largo del

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Study.			como el efluente (agua de salida) de plantas de tratamiento de aguas residuales.	fase sólida (SPE) y posteriormente analizadas mediante cromatografía líquida de ultra alto rendimiento con espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS), permitiendo la detección de un mayor número de productos farmacéuticos incluso a bajas concentraciones (ng/L a µg/L)	tiempo, se concluye la necesidad de monitorear constantemente en el ambiente, debido a su alta acumulación.
Ola Nikolenko, Estanislao Pujades, Marc Teixidó, Carmen Sáez, Anna Jurado/ Chemosphere/ 2023	26	Contaminants of emerging concern in the urban aquifers of Barcelona: Do	Estudio de investigación	3	Adultos, adolescentes de 14 a 18 años, niños de 4 a 8 años, niños de 1	Enfoque multifacético para comprender el impacto de los contaminantes de	Los resultados de este estudio revelan que la ocurrencia de contaminantes de preocupación emergente

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		they hamper the use of groundwater?			a 2 años. Además de acuíferos urbanos de Barcelona y su área metropolitana.	preocupación emergente (CECs) en los acuíferos urbanos. Primero, el estudio compiló datos exhaustivos sobre la presencia de CECs específicamente en los acuíferos de Barcelona y su área metropolitana. Paralelamente, se llevó a cabo una rigurosa evaluación de los efectos de riesgo para la salud humana de los CECs medidos en el agua subterránea, considerando diferentes grupos de edad, desde adultos	(CECs) está aumentando en el agua subterránea urbana (UGW) de los acuíferos de Barcelona y su área metropolitana. Se ha detectado que algunos CECs se encuentran en altas concentraciones en la UGW, lo que limita sus posibles usos. Particularmente preocupante es que algunos CECs, como el 5-metil-1H-benzotriazol y ciertos fármacos (azitromicina valsartán, ácido valsartán, lamotrigina, gabapentina, venlafaxina y lidocaína), conllevan efectos de riesgo para la salud humana que van de muy altos a intermedios

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						hasta niños pequeños (1-2 años), identificando que el riesgo aumenta en los grupos más jóvenes	en caso de ingestión.
Joel Alean Flórez, Daniela Márquez Méndez, Saudith Burgos Núñez, German Enamorado Montes, José Marrugo Negrete/ Revista de Investigación Agraria y Ambiental/ 2021	27	Productos farmacéuticos y de cuidado personal presentes en aguas superficiales, de consumo humano y residuales en el departamento de Córdoba, Colombia.	Estudio evaluativo y exploratorio	4	Aguas superficiales, de consumo humano y residuales en el río Sinú y en la ciudad de Montería.	Evaluación de la presencia de cinco contaminantes emergentes (naproxeno, ibuprofeno, gemfibrozilo, cafeína y triclosán) en muestras de agua de consumo humano, agua residual y agua superficial recolectadas en el departamento de Córdoba, Colombia, específicamente en	El ibuprofeno fue el compuesto más frecuentemente detectado en las tres clases de muestras de agua (superficial, de consumo y residual), lo que se relaciona con su alto consumo por parte de la población. Se destacó la detección de ibuprofeno y gemfibrozilo en agua de consumo humano, sugiriendo una baja eficacia de los procesos de potabilización

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						el río Sinú y en la ciudad de Montería	actuales para eliminar estos contaminantes, lo que podría constituir un problema de salud pública a futuro, ya que las plantas de abastecimiento de agua no los tienen en cuenta en sus sistemas.
Daniel Jacobo-Marín, Germán Santacruz de León/ Revista de derecho ambiental/ 2021	29	Contaminantes emergentes en el agua: Regulación en México, principio precautorio y perspectiva comparada.	Análisis de regulación jurídica	5	Regulación jurídica de los contaminantes emergentes en las fuentes y cuerpos de agua en México.	Se basó en la realización de tres tareas específicas. En primer lugar, se llevó a cabo una revisión documental y bibliográfica exhaustiva para explorar conceptos centrales como el derecho humano al agua, los contaminantes emergentes, el	Existe un significativo vacío legal en la regulación jurídica mexicana que aborde específicamente estas sustancias. Esta ausencia normativa obstaculiza el cumplimiento del derecho humano al agua y al saneamiento, especialmente en lo que respecta al saneamiento adecuado y el suministro de agua de calidad para

