

Análisis de fármacos en aguas residuales de tres hospitales de la ciudad de Puebla, México

Analysis of pharmaceuticals in wastewater of three hospitals in the city of Puebla, Mexico

Castro-Pastrana, L.I.^{a1}, Cerro-López, M.^{a2*}, Toledo-Wall, M.L.^{a3}, Gómez-Oliván, L.M.^b, Saldívar-Santiago, M.D.^{a4}

^aDepartamento de Ciencias Químico Biológicas, Escuela de Ciencias, Universidad de las Américas Puebla (ExHacienda de Santa Catarina Mártir s/n, CP 72810, San Andrés Cholula, Puebla, México).

E-mail: ^{a1} lucilia.castro@udlap.mx, ^{a2*} monica.cerro@udlap.mx, ^{a3} maria.toledowl@udlap.mx, ^{a4} maria.saldivarso@udlap.mx

^bFacultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México (Paseo Colón intersección Paseo Tolloca, Colonia Residencial Colón, CP 50120, Toluca, Estado de México, México).

E-mail: lmgomez@uaemex.mx

*Autor para correspondencia

Recibido: 08/05/2020

Aceptado: 30/09/2020

Publicado: 31/01/2021

Citar como: Castro-Pastrana, L.I., Cerro-López, M., Toledo-Wall, M.L., Gómez-Oliván, L.M., Saldívar-Santiago, M.D. 2021. Analysis of pharmaceuticals in wastewater of three hospitals in the city of Puebla, Mexico. *Ingeniería del agua*, 25(1), 59-73. <https://doi.org/10.4995/la.2021.13660>

RESUMEN

Mediante sus efluentes, los hospitales contribuyen a la ocurrencia de microcontaminantes emergentes como los fármacos, en el agua. Este trabajo cuantificó la presencia de nueve fármacos en las aguas residuales de tres hospitales privados de México con 66, 92 y 120 camas, respectivamente. Las muestras se caracterizaron fisicoquímicamente y, empleando cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/MS), se reportaron las siguientes concentraciones máximas promedio: paracetamol (38740.11 ± 33832.15 ng/L), naproxeno (6321.42 ± 11074.86 ng/L), ketorolaco (1429.80 ± 237.94 ng/L), ibuprofeno (249.46 ± 143.68 ng/L), ranitidina (149.60 ± 303.70 ng/L), hidrocortisona (96.72 ± 57.21 ng/L), dexametasona (33.02 ± 41.23 ng/L), esomeprazol (22.85 ± 24.12 ng/L) y omeprazol (22.50 ± 23.97 ng/L). En aguas tratadas se detectó una reducción del 67 al 100% en los niveles de hidrocortisona, naproxeno, paracetamol y ranitidina. Los resultados obtenidos informan la presencia de fármacos que no habían sido reportados previamente en efluentes hospitalarios mexicanos y demuestran el impacto de las plantas de tratamiento, contribuyendo a la evidencia existente para impulsar acciones de regulación, innovación tecnológica y monitoreo.

Palabras clave | aguas residuales; contaminantes ambientales; contaminantes del agua; cromatografía líquida de alta presión; espectrometría de masas en tándem; preparaciones farmacéuticas.

ABSTRACT

Through their effluents, hospitals contribute to the occurrence of emerging micro-pollutants, such as pharmaceutical products, in the water. This work quantified the presence of nine pharmaceuticals in the wastewater of three private hospitals in Mexico with 66, 92 and 120 beds, respectively. The samples were characterized physicochemically and, using high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry (UPLC-MS / MS), the following average maximum concentrations were reported: acetaminophen (38740.11 ± 33832.15 ng/L), naproxen (6321.42 ± 11074.86 ng/L), ketorolac (1429.80 ± 237.94 ng/L), ibuprofen (249.46 ± 143.68 ng/L), ranitidine (149.60 ± 303.70 ng/L), hydrocortisone (96.72 ± 57.21 ng/L), dexamethasone (33.02 ± 41.23 ng/L), esomeprazole (22.85 ± 24.12 ng/L) and omeprazole (22.50 ± 23.97 ng/L). In treated water, a reduction from 67 to 100% in hydrocortisone, naproxen, paracetamol and ranitidine levels was detected. The results obtained inform the presence of pharmaceuticals that had not been previously reported in Mexican hospital effluents and demonstrate the impact of treatment plants, contributing to the existing evidence to promote regulatory actions, technological innovation and monitoring.

Key words | Chromatography, high pressure liquid; environmental pollutants; pharmaceutical preparations; tandem mass spectrometry; water pollutants; waste water.

INTRODUCCIÓN

Los microcontaminantes emergentes constituyen una larga y variada lista de compuestos de origen diverso entre los que se encuentran pesticidas, fármacos, productos de aseo personal y doméstico, fragancias, hormonas, plastificantes, nanopartículas, retardantes de fuego, entre otros (Sauvé y Desrosiers, 2014). Su presencia en fuentes de abastecimiento de agua, aguas subterráneas e incluso en agua potable los convierte en un tema de preocupación para la salud pública y ambiental.

En particular los fármacos son compuestos orgánicos diseñados para ser químicamente estables y, aunque sufren transformaciones biológicas y fisicoquímicas, su amplio consumo global, su incesante llegada al medio ambiente y su difícil degradación por tecnologías convencionales, los sitúa entre los contaminantes emergentes de mayor interés (Brausch et al., 2012; Feng et al., 2013).

La presencia de muchos fármacos y sus productos de transformación se ha evidenciado en varios compartimentos ambientales, siendo hasta ahora el más estudiado el acuífero. Estos residuos farmacéuticos provienen principalmente de las excretas humanas, de las industrias farmacéuticas, de los hospitales y los hogares, del desecho de medicamentos no utilizados y, del uso agrícola (Islas-Flores et al., 2017). En particular, en lo que respecta a los hospitales, dependiendo de su localización geográfica, tamaño, antigüedad, infraestructura, número y tipo de áreas y servicios que ofrecen, éstos consumen entre 200 y 1200 litros/día por cama (Gautam et al., 2007; Oliveira et al., 2017) y, se ha estimado que hasta un 80% del volumen de agua consumido corresponde a la generación de aguas residuales (Ramos-Alvariño, 2008). Los efluentes hospitalarios pueden contribuir entre un 0.2 a 65% a la descarga total que llega a las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) municipales (Oliveira et al., 2017).

Las aguas de desecho de los hospitales son mezclas complejas de sustancias químicas y biológicas altamente contaminantes donde se pueden encontrar fármacos en concentraciones de hasta varios microgramos/L (Jaén-Gil et al., 2019). Comúnmente se descargan en los sistemas de drenaje municipal sin tratamiento previo, o bien, son tratadas en PTAR convencionales que no están diseñadas para eliminar por completo estos contaminantes (Jaén-Gil et al., 2019; Olalla et al., 2018).

La presencia de fármacos en el medio ambiente acuático se comenzó a documentar desde hace medio siglo (Hignite y Azarnoff, 1977; Watts et al., 1983), sin embargo, hasta mediados de los años 90 la comunidad científica mostró un interés creciente en las investigaciones sobre el tema en gran parte gracias al avance en los métodos analíticos. Las metodologías para la detección y cuantificación de microcontaminantes en los diferentes ambientes acuosos continúan en pleno desarrollo. Debido a las bajas concentraciones de éstos, se ha extendido el uso de la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Dependiendo de la naturaleza de los fármacos, se ha utilizado la LC/MS/MS con inyección acuosa directa con filtración previa (Furlong et al., 2014) o con extracción en fase sólida de la muestra, seguida de LC/MS/MS (Elliot et al., 2018). Por ejemplo, la técnica analítica de LC/MS/MS ha sido la más empleada en los últimos veinte años para la detección de más de 10 diferentes analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en aguas dulces, salinas, subterráneas y en agua potable (Castro-Pastrana et al., 2020).

En México, los AINEs, junto con los antiinfecciosos y los antiulcerosos son los grupos terapéuticos más consumidos, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio (Castro-Pastrana et al., 2015). Fármacos como el paracetamol, la ranitidina, el ibuprofeno y el omeprazol se encuentran entre las sustancias activas más encontradas en las recolecciones de medicamentos caducos, residuos y envases que se analizan continuamente a nivel nacional (Aedo, 2014).

El ibuprofeno, el naproxeno y el paracetamol, entre muchos otros fármacos de diversos grupos terapéuticos se han detectado en aguas superficiales y subterráneas en varias regiones de la zona central de México (Siemens et al., 2008; Gibson et al., 2010; González-González et al., 2014; Rivera-Jaimes et al., 2018). En general, se han detectado beta-bloqueadores (10-3100 ng/L), hipolipemiantes (1-3445 ng/L), antibióticos (10-4010 ng/L), hormonales (18-10380 ng/L), fármacos del sistema nervioso central (52-476 ng/L), antidiabéticos (1310-2030 ng/L) y antiinflamatorios (0.4-14900 ng/L) empleando LC/MS/MS (San Juan-Reyes et al., 2019). Específicamente en efluentes de hospitales mexicanos y también mediante la técnica analítica de LC/MS/MS se ha cuantificado la presencia de fármacos como el naproxeno (123.5 ng/L) (Neri-Cruz et al., 2015); penicilina G (3770 ng/L) y metoprolol (2020 ng/L) (Pérez-Álvarez et al., 2018); y, paracetamol (2840 ng/L) (Luja-Mondragón et al., 2019); entre otros. Las investigaciones se han enfocado en las estadísticas nacionales de consumo de medicamentos o en los fármacos más prescritos en las instituciones de salud de donde se analizan sus aguas residuales. Es por ello que la presencia de AINEs ha sido la más estudiada.

Por ejemplo, Olvera-Néstor et al. (2016) analizaron las aguas residuales no tratadas de una unidad de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) localizada en la ciudad de Toluca, Estado de México y, reportaron la presencia de paracetamol (0.39 ng/L), ibuprofeno (71.7 ng/L), naproxeno (123 ng/L) y diclofenaco (6.46 ng/L). En las aguas residuales de otro hospital del IMSS de la misma ciudad, que tampoco contaba con PTAR, se determinaron 11 fármacos, entre ellos ibuprofeno (620 ng/L), naproxeno (1790 ng/L), diclofenaco (590 ng/L) y, paracetamol (2660 ng/L) (Pérez-Álvarez et al., 2018). Un tercer estudio con muestras de agua no tratada de un hospital del Estado de México encontró concentraciones de paracetamol ($2.71 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$), ibuprofeno ($0.74 \pm 0.05 \mu\text{g/L}$) y naproxeno ($1.85 \pm 0.32 \mu\text{g/L}$), junto con antibióticos beta-lactámicos (530-4120 ng/L), 17-beta-estradiol (90 ng/L), antidiabéticos (1240-1840 ng/L) y beta-bloqueadores (240-2150 ng/L) (Gómez-Oliván et al., 2019).

Luja-Mondragón et al. (2019) muestrearon el agua residual de otro hospital público también del Estado de México y, por medio de LC/MS/MS, cuantificaron ibuprofeno (720 ng/L), naproxeno (1830 ng/L) y paracetamol (2840 ng/L), al igual que penicilinas, metformina y glibenclamida, entre otros microcontaminantes como mercurio y plomo los cuales presentaron niveles por encima de los límites establecidos en la normatividad mexicana vigente. Cabe señalar que el hospital de este estudio no contaba con planta de tratamiento de aguas residuales y como única medida empleó la cloración, pues es un método fácil y económico. Adicionalmente, el efluente de otro hospital de la ciudad de Toluca que sí tenía PTAR fue analizado para determinar ketorolaco. Este fármaco se detectó en concentraciones entre 137.6 y 266.7 ng/L (Ortega-Soto et al., 2017).

Sin embargo, hasta ahora son pocos los estudios publicados y los grupos de fármacos investigados en aguas residuales de hospitales mexicanos.

Por otra parte, la gran mayoría de los estudios anteriormente mencionados reportaron apego de su metodología de muestreo y caracterización fisicoquímica a las normas mexicanas NMX-AA-003-1980 (Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, 1980), NOM-001-SEMARNAT-1996 (PROFEPA, 1997) y NOM-002-SEMARNAT-1996 (PROFEPA, 1998). Estas normas son antiguas y aunque están en proceso los proyectos para su actualización, a la fecha siguen vigentes. Al momento no existe ninguna normatividad mexicana que se ocupe específicamente de la ocurrencia de fármacos en cuerpos de agua. Adicionalmente se cuenta con la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002 (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2003) que regula la protección ambiental y el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos por parte de los hospitales, tanto públicos como privados, sin embargo, ésta no es clara sobre el requisito de que estos establecimientos cuenten o no con una PTAR en óptimo funcionamiento.

Ante este escenario es necesario generar más evidencia sobre las concentraciones y tipos de fármacos presentes en las aguas residuales de los hospitales mexicanos y sobre el impacto de las PTAR hospitalarias en la reducción de sus concentraciones, para promover acciones que permitan minimizar su impacto ambiental y para contribuir al conocimiento global sobre la problemática. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue analizar la presencia en aguas residuales, de los nueve fármacos más consumidos por tres de los hospitales privados más importantes de la ciudad de Puebla, México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestreo

Las muestras de aguas residuales se tomaron conforme a la Norma Mexicana NMX-AA-003-1980 (Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, 1980) en tres hospitales privados de la ciudad de Puebla, México durante el periodo del 11 de marzo al 3 de abril del año 2019. Se eligió la modalidad de muestreo puntual debido a limitaciones en el presupuesto para la investigación.

Los hospitales fueron denominados H1, H2 y H3 y reportaron 92, 120 y 66 camas censables, respectivamente. Para los tres hospitales se tomaron las muestras durante una semana de lunes a viernes en el horario de mayor actividad (8-14 h). De los hospitales H1 y H2 se tomaron las muestras del influente y del efluente puesto que sí contaron con una PTAR en funcionamiento. Para el hospital H3 sólo se tomaron muestras del efluente porque no contó con PTAR.

Los hospitales H1 y H2 proporcionaron un diagrama de flujo general con la secuencia de procesos de su PTAR. Brevemente, el drenaje hospitalario proveniente de diferentes áreas y edificios (del cual se tomaron las muestras etiquetadas como 'influente'),

es conducido a la unidad de pretratamiento donde se separan sólidos, grandes objetos y materiales que no pueden ser tratados biológicamente. Esta unidad airea, homogeneiza y regula las variaciones de flujo en el suministro de agua contaminada que ingresa a la planta. Luego el agua ingresa al reactor donde comienza el tratamiento biológico. El líquido resultante pasa al clarificador secundario donde la mayoría de las partículas que están en suspensión sedimentan o son removidas y se decanta el lodo activo. Una parte del lodo activado se devuelve al biorreactor para mantener el equilibrio entre bacterias y partículas contaminantes. La otra parte del lodo se lleva a un digestor para su total estabilización y seguridad y, pasados varios días, el lodo estabilizado se deshidrata en lechos de secado y se realiza su disposición final. Por su parte, el sobrenadante que sale de la cámara de clarificación pasa a la unidad de desinfección de agua, la cual consiste en un clorador de tabletas de hipoclorito de calcio que se disuelven lentamente, eliminando patógenos para la salud humana y reduciendo la demanda biológica de oxígeno a niveles dentro de la normativa ecológica nacional. Luego, un tanque de agua tratada envía el agua desinfectada a un sistema de medición tipo Parshall para su descarga al sistema de alcantarillado municipal. Fue en este punto que se tomaron las muestras etiquetadas como 'efluente' para el presente trabajo. No fue posible conocer con más detalle las condiciones operativas específicas del tratamiento biológico ni del proceso de cloración.