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						principio precautorio ambiental y la regulación sobre la calidad de las aguas. Seguidamente, se realizó un examen legislativo exhaustivo centrado en la normativa mexicana referente a los contaminantes emergentes	el consumo doméstico, ya que los sistemas de tratamiento de aguas residuales y potabilizadoras actuales en México no están diseñados para su remoción. Aunque la investigación científica en México está documentando su presencia y desarrollando técnicas de detección y degradación, aún son escasas en comparación con marcos como el de la Unión Europea
Yolanda Picó, Damià Barceló/ COESH/ 2023	30	Microplastics and other emerging contaminants in the environment after COVID-19	Estudio de revisión	2	El estudio incluye encuestas a residentes chinos sobre el	Revisión bibliográfica exhaustiva, donde los autores compilaron y	El estudio concluye que la pandemia de COVID-19 ha provocado un aumento significativo en la presencia de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		pandemic: The need of global reconnaissance studies.			consumo de desinfectantes domésticos y análisis de aguas residuales para evaluar el consumo de drogas (lícitas e ilícitas) y productos farmacéuticos en diversas ciudades y países (como España, Grecia, EE. UU. y otros en Europa y Asia).	sintetizaron la evidencia científica existente para investigar la presencia de contaminantes emergentes que aumentaron debido a la pandemia de COVID-19 en el medio ambiente y su impacto potencial en la salud ambiental. Esto incluyó la revisión del estado actual de los conocimientos sobre las implicaciones toxicológicas de estos contaminantes, con un enfoque	contaminantes emergentes en el medio ambiente, incluyendo equipos de protección personal (EPP), desinfectantes y productos farmacéuticos. Se ha observado que estos contaminantes tienen efectos nocivos potenciales en organismos acuáticos y la salud humana, destacando un aumento preocupante en la resistencia antimicrobiana (RAM) debido a la descarga de antimicrobianos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						particular en sus efectos en organismos acuáticos	
Tim J.H. Jonkers, Peter H.J. Keizers, Frederic Béen, Jeroen Meijer, Corine J. Houtman, Imane Al Gharib, Douwe Molenaar, Timo Hamers, Marja H. Lamoree/ Chemosphere/ 2023	32	Identifying antimicrobials and their metabolites in wastewater and surface water with effect-directed análisis.	Estudio experimental	3	Dos plantas de tratamiento de aguas residuales de los Países Bajos, ubicadas en Utrecht y Nieuwegein.	Análisis dirigido por efectos, para identificar contaminantes antimicrobianos en el medio acuático. Se tomaron muestras de aguas residuales (influyentes y efluentes) y aguas superficiales (aguas arriba y aguas abajo de la descarga) en dos sitios de estudio. Estas muestras fueron enriquecidas y sometidas a	La investigación identificó específicamente antibióticos como la claritromicina y la azitromicina, junto con un metabolito antibiótico bioactivo, la 14-OH(R) claritromicina, además subraya la necesidad crítica de incluir los efectos tóxicos de estos metabolitos bioactivos en las evaluaciones de riesgo ambiental.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						fraccionamiento de alta resolución, generando 80 fracciones que luego fueron evaluadas en un bioensayo de antibióticos para confirmar la bioactividad.	
Roberta Hofman-Caris , Milou Dingemans , Astrid Reus , Sanah Majid Shaikh , Julian Muñoz Sierra , Ursula Karges , Tim aus der Beek , Eugénia Nogueiro , Christopher Lythgo , Juan Manuel Parra Morte , Maria Bastaki , Rositsa Serafimova , Anja Friel , Daniele Court Marques , Andreas Uphoff , Lucie Bielska , Claudio Putzu , Laura Ruggeri , Paschalina Papadaki/ EFSA journal/ 2023	33	Guidance document on the impact of water treatment processes on residues of active substances or their metabolites in water abstracted for the production of drinking wáter.	Docum ento de Orienta ción y Marco Normat ivo.	5	No aplica.	La metodología resumida en el documento es un marco escalonado y proporcionado diseñado para la evaluación y gestión de riesgos de sustancias activas (AS) y sus productos de transformación (TPs) presentes en	Los resultados y conclusiones principales de este documento de orientación giran en torno a un marco escalonado para la evaluación y gestión de riesgos de sustancias activas (AS) y sus productos de transformación (TPs) en el agua potable. El estudio permite