Caracterización fisicoquímica

Las muestras fueron caracterizadas fisicoquímicamente durante el periodo de marzo y abril del 2019 conforme a la norma oficial NOM-002-SEMARNAT-1996 (PROFEPA, 1998), que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal; así como conforme a las normas mexicanas NMX-AA-093-SCFI-2000 (Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, 2000), NMX-AA-028-SCFI-2001 (Secretaría de Economía, 2001), NMX-AA-030/1-SCFI-2012 (Secretaría de Economía, 2013), NMX-AA-007-SCFI-2013 (Secretaría de Economía, 2014) y, NMX-AA-008-SCFI-2016 (Secretaría de Economía, 2016) (ver Tabla 1).

Tabla 1 | Métodos y valores de referencia empleados en la caracterización fisicoquímica de las muestras de agua residual de hospitales (LMP: límite máximo permisible de acuerdo a la norma; I±: incertidumbre de la medición; LC/CM: límite de cuantificación del método / cantidad mínima cuantificable).

Parámetro	Metodología conforme a Normas Mexicanas	Unidad	LMP	I±	LC/CM
Demanda bioquímica de oxígeno	NMX-AA-028-SCFI-2001	mg/L	150	1.46	5.67
Demanda química de oxígeno	NMX-AA-030/1-SCFI-2012	mg/L	200.00	---	19.68
Conductividad Electrolítica	NMX-AA-093-SCFI-2000	μS/cm	N.A.	---	---
pH	NMX-AA-008-SCFI-2016	upH	5.5-10	0.01	---
Temperatura	NMX-AA-007-SCFI-2013	°C	40	---	---
Oxígeno disuelto	Medición directa	mg/L	N.A.	---	---

Identificación de fármacos

A cada hospital se le solicitó una lista de los medicamentos de mayor consumo anual. Con base en la información que proporcionaron, se elaboró una lista consenso de los fármacos más utilizados entre las tres instituciones y de ahí se seleccionaron los principios activos analizados en el presente estudio. Por razones presupuestales solamente se pudo analizar la presencia de los 9 fármacos que encabezaron la lista consenso; incluyendo, tres analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, ketorolaco y naproxeno), un analgésico antipirético (paracetamol), tres antiácidos (esomeprazol, omeprazol y ranitidina) y, dos glucocorticoides (dexametasona e hidrocortisona).

El método para la detección y cuantificación de fármacos se desarrolló *de novo* para el análisis de las muestras de aguas residuales del presente trabajo. Se usó como referencia el Método 535 de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), aprobado para la determinación de cloroacetanilida y otros productos de degradación del herbicida acetamida en agua

potable por extracción en fase sólida y cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). En el presente trabajo se eligió la extracción en fase sólida seguida por LC/MS reportada en dicho método (Shoemaker y Basset, 2005).

La metodología usada para la cuantificación de los medicamentos se llevó a cabo en dos fases, el procesamiento de las muestras y la cromatografía. El primero se realizó a las muestras de aguas residuales y a las matrices fortificadas. Se prefiltraron las muestras con un sistema de dos filtros diferentes, el primero siendo una membrana con un poro de 8 μm y el segundo un poro de 2.5 μm . Posteriormente, se prepararon las muestras y se acondicionaron los cartuchos de extracción en fase sólida (EFS), utilizando Strata-XL Phenomenex Polymeric Reversed Phase 500 mg, adicionando 10 mL de metanol que eluye a un flujo de 5 mL/min, siguiendo con 10 mL de agua al mismo flujo. Para la extracción de la muestra se aplicó vacío para que la muestra pasara al cartucho a 5 mL/min, al terminar se eluyeron los analitos de interés con 6 mL de metanol, evaporando el solvente con nitrógeno (evaporador N-EVAP 112 EL/270) a 40 °C con flujo de 10 mL/min hasta sequedad. Se reconstituyeron con una solución de 1 mL de metanol y agua (50:50), filtrando nuevamente con filtro de jeringa de 0.2 μm .

La identificación y cuantificación de los fármacos en las muestras de aguas residuales de los hospitales se realizó por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). Se empleó el sistema ACQUITY UPLC (*Ultra Performance LC*) de Waters (Milford, MA, EE.UU.). El análisis cromatográfico se basó en las siguientes condiciones: columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1 \times 100 mm, 1.7 μm); fases móviles [A] 0.1% (v/v) ácido fórmico en agua y [B] 0.1% (v/v) ácido fórmico en metanol; temperatura de la columna, 40 °C; volumen de muestra inyectado, 10 μL ; y, un flujo de 0.3 mL/min. El tiempo total de ejecución fue de 10 min con 90% de [A] a los 0.1 min, 10% de [A] a los 7 min y 90% de [A] a los 10 min.

El sistema estuvo acoplado a un espectrómetro de masa/masa, el Quattro Premier XE triple quadrupole spectrometry de Waters (Milford, MA, EE.UU) equipado con una fuente de ionización electrospray (ESI) (ver condiciones en Tabla 2). La recopilación y análisis de datos se realizó con el software MassLynx.

La optimización del espectrómetro de masas se realizó mediante infusión directa de una solución estándar de 200 mg/L de los nueve estándares de fármacos para la selección del modo de ionización y de los iones precursores y producto. Todos los estándares fueron de Sigma-Aldrich. Las concentraciones de los diferentes analitos se expresaron en ng/L.

Tabla 2 | Condiciones del método de espectrometría de masas utilizadas en la cuantificación de fármacos.

Compuesto	Padre (m/z)	Hijo (m/z)	Dwell (s)	Cono (V)	Colisión (V)
Modo de ionización ESI positivo					
Dexametasona	363.2	147.07	0.070	20	13
Hidrocortisona	363.2	121.0	0.070	31	25
Ketorolaco	256.15	105.5	0.070	30	18
Paracetamol	151.9	110.00	0.070	25	15
Esomeprazol	346.1	151.1	0.070	20	20
Omeoprazol	346.1	198.0	0.070	20	12
Ranitidina	315.2	176.00	0.070	25	16
Modo de ionización ESI negativo					
Ibuprofeno	205.10	161.10	0.070	15	8
Naproxeno	229.20	170.0	0.070	15	15

Los límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ) se calcularon según Brubaker (1999) empleando las Ecuaciones (1) y (2):

$$\text{LOD} = t_{0.99} \times S \quad (1)$$

$$\text{LOQ} = 3 \times \text{LOD} \quad (2)$$

donde, $t_{0.99}$ es el estadístico de una cola en el nivel de confianza del 99% para n repeticiones y, S corresponde a la desviación estándar de los resultados de recuperación de n muestras fortificadas en el LOQ estimado.

Para cada fármaco, la Tabla 3 muestra los LOD y LOQ. Se trabajó con un límite de cuantificación práctico de 10 ng/L.

Tabla 3 | Límites de detección y de cuantificación obtenidos para los 9 fármacos con el método analítico desarrollado y validado.

Fármaco	Límite de detección (LOD) ng/L	Límite de cuantificación (LOQ) ng/L
Dexametasona	3.25	9.76
Hidrocortisona	2.36	7.07
Ibuprofeno	2.97	8.90
Ketorolaco	2.67	8.00
Naproxeno	2.81	8.44
Paracetamol	3.23	9.69
Esomeprazol	3.07	9.22
Omeprazol	3.31	9.93
Ranitidina	2.09	6.28

RESULTADOS

Caracterización fisicoquímica

En la Tabla 4 se muestran los resultados de los análisis fisicoquímicos de influentes y efluentes de tres hospitales privados de la ciudad de Puebla, donde se reportan la demanda bioquímica y química de oxígeno, la conductividad electrolítica, pH, temperatura y la cantidad de oxígeno disuelto.