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>el agua utilizada para producir agua potable. Inicialmente, se determina si los residuos de AS o sus metabolitos (eTPs) están presentes en las fuentes de agua (superficial o subterránea) en concentraciones que superen los valores límite.</p>	<p>identificar preocupaciones reales para la salud pública al determinar la presencia de residuos de AS o sus metabolitos (eTPs) en fuentes de agua y, crucialmente, evaluar la formación de TPs potencialmente dañinos durante los procesos de tratamiento del agua.</p>
David Fabregat-Safont, Ana M. Botero-Coy, Jessica I. Nieto-Juárez, Ricardo A. Torres-Palma, Félix Hernández /Chemosphere/ 2023	34	Searching for pharmaceutically active products and metabolites in environmental waters of Peru by HRMS-based screening: Proposal for	Estudio observacional descriptivo con enfoque aplicado.	5	Aguas ambientales de Perú.	La metodología resumida en el documento consiste en un cribado de amplio alcance y alta resolución basado en espectrometría de masas (HRMS) para	Se destacó que los antibióticos y sus metabolitos fueron los compuestos detectados con mayor frecuencia, y el uso de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		future monitoring and environmental risk assessment.				identificar y caracterizar la presencia de productos farmacéuticos y sus metabolitos en aguas ambientales de Perú.	movilidad iónica (LC-IMS-HRMS) permitió la identificación tentativa de compuestos sin estándares analíticos de referencia con un alto nivel de confianza. Como conclusión clave, basándose en estos hallazgos, el estudio propone una estrategia para el monitoreo futuro de PhACs y metabolitos relevantes en el ambiente acuático peruano, lo que a su vez permitirá enfocar la evaluación de riesgos ambientales
Elizabeth Holton, Edward Archer, James Fidal, Thomas Kjeldsen, Gideon Wolfaardt, Barbara Kasprzyk-Hordern/ Environment International/ 2022	36	Spatiotemporal urban water profiling for the assessment of environmental	Estudio observacional descriptivo	5	La planta de tratamiento de aguas residuales y los asentamientos	La metodología utilizada en el estudio se centró en el perfilado de aguas urbanas. Esta	El estudio concluyó que el perfilado de aguas urbanas fue una herramienta efectiva para cuantificar la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		and public exposure to antimicrobials (antibiotics, antifungals, and antivirals) in the Eerste River Catchment, South Africa.	longitudinal		informales.	técnica se aplicó en la cuenca del río Eerste en Sudáfrica durante un período de 10 a 11 meses para determinar el uso de agentes antimicrobianos (AA) en una región con registros de prescripciones limitados y acceso deficiente a saneamiento. Para ello, se procesaron 812 muestras utilizando UPLC-MS/MS para la cuantificación de 56 antimicrobianos y 26 de sus metabolitos	exposición ambiental a antimicrobianos (AA) e identificar puntos críticos de contaminación en la cuenca del río Eerste. Se encontró que los antirretrovirales (ARV), especialmente emtricitabina y lamivudina, fueron los fármacos más prevalentes, seguidos por medicamentos contra la tuberculosis y sulfonamidas. La planta de tratamiento de aguas residuales de Stellenbosch demostró una muy buena eficiencia en la remoción de AA, logrando una reducción significativa

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							de la carga ambiental y eliminando eficazmente los ARV (>97%), beta-lactámicos, nitrofurantoína y trimetoprim.
Carlos E. Rodríguez-Rodríguez, Didier Ramírez-Morales, Juan Antonio Gutiérrez-Quirós, Sebastián Rodríguez-Saravia, Diego Villegas-Solano/ Environmental monitoring and assessment/ 2024	41	Occurrence of pharmaceuticals in Latin America: case study on hazard assessment and prioritization in Costa Rica.	Revisión bibliográfica	2	Estudios que fueron publicados entre 2009 y 2024 y se llevaron a cabo en países como Brasil, México, Colombia, Ecuador, Perú, Argentina y Costa Rica.	Revisión de estudios de monitoreo existentes en América Latina, publicados entre 2009 y 2024, específicamente en países como Brasil, México, Colombia, Ecuador, Perú y Argentina. El segundo enfoque metodológico consistió en el análisis del caso de Costa Rica, que	Respecto al caso de Costa Rica, el estudio arrojó conclusiones más específicas basadas en el monitoreo de 2011 y 2018-2019. La evaluación de riesgos mediante el cociente de riesgo (HQ) para el período 2018-2019 identificó un total de 25 compuestos con riesgo medio o alto de los 37 detectados. A través de un enfoque de priorización que consideró la Frecuencia

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>implicó una evaluación de riesgos y priorización de productos farmacéuticos.</p>	<p>de Aparición (FoA), la Frecuencia de superación de la Concentración Sin Efecto Predicha (FoE) y la Extensión de la superación de la PNEC (EoE), se estableció una lista crítica de nueve productos farmacéuticos: cafeína, difenhidramina, acetaminofén, lovastatina, gemfibrozilo, ciprofloxacina, ibuprofeno, doxiciclina y norfloxacina.</p>
<p>Uzair Akbar Khan, Paul Löffler, Francis Spilsbury, Karin Wiberg, Cecilia Stålsby Lundborg, Foon Yin Lai/ Journal of Hazardous Materials/ 2024</p>	57	<p>Towards sustainable water reuse: A critical review and meta-analysis of</p>	Metaanálisis	1	No aplica	<p>La metodología empleada es un nuevo enfoque cuantitativo holístico que realiza</p>	<p>Los químicos de mayor prioridad son principalmente</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		emerging chemical contaminants with risk-based evaluation, health hazard prediction and prioritization for assessment of effluent water quality				un metaanálisis de los CECs químicos, evaluando su potencial para 14 características de riesgo y peligro, como el riesgo ecológico, el peligro ambiental y el peligro para la salud humana. Estas características se puntúan y clasifican, dando como resultado una lista única y priorizada de CECs químicos.	productos farmacéuticos, con la venlafaxina liderando la lista. Se encontró que 30 de estos químicos prioritarios, en su mayoría farmacéuticos, presentan un riesgo ecológico significativo (coeficiente de riesgo ≥ 1). Además, 16 de ellos mostraron un peligro ambiental por ser persistentes y móviles, al menos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							cuatro peligros para la salud humana, incluyendo sensibilización cutánea, toxicidad para el desarrollo, hepatotoxicidad y carcinogenicidad.
Chao Li, Anhui Li, Xiaomei Hui, Aihua Wang, Lu Wang y Sheng Chang/ Ecotoxicology and Environmental Safety/2024	58	Concentrations, probabilistic human and ecological risks assessment attribute to antibiotics residues in river water in China: Systematic review and meta-	Revisión sistemática y metaanálisis	1	Se incluyeron sesenta y dos artículos científicos sobre antibióticos en el agua de ríos, 272 informes de datos. Específicamente en el agua de ríos en China.	Los investigadores realizaron un meta-análisis de las concentraciones de antibióticos usando un modelo de efectos aleatorios y evaluaron los riesgos para la salud humana (mediante el cociente de	Revelaron que la concentración global agrupada de residuos de antibióticos en el agua de ríos en China fue de 24.262 ng/L. El sulfametoxazol fue el de mayor concentración. Como conclusión principal, el estudio sugiere la imperiosa

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		analysis.			Sustancias estudiadas: Los amoxicilina, tetraciclina, sulfametoxazol, ciprofloxacina, trimetoprima y azitromicina.	peligro objetivo - THQ y THQ total - TTHQ, y el riesgo carcinogénico - CR) y ecológicos (mediante el cociente de peligro ecológico - EHQ y el modelo de simulaciones de Monte Carlo - MCS).	necesidad de implementar planes efectivos de monitoreo y control de la calidad del agua para reducir las concentraciones de antibióticos, especialmente SMX, TCN y CIP, en el agua de los ríos de China.
Nitin Ranjan, Prabhat Kumar Singh y Nityanand Singh Maurya/ Ecotoxicology and Environmental Safety/ 2022	59	Pharmaceuticals in water as emerging pollutants for river health: A critical review under Indian conditions.	Revisión crítica	4	No aplica	Síntesis y análisis exhaustivo de la literatura científica existente para evaluar los contaminantes farmacéuticos (PPs) en el agua y su impacto en la salud de los ríos, específicamente en	Se identificó que las aguas residuales de unidades de fabricación farmacéutica, hospitales y aguas residuales domésticas son las principales fuentes de PPs en los cuerpos de agua naturales. Se encontró que PPs específicos como

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>las condiciones de la India. La metodología implicó la revisión de efectos perjudiciales de los PPs en el medio ambiente acuático, examinando su impacto en indicadores químicos y bióticos de la salud fluvial.</p>	<p>azitromicina, cafeína (el más frecuente en ríos indios), diclofenaco, naproxeno, norfloxacino y sulfametoxazol están presentes en concentraciones significativamente por encima de sus valores de concentración predicha.</p>
<p>Arohi Dixit, Himanshu Pandey, Rajiv Rana, Anil Kumar, Rajkumar Herojeet, Renu Lata, Raj Mukhopadhyay, Santanu Mukherjee, Binoy Sarkar/ Environ Pollut/ 2024</p>	60	<p>Ecological and human health risk assessment of pharmaceutical compounds in the Sirsa River of Indian Himalayas</p>	<p>Estudio observacional</p>	4	<p>Ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR), cetirizina (CTZ) y oxalato de citalopram (ECP en ek río Sirsa.</p>	<p>La metodología empleada en este estudio fue una investigación empírica y primaria centrada en la evaluación del riesgo ecológico y para la salud humana de</p>	<p>Se encontraron concentraciones de cuatro productos farmacéuticos clave (ciprofloxacina (CIP), norfloxacina (NOR), cetirizina (CTZ) y oxalato de citalopram</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>microcontaminantes farmacéuticos. El estudio investigó directamente la distribución y las concentraciones de cuatro fármacos específicos (ciprofloxacina, norfloxacina, cetirizina y oxalato de citalopram) en muestras de agua del río Sirsa en la región de Baddi-Barotiwala-Nalagarh (BBN) de los Himalayas indios</p>	<p>(ECP)) que variaron de "no detectado" a 50 µg/L-1, con la ciprofloxacina y la cetirizina superando los 100 µg/L-1 en algunos lugares con descargas directas de aguas residuales. Respecto al riesgo para la salud humana (HQ), el oxalato de citalopram (ECP) tuvo el cociente de peligro más alto en niños (7-17 años) y adultos, mientras que la cetirizina fue la más alta para niños de 0-6 años, y la ciprofloxacina la más baja en todos los</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							grupos.
Edward T Furlong, Angela L Batt, Susan T Glassmeyer, Mary C Noriega, Dana W Kolpin, Heath Mash, Kathleen M Schenck/ Ciencia Total Environ/ 2020	61	Nationwide reconnaissance of contaminants of emerging concern in source and treated drinking waters of the United States: Pharmaceuticals	Estudio de campo longitudinal	4	25 plantas de tratamiento de agua potable	El estudio empleó una metodología de reconocimiento nacional en dos fases, resultado de una colaboración entre el Servicio Geológico de los Estados Unidos (USGS) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA). Se recolectaron muestras de agua de origen y agua tratada de 25 plantas de tratamiento de	En la Fase I, se detectaron 11 fármacos diferentes en las muestras de agua de origen y 7 en las muestras de agua tratada, con medianas de cinco y dos detecciones, respectivamente. Para la Fase II, se identificaron 58 productos farmacéuticos distintos en las muestras de agua de origen y 35 en las tratadas, con medianas de ocho y dos detecciones, respectivamente, destacando que los fármacos suelen