Tabla 4 | Análisis fisicoquímico de influentes y efluentes de los tres hospitales del estudio (en negritas se muestran los resultados fuera de referencia; °< = menor a la cantidad mínima cuantificable).

Parámetro	Unidades	Hospital H1		Hospital H2		Hospital H3
		Influente	Efluente	Influente	Efluente	Efluente
Demanda bioquímica de oxígeno	mg/L	170.00	71.60	442.86	°<5.67	208.5
Demanda química de oxígeno	mg/L	342.72	146.88	892.80	°<19.68	422.40
Conductividad Electrolítica	μS/cm	1765.6	1680.8	2099.2	1141.2	2233.6
pH	upH	7.9	7.4	8.0	6.3	7.9
Temperatura	°C	22	21	24	22	22
Oxígeno disuelto	mg/L	6.85	6.70	6.50	6.50	6.97

Identificación de fármacos

En la Tabla 5, se reportan las concentraciones máximas, mínimas y promedio de los nueve fármacos antes mencionados, detectados tanto en influentes como en efluentes de los hospitales privados del estudio. En cada caso, el número de muestras fue de cinco. El hospital H3 no contaba con PTAR, por lo que sólo se encuentran reportados los valores de sus muestras de efluente. Los cromatogramas de la identificación y cuantificación de cada fármaco para cada muestra de cada hospital, se encuentran disponibles como material complementario anexo a este artículo.

Tabla 5 | Concentraciones de fármacos determinadas en influentes y efluentes de los hospitales. Todas las concentraciones están expresadas en ng/L. LC/CM: límite de cuantificación del método / cantidad mínima cuantificable (10 ng/L); Conc máx: concentración máxima determinada; Conc mín: concentración mínima determinada; Conc promedio: concentración promedio calculada; SD: desviación estándar.

Fármaco	Hospital H1						Hospital H2						Hospital H3		
	Influente			Efluente			Influente			Efluente			Efluente		
	Conc máx ng/L	Conc mín ng/L	Conc Prom (±SD) ng/L	Conc máx ng/L	Conc mín ng/L	Conc Prom (±SD) ng/L	Conc máx ng/L	Conc mín ng/L	Conc Prom (±SD) ng/L	Conc máx ng/L	Conc mín ng/L	Conc Prom (±SD) ng/L	Conc máx ng/L	Conc mín ng/L	Conc Prom (±SD) ng/L
Antiinflamatorios esteroideos															
Dexametasona	20.80	0.00	13.72 (±8.69)	43.20	12.20	23.36 (±13.90)	98.39	0.00	33.02 (±41.23)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Hidrocortisona	78.20	0.00	56.24 (±32.96)	0.00	0.00	0.00	138.40	0.00	65.88 (±51.81)	14.40	0.00	2.88 (±6.44)	157.80	24.60	96.72 (±57.21)
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)															
Ibuprofeno	30.20	0.00	11.24 (±13.55)	39.80	17.00	31.84 (±8.95)	455.60	106.77	249.46 (±143.68)	3.80	1.40	2.24 (±1.53)	92.4	0.80	37.08 (±43.97)
Ketorolaco	752.20	342.20	580.04 (±178.52)	1671.20	1112.20	1429.80 (±237.94)	3252.5	61.93	976.42 (±1336.61)	414.00	2.20	226.64 (±204.95)	764	1.20	158.64 (±338.46)
Naproxeno	1450.80	201.80	768.76 (±469.34)	198.40	19.2	100.16 (±73.38)	25842.4	313.50	6321.42 (±11074.86)	0.00	0.00	0.00	11871.60	144.00	3249.60 (±4896.95)
Otros analgésicos y antipiréticos															
Paracetamol	31423.6	7371.8	14576.20 (±9768.43)	82.60	0.00	16.52 (±36.94)	78056.45	8919.7	38740.11 (±33832.15)	86	0	41.60 (±32.13)	110793.4	3400.8	34902.56 (±45671.14)
Antiácidos inhibidores de la bomba de protones															
Esomeprazol	2.60	0.00	1.56 (±1.00)	6.8	3.8	4.76 (±1.17)	57.74	0	22.85 (±24.12)	12.6	2.2	6.24 (±3.87)	2.2	0	1.00 (±0.98)
Omeprazol	0.8	0	0.16 (±0.36)	6.6	2.4	4.04 (±1.62)	57.09	0	22.50 (±23.97)	12.6	2.2	6.24 (±3.86)	3.6	0.6	1.72 (±1.14)
Antiácidos antagonistas del receptor H2															
Ranitidina	35	9.8	20.28 (±9.14)	19.2	0	6.64 (±7.34)	26	9.5	13.47 (±7.82)	3.6	0	2.08 (±1.90)	692.4	3.8	149.60 (±303.70)

DISCUSIÓN

En una revisión bibliográfica de investigaciones realizadas en el periodo 2009-2013 en diversas partes del mundo, Souza y Féris (2016) reportaron que las aguas residuales municipales y las de hospitales son las que contienen mayores concentraciones de fármacos, entre ellos, analgésicos y antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, beta-bloqueadores, hipolipemiantes, medios de contraste, citostáticos, hormonas y anticonceptivos orales, antidepresivos y ansiolíticos (Souza y Féris, 2016).

En la revisión de Majumder et al. (2019) los autores resaltaron al diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, paracetamol, ciprofloxacino, sulfametoxazol/trimetoprim, eritromicina, azitromicina, norfloxacino, levofloxacino, ofloxacino, atenolol, metoprolol, propanolol, carbamazepina y cafeína como los fármacos de mayor ocurrencia en efluentes hospitalarios de todo el mundo.

Adicionalmente, López-Pacheco et al. (2019) realizaron una revisión bibliográfica de la literatura de todo el mundo disponible en la base de datos de Scopus en el periodo 2017-2018, y a partir de ella informaron sobre la presencia de productos farmacéuticos en concentraciones máximas de hasta 1 673 000 ng/L en efluentes de PTAR. Dicha revisión incluyó estudios que en conjunto reportaron la presencia de más de 100 fármacos diferentes resaltando una mayor cantidad de estudios que reportaron la presencia de carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ofloxacino, paracetamol, ranitidina y sulfametoxazol/trimetoprim en diversos cuerpos de agua (López-Pacheco et al., 2019).

Esta cantidad y tipo de fármacos analizados en efluentes hospitalarios de distintas partes del mundo apunta a la poca evidencia que aún se tiene sobre el destino ambiental de los cientos de medicamentos que hoy en día conforman el arsenal terapéutico que se usa en los hospitales.

Este tipo de investigaciones resultan costosas en gran parte por el desarrollo de los métodos analíticos y por el posterior análisis de las diferentes muestras. Ciertamente, las limitaciones presupuestales delimitaron el alcance del presente estudio al análisis de muestras puntuales para identificar presencia y concentración de sólo nueve de los fármacos más consumidos en tres hospitales privados. Aun así, los resultados arrojaron información útil sobre la presencia de fármacos que no habían sido reportados previamente en efluentes hospitalarios mexicanos así como sobre el impacto de las PTAR en la reducción de las concentraciones de la mayoría de las sustancias activas investigadas.