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						agua potable seleccionadas en todo Estados Unidos.	presentarse en mezclas.
Sana Ajaz, Ashraf Aly Hassan, Ruby N Michael y Frederic D L Leusch./ Journal of Environmental Management/ 2024	62	Removal of organic micropollutants in biologically active filters: A systematic quantitative review of key influencing factors	Revisión sistemática cuantitativa	1	Se analizaron un total de 120 estudios de biofiltración de 25 países	Este estudio es una revisión sistemática cuantitativa que analizó 120 estudios de biofiltración de 25 países para evaluar la eliminación de microcontaminantes orgánicos (OMPs) como productos farmacéuticos y de cuidado personal del agua.	Revelaron que el carbón activado granular (GAC), ya sea solo o combinado con otros medios de biofiltración, es altamente eficiente en la remoción de una amplia gama de OMPs. Un hallazgo crucial fue que la pre-oxidación mejora significativamente la eliminación de OMPs y reduce el tiempo de contacto de lecho vacío (EBCT) necesario, logrando remociones medianas de entre 65% y >90% para diversos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							OMPs, especialmente aquellos de difícil biodegradación y adsorción
Erick Centeno Mora, Nidia Cruz Zúñiga, Paola Vidal Rivera/ Ingeniería/ 2024	63	Tratamiento de aguas residuales ordinarias en costa rica: perfil tecnológico y perspectivas de sostenibilidad	Estudio mixto	3	Percepción de 116 personas técnicas	La metodología empleada en el estudio fue de abordaje mixto, diseñada en dos etapas complementarias para analizar la realidad del tratamiento de aguas residuales ordinarias en Costa Rica al año 2022. La primera etapa se centró en un análisis cuantitativo de bases de datos, examinando información	El estudio concluyó que el saneamiento de aguas residuales en Costa Rica presenta un gran rezago, con menos del 15 % de la población conectada al alcantarillado sanitario con planta de tratamiento de aguas residuales (PTAR), y menos del 40 % del total del agua tratada cumplió con los límites de vertido establecidos en la reglamentación vigente, en un panorama

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>secundaria de tres fuentes institucionales públicas: proyectos de PTARs tramitadas en el sistema Administrador de Proyectos Constructivos (APC) desde 2011 hasta 2021, la segunda, consistió en consultas a la comunidad técnica y científica.</p>	<p>caracterizado por una sobredescentralización de la gestión. El perfil tecnológico está marcado por la clara predominancia de los sistemas aeróbicos de lodos activados (más del 90 % de los casos) por aspectos de tradición y expertise técnica en el sector. Se demostró que los sistemas anaeróbicos solos, lagunares y filtros biológicos presentaron problemas para cumplir con la normativa de vertido en parámetros como la DBO, DQO, SST y SAAM.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Zvanaka Mazhandu, Tebogo Mashifana/ DARU Journal/2024	64	Active pharmaceutical contaminants in drinking water: myth or fact?	Estudio de revisión	2	No aplica	La metodología consistió en proporcionar una evaluación exhaustiva del estado actual del conocimiento sobre la presencia de ingredientes farmacéuticos activos (APIs) en las fuentes de agua potable, investigando si este problema es un mito o una realidad. Para lograr esto, los autores sintetizaron evidencia de numerosos estudios existentes para examinar la prevalencia de los	Los métodos convencionales de tratamiento de agua han demostrado ser ineficaces para eliminar completamente los APIs, con eficiencias de remoción variables e incluso negativas para algunos compuestos. Esta persistencia conlleva riesgos significativos, como la disrupción endocrina, la promoción de resistencia a antibióticos y la bioacumulación en la cadena alimentaria, afectando tanto a los organismos acuáticos como a la salud humana. En respuesta a esto, el estudio concluye que las

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						APIs en el agua, la eficacia de los métodos de tratamiento convencionales y el potencial de aplicación de tecnologías verdes innovadoras para su eliminación sostenible.	tecnologías verdes innovadoras, como la nanotecnología (nanoadsorbentes, nanofiltración), el tratamiento con microalgas y la ósmosis inversa, son soluciones prometedoras por sus altas eficiencias de remoción y beneficios ambientales.
Henry Rodríguez-Serin, Auria Gamez-Jara, Magaly De La Cruz-Noriega, Segundo Rojas-Flores, Magda Rodriguez-Yupanqui, Moises Gallozzo Cardenas, José Cruz-Monzon/ Int J Environ Res Public Health/2022	65	Literature Review: Evaluation of Drug Removal Techniques in Municipal and Hospital Wastewater	Revisión sistemática	1	Se seleccionaron 31 artículos de acceso abierto.	Diseño no experimental, descriptivo, cualitativo-cuantitativo, correspondiente a una revisión sistemática sin metaanálisis. El objetivo central de esta metodología	Los resultados principales de esta revisión sistemática indicaron que se encuentran frecuentemente altas concentraciones de productos farmacéuticos en las aguas residuales. Específicamente, se detectaron analgésicos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>fue evaluar las mejores técnicas para la eliminación de productos farmacéuticos de las aguas residuales municipales y hospitalarias.</p>	<p>como el naproxeno (1.37 mg/L) y antibióticos como la norfloxacina (0.561 mg/L). Al evaluar las mejores técnicas para la eliminación de estos fármacos de las aguas residuales municipales y hospitalarias, el estudio reveló que la ósmosis inversa, la ozonización y los lodos activados demostraron la mejor eficiencia de remoción, logrando valores de hasta el 99%. Como conclusión, la ósmosis inversa se destacó como una de las técnicas más eficientes para eliminar ofloxacina, sulfametoxazol, carbamazepina y</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							diclofenaco de las aguas residuales municipales, con tasas de remoción que varían entre el 96% y el 99.9
Praveen P Singh, Geetika Pandey, Yogesh Murti, Jagriti Gairola, Shriya Mahajan, Harsimrat Kandhari, Shraddha Tivari, Vishal Srivastava/ RSC Advances/2024	66	Light-driven photocatalysis as an effective tool for degradation of antibiotics	Estudio de revisión exhaustiva	2	No aplica.	La metodología empleada en el artículo consistió en un estudio de revisión exhaustiva de la literatura científica reciente. El propósito central fue analizar y sintetizar los avances en la degradación fotocatalítica de una amplia gama de antibióticos en soluciones acuosas.	Los resultados del estudio de revisión indican que la fotocatalisis impulsada por luz es una herramienta prometedora y altamente efectiva para la degradación de diversos antibióticos en soluciones acuosas. Se observó una alta eficiencia de degradación (frecuentemente entre 80% y 100%) para una amplia gama de clases de antibióticos, incluyendo

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							tetraciclinas, sulfonamidas, fluoroquinolonas, macrólidos, β -lactámicos, nitroimidazoles y otros antibióticos diversos, bajo distintas fuentes de luz y con una variedad de fotocatalizadores.
Emile S Massima Mouele, Jimoh O Tijani, Kassim O Badmus, Omoniyi Perea, Omotola Babajide, Cheng Zhang, Tao Shao, Eduard Sosnin, Victor Tarasenko, Ojo O Fatoba, Katri Laatikainen, Leslie F Petrik/ Environmental Research and public health/2021	67	Removal of Pharmaceutical Residues from Water and Wastewater Using Dielectric Barrier Discharge Methods—A Review	Estudio de revisión	2	No aplica	Fue un estudio de revisión exhaustiva. El objetivo principal de esta revisión fue analizar y sintetizar la literatura científica existente sobre la eficacia de las tecnologías de descarga de barrera dieléctrica (DBD) para la eliminación de contaminantes	Se demostraron altas eficiencias de remoción, superando en muchos casos el 90% y llegando hasta el 99% para una amplia gama de fármacos, incluyendo antibióticos, analgésicos (ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco), anticonvulsivos (carbamazepina) y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>farmacéuticos persistentes (PPPs) en agua y aguas residuales. Para ello, los autores compilaron y examinaron investigaciones publicadas que detallan las fuentes, la ocurrencia y los tipos de fármacos presentes en las aguas residuales.</p>	<p>hormonas. La eficiencia de las configuraciones de DBD depende de factores como el tiempo de tratamiento, la concentración inicial del contaminante, el tipo de gas, el pH y la potencia de descarga. Las DBD también se consideran energéticamente eficientes, rentables y ambientalmente benignas.</p>
<p>Osamah J. Al-sareji, Shatha Y. Al-Samarrai, Ruqayah Ali Grmasha, Mónica Meiczinger, Raed A. Al-Juboori, Miklós Jaka, Viola Somogyi, Norbert Miskolczi , Khalid S. Hashim/ Environmental Research/ 2024</p>	68	<p>A novel and sustainable composite of LAPSAC for superior removal of pharmaceuticals from different water matrices:</p>	Estudio experimental	3	Aguas residuales Milli-Q (MQ).	<p>Evaluar la eficacia de las cáscaras de pistacho como soporte para la lacasa, apuntando específicamente a la eliminación de contaminantes emergentes como</p>	<p>Se logró una eliminación casi completa (>99%) de diclofenaco, carbamazepina y ciprofloxacino en agua y aguas residuales</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Production, characterization, and application				diclofenaco (DCF), carbamazepina (CBZ) y ciprofloxacino (CIP) en muestras de agua y aguas residuales Milli-Q (MQ).	tratadas con Milli-Q (MQ). La adsorción fue responsable de más del 80% de la eliminación, y el resto se vio facilitado por la degradación de las cascas. LAPSAC mantuvo una eliminación efectiva de fármacos de $\geq 60\%$ durante hasta seis ciclos de tratamiento, lo que subraya la prometedora aplicación de este material en el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							tratamiento de aguas residuales.
Charlie J.E. Davey, Michiel H.S. Kraak, Antonia Praetorius, Thomas L. ter Laak, Annemarie P. van Wezel/ Water Research/ 2022	69	Ocurrence, Hazard, and risk of Psycho-pharmaceuticals and illicit drugs in European Surface Waters.	Artículo de revisión	2	El estudio se centra en un total de 702 compuestos que fueron categorizados como psicofármacos y drogas ilícitas.	La metodología de este estudio se centró en una evaluación exhaustiva de datos existentes para comprender el riesgo que representan los psicofármacos y las drogas ilícitas en las aguas superficiales europeas, y para identificar las brechas de conocimiento que impiden una evaluación completa. Inicialmente, los	El estudio concluyó que la disponibilidad de datos sobre la ocurrencia y la ecotoxicidad de psicofármacos y drogas ilícitas en las aguas superficiales europeas es muy limitada, con solo el 49% de los 702 compuestos analizados con datos de ocurrencia y apenas el 15% con datos de ecotoxicidad. Debido a esto, el riesgo pudo ser evaluado para solamente 87 (12%) de los compuestos, de los cuales 23 (3.3%) indicaron un riesgo potencial para los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						autores seleccionaron y categorizaron 702 compuestos, basándose en las 502 sustancias farmacéuticas de la clase terapéutica anatómica (ATC) 'N' y una lista de drogas ilícitas según la Ley del Opio holandesa.	organismos acuáticos y destacaron que muchos psicofármacos comunes carecen completamente de datos para la evaluación de riesgos.
Pascal Vaudin, Corinne Augé, Nathalie Just, Sakina Mhaouty-Kodja, Stéphane Mortaud, Delphine Pillon/ Environmental Research/2022	70	When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms	Estudio de revision	2	No aplica	Esta revisión tuvo como objetivo principal analizar los posibles efectos de la exposición ambiental a tres clases específicas de fármacos antibióticos, antidepresivos y	La exposición ambiental a antibióticos, antidepresivos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tiene potenciales efectos adversos en el neurodesarrollo. Estos efectos se explican a