Con respecto a otros estudios mexicanos realizados en hospitales de tamaño similar, los fármacos paracetamol y naproxeno son las sustancias que en este trabajo sobrepasaron, en mayor medida, las concentraciones previamente reportadas. En aguas residuales no tratadas, la concentración de paracetamol se encontró de 13.6 hasta casi 100 veces más alta en comparación con publicaciones previas (Olvera-Néstor et al., 2016; Pérez-Álvarez et al., 2018; Gómez-Oliván et al., 2019; Luja-Mondragón et al., 2019). Naproxeno se cuantificó en niveles de 3.5 hasta 50 veces superiores que en las aguas de investigaciones anteriormente publicadas (Neri-Cruz et al., 2015; Olvera-Néstor et al., 2016; Pérez-Álvarez et al., 2018; Gómez-Oliván et al., 2019; Luja-Mondragón et al., 2019).

Para comparar los niveles de ketorolaco sólo se encontró un artículo publicado que analizó aguas tratadas porque el hospital sí contó con PTAR (Ortega-Soto et al., 2017). Al respecto, las aguas tratadas del hospital H1 de este trabajo arrojaron 6 veces más concentraciones de ketorolaco mientras que las del hospital H2 presentaron concentraciones promedio muy similares a las de dicho estudio. Por el contrario, los niveles encontrados de ibuprofeno en el presente trabajo son muy similares a los reportados por Olvera-Néstor et al. (2016) pero respecto a lo informado por otros estudios son de 3 a casi 300 veces menores (Pérez-Álvarez et al., 2018; Gómez-Oliván et al., 2019; Luja-Mondragón et al., 2019). Adicionalmente, no se encontraron reportes previos en la literatura sobre la presencia de dexametasona, hidrocortisona, esomeprazol, omeprazol o ranitidina en efluentes de hospitales mexicanos.

Los fármacos analizados en este estudio también han sido reportados en efluentes hospitalarios de otros países. Dos estudios suizos reportaron niveles de dexametasona de 147 ng/L (Kovalova et al., 2012) y, de hasta 2000 ng/L (Macikova et al., 2014), ambos en agua no tratada. Estas cifras son muy superiores a lo encontrado en los hospitales de este trabajo pero puede deberse a una mayor prescripción de dicho fármaco por el tipo de pacientes y padecimientos que se atienden.

Santos et al. (2013) analizaron 78 fármacos en los efluentes de 4 hospitales de Portugal con 96, 110, 350 y 1456 camas respectivamente y, en el influente y efluente de la PTAR en la que convergen sus aguas residuales. En los efluentes de los hospitales de 96 y 110 camas, tamaños similares a los de los hospitales participantes en esta investigación, se detectaron concentraciones promedio de ibuprofeno (7728 y 7090), naproxeno (504 y 674), paracetamol (9211 y 18235), ranitidina (477 y 115) y dexametasona (66.9 y <LOD), respectivamente, todos en el orden de los ng/L. En este caso las bajas concentraciones de dexametasona coinciden con lo encontrado en los hospitales mexicanos, pero en cuanto a ibuprofeno y ranitidina los hospitales portugueses reportan mayores concentraciones y, por el contrario, los niveles de naproxeno y paracetamol encontrados en este estudio son superiores.

Nagarnaik et al. (2012) monitorearon 16 fármacos en las aguas residuales no tratadas de un hospital público de 375 camas de Texas donde encontraron ibuprofeno, ranitidina e hidrocortisona en concentraciones promedio de 30800, 945 y 250 ng/L, respectivamente. Estos resultados también superan las concentraciones cuantificadas en los hospitales del presente trabajo posiblemente por el mayor tamaño del hospital norteamericano.

De los diferentes efluentes hospitalarios estudiados por Oliveira et al. (2015) en el condado de Suffolk en Nueva York (EE.UU.) para monitorear la presencia de 185 compuestos, es de interés mencionar los fármacos analizados en dos hospitales medianos con promedio de 250 camas, relativamente comparables con los del presente estudio. Se encontraron concentraciones promedio en el orden de los ng/L de paracetamol (374900 y 143130), ketorolaco (1150 y 140), ibuprofeno (30810 y 32840), naproxeno (19660 y 18730), hidrocortisona (no detectable y 4300) y ranitidina (2080 y 2630), respectivamente en los dos hospitales (Oliveira et al., 2015). Sólo para el caso del ketorolaco las concentraciones son comparables con las de los hospitales mexicanos pero para los demás fármacos las cifras de los hospitales neoyorkinos son mucho mayores.

Dexametasona e ibuprofeno han sido listados como contaminantes de potencial importancia para México debido a sus altos volúmenes de uso, a sus mecanismos de toxicidad y a su relevancia para la salud pública (Muñoz, 2012). Sin embargo, los efluentes de los hospitales del presente estudio arrojaron concentraciones menores de estos fármacos, en comparación con los niveles reportados por los estudios antes referidos en hospitales de tamaño similar. Lo mismo se observó para la hidrocortisona y la ranitidina. Por el contrario, ketorolaco, naproxeno y paracetamol se encontraron en concentraciones mayores.

En cuanto a omeprazol y esomeprazol, fue difícil encontrar datos sobre sus niveles en efluentes hospitalarios tanto en la literatura nacional como en la internacional. En México son fármacos ampliamente utilizados en los hospitales, sobre todo el omeprazol (Flores-Pérez et al., 2008; Sánchez-González et al., 2013; Sánchez-Cuén et al., 2013), pero no hay estudios publicados sobre su presencia en aguas residuales de ningún tipo, por lo que debería monitorearse más su presencia así como sus potenciales efectos ecotóxicos.

Un estudio reciente de las aguas residuales del hospital universitario de Yaounde, Camerún no logró detectar al omeprazol como compuesto inalterado a pesar de ser uno de los fármacos más consumidos en esa institución, pero detectó al metabolito hidroxio-omeprazol en concentraciones de 5000 ng/L, aunque sólo se trató de una estimación pues los investigadores no contaban con los estándares (Mayoudom et al., 2018). En efecto, la baja detección del omeprazol y del esomeprazol podría deberse a que entran al ambiente principalmente en forma de metabolitos inactivos excretados en orina y heces y, a que se degradan fácilmente en presencia de medios ácidos y de luz solar (Boix et al., 2014, 2016; Buckingham, 2020). Lo anterior apunta a la necesidad de cuantificar a los metabolitos mayoritarios de estos fármacos en los acuíferos, aunque por lo general la principal limitante es la disponibilidad de estándares de los metabolitos. Aún en casos como éstos donde los fármacos sufren metabolismo extensivo, la detección de los principios activos en su forma inalterada permite monitorear posibles malas prácticas en el desecho de medicamentos y de sus residuos en los hospitales. Por lo anterior, este estudio es el primero en reportar concentraciones de omeprazol y esomeprazol en efluentes hospitalarios de México.

Para los fármacos hidrocortisona, naproxeno, paracetamol y ranitidina, la relevancia de contar con una PTAR en el hospital fue evidente al comparar las concentraciones en los influentes versus los efluentes de los hospitales H1 y H2 y, con respecto a los niveles cuantificados para los efluentes del hospital H3 que carece de PTAR.

En el caso del hospital H1 llamó la atención que el ibuprofeno, el ketorolaco, el esomeprazol y el omeprazol se detectaron en mayor concentración en el efluente de la PTAR que en el influente. Esto podría deberse a un fenómeno de concentración como consecuencia de los procesos de tratamiento pero también podría ser un efecto de la metodología empleada de muestreo puntual como factor limitante de la representatividad del vertido de las aguas residuales.

Aun así, incluso en estudios basados en muestreo compuesto también se ha reportado, para algunos fármacos, que la concentración de éstos es mayor en el efluente que en el influente (Jelic et al., 2010). Lo anterior podría deberse a la acumulación de los contaminantes orgánicos debida a la baja degradación de estos compuestos y a sus propiedades fisicoquímicas que determinan sus diferencias de sorción y distribución en las diferentes fases e incluso a la reconstitución del fármaco durante el tratamiento (Alder et al., 1997; Das et al., 2017; Jelic et al., 2010); aunque no se descarta un error asociado al tipo de muestreo.