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>medicamentos antiinflamatorios no esteroideos sobre el neurodesarrollo. Para ello, los autores compilaron y analizaron estudios experimentales que investigan los modos de acción subyacentes de estos fármacos, incluyendo aquellos relacionados con la disrupción endocrina, así como sus mecanismos moleculares, como las modificaciones epigenéticas. Adicionalmente, la metodología</p>	<p>través de modos de acción subyacentes que incluyen la disrupción endocrina y mecanismos moleculares como las modificaciones epigenéticas. Adicionalmente, se destaca la contribución de la neuroimagen para evaluar estos efectos adversos de las tres clases de fármacos.</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>incluyó la consideración de la contribución de la neuroimagen en la evaluación de los efectos adversos de estas tres clases de productos farmacéuticos en el contexto de la contaminación ambiental.</p>	
<p>Fang Wang, Leilei Xiang, Kelvin Sze-Yin Leung, Martin Elsner, Ying Zhang, Yuming Guo, Bo Pan/ Innovation/ 2024</p>	71	<p>Emerging contaminants: A One Health perspective.</p>	<p>Artículo de revisión</p>	2	No aplica	<p>La metodología consistió en articular un panorama completo de los CE, sus desafíos y las futuras direcciones para su gestión global.</p>	<p>los CE persisten, se bioacumulan y se movilizan, afectando la calidad del suelo, el agua y el aire, y planteando riesgos directos para la salud humana (como resistencia a antibióticos, trastornos endocrinos, enfermedades cardiopulmonares y</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							neurotoxicidad) y la de los ecosistemas.
Mei Zhuang, Yigal Achmon, Yuping Cao, Xiaomin Liang, Liang Chen, Hui Wan, Bupe A. Siame, Yin Leung/ Environmental Pollution/ 2021	72	Distribution of antibiotic resistance genes in the environment	Artículo de revisión	2	No aplica	Utilizan el Procesamiento del Lenguaje Natural (PLN) de 496.640 artículos publicados sobre el resistoma en los últimos 30 años para mostrar la distribución, diversidad y propagación de la resistencia a los antibióticos y los ARG en diferentes hábitats de diferentes países y regiones.	Los resultados del NLP arrojaron una frecuencia total de 91 subtipos de ARG y cubrieron el 80 % de todas las publicaciones recuperadas (9374 artículos). Los 50 principales subtipos de ARG cubrieron ocho familias de antibióticos: β -lactámicos (bla), sulfonamidas (sul), tetraciclinas (tet), aminoglucósidos (aad), multifármacos (mec), anfenicol (flo), trimetoprima (dfr) y glucopeptidos (van). Entre los 15 principales

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							subtipos de ARG informados, mecA (multifármaco) fue el más reportado a nivel mundial, seguido por β -lactama (bla), glicopéptido (vanA , vanB), sulfonamida (sul1 , sul2) y tetraciclina (tetM).
André Pereira, Liliana Silva, Célia Laranjeiro, Celeste Lino, Angelina Pena/ Molecules/2020	73	Selected Pharmaceuticals in Different Aquatic Compartments: Part II—Toxicity and Environmental Risk Assessment	Revisión sistemática	1	120 estudios	La metodología de este estudio consistió en una revisión sistemática de la literatura para analizar la toxicidad y la evaluación del riesgo ambiental (ERA) de productos farmacéuticos en el medio acuático. Para ello, se realizó una búsqueda	Los resultados de esta revisión sistemática revelaron que la mayoría de los grupos farmacéuticos estudiados, con la excepción de los ansiolíticos, presentaron

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>bibliográfica en Google Scholar utilizando el término "ecotoxicología" junto con cada uno de los 22 productos farmacéuticos, 6 metabolitos y productos de transformación seleccionados.</p>	<p>efectos tóxicos en organismos acuáticos a concentraciones por debajo de 1 µg L⁻¹. Se identificó a los peces como el nivel trófico más sensible a la toxicidad, seguidos por los invertebrados y las algas. En cuanto a la evaluación del riesgo ambiental (ERA), los cocientes de riesgo (RQ) calculados fueron superiores a 1 en</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							<p>todos los cuerpos de agua y para los tres niveles tróficos evaluados (algas, invertebrados y peces), lo que indica una significativa presión ecotoxicológica en estos compartimentos. Los RQs más elevados se observaron en las aguas residuales influentes, siendo los grupos terapéuticos con mayor riesgo las</p>

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							hormonas, antiepilépticos, antiinflamatorios y antibióticos.
Minashree Kumari, Arun Kumar/ Sci Total Environ/ 2022	74	Environmental and human health risk assessment of mixture of Covid-19 treating pharmaceutical drugs in environmental Waters.	análisis observacional y predictivo	4	Los fármacos de tratamiento de COVID-19 y sus metabolitos.	La metodología empleada en este estudio es una evaluación de riesgo cuantitativa y primaria, que se enfoca en determinar el impacto de los fármacos utilizados para tratar el COVID-19 en las aguas ambientales y en la salud humana. Los investigadores identificaron la exposición a riesgos ecológicos y para la	

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						salud humana de estos productos farmacéuticos y sus metabolitos en el agua. Para ello, predijeron las concentraciones ambientales de los compuestos farmacéuticos en especies acuáticas basándose en las concentraciones presentes en el agua superficial.	
Heloisa Ehalt Macedo, Bernhard Lehner, Jim A Nicell, Usman Khan, Eili Y Klein/ PNAS Nexus/ 2025	75	Antibiotics in the global river system arising from human consumption.	estudio observacional con modelo ambiental,	4	Antibióticos en el sistema fluvial	Utilizan el modelo de destino global de contaminantes HydroFATE para estimar las concentraciones de los 40 antibióticos más consumidos por	Los principales compuestos que contribuyen a altos niveles de exposición son la amoxicilina (45 % en longitud), la ceftriaxona (25 %) y la cefixima (17 %). Los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
			primario.			los humanos (es decir, que representan el 90% del consumo humano total de antibióticos en todo el mundo. Investigando 23,8 millones de km de longitud total de ríos.	efectos de la exposición crónica a bajas concentraciones de antibióticos son inciertos. El riesgo más probable asociado con la exposición crónica a residuos de antibióticos es la resistencia bacteriana.
Daniel J Duarte, Rik Oldenkamp, Ad M J Ragas/ Integrated environmental assessment and management/ 2022	76	Human health risk assessment of pharmaceuticals in the European Vecht River	Estudio de caso	4	15 API individuales	La metodología de este estudio se centró en una evaluación sistemática de riesgo para la salud humana que no implicó experimentación directa con seres humano. Para llevar a cabo esta	El estudio reveló que bajo condiciones ambientales y de comportamiento humano muy extremas, los riesgos asociados a las mezclas de API fueron de potencial preocupación, mientras que los riesgos de los API individuales fueron insignificantes, con

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						<p>evaluación, los investigadores desarrollaron y utilizaron un modelo de exposición. Este modelo fue diseñado para estimar los riesgos combinados de la exposición oral y dérmica a 15 ingredientes farmacéuticos activos (API) individuales y sus mezclas, presentes en el río Vecht.</p>	<p>algunas excepciones. Específicamente, el antibiótico doxiciclina mostró los riesgos más altos, mientras que el analgésico fenazona presentó los riesgos más bajos. Como conclusión, el estudio subraya que, aunque los riesgos generales son aceptables en condiciones normales, es crucial considerar escenarios extremos.</p>

Fuente: Elaboración propia 2025

Re: referencia que corresponde