Las PTAR de los hospitales H1 y H2 operan de manera convencional utilizando un reactor biológico con posterior desinfección del agua en un tanque de cloración. Post-tratamiento, las concentraciones de hidrocortisona y paracetamol prácticamente desaparecieron, naproxeno se redujo entre un 87 a 100% y ranitidina entre un 67 a 85%. En la Tabla 4 se observa que los parámetros fisicoquímicos del efluente de las PTAR de ambos hospitales cumplieron los valores estipulados por la regulación mexicana y, en la Tabla 5, que todos los fármacos analizados disminuyeron su concentración en el efluente del hospital H2.

Aunque no fue parte de los objetivos del presente trabajo, se considera de interés mencionar que con el efluente de la PTAR del hospital H2 se condujeron de manera independiente estudios de ecotoxicidad en embriones del pez cebra (*Danio rerio*) y, los resultados ya fueron publicados en otro artículo (Tenorio-Chávez et al., 2020). El efluente, que había sido pretratado para eliminar el NaClO presente, causó malformaciones del saco vitelino así como edema pericárdico, entre otras alteraciones, en concentraciones efectivas 50 del 2.5%. Esto sugiere que, aun cuando las PTAR hospitalarias descarguen efluentes que cumplen la normatividad mexicana en términos fisicoquímicos (ver Tabla 4), sus procesos podrían no ser aptos para eliminar ciertos microcontaminantes o incluso podrían generar productos secundarios causantes de ecotoxicidad.

Por ejemplo, el paracetamol se transforma significativamente durante la cloración de las aguas residuales. Bedner y MacCrehan (2006) reportaron que con una dosis de hipoclorito de 57 $\mu\text{mol/L}$ (4 ppm como Cl_2), el 88% del paracetamol (10 $\mu\text{mol/L}$ inicial) se transformó en 1 h al menos a 11 productos, entre ellos 1,4-benzoquinona y N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), dos tóxicos ampliamente estudiados, así como cloro-4-acetamidofenol y dicloro-4-acetamidofenol. Más aún, el paracetamol podría representar un gran riesgo para la salud humana debido a su potencial actividad como disruptor endocrino (Konkel, 2018).

Por lo tanto es importante resaltar que la cloración, muy efectiva como medida de desinfección, también es un factor que generalmente produce compuestos orgánicos clorados de mayor toxicidad a partir de los contaminantes orgánicos presentes en el agua, de ahí que los fármacos tampoco estén exentos de sufrir estas transformaciones (Wu et al., 2019). En futuras investigaciones será importante detectar también metabolitos de los fármacos y subproductos de la desinfección con cloro. Lo anterior también hace evidente el por qué se ha recomendado enfáticamente el uso de tratamientos alternativos de aguas residuales *in situ* antes de la descarga al alcantarillado, de modo que se logre una disminución de hasta el 90% de la carga farmacéutica total (Jaén-Gil et al., 2019).

Finalmente, en este estudio paracetamol, naproxeno y ketorolaco fueron los fármacos encontrados en mayores concentraciones y para los que se apreció más relevante el contar con una PTAR en los hospitales para minimizar su llegada al medio ambiente a través de los efluentes.

En México no existe regulación en referencia a la presencia de contaminantes emergentes como los fármacos en efluentes hospitalarios. Es por ello que la determinación de fármacos en efluentes hospitalarios constituye evidencia valiosa para promover la optimización de los procesos de tratamiento de sus aguas residuales y el desarrollo de métodos eficientes y más específicos para la remoción y degradación de fármacos. Sin embargo, antes de dar el paso legislativo, se requiere reforzar las investigaciones en más zonas geográficas del país y, en particular, en más hospitales de diferente tamaño y nivel de atención. También es necesario desarrollar tecnologías innovadoras de tratamiento de aguas residuales y concientizar sobre el tema al personal de los hospitales para que implementen estrategias de vigilancia y contención de la generación de desechos farmacéuticos. En este sentido, es importante puntualizar que algunos hospitales mexicanos, como es el caso de los hospitales H1 y H2 de este estudio, ya invierten en la adquisición y mantenimiento de sus PTAR para no exacerbar la contaminación ambiental y cumplir con las regulaciones presentes. Sin embargo, no es el común denominador para todos los hospitales en México por lo que resultados como los aquí reportados, pueden ayudar a impulsar acciones técnicas, regulatorias y de monitoreo.

CONCLUSIONES

En este estudio se identificó la presencia en aguas residuales y se cuantificaron, nueve fármacos de los más consumidos en tres hospitales privados de México. Las máximas concentraciones promedio detectadas de paracetamol ($38\,740.11 \pm 33\,832.15$ ng/L), naproxeno ($6321.42 \pm 11\,074.86$ ng/L) y ketorolaco (1429.80 ± 237.94 ng/L) fueron superiores en comparación con las reportadas por otros estudios de efluentes hospitalarios de México y de otros países. En el caso de las concentraciones máximas promedio encontradas para ibuprofeno (249.46 ± 143.68 ng/L), ranitidina (149.60 ± 303.70 ng/L), hidrocortisona (96.72 ± 57.21 ng/L) y dexametasona (33.02 ± 41.23 ng/L), éstas fueron menores respecto a otros estudios nacionales e internacionales. Post-tratamiento, las concentraciones en los efluentes de hidrocortisona, naproxeno y paracetamol se redujeron entre un 87 a 100% y de ranitidina entre un 67 a 85%. En particular para paracetamol y naproxeno fue más evidente la importancia de contar con una PTAR en los hospitales para minimizar su llegada al medio ambiente a través de los efluentes. Además, en este trabajo se reportó por primera vez la presencia de esomeprazol (22.85 ± 24.12 ng/L) y omeprazol (22.50 ± 23.97 ng/L) en aguas residuales en México. Los resultados arrojaron información útil sobre la presencia de fármacos que no habían sido reportados previamente en efluentes hospitalarios mexicanos y demostraron el impacto de las PTAR en la reducción de las concentraciones de la mayoría de las sustancias activas investigadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México por el apoyo para la realización de esta investigación dentro del marco del Proyecto No. PN 2016 - 3620. Esta investigación también fue parcialmente apoyada por la Vicerrectoría Académica de la UDLAP (proyecto de investigación interno 2019).

REFERENCIAS

- Aedo, R. 2014. SINGREM, Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A.C. Casos de éxito, *XXIII Convención de la Industria Farmacéutica, CANIFARMA*, Junio 26, Puerto Vallarta, México.
- Alder, A.C., Siegrist, H., Fent, K., Egli, T., Molnar, E., Poiger, T., Schaffner, C., Giger, W. 1997. The Fate of Organic Pollutants in Wastewater and Sludge Treatment: Significant Processes and Impact of Compound Properties. *Chimia*, 51, 922-928.
- Bedner, M., MacCrehan, W.A. 2006. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environmental Science & Technology*, 40(2), 516-22, <https://doi.org/10.1021/es0509073>
- Boix, C., Ibáñez, M., Zamora, T., Sancho, J.V., Niessen, W.M., Hernández, F. 2014. Identification of new omeprazole metabolites in wastewaters and surface waters. *Science of the Total Environment*, 468-469, 706-14, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.095>
- Boix, C., Ibáñez, M., Bagnati, R., Zuccato, E., Sancho, J.V., Hernández, F., Castiglioni, S. 2016. High resolution mass spectrometry to investigate omeprazole and venlafaxine metabolites in wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 302, 332-340, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.059>
- Brausch, J.M., Connors, K.A., Brooks, B.W., Rand, G.M. 2012. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review of recent toxicological studies and considerations for toxicity testing. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 218, 1-99, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3137-4_1
- Brubaker, K.L. 1999. *Handbook of environmental analysis*, third edition. Roy-Keith Smith, Genium Publishing Corporation, Schenectady, New York, USA, <https://doi.org/10.1002/ep.670180205>
- Buckingham, R. (ed). 2020. *Martindale: The Complete Drug Reference* [online]. Pharmaceutical Press, London, UK, <http://www.medicinescomplete.com.udlap.idm.oclc.org/>
- Castro-Pastrana, L.I., Baños-Medina, M.I., López-Luna, M.A., Torres-García, B.L. 2015. Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(3), 16-40.
- Castro-Pastrana L.I., Palacios-Rosas E., Toledo-Wall M.L., Cerro-López M. 2020. Worldwide Occurrence, Detection, and Fate of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Water. En: *The Handbook of Environmental Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg, https://doi.org/10.1007/698_2020_542
- Das, S., Ray, N.M., Wan, J., Khan, A., Chakraborty, T., and Ray, M.B. 2017. Micropollutants in Wastewater: Fate and Removal Processes. En: Farooq, R., Ahmad, Z. 2017. *Physico-Chemical Wastewater Treatment and Resource Recovery*. IntechOpen, <https://doi.org/10.5772/65644>
- Elliott, S.M., Erickson, M.L., Krall, A.L., Adams, B.A. 2018. Concentrations of pharmaceuticals and other micropollutants in groundwater downgradient from large on-site wastewater discharges. *PLoS ONE*, 13(11), e0206004, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206004>
- Feng, L., Van Hullebusch, E. D., Rodrigo, M. A. Esposito, G., Oturan, M.A. 2013. Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes: A review. *Chemical Engineering Journal*, 228, 944-964, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.05.061>

- Flores-Pérez, C., Flores-Pérez, J., Juárez-Olguín, H., Barranco-Garduño, L. 2008. Frequency of drug consumption and lack of pediatric formulations. *Acta Pediátrica de México*, 29, 16-20.
- Furlong, E.T., Noriega, M.C., Kanagy, C.J., Kanagy, L.K., Coffey, L.J., Burkhardt, M.R. 2014. *Determination of human-use pharmaceuticals in filtered water by direct aqueous injection—high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry*. U.S. Geological Survey Techniques and Methods, book 5, chap. B10, <https://doi.org/10.3133/tm5B10>
- Gautam, A.K., Kumar, S., Sabumon, P.C. 2007. Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. *Journal of Environmental Management*, 83(3), 298-306, <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2006.03.009>
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J.C., Estrada, K.L., Chávez, A., Jiménez Cisneros, B. 2010. Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, 81(11), 1437-1445, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.006>
- Gómez-Oliván, L.M., Islas-Flores, H., San Juan-Reyes, N., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Elizalde-Velázquez, A. 2019. Chapter 6. Oxidative Stress Induced by Water from a Hospital Effluent of the City of Toluca, Mexico, on *Hyalella azteca*. (pp. 79-95). En: Gómez-Oliván, L.M. 2019. *Pollution of Water Bodies in Latin America. Impact of contaminants on species of ecological interest*. Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27296-8_6
- González-González, E.D., Gómez-Oliván, L.M., Galar-Martínez, M., Vieyra-Reyes, P., Islas-Flores, H., García-Medina, S., Jiménez-Vargas, J.M., Razo-Estrada, C., Pérez-Pastén, R. 2014. Metals and Nonsteroidal Anti-inflammatory Pharmaceuticals Drugs Present in Water from Madín Reservoir (Mexico) Induce Oxidative Stress in Gill, Blood, and Muscle of Common Carp (*Cyprinus carpio*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 67(2), 281-295, <https://doi.org/10.1007/s00244-014-0048-0>
- Hignite, C., Azarnoff, D.L. 1977. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sciences*, 20(2), 337-341, [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(77\)90329-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(77)90329-0)
- Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L.M., SanJuan-Reyes, N., Elizalde-Velázquez, A., Dublán-García, O., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Hernández-Navarro, M.D. 2017. Background to the Emergence of Ecopharmacovigilance. En: Gómez-Oliván L. (eds) *Ecopharmacovigilance. The Handbook of Environmental Chemistry*, 66, Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, https://doi.org/10.1007/698_2017_171
- Jaén-Gil, A., Castellet-Rovira, F., Llorca, M., Villagrasa, M., Sarrà, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D. 2019. Fungal treatment of metoprolol and its recalcitrant metabolite metoprolol acid in hospital wastewater: Biotransformation, sorption and ecotoxicological impact. *Water research*, 152, 171-180, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.12.054>
- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., Barcelo, D. 2010. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*, 45(3), 1165-1176, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.11.010>
- Konkel L. 2018. Reproductive Headache? Investigating Acetaminophen as a Potential Endocrine Disruptor. *Environmental health perspectives*, 126(3), 032001, <https://doi.org/10.1289/EHP2478>
- Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., McArdell, C. S. 2012. Hospital Wastewater Treatment by Membrane Bioreactor: Performance and Efficiency for Organic Micropollutant Elimination. *Environmental Science & Technology*, 46(3), 1536-1545, <https://doi.org/10.1021/es203495d>
- López-Pacheco, I.Y., Silva-Núñez, A., Salinas-Salazar, C., Arévalo-Gallegos, A., Lizarazo-Holguin, L.A., Barceló, D., Iqbal, H.M.N., Parra-Saldívar, R. 2019. Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects. *Science of The Total Environment*, 690, 1068-1088, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.052>
- Luja-Mondragón, M., Gómez-Oliván, L.M., SanJuan-Reyes, N., Islas-Flores, H., Orozco-Hernández, J.M., Heredia-García, G., Galar-Martínez, M., Dublán-García, O. 2019. Alterations to embryonic development and teratogenic effects induced by a hospital effluent on *Cyprinus carpio* oocytes. *Science of The Total Environment*, 660, 751-764, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.072>

- Macikova, P., Groh, K.J., Ammann, A.A., Schirmer, K., Suter, M.J.F. 2014. Endocrine disrupting compounds affecting corticosteroid signaling pathways in Czech and Swiss waters: potential impact on fish. *Environmental science & technology*, 48(21), 12902-12911, <https://doi.org/10.1021/es502711c>
- Majumder, A., Gupta, B., Gupta, A.K. 2019. Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: A status, toxicity and insights of remediation. *Environmental Research*, 176, 108542, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108542>
- Mayoudom, E.V.T., Nguidjoe, E., Mballa, R.N., Tankoua, O.F., Fokunang, C., Anyakora, C., Blackett, K.N. 2018. Identification and quantification of 19 pharmaceutical active compounds and metabolites in hospital wastewater in Cameroon using LC/QQQ and LC/Q-TOF. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(12), <https://doi.org/10.1007/s10661-018-7097-1>
- Muñoz, C.J.E. 2012. Contaminantes emergentes: aspectos químicos, microbiológicos y de salud. (pp. 19-27). En Moeller, G., Buelna, G. (eds.) 2012. *Contaminantes emergentes: su importancia, retos y perspectivas sobre la medición, el tratamiento y la reglamentación*. IMTA, Jiutepec, México.
- Nagarnaik, P.M., Batt, A.L., Boulanger, B. 2012. Healthcare Facility Effluents as Point Sources of Select Pharmaceuticals to Municipal Wastewater. *Water Environment Research*, 84(4), 339-345, <https://doi.org/10.1002/j.1554-7531.2012.tb00282.x>
- Neri-Cruz, N., Gómez-Oliván, L.M., Galar-Martínez, M., del Socorro Romero-Figueroa, M., Islas-Flores, H., García-Medina, S., Jiménez-Vargas, J.M., SanJuan-Reyes, N. 2015. Oxidative stress in *Cyprinus carpio* induced by hospital wastewater in Mexico. *Ecotoxicology*, 24, 181-193, <https://doi.org/10.1007/s10646-014-1371-y>
- Olalla, A., Negreira, N., López de Alda, M., Barceló, D., Valcárcel, Y. 2018. A case study to identify priority cytostatic contaminants in hospital effluents. *Chemosphere*, 190, 417-430, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.09.129>
- Oliveira, T. S., Murphy, M., Mendola, N., Wong, V., Carlson, D., Waring, L. 2015. Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. *Science of The Total Environment*, 518-519, 459-478, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.104>
- Oliveira, T.S., Al Aukidy, M., Verlicchi, P. 2017. *Occurrence of Common Pollutants and Pharmaceuticals in Hospital Effluents*. Springer, Cham, Switzerland, 17-32, https://doi.org/10.1007/698_2017_9
- Olvera-Néstor, C.G., Morales-Avila, E., Gómez-Oliván, L.M., Galár-Martínez, M., García-Medina, S., Neri-Cruz, N. 2016. Biomarkers of Cytotoxic, Genotoxic and Apoptotic Effects in *Cyprinus carpio* Exposed to Complex Mixture of Contaminants from Hospital Effluents. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 96(3), 326-332, <https://doi.org/10.1007/s00128-015-1721-3>
- Ortega Soto, H.H., Ramírez García, J.J., Gamboa Suárez, P., Dávila Estrada, A.M. 2017. Determination of Ketorolac in the Effluent from a Hospital Treating Plant and Kinetics Study of Its Photolytic Degradation. *International Journal of Photoenergy*, 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/6781310>
- Pérez-Alvarez, I., Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L.M., Barceló, D., López De Alda, M., Pérez Solsona, S., Sánchez-Aceves, L., SanJuan-Reyes, N., Galar-Martínez, M. 2018. Determination of metals and pharmaceutical compounds released in hospital wastewater from Toluca, Mexico, and evaluation of their toxic impact. *Environmental Pollution*, 240, 330-341, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.116>
- PROFEPA, Procuraduría Federal de Protección al Ambiente. 1997. *NOM-001-SEMARNAT-1996. Norma Oficial Mexicana que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas residuales en aguas y bienes nacionales*. Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, Distrito Federal, México, Enero 6, 1997, <http://www.conagua.gob.mx/CONAGUA07/Publicaciones/Publicaciones/SGAA-15-13.pdf>
- PROFEPA, Procuraduría Federal de Protección al Ambiente. 1998. *NOM-002-SEMARNAT-1996. Norma Oficial Mexicana que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal*. Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, Distrito Federal, México, Junio 3, 1998, <http://www.conagua.gob.mx/CONAGUA07/Publicaciones/Publicaciones/SGAA-15-13.pdf>
- Ramos-Alvariño, C. 2008. Aguas residuales generadas en hospitales. *Revista Ingeniería Hidráulica y Ambiental*, 29(2), 56-60.

- Rivera-Jaimes, J.A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R.M., Aceña, J., Barceló, D., López de Alda, M. 2018. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*, 613-614, 1263-1274, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.134>
- Sánchez-Cuén, J.A., Irineo-Cabrales, A.B., Bernal-Magaña, G., Peraza-Garay, F.J. 2013. Inadequate prescription of chronic consumption of proton pump inhibitors in a hospital in Mexico: Cross-sectional study. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(3), 131-137, <https://doi.org/10.4321/S1130-01082013000300003>
- Sánchez-González, E.G., Espinosa-Contreras, C., García-Domínguez, J.C., Hernández-Abad, V.J. 2013. Diseño e implementación de un programa de recolección y clasificación sistemática de medicamentos no útiles en un Hospital de tercer nivel. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44(2), 46-54.
- San Juan-Reyes, N., Gómez-Oliván, L.M., Islas-Flores, H., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Pérez-Pastén Borja, R. 2019. Toxicity produced by an industrial effluent from Mexico on the common carp (*Cyprinus carpio*). En: Gómez-Oliván, L.M. 2019. *Pollution of Water Bodies in Latin America. Impact of contaminants on species of ecological interest*. Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, 23-41, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27296-8_2
- Santos, L.H., Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barceló, D., Montenegro, M.C.B. 2013. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 461, 302-316, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.077>
- Sauvé, S., Desrosiers, M. 2014. A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal*, 8(15), 1-7, <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-15>
- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. 1980. *Norma Mexicana NMX-AA-003-1980. Aguas Residuales – Muestreo*. SINEC, México, D.F., Marzo 25, 1980, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166762/NMX-AA-003-1980.pdf>
- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. 2000. *NMX-AA-093-SCFI-2000 Análisis de agua-Determinación de la conductividad electrolítica.- Método de prueba*. SINEC, México, Diciembre 18, 2000, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166800/NMX-AA-093-SCFI-2000.pdf>
- Secretaría de Economía. 2001. *NMX-AA-028-SCFI-2001 Análisis de agua-Determinación de la demanda bioquímica de oxígeno en aguas naturales, residuales (DBO5) y residuales tratadas-Método de prueba*. SINEC, México, Abril 17, 2001, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166771/NMX-AA-028-SCFI-2001.pdf>
- Secretaría de Economía. 2013. *NMX-AA-030/1-SCFI-2012 Análisis de agua- Medición de la demanda química de oxígeno en aguas naturales, residuales y residuales tratadas.- Método de prueba. Parte 1 - Método de reflujo abierto*. SINEC, México, Mayo 21, 2013, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166774/NMX-AA-030-1-SCFI-2012.pdf>
- Secretaría de Economía. 2014. *NMX-AA-007-SCFI-2013 Análisis de agua – Medición de la temperatura en aguas naturales, residuales y residuales tratadas - Método de prueba*. SINEC, México, Enero 23, 2014, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166766/nmx-aa-007-scfi-2013.pdf>
- Secretaría de Economía. 2016. *NMX-AA-008-SCFI-2016 Análisis de agua - Medición de pH en aguas naturales, residuales y residuales tratadas - Método de prueba*. SINEC, México, Septiembre 9, 2016, <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166767/NMX-AA-008-SCFI-2016.pdf>
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. 2003. *Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSAI-2002, Protección ambiental, salud ambiental, residuos peligrosos biológico-infecciosos. Clasificación y especificaciones de Manejo*. Secretaría de Salud, Distrito Federal, México, Febrero 17, 2003, <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/087ecolssa.html>
- Shoemaker, J.A., Bassett, M. 2005. *Method 535: Measurement of chloroacetanilide and chloroacetamide herbicide degradates in drinking water by solid phase extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NERL&dirEntryId=103915&simpleSearch=1&searchAll=535

Siemens, J., Huschek, G., Siebe, C., Kaupenjohann, M. 2008. Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley. *Water Research*, 42(8-9), 2124-34, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.11.019>

Souza, F.S., Féris, L.A. 2016. *Hospital and Municipal Wastewater: Identification of Relevant Pharmaceutical Compounds*. *Water Environment Research*, 88(9), 871-877, <https://doi.org/10.2175/106143016x14609975747603>

Tenorio-Chávez, P., Cerro-López, M., Castro-Pastrana, L.I., Ramírez-Rodrigues, M.M., Orozco-Hernández, J.M., Gómez-Oliván, L.M. 2020. Effects of effluent from a hospital in Mexico on the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *Science of The Total Environment*, 727, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138716>

Watts, C.D., Crathorne, B., Fielding, M., Stell, C.P. 1983. *Analysis of Organic Micropollutants in Water*. Reidal Publishing Co, Dordrecht, Germany, 120-131. https://doi.org/10.1007/978-94-009-6345-0_13

Wu, B., Zhang, Y., Hong, H., Hu, M., Liu, H., Chen, X., Liang, Y. 2019. Hydrophobic organic compounds in drinking water reservoirs: Toxic effects of chlorination and protective effects of dietary antioxidants against disinfection by-products. *Water Research*, 166, 115041, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115041